

# Sindrome associata ad Amartoma Ipotalamico

## Introduzione

L'amartoma ipotalamico (HH) è una rara malformazione dell'ipotalamo, presente fin dalla nascita. La sindrome da amartoma ipotalamico può essere difficile da diagnosticare e ancora più difficile da trattare. L'HH può causare molte tipologie di crisi epilettiche, nonché altri segni e sintomi. La tipologia di crisi caratteristica di questa condizione è la crisi gelastica – ovvero episodi di risate incontrollate, acontestuali, meccaniche, spesso senza componente di gioia. Nell'infanzia, le crisi gelastiche possono essere scambiate per reflusso o coliche. Poiché l'HH è raro, viene considerato tra le cause comuni di ritardi nello sviluppo; tuttavia, neonati e bambini piccoli con HH possono presentare ritardo o mancata acquisizione delle tappe fondamentali nello sviluppo del linguaggio, della deambulazione, del movimento e dello sviluppo cognitivo. Diagnosticare le prime crisi può essere difficile, poiché i sintomi spesso non vengono riconosciuti come crisi epilettiche. L'indizio clinico più forte che deve far pensare ad una crisi gelastica è l'insorgere di risata improvvisa, stereotipata, ripetitiva e di breve durata. Anche l'EEG può risultare normale o mostrare solo lievi anomalie nelle prime fasi, e la Risonanza Magnetica richiede un protocollo specifico per concentrarsi sull'area del cervello dove sono presenti gli amartomi. Gli amartomi sono considerati lesioni benigne, cioè non tendono a crescere.

## Quanto è comune la Sindrome da Amartoma Ipotalamico?

Anche se il numero esatto non è noto, si stima che l'HH colpisca 1 bambino o adolescente su 200.000 nel mondo. Questa stima, che potrebbe essere inferiore alla realtà poiché l'HH è difficile da rilevare, suggerisce che ci siano circa 30.000 persone nel mondo che vivono con questa condizione.

## Quali sono le cause della sindrome?

Non conosciamo ancora tutte le cause, ma si ritiene che fattori genetici contribuiscano in molti casi. Una piccola percentuale di pazienti eredita la condizione da un genitore (sindrome di Pallister-Hall). In questi pazienti, i test genetici mostrano anomalie del gene GLI3, fondamentale nello sviluppo cellulare. Per la maggioranza dei casi non ereditari (HH non sindromico), circa un terzo mostra ugualmente anomalie nel gene GLI3 o in geni correlati.

Si sospetta anche il coinvolgimento di geni legati alla funzione delle ciglia (strutture simili a peli), poiché difetti in questi geni sono associati a oltre 30 malattie umane dette ciliopatie. È probabile che anche l'HH sia una ciliopatia.

Si raccomanda la consulenza genetica per tutti i soggetti con sindrome di Pallister-Hall in cui l'anomalia del gene GLI3 è trasmessa da un genitore, poiché può essere trasmessa ad altri figli. Attualmente non è raccomandata per i casi non sindromici, ma ciò potrebbe cambiare in base a nuove ricerche. Determinare la causa genetica può aiutare a sviluppare nuovi trattamenti.

## Quando compaiono i primi sintomi?

Le crisi gelastiche – o “risate epilettiche” – sono solitamente il primo indicatore. Spesso compaiono nell'infanzia e non vengono riconosciute come crisi epilettiche per anni. Queste crisi sembrano risate incontrollabili, spesso inappropriate e senza gioia. I genitori spesso si accorgono che queste risate sono “diverse” dopo aver sentito una descrizione di ciò che sono le crisi gelastiche.

Le crisi gelastiche possono rimanere inosservate e misconosciute finché non si manifesta una diversa tipologia di crisi epilettica. Si possono anche manifestare difficoltà di apprendimento, ritardi nello sviluppo, scoppi d'ira o problemi cognitivi fin dall'infanzia.

## Quali tipi di crisi epilettiche si osservano nella sindrome da Amartoma Ipotalamico?

Le crisi gelastiche sono quasi sempre le prime crisi a manifestarsi. Iniziano nell'infanzia in oltre un terzo dei casi e sono involontarie. Non provocano allegria, ma possono causare ansia o panico. Altri segni associati alle crisi gelastiche includono:

- Sguardo fisso o espressione spaventata,
  - Sensazioni di malessere allo stomaco,
  - Smorfie, deglutizioni frequenti,
  - Occhi fissi o deviati lateralmente,
  - Sorrisi forzati,
  - Emissione rumori insoliti,
- Talora le crisi possono essere scatenate da stimoli improvvisi, come ad esempio rumori forti.
- Le crisi possono verificarsi molte volte al giorno, anche centinaia.

Altre tipologie di crisi, sempre causate dall'amartoma ipotalamico, possono comparire più tardivamente nella storia di malattia.

## Come può evolvere l'epilessia nel tempo?

Senza un adeguato trattamento, la progressione verso una forma non controllata di epilessia avviene in genere tra i 4 e i 10 anni di età. Le crisi possono essere focali o generalizzate. Le crisi focali con alterazione della coscienza (precedentemente "crisi parziali complesse") includono sintomi quali sguardo fisso, perdita di coscienza e movimenti automatici. Le crisi generalizzate comprendono crisi di assenza, atoniche, toniche e tonico-cloniche.

## La sindrome da Amartoma Ipotalamico è associata ad altre sindromi?

- • Sindrome di Pallister-Hall (condizione genetica che può manifestarsi con dita sovranumerarie, disturbi ormonali e malformazioni a carico di altri organi e sistemi).



## Quali altri sintomi, oltre all'epilessia, colpiscono chi ha la sindrome da Amartoma Ipotalamico?

- • Problematiche cognitive (in particolare a carico di memoria, capacità di attenzione e ragionamento)
- • Scoppi improvvisi di rabbia ("rage attacks" o "rabbia ipotalamica")
- • Alterazioni dell'umore o del comportamento
- • Problemi endocrini, soprattutto pubertà precoce

## Quali sono le opzioni terapeutiche?

Le crisi epilettiche spesso non rispondono bene ai farmaci anticrisi (ASM). Utilizzare un numero elevato di anticrisi per tentare il controllo delle crisi spesso non è un metodo efficace. Le terapie attualmente raccomandate mirano a disconnettere, distruggere o rimuovere l'amartoma, controllando così le crisi e tentare di prevenire il declino cognitivo associato alle crisi incontrollate.

## Quali tipologie di intervento chirurgico sono disponibili?

Il tipo di intervento proposto dipende da una serie di fattori quali dimensione e posizione dell'amartoma, frequenza delle crisi e funzione cognitiva. Gli amartomi ipotalamici grandi possono richiedere più di un intervento chirurgico o approcci combinati. Le opzioni includono: termoablazione laser guidata da RM (MRg-LITT), radiocirurgia con Gamma Knife, termocoagulazione stereotassica, resezione endoscopica, resezione transcallosale. È fondamentale che l'equipe clinica e neurochirurgica abbia una vasta esperienza con pazienti affetti da amartoma ipotalamico.

## Quali sono i professionisti che devono far parte dell'equipe medica?

Prendersi cura dei pazienti con amartoma ipotalamico necessita di equipe multidisciplinari e altamente specializzate, in genere composte da neurologi o neuropsichiatri infantili esperti di epilessia, neurochirurghi, neuroradiologi, neuropsicologi, pediatri ed endocrinologi. Equipe multidisciplinari di questo tipo sono presenti nei grandi centri specializzati di terzo livello.

### Associazioni di pazienti (USA)

**Hope for Hypothalamic Hamartomas**

[www.hopeforhh.org](http://www.hopeforhh.org)

[info@hopeforhh.org](mailto:info@hopeforhh.org)