

Sindrome associata ad Amartoma Ipotalamico

Introduzione

Gli amartomi ipotalamici (HH) sono malformazioni che si sviluppano nella regione ipotalamica ventrale. La sindrome associata ad amartoma ipotalamico è comunemente costituita da un insieme di comorbidità cliniche, endocrinologiche e psicologiche/comportamentali, tra cui epilessia farmaco-resistente, pubertà precoce e comportamenti aggressivi. Gli individui affetti possono inoltre presentare quadri caratterizzati da encefalopatia epilettica con regressione dello sviluppo, comorbidità psichiatriche e comportamentali. Sono frequenti anche disturbi neuropsicologici, disturbi del sonno e disturbi endocrinologici.

Per la maggior parte degli individui affetti, le crisi epilettiche hanno esordio precoce (spesso nel primo anno di vita). Solitamente, le prime crisi ad insorgere sono crisi gelastiche, spesso misconosciute come tali. Le crisi gelastiche sono il sintomo più specifico associato all'amartoma ipotalamico e si manifestano come risata acontestuale (spesso senza componente emotiva) e incontrollabile. Nei bambini molto piccoli, queste crisi sono spesso scambiate per coliche o reflusso gastro-esofageo. Solitamente si presentano quotidianamente e, in alcuni casi, possono arrivare a centinaia al giorno. La sintomatologia tende a evolversi nel tempo, con la comparsa di altri tipi di crisi, come le assenze atipiche, crisi focali, crisi bilaterali tonico-cloniche, crisi atoniche. Spesso è solo con la comparsa di queste crisi secondarie che si arriva alla diagnosi di HH. Per molti pazienti, ottenere una diagnosi corretta può richiedere mesi o anni. Raggiungere rapidamente una diagnosi accurata è fondamentale, in quanto l'intervento chirurgico precoce è raccomandato per ottenere la libertà o il controllo delle crisi. A fronte della farmacoresistenza delle crisi associate ad amartoma ipotalamico, un approccio di "vigile attesa" rispetto all'intervento chirurgico non è raccomandato.

Incidenza e prevalenza

La prevalenza della sindrome associata ad amartoma ipotalamico è stimata 1 su 200.000 persone, con una leggera predominanza nel sesso maschile. Questo dato, probabilmente sottostimato per la difficoltà nella diagnosi, suggerisce che circa 30.000 persone al mondo vivano con HH. Circa il 5% dei casi è associato alla sindrome di Pallister-Hall. È probabile che vi siano persone con epilessia associata ad amartoma ipotalamico non ancora diagnosticate o erroneamente diagnosticate.

Eziologia

L'eziologia non è ancora del tutto compresa, ma si sospetta il ruolo di una componente genetica. Uno studio ha rilevato anomalie del gene sonic hedgehog (es. GLI3, PRKACA) in circa un terzo (circa il 37%) dei casi sporadici non sindromici.

Nella maggior parte dei casi sindromici (Sindrome di Pallister-Hall) viene riscontrata una mutazione del gene GLI3.

Vi sono evidenze emergenti che le mutazioni nei geni implicati nella struttura e movimento delle ciglia (ad esempio DYNC2H1) possano anch'esse causare l'amartoma ipotalamico in una minoranza significativa di casi, e la ricerca su questi geni è tuttora in corso. Questo potrebbe portare a una riconsiderazione dell'HH come una ciliopatia. La consulenza genetica è raccomandata per tutti i casi di sindrome di Pallister-Hall, nei quali l'anomalia del gene GLI3 può essere trasmessa da un genitore al figlio. Attualmente non è raccomandata per i casi non sindromici, ma ciò potrebbe cambiare con il progredire delle ricerche sulle anomalie dei geni ciliari, poiché almeno alcune di esse possono essere ereditarie. In entrambi i gruppi (sindromici e non sindromici) di bambini con HH, determinare la causa genetica sottostante può avere implicazioni importanti per i futuri approcci terapeutici.

Diagnosi

Il percorso per arrivare a porre diagnosi di HH è complesso. A causa della localizzazione profonda dell'amartoma, l'EEG di scalpo può risultare normale; anche la registrazione di una crisi durante il monitoraggio EEG può non essere sufficiente a mostrare una chiara attività critica, oppure può essere fuorviante in termini di localizzazione dell'origine della scarica epilettica

L'amartoma può essere difficile da identificare anche con la risonanza magnetica (RM), per le sue ridotte dimensioni e la posizione profonda. Anche i neuroradiologi più esperti possono avere difficoltà nel localizzare la lesione.

È raccomandata una RM cerebrale 3 Tesla ad alta risoluzione con protocollo specifico per epilessia, includendo sequenze 3D T1 (1mm3 voxel), T2 e FLAIR (minimo 2 piani, meglio se 3D).

In genere vengono utilizzati i seguenti parametri:

- 3D T1W SPGR, axial 0.9mm isotropic voxels
- Sag T1W – min TE; 3mm slice, 0.5mm gap; FOV 20cm
- Sag T2W(FSE) – 2mm slice no gap; FOV 20cm
- Cor T2W(FSE) – 2mm slice no gap; FOV 16cm
- Cor T1W – 3D SPGR; 2mm slice; FOV 24cm – ricostruzione per assiale
- Axial T2W(FSE) – routine

L'interpretazione delle immagini di RM necessita di esperienza nell'ambito delle epilessie pediatriche su base strutturale.

Età di esordio delle crisi

Le crisi gelastiche esordiscono di solito prima dell'anno di età; altre tipologie di crisi focali compaiono tra i 2 e i 7 anni; entrambe le tipologie sono spesso farmacoresistenti.

Tipologie di crisi all'esordio

Le crisi gelastiche sono quasi sempre la prima manifestazione epilettica dell'amartoma ipotalamico (HH). La maggior parte delle persone non prova felicità durante questi episodi; al contrario, può avvertire ansia e panico quando è costretta a ridere in momenti inappropriati. Altri sintomi associati alle crisi gelastiche includono:

- L'individuo può apparire sorpreso o mostrare un'espressione di panico o paura;
- Si possono avvertire sensazioni sgradevoli allo stomaco (simili a farfalle), un solletico al torace o mal di testa;
- Si osservano movimenti come schioccare le labbra o deglutizioni frequenti;
- Gli occhi possono sembrare vuoti e spostarsi verso l'alto o di lato;
- Spesso è presente un sorriso leggermente forzato e una risata o un grugnito inappropriato per il contesto;
- Le crisi possono essere scatenate da rumori forti o azioni improvvise.
- Spesso si verificano mentre l'individuo si sta addormentando.

Queste crisi possono verificarsi molte volte al giorno. In alcuni casi, si possono osservare oltre 100 episodi quotidiani. Le crisi possono presentarsi in modo asimmetrico, con una smorfia più marcata sul lato del viso opposto al punto di impianto dell'amartoma ipotalamico. Talvolta, possono manifestarsi anche crisi dacristiche, caratterizzate da pianto improvviso.

Come possono modificarsi le crisi nel tempo

Le crisi possono evolvere in crisi focali con alterazione della coscienza simili a quelle osservate nelle epilessie del lobo temporale. Possono anche comparire crisi generalizzate (assenze atipiche, crisi toniche, atoniche, tonico-cloniche) ed occasionalmente spasmi epilettici.

Trattamento

I farmaci anticrisi (ASM), seppur necessari per ridurre il rischio di crisi prolungate, sono spesso inefficaci, e l'utilizzo di un numero elevato di farmaci anticrisi dovrebbe essere evitato. Attualmente, il gold standard di trattamento è la diconnessione o ablazione chirurgica.

Sono disponibili diverse tecniche chirurgiche, e la scelta della tecnica è determinata dalla localizzazione, dalla dimensione e dalla sede di impianto dell'amartoma. Le opzioni chirurgiche includono: radiocirurgia Gamma Knife, termocoagulazione stereotassica a radiofrequenza, termoblazione laser RM-guidata (MRg-LITT), resezione endoscopica e transcallosale. La termoblazione a ultrasuoni guidata da RM è attualmente in fase di sperimentazione clinica. L'intervento può portare a controllo totale o parziale delle crisi, ma potrebbe non avere effetto sui sintomi epilettici.

Comorbidità

L'amartoma ipotalamico è associato a diverse comorbidità quali problematiche del neurosviluppo, comportamentali, psichiatriche ed endocrinologiche. La pubertà precoce è presente in circa un terzo dei casi, ed è spesso il sintomo che conduce alla diagnosi. Oltre il 50% degli individui affetti presenta problematiche comportamentali o psicologiche. Gli attacchi di rabbia, i comportamenti aggressivi e i problemi di attenzione sono comuni. I deficit cognitivi sono frequenti e sembrano progredire nella metà dei casi. A fronte della apparente correlazione tra l'esordio delle crisi e l'esordio delle problematiche neurocognitive, la sindrome è considerata una encefalopatia epilettica, dove un'elevata frequenza delle crisi contribuisce al peggioramento cognitivo.

Valutare l'impatto di crisi, farmaci e comorbidità in termini di:

- Benessere generale e attività quotidiane
- Salute mentale
- Salute fisica
- Indipendenza
- Comportamento

Fornire al paziente e/o al caregiver:

- Accesso a un team multidisciplinare costituito da neurologi con esperienza in epilessie rare, neuroradiologi, neurochirurghi endocrinologi e neuropsicologi
- Consulenza genetica
- Supporto e counselling su SUDEP e gestione del rischio
- Supporto a pazienti, caregiver e insegnanti/figure di supporto sulla gestione delle problematiche psicologiche, comportamentali e psichiatriche

Associazioni di pazienti (USA):

Hope for Hypothalamic Hamartomas
www.hopeforhh.org
info@hopeforhh.org



Cross JH, Kerrigan J, Régis J, Hildebrand MS, Curry D, Boerwinkle V, Berl M, Jacobs-Levan J, Berkovic S, Gaillard WD, Arzimanoglu A, Oatman O, Schulze-Bonhage A, Shirozu H, Wu J, Soeby L, Webster E, Jensen K, Ranson K, Nott E. UCL Great Ormond Street Institute of Child Health, Londra, Regno Unito*, BNI e Phoenix Children's Hospital, Timone University Hospital, Università di Melbourne, Texas Children's Hospital, Children's National Medical Center Washington DC, Alberta Children's Hospital, George Washington University, Ospedali universitari di Lione, Francia e Ospedale pediatrico San Juan de Dios di Barcellona, Spagna*, Ospedale universitario di Freiberg*, Ospedale nazionale Nishi-Nigata Chuo, Ospedale e centro medico St Joseph, Hope for Hypothalamic Hamartomas, Hope for Hypothalamic Hamartomas-UK*

*Membri dell'ERN EpiCARE (<https://epi-care.eu/members-of-epicare/>)

Traduttori: Erica Cognolato, MD (Ospedale Martini, Centro per l'Epilessia, Torino, Italia) e Pr. Nicola Specchio (Ospedale Pediatrico Bambino Gesù).

Il sostegno della Commissione europea per la produzione di questa pubblicazione non costituisce un'approvazione del contenuto che riflette solo il punto di vista degli autori, e la Commissione non può essere ritenuta responsabile per qualsiasi uso che può essere fatto delle informazioni ivi contenute.