

Prikaz primera / Case report

OBSEŽEN HIPOTALAMIČNI HAMARTOM S KLINIČNO SLIKO PREZGODNJE PUBERTETE

LARGE HYPOTHALAMIC HAMARTOMA WITH CLINICAL SIGNS OF PRECOCIOUS PUBERTY

T. Lozej¹, M. Avbelj Stefanija², N. Bratanič²*(1) Splošna bolnišnica »Dr. Franca Derganca« Nova Gorica, Nova Gorica**(2) Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Pediatrična klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana*

IZVLEČEK

Hipotalamični hamartom je neneoplastična heterotopna kongenitalna malformacija iz zrelih nevronov in glialnih celic, ki izvira iz predela v bližini zadnjega dela hipotalamusa, področja *tuber cinereum* in mamilarnih teles. Razširjenost hipotalamičnega hamartoma je nizka. Klinično se kaže z značilno triado centralna prezgodnja puberteta, gelastični epileptični napadi in umska manjrazvitost. Centralno prezgodnjo puberteto uspešno zdravimo z analogi gonadotropin sproščajočega hormona (GnRH). Kirurško zdravljenje je indicirano pri epilepsiji, ki se ne odziva na zdravljenje, vendar se moramo zaradi številnih možnih nevroloških posledic izogibati obsežni odstranitvi. Po svetu se vse bolj uveljavljajo tudi manj invazivni načini zdravljenja hipotalamičnih hamartomov, npr. radiofrekvenčna ablacija ali radiokirurgija (gama nož). V prispevku predstavljamo klinični primer sedemmesečne deklice, s katerim opozarjamo na sicer redko, a pomembno patologijo centralnega živčnega sistema v zgodnjem otroštvu, ki povzroča centralno prezgodnjo puberteto. **Ključne besede:** hipotalamični hamartom, malformacija možganov, centralna prezgodnja puberteta, gelastična epilepsija, umska manjrazvitost.

ABSTRACT

Hypothalamic hamartoma is a non-neoplastic, heterotopic, congenital malformation formed by mature neurons and glial cells. It usually originates from the area close to the posterior hypothalamus, tuber cinereum and the mammillary bodies. Its estimated prevalence is low. The classical clinical triad of central precocious puberty, gelastic seizures and mental retardation is often seen. Central precocious puberty is effectively treated with a GnRH analogue. Therefore, hypothalamic hamartoma itself is not an indication for surgical resection unless there are intractable seizures. Wide surgical resection should be avoided because of the risk of neurological sequelae. Today, less invasive treatment options are being established, such as radiofrequency ablation or radiosurgery (γ knife). The aim of the following case report concerning a seven-month-old girl is to point out a rare, but important central nervous system pathology, which arises in early childhood and causes central precocious puberty.

Key words: hypothalamic hamartoma, brain malformation, central precocious puberty, gelastic epilepsy, intellectual disability.

UVOD

Hipotalamični hamartom je neneoplastična heterotopna kongenitalna malformacija, sestavljena iz zrelih nevronov in glialnih celic. Izvira iz predela v bližini zadnjega dela hipotalamusa, področja *tuber cinereum* in mamilarnih teles ter se lahko boči v interpedunkularno cisterno ali dno tretjega ventrikla. V povprečju meri do 18 mm. Razširjenost hipotalamičnega hamartoma je nizka in znaša 1:50.000–1:100.000. V 5–10 % primerov gre za povezanost z nekaterimi genetskimi sindromi, ostali primeri pa so sporadični. Klinično se kaže z značilno triado centralna prezgodnja puberteta, gelastični epileptični napadi in umska manjrazvitost oz. razvojni zaostanek (1, 2). V prispevku predstavljamo primer deklice, ki smo jo pri sedmih mesecih pričeli obravnavati zaradi centralne prezgodnje pubertete – posledice hipotalamičnega hamartoma.

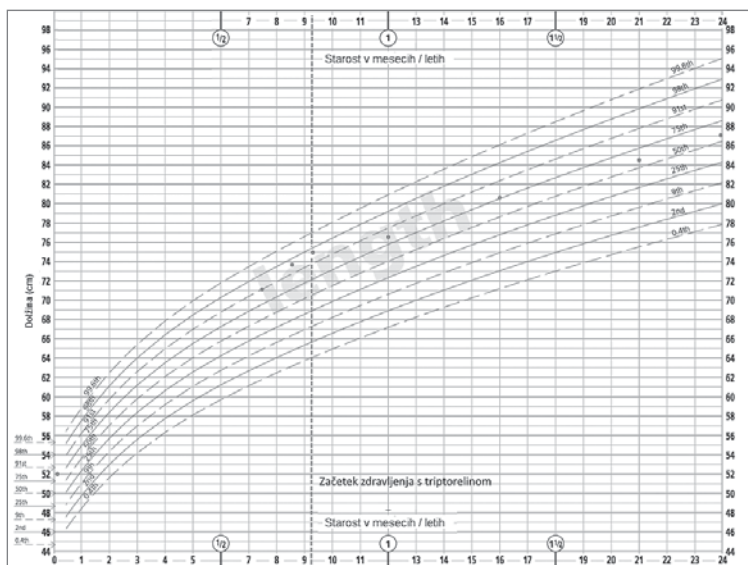
PRIKAZ KLINIČNEGA PRIMERA

Sedemmesečna deklica je bila napotena na KO za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove. Pediatrične klinike zaradi prezgodnje pubertete, ki se je začela že pri starosti 2 meseca. Deklica je bila donošena, rojena s porodno težo 3660 g (72. per-

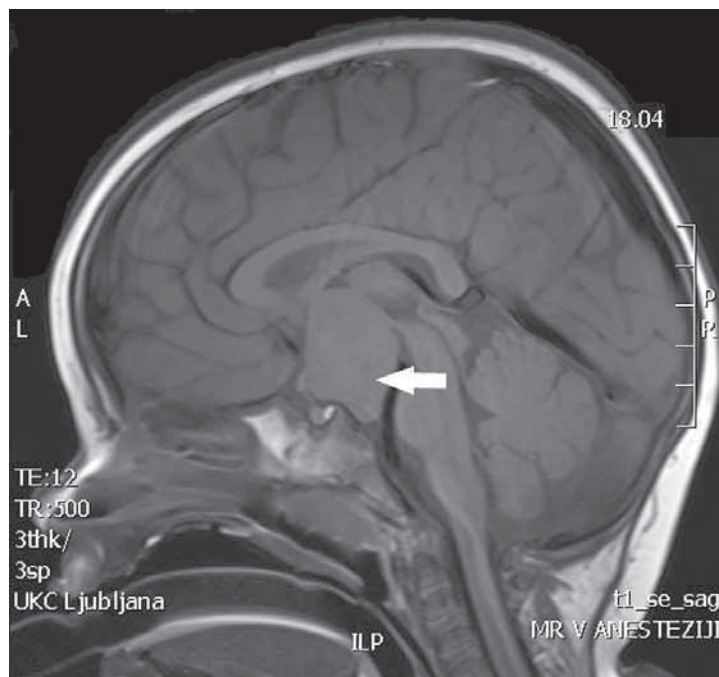
centil) in porodno dolžino 52 cm (86. percentil). V obporodnem poteku ni bilo posebnosti. V drugem mesecu starosti so starši opazili povečane prsi, v četrtem mesecu pa svetle dlake na področju spolovila. Pri sedmih mesecih se je pojavil še krvav izcedek iz nožnice. Velikost prsi in poraščenost s časom ni sta napredovali, rast v dolžino pa je bila pospešena. Do tretjega meseca se je po oceni staršev razvijala primerno, kasneje pa so začeli opazovati spremenjeno vedenje. Pri sedmih mesecih še ni samostojno sedela.

Ob pregledu je bila deklica primerno prehranjena s telesno težo 8,9 kg (87. percentil) in telesno dolžino 71 cm (91. percentil) ter brez dismorfnihih znakov. Pod obema prsnima bradavicama smo tipali malo zmehčanega žleznega tkiva (telarha 1–2), v predelu spolovila pa so bile vidne svetle dlačice (pubarha 1–2).

Stimulacijski test z gonadotropin sproščajočim hormonom (GnRH) je pokazal izrazit porast vrednosti luteinizirajočega hormona (LH), značilen za centralno prezgodnjo puberteto (do 80,20 E/l), rentgensko slikanje levega zapestja pa pospešeno kostno starost za 4,4 standardnega odklona. Uvedli



Slika 1. Rastna krivulja pri naši bolnici (telesna dolžina glede na starost; UK-WHO).
Figure 1. Patient's growth chart (length-for-age; UK-WHO).



Slika 2. Obsežen hamartom področja tuber cinereum pri naši bolnici.
Figure 2. Large tuber cinereum hamartoma in our patient.



Slika 3. Nespremenjena velikost hamartoma na kontrolnem magnetnoresonančnem slikanju glave čez 10 mesecev.

Figure 3. Size of hamartoma remains unchanged on magnetic resonance after 10 months.

smo zdravljenje s sintetičnim analogom GnRH triptorelinom (intramuskularno) na tri mesece, ki je že po dveh vbrizganjih privedlo do popolnega umika sekundarnih spolnih znakov, kasneje tudi do normaliziranja vrednosti spolnih hormonov (LH in folikle stimulirajočega hormona (FSH)) v predpubertetno območje. Tudi hitrost rasti v višino se je ustalila na normalni ravni (*Slika 1*).

Z magnetnoresonančnim slikanjem (MRI) glave, ki smo ga opravili pri starosti 16 mesecev, smo odkrili okroglasto mehko tkivno tvorbo, velikosti 25 x 25 x 30 mm, s pretežno homogenim in na T2-sekvencah blago hiperintenzivnim signalom, ki se po vbrizganju kontrastnega sredstva ni obarval (*Slika 2*). Glede na izgled je bila najverjetnejša diagnoza obsežen sesilni hamartom področja *tuber cinereum*, ki je zaradi umeščenosti znotraj hipotalamusa od rival navzpred infundibulum hipofize in utesnjeval

tretji ventrikel. Deklica ob tem ni imela nikakršnih kliničnih ali radioloških znakov povišanega znotrajlobanjskega tlaka. Izločanje ostalih hormonov osi hipotalamus–hipofiza ni bilo okrnjeno.

Deklico sta pri 18 mesecih obravnavala še nevrolog in psiholog. Ugotovila sta povprečne miselne in govorne sposobnosti ter blag zaostanek v motoričnem razvoju, predvsem na račun šibkejših grobomotoričnih spretnosti. Ob usmerjeni anamnezi smo kasneje izvedeli še za epizode glasnega smeha, ki so jih starši opažali od 8. meseca starosti in so se pojavljale tako ponoči kot tudi podnevi. Epizode, sumljive za gelastično epilepsijo, na elektroencefalogramu (EEG) niso imele pridruženih sprememb in so s časom postajale vse redkejše.

Na kontrolnem magnetnoresonančnem slikanju glave, ki smo ga opravili pri dveh letih (*Slika 3*),

smo odkrili mehko tkivno tvorbo podobne velikosti in z blagimi obstrukcijskimi motnjami v pretoku likvorja. Zaradi natančnejše opredelitve izvora tvorbe smo se odločili še za magnetnoresonančno spektroskopijo glave in potrdili diagnozo hamartoma hipotalamusa. Deklica je bila sicer brez nevroloških težav; tudi napadi smeha so postali manj izraženi in se pojavljali le še podnevi. Deklico so še naprej spremljali nevrolog, endokrinolog, oftalmolog in psiholog.

RAZPRAVLJANJE

Za centralno prezgodnjo puberteto je značilna aktivacija osi hipotalamus–hipofiza–gonade s pulzatilnim izločanjem gonadotropin sproščajočega hormona (GnRH), luteinizirajočega hormona (LH), folikle stimulirajočega hormona (FSH) in spolnih hormonov, kar vodi v prezgodnji izoseksualni spolni razvoj. Pri deklicah je centralna prezgodnja puberteta kar 10- do 20-krat pogostejša kot pri dečkih in v več kot 80 % idiopatska (3, 4). V ostalih primerih je vzrok sprememba (lezija) centralnega živčnega sistema (CŽS), zelo redko nezdravljena hipotiroza in kongenitalna adrenalna hiperplazija. V zadnjem času odkrivajo vse več genov, ki so vzrok redkih družinskih oblik centralne prezgodnje pubertete. Primer je aktivacija kispeptina in njegovega receptorja (KISS1/ KISS1R) s posledičnim vzdraženjem nevronov, ki sproščajo GnRH. Trenutno najpogostejši znan genetski vzrok družinske oblike centralne prezgodnje pubertete so nedavno odkrite mutacije z izgubo funkcije gena *MKRN3*, ki imajo pomembno vlogo tudi pri nekaterih sporadičnih oblikah. Predpostavljajo, da ima produkt gena *MKRN3* v predpubertetnem obdobju vlogo zaviralca transkripcije drugih genov, vključenih v pubertetni proces. Perry s sodelavci je v raziskavi opisal, da polimorfizem gena *MKRN3* vpliva tudi na začetek pubertete znotraj normalnih meja (5, 6).

Med spremembami (lezijami) CŽS so najpomembnejši tumorji (npr. astrocitomi, gliomi optičnega

živca, endimomi, tumorji epifize, kraniofaringeomi), sicer pa lahko prezgodnjo puberteto povzroči katera koli znotrajlobanjska nenormalnost. V zgodnjem starostnem obdobju so najpogostejši prav hamartomi (2, 7).

Centralna prezgodnja puberteta se pri hamartomih navadno razvije zelo zgodaj in je lahko prisotna že ob rojstvu (2). Mehanizma indukcije centralne prezgodnje pubertete ne poznamo, opisujejo pa vlogo lokalnega pritiska, nenormalnih nevronske povezave in neodvisne endokrine aktivnosti. V številnih starejših raziskavah so predstavili hipotezo o delovanju hamartoma kot ektopičnega pulznega generatorja GnRH, ki je neodvisen od centralnih inhibitornih mehanizmov z zaviralnim učinkom na sproščanje GnRH v predpubertetnem obdobju (8, 9).

Izsledki novejših raziskav kažejo, da na začetek pubertete vplivajo tudi celice astroglije preko izločanja trofičnih dejavnikov, med njimi tudi transformirajočega rastnega dejavnika alfa ($TGF\alpha$), ki aktivira GnRH-nevrone k izločanju GnRH. Tako je Jung s sodelavci v raziskavi prikazal obstoj hamartomov, ki vsebujejo večinoma $TGF\alpha$ -secernirajoče celice astroglije, ne pa tudi GnRH-nevronov. $TGF\alpha$ tako deluje na GnRH-nevrone normalnega hipotalamusa in jih aktivira preko različnih bioaktivnih posrednikov (PGE_2) (9).

Pomembna klinična značilnost hamartomov je tudi gelastična epilepsija. Gre za nenadzorovane napade smeha s pridruženim krčenjem obraznih mišic v obliki smehljaja, pri čemer se lahko pojavljajo tudi znaki aktivacije avtonomnega živčnega sistema s tahikardijo, zardevanjem in spremenjenim dihanjem. Motenj zavesti navadno ne ugotavljamo. Gelastične epileptične napade navadno vzročno povezujemo s hipotalamičnimi hamartomi, čeprav so opisali tudi nekatera žarišča zunaj hipotalamusa, in sicer v čelnem, temenskem in senčnem režnju (10). S hamartomi povezana gelastična epilepsija v večini primerov napreduje; postopno se razvijajo kompleksni napadi, ki se ne odzivajo na antiepileptično

zdravljenje in so različnih tipov (gelastični, žariščni in generalizirani) (11, 12).

Nekateri avtorji so preučevali povezanost med velikostjo in obliko hamartoma ter klinično sliko bolezni. Debeneix s sodelavci meni, da so pecljati hamartomi povezani s centralno prezgodnjo puberteto, sesilni pa z večjo pojavnostjo epileptičnih napadov (2). Parvizio in sodelavci so z raziskavo ugotovili, da je pri bolnikih s prezgodnjo puberteto ali umsko manjrazvitostjo hamartom bistveno večji in zajema tudi večji del sprednjega hipotalamusa kot pri ostalih bolnikih. Pri vseh bolnikih z gelastično epilepsijo ugotavljajo prizadetost zadajšnjega dela hipotalamusa (10). Arita s sodelavci je predlagal drugačno razvrstitev hamartomov na parahipotalamične, ki se držijo dna tretjega ventrikla, in intrahipotalamične, ki so obdani s hipotalamusom in pritiskajo na tretji ventrikel. Prvi so navadno povezani s centralno prezgodnjo puberteto brez epileptičnih napadov in brez razvojnega zaostanka, pri drugih pa pogosteje ugotavljamo na zdravljenje neodzivne epileptične napade, razvojni zaostanek in slabšo kakovost življenja (13).

Pri bolnikih s hipotalamičnimi hamartomomi lahko ugotavljamo tudi pridružene vedenjske motnje in različne stopnje razvojnega zaostanka oz. umske manjrazvitosti. Berkovic s sodelavci opisuje primere bolnikov z napredujočim intelektualnim zaostankom in agresivnim vedenjem (14). Vedenjske motnje so pri bolnikih navadno posledica številnih dejavnikov, npr. težav pri socialnem vključevanju, pogostih hospitalizacij, umske manjrazvitosti ali epilepsije.

Zdravljenje z analogi GnRH, ki po začetnem spodbujanju desenzibilizirajo gonadotropne celice adenohipofize in zavrejo pulzatilno izločanje gonadotropinov, estrogenov in androgenov, zavre razvoj sekundarnih spolnih znakov ali povzroči celo njihovo regresijo. Koncentracija spolnih hormonov se zniža v predpubertetno območje, kar upočasni na-

predovanje kostne starosti in omogoči večjo končno telesno višino (2).

Kirurško zdravljenje hipotalamičnih hamartomov je indicirano le pri epilepsiji, ki se ne odziva na antiepileptično zdravljenje (12, 15, 16). Palmini s sodelavci je poročal o dramatičnem izboljšanju umskih sposobnosti in vedenjskih motenj po kirurški odstranitvi hamartoma (17), drugi avtorji pa o regresiji centralne prezgodnje pubertete po popolni odstranitvi tumorja (18, 19). Obsežni odstranitvi se moramo izogniti zaradi številnih možnih nevroloških posledic. Če hamartom zaradi svoje velikosti ne povzroča zvišanega znotrajlobanjskega tlaka, so na mestu manj invazivni načini zdravljenja, npr. stereotaktična radiofrekvenčna ablacija ali radiokirurgija (gama nož) (13, 20–22). Bolnike po možnosti napotimo v specializirane centre, kjer zdravljenje prilagodijo potrebam posameznika.

V literaturi opisujejo tudi primere, ko je zdravljenje izključno z analogi GnRH privedlo do zmanjšanja velikosti hamartoma in zavrtja gelastičnih epileptičnih napadov. Mehanizma, odgovornega za omejeni učinek analoga GnRH, še ne poznamo (23, 24). Po eni od hipotez gre za prokonvulzivni učinek estrogenov, zato zmanjšanje estrogenov vpliva tudi na zavrtje epileptičnih napadov (25, 26).

V našem kliničnem primeru sedemmesečne deklice sta v klinični sliki relativno obsežnega hamartoma izstopala centralna prezgodnja puberteta in blag razvojni zaostanek. Občasnih izbruhov izrazitega smeha nismo uspeli diagnostično opredeliti, saj bi lahko šlo tudi za značajsko potezo. Ob zdravljenju z analogom GnRH triptorelinom je prišlo do klinične in laboratorijske regresije centralne prezgodnje pubertete, medtem ko je velikost hamartoma v nadaljnjih dveh letih spremljanja ostala nespremenjena. Napadi smeha so s časom postali manj izraženi in neprepričljivi za gelastično epilepsijo. Zaradi odsotnosti klinično jasnih epileptičnih napadov in drugih nevroloških težav se po posvetu z nevrokirurgom za

kirurško zdravljenje zaenkrat nismo odložili. Deklico bodo še naprej redno spremljali endokrinolog, nevrolog, oftalmolog in psiholog.

ZAKLJUČEK

V prispevku smo predstavili primer deklice s hipotalamičnim hamartomom, centralno prezgodnjo puberteto in blagim razvojnim zaostankom. Ob pregledu literature smo ugotovili, da gre za sicer redko, a pomembno patologijo centralnega živčnega sistema v zgodnjem otroštvu, ki povzroča centralno prezgodnjo puberteto. V zadnjem času lahko sicer zasledimo vse več objavljenih prispevkov o možnostih in uspešnosti kirurškega zdravljenja hipotalamičnih hamartomov, verjetno pa se bo v prihodnosti uveljavilo manj invazivno kirurško zdravljenje, npr. radiofrekvenčna ablacija ali radiokirurgija (gama nož). Vsekakor pa moramo bolnika s hipotalamičnim hamartomom obravnavati celostno in multidisciplinarno ob sodelovanju endokrinologov, nevrologov, nevrokirurgov, oftalmologov in psihologov.

LITERATURA

- Alves C, Barbosa V, Machado M. Giant hypothalamic hamartoma: case report and literature review. *Childs Nerv Syst* 2013; 29: 513-6.
- Nagaki S, Otsuka E, Miwa K. Two cases of precocious puberty associated with hypothalamic hamartoma. *Clin Pediatr Endocrinol* 2010; 19(2): 31-7.
- Pescovitz OH, Comite F, Hench K, Barnes K, McNemar A, Foster C et al. The NIH experience with precocious puberty: diagnostic subgroups and response to short-term luteinizing hormone releasing hormone analogue therapy. *J Pediatr* 1986; 108(1): 47-54.
- Bridges NA, Christopher JA, Hindmarsh PC, Brook CG. Sexual precocity: sex incidence and aetiology. *Arch Dis Child* 1994; 70(2): 116-8.
- Macedo DB, Brito VN, Latronico AC. New causes of central precocious puberty: the role of genetic factors. *Neuroendocrinology* 2014; 100: 1-8.
- Abreu AP, Macedo DB, Brito VN, Kaiser UB, Latronico AC. A new pathway in the control of the initiation of puberty: the MKRN3 gene. *J Mol Endocrinol* 2015; 54 (3): R131-9.
- Stephen MD, Zage PE, Waguespack SG. Gonadotropin-Dependent Precocious Puberty: Neoplastic Causes and Endocrine Considerations. *Int J Pediatr Endocrinol* 2011; 2011(1): 184502.
- Mahachoklertwattana P, Kaplan SL, Grumbach MM. The luteinizing hormone-releasing hormone-secreting hypothalamic hamartoma is a congenital malformation: Natural history. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77(1): 118-24.
- Jung H, Carmel P, Schwartz MS, Witkin JW, Bentele KHP, Westphal M et al. Some Hypothalamic Hamartomas Contain Transforming Growth Factor α , a Puberty-Inducing Growth Factor, But Not Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Neurons. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4695-701.
- Parvizi J, Le S, Foster BL, Bourgeois B, Rivello JJ, Prenger E et al. Gelastic epilepsy and hypothalamic hamartomas: neuroanatomical analysis of brain lesions in 100 patients. *Brain* 2011; 134: 2960-8.
- Téllez-Zenteno JF, Almeida CS, Afshari FM. Gelastic seizures associated with hypothalamic hamartomas. An update in the clinical presentation, diagnosis and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008; 4(6): 1021-31.
- Frazier JL, Goodwin CR, Ahn ES, Jallo GI. A review on the management of epilepsy associated with hypothalamic hamartomas. *Childs Nerv Syst* 2009; 25: 423-32.
- Arita K, Kurisu K, Kiura Y, Iida K, Otsubo H. Hypothalamic hamartoma. *Neurol Med Chir*

- (Tokyo) 2005; 45(5): 221-31.
14. Berkovic SF, Andermann F, Melanson D, Ethier RE, Feindel W, Gloor P. Hypothalamic hamartomas and ictal laughter: evolution of a characteristic epileptic syndrome and diagnostic value of magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1988; 23(5): 429-39.
 15. Maixner W. Hypothalamic hamartomas – clinical, neuropathological and surgical aspects. *Childs Nerv Syst* 2006; 22(8): 867-73.
 16. Ng YT, Rekate HL, Prenger EC, Chung SS, Feiz-Erfan I, Wang NC et al. Transcallosal resection of hypothalamic hamartoma for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47(7): 1192-202.
 17. Palmini A, Chandler C, Andermann F, Costa DCJ, Paglioli NE, Polkey C et al. Resection of the lesion in patients with hypothalamic hamartomas and catastrophic epilepsy. *Neurology* 2002; 58(9): 1338-47.
 18. Luo S, Li C, Ma Z, Zhang Y, Jia G, Cheng Y. Microsurgical treatment for hypothalamic hamartoma in children with precocious puberty. *Surg Neurol* 2002; 57(5): 356-62.
 19. Albright AL, Lee PA. Neurosurgical treatment of hypothalamic hamartomas causing precocious puberty. *J Neurosurg* 1993; 78(1): 77-82.
 20. Régis J, Scavarda D, Tamura M, Nagayi M, Villeneuve N, Bartolomei F et al. Epilepsy related to hypothalamic hamartomas: surgical management with special reference to gamma knife surgery. *Childs Nerv Syst* 2006; 22(8): 881-95.
 21. Pati S, Sollman M, Fife TD, Ng YT. Diagnosis and management of epilepsy associated with hypothalamic hamartoma: an evidence-based systematic review. *J Child Neurol* 2013; 28(7): 909-16.
 22. Choi JU, Kim DS. Treatment modalities for intractable epilepsy in hypothalamic hamartoma. *Adv Tech Stand Neurosurg* 2012; 39: 117-30.
 23. Zaatreh M, Tennison M, Greenwood RS. Successful treatment of hypothalamic seizures and precocious puberty with GnRH analogue. *Neurology* 2000; 55(12): 1908-10.
 24. Harada K, Yoshida J, Wakabayashi T, Okabe H, Sugita K. A super long-acting LH-RH analogue induces regression of hypothalamic hamartoma associated with precocious puberty. *Acta Neurochir* 1995; 137(1-2): 102-5.
 25. Scharfman HE, MacLusky NJ. The Influence of Gonadal Hormones on Neuronal Excitability, Seizures, and Epilepsy in the Female. *Epilepsia* 2006; 47(9): 142-40.
 26. Reddy DS. Pharmacology of endogenous neuroactive steroids. *Crit Rev Neurobiol* 2003; 15(3-4): 197-234.

Kontaktna oseba/ Contact person:

Tina Lozej, dr. med.
Splošna bolnišnica »Dr. Franca Derganca«
Nova Gorica
Ulica padlih borcev 13A
SI-5290 Šempeter pri Gorici
E-pošta: lozejtina@gmail.com

Prispelo/Received: 4. 12. 2015

Sprejeto/Accepted: 17. 4. 2016