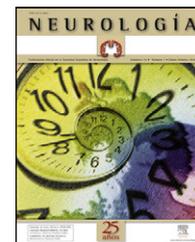




NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



ORIGINAL

Hamartoma hipotalámico en la edad pediátrica: características clínicas, evolución y revisión de la literatura[☆]

C. Castaño De La Mota*, F. Martín Del Valle, A. Pérez Villena, M.L. Calleja Gero, R. Losada Del Pozo y M.L. Ruiz-Falcó Rojas

Unidad de Neuropediatría, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

Recibido el 28 de agosto de 2011; aceptado el 20 de diciembre de 2011

Accesible en línea el 18 de febrero de 2012

PALABRAS CLAVE

Cirugía de resección tumoral;
Crisis gelásticas;
Dificultades cognitivas;
Pubertad precoz;
Trastornos de conducta

Resumen

Objetivos: Describir las características epidemiológicas, clínico-electroencefalográficas y la morbilidad asociada de los pacientes con hamartoma hipotalámico, así como la evolución y el tratamiento seguido.

Pacientes y métodos: Se han revisado retrospectivamente las historias clínicas de 10 pacientes diagnosticados de hamartoma hipotalámico por resonancia magnética en los últimos 20 años.

Resultados: La edad de debut de la epilepsia en los pacientes con hamartoma hipotalámico en nuestra serie está comprendida entre los primeros días de vida y los 2 años. De los 10 pacientes totales, 8 tuvieron crisis epilépticas en su evolución. Todos ellos presentaron crisis gelásticas, además de otros tipos de crisis, siendo las más frecuentes las parciales simples. Los hallazgos electroencefalográficos registrados fueron muy variables. Uno de los pacientes desarrolló encefalopatía epiléptica. Cinco pacientes presentaron algún tipo de trastorno de conducta. Cinco pacientes presentaron problemas cognitivos. En los 8 pacientes que presentaron crisis se ensayaron al menos 2 fármacos antiepilépticos diferentes y en 6 pacientes de estos se recurrió a alguna modalidad de tratamiento no farmacológica con el objetivo del control de las crisis. Solo en 3 de los 8 pacientes se ha conseguido aceptable control de su epilepsia. Cinco pacientes de la serie desarrollaron pubertad precoz. El tiempo medio de seguimiento de la serie es de 6 años.

Conclusiones: La epilepsia es la manifestación más frecuente de los hamartomas hipotalámicos, siendo en la mayoría de los casos farmacorresistente, lo que conlleva dificultades en el manejo de estos pacientes, precisando en muchas ocasiones cirugía para su control. Es frecuente la aparición de comorbilidad psiquiátrica y afectación cognitiva.

© 2011 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

[☆] Trabajo presentado en la última Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología Pediátrica, Granada. Elegida como una de las comunicaciones-premio en la XXXV Reunión Anual Granada 2011.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ccastano993@yahoo.es (C. Castaño De La Mota).

KEYWORDS

Behavioural disorders;
Cognitive difficulties;
Gelastic seizures;
Precocious puberty;
Tumour resection surgery

Hypothalamic hamartoma in paediatric patients: clinical characteristics, outcomes and review of the literature**Abstract**

Objective: To describe the epidemiological and clinical-electroencephalographic characteristics, and associated morbidity of patients with hypothalamic hamartoma, as well as the treatment followed and outcomes

Patients and methods: We have retrospectively reviewed the medical histories of 10 patients diagnosed with hypothalamic hamartoma by magnetic resonance imaging over the last 20 years.

Results: The age of onset of epilepsy in patients with hypothalamic hamartoma in our series was between the first days of life and 2 years. Of the 10 total patients, 8 had epileptic seizures during its progress. All of them had gelastic seizures, in addition to other types of seizures, with the most common being partial simple seizures. The electroencephalographic findings recorded were highly variable. One of the patients developed epileptic encephalopathy. Five patients had some kind of conduct disorder. Five patients had cognitive problems. At least 2 different antiepileptic drugs were measured in 8 of the patients who had seizures, and in 6 of these some type of non-pharmacological treatment had been used with the objective of seizure control. Only in 3 of 8 patients has been achieved Acceptable control of epilepsy had only been achieved in 3 out the 8 patients. Five patients of the series developed precocious puberty. The average time of follow-up of the series was approximately 6 years.

Conclusions: Epilepsy is the most frequent manifestation of hypothalamic hamartomas. Most cases were drug-resistant, which led to difficulties in the management of these patients, requiring surgery for their control on many occasions. Psychiatric comorbidity and cognitive impairment is common.

© 2011 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El hamartoma hipotalámico es una malformación no neoplásica que afecta al área hipotalámica localizada entre el tallo infundibular y los cuerpos mamilares, estando asociado a manifestaciones endocrinas y neurológicas. La prevalencia de este tumor en niños y adolescentes es aproximadamente de 1-2 casos/100.000 habitantes¹. La mayoría de las ocasiones es esporádico, pero existe una rara asociación con el síndrome de Pallister-Hall, una enfermedad autosómica dominante que incluye malformaciones congénitas adicionales como polidactilia, ano imperforado y espina bífida o úvula bífida².

Una de las principales características del hamartoma es su actividad epileptógena intrínseca, debido a la presencia de nódulos de pequeñas interneuronas gabaérgicas con actividad eléctrica espontánea³⁻⁶.

Las crisis gelásticas son las manifestaciones críticas más características y frecuentes en los pacientes con hamartoma hipotalámico, de inicio en los primeros años de vida (se han descrito incluso en recién nacidos), como episodios breves, estereotipados y frecuentes (en ocasiones en *clusters*) de risa inmotivada o automática, sin sensación de alegría, sin pérdida o con una breve disminución de la conciencia y generalmente acompañado de signos autonómicos (taquicardia, alteración de la respiración, rubicundez facial, dilatación pupilar, etc.)⁷⁻⁹. En algunos pacientes coexisten crisis gelásticas y dacrísticas o de llanto, en las cuales los pacientes pueden comenzar con un quejido, enrojecimiento facial que rápidamente desemboca en llanto y pudiendo asociarse automatismos orofaciales¹⁰. Se ha descrito en varias ocasiones en la literatura pacientes con estatus gelástico¹¹⁻¹⁴.

En los pacientes con hamartoma hipotalámico se pueden observar otros tipos de manifestaciones epilepticas

como crisis parciales complejas o crisis generalizadas^{9,12-14}. Su desarrollo se atribuye a un proceso de epileptogénesis secundario¹⁵.

El electroencefalograma (EEG) de superficie tiene limitaciones para demostrar actividad epileptiforme en esta patología, debido a la localización profunda de esta lesión y a las complejas conexiones del hamartoma¹⁶. En las etapas iniciales de la enfermedad, el EEG intercrítico suele ser normal y las crisis gelásticas muestran una depresión difusa de la actividad de base^{17,18}.

El espectro clínico del hamartoma hipotalámico es muy variable, desde pacientes con presencia asintomática del tumor o pacientes con alteraciones endocrinológicas aisladas como pubertad precoz, hasta pacientes con el síndrome descrito por Berkovic en 1988 de epilepsia gelástica de inicio precoz y hamartoma hipotalámico-pubertad precoz, caracterizado por encefalopatía epileptica catatónica, con problemas cognitivos y alteraciones severas del comportamiento¹⁹⁻²².

La epilepsia asociada al hamartoma hipotalámico es característicamente refractaria al tratamiento con fármacos antiepilepticos. Es excepcional conseguir un buen control de las crisis a pesar de la administración de dosis altas de antiepilepticos y utilizar asociaciones de estos^{1,11}.

Se ha demostrado que la ablación del hamartoma ofrece al paciente la mejor opción para el control de las crisis cuando se ha comprobado que éstas son resistentes al tratamiento con fármacos antiepilepticos. Por otro lado, se consigue una mejoría en los problemas cognitivos y las alteraciones conductuales asociadas^{23,24}.

Se han propuesto varias aproximaciones quirúrgicas para su exéresis (resección o desconexión por microcirugía, resección endoscópica); sin embargo, todas estas técnicas tienen un riesgo quirúrgico significativo. Por este motivo,

en los últimos años se han desarrollado técnicas quirúrgicas no convencionales (radiocirugía con *gamma-knife*, implantación de semillas radiactivas, etc.) con aceptables resultados^{25,26}.

Pacientes y métodos

Se han revisado las historias clínicas de los pacientes registrados en nuestra base de datos con diagnóstico de hamartoma hipotalámico en los últimos 20 años (entre los años 1990 y 2010).

Se obtuvieron los datos epidemiológicos (edad, sexo, raza, embarazo, parto, periodo neonatal, antecedentes familiares), clínicos (edad al diagnóstico, modo de presentación, demora diagnóstica, comorbilidad asociada), exploraciones complementarias realizadas (EEG, video-EEG, resonancia magnética cerebral), valoración neuropsicológica y tratamientos recibidos.

En los casos que precisaron cirugía se recogieron los datos acerca del tipo de cirugía, edad de realización y complicaciones asociadas a esta.

Todos los pacientes incluidos estaban en edad pediátrica (0-12 años) en el momento del diagnóstico, y fueron seguidos en nuestro servicio por lo menos durante 6 años.

Todos los pacientes han completado el seguimiento tanto en las consultas de neuropediatría como neurocirugía y endocrinología cuando lo han precisado, no habiéndose perdido ningún paciente.

A los 5 pacientes a los que se les realizó valoración neuropsicológica, se les aplicaron tests cognitivos y del lenguaje adaptados a la edad.

Resultados

Datos epidemiológicos y perinatales (tabla 1)

Seis de los 10 pacientes de nuestra serie son varones. Solo en un paciente hay antecedentes familiares de epilepsia. En cuanto a los antecedentes personales, el embarazo fue controlado en todos los pacientes excepto en uno. En otro paciente, en la ecografía del tercer trimestre de gestación ya se detectó una masa intracraneal por delante de cerebelo y por debajo del tálamo y tercer ventrículo. Al nacimiento precisaron ingreso 2 pacientes, uno por episodios paroxísticos (el paciente con diagnóstico prenatal por ecografía antes referido) y el otro por precisar cirugía de colocación de válvula de derivación ventrículo-peritoneal por hidrocefalia secundaria a quiste aracnoideo el sexto día de vida.

En 4 pacientes existe una historia de retraso del desarrollo psicomotor desde las primeras fases. Una paciente tenía un diagnóstico previo de neurofibromatosis tipo 1.

Forma de presentación (tabla 1)

La edad de inicio de los síntomas fue muy variable: desde los primeros días de vida en 2 pacientes de la serie hasta los 6 años en el paciente en el cual el hamartoma fue un

hallazgo casual tras realizar una resonancia magnética (RM) para valoración de neurofibromatosis tipo 1.

La edad de derivación de estos pacientes para inicio de estudio o seguimiento en consulta de neurología también fue variable (entre los 2 y los 14 años) y el tiempo de seguimiento medio de la serie es de 6 años. Tres pacientes fueron dados de alta por haber cumplido la mayoría de edad.

Las manifestaciones clínicas iniciales de los pacientes con hamartoma hipotalámico fueron: en 7 crisis epilépticas, pubertad precoz en 2 y retraso psicomotor en otro. Dos pacientes de la serie no presentaron crisis en toda su evolución. La edad de inicio de las crisis osciló entre los primeros días de vida y los 4 años de edad, con una media de 10 meses.

Las crisis gelásticas fueron comunes en todos los pacientes con epilepsia, siendo el primer tipo de crisis en aparecer en 5 de los mismos; en 2 pacientes estas aparecieron en los primeros días de vida. Un paciente presentó estatus gelástico a los 11 años. Dos pacientes presentaron además crisis dacrísticas, siendo en uno de ellos el episodio crítico inicial. Todos los pacientes de la serie desarrollaron además otro tipo de crisis, siendo las más frecuentes parciales simples, seguidas de parciales complejas y generalizadas. En un paciente se constataron crisis atónicas.

Evolución (tabla 1)

Cinco pacientes desarrollaron pubertad precoz en algún momento de su evolución, siendo todos ellos varones excepto una. Dos de estos pacientes tenían además déficit de hormona de crecimiento y, a su vez, uno de ellos hipotiroidismo.

Seis pacientes de la serie presentaron algún tipo de retraso madurativo o problemas de aprendizaje y un paciente tuvo una evolución a trastorno generalizado del desarrollo. Se realizó una evaluación neuropsicológica a 5 pacientes, obteniéndose un cociente intelectual (CIT) dentro de límites normales en 2 de ellos, inteligencia límite en 1, retraso mental leve en 1 y retraso mental moderado en el último.

Cinco pacientes presentaron trastornos de conducta: 4 casos déficit de atención y/o hiperactividad y 2 sujetos conductas agresivas, coexistiendo en uno de ellos ambas patologías.

Exploraciones complementarias (tabla 2)

En cuanto a las pruebas de imagen realizadas, en 3 pacientes se realizó ecografía transfontanelar por diferentes motivos. Sólo se realizó tomografía computarizada (TC) en un paciente. La RM con cortes de hipótesis fue la prueba diagnóstica que confirmó la presencia del hamartoma hipotalámico en todos los pacientes de la serie (figs. 1 y 2), oscilando el tamaño en RM entre 1,3 cm y 10 cm.

Los 8 pacientes que presentaron crisis en su evolución tienen al menos un estudio de EEG convencional y otro de monitorización con video-EEG de sueño. Presentaron alteraciones en el registro todos los pacientes. En la tabla constan el tipo de crisis registradas en cada paciente.

Tabla 1 Resumen de las características de los pacientes con hamartoma hipotalámico de la serie

Paciente	Sexo	AP interés	Edad inicio (meses)	Clínica inicial	Epilepsia/crisis gelásticas	Pubertad precoz (edad)	Trastornos neuropsicológicos	Cirugía y tipo	Control crisis
1	Mujer	—	24	Crisis	Sí/sí	No	RM leve: CIT 65	Sí Gamma-knife	No
2	Varón	—	22	Crisis	Sí/sí	No	TGD TDAH	Sí Resección	Sí VPA
3	Varón	RPM	13	Crisis	Sí/sí	Sí (6 años 6 meses)	RM	Sí Resección	No
4	Mujer	Eco3 T:masa intracraneal	1	Crisis	Sí/sí Estatus gelástico	Sí (7 años 3 meses)	RM moderado: CIT 50	Sí Resección gamma-knife (x3)	No
5	Varón	RPM	6	Crisis	Sí/Sí	No	TDAH Trastorno de conducta	Sí Resección	No
6	Varón	RPM	3	RM	No	Sí (8 años)	RM	SI Resección	—
7	Varón	NF-1	72	PP	No	Sí (6 años)	Trastorno aprendizaje Inteligencia límite: CIT 74	No	—
8	Varón	—	18	PP	Sí/sí	Sí (18 meses)	Trastorno de conducta	No	Sí OXC
9	Mujer	RPM Cirugía quiste aracnoideo	1	Crisis	Sí/sí	No	RM TDAH Trastorno de conducta	Sí Resección (x3)	No
10	Mujer	—	18	Crisis	Sí/sí	No	TDAH Trastorno aprendizaje	No	Sí VPA + OXC

AP: antecedentes personales; OXC: oxcarbacepina; PP: pubertad precoz; RM: retraso mental; RPM: retraso psicomotor; TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad; TGD: trastorno generalizado del desarrollo; VPA: ácido valproico.

Tabla 2 Resumen de las pruebas complementarias realizadas y hallazgos de estas

Paciente	Eco-TF	TC	RM	Tamaño del hamartoma por RM	Vídeo-EEG	Tipo de crisis registradas
1	Sí. Realizada por múltiples malformaciones Dilatación tetraventricular	Sí	Sí	10 cm	Sí	Gelásticas
2	—	—	Sí	1,3 cm	Sí	Gelásticas
3	Sí Estudio por microcefalia e hipotonía	Sí	Sí	—	Sí	Gelásticas. Dacrísticas
4	—	—	Sí	5 cm	Sí. Trazado encefalopático	Gelásticas. Dacrísticas
5	Ecografía 3. ^{er} T de gestación Masa intracraneal	—	Sí	—	Sí	Gelásticas
6	—	—	Sí	—	—	—
7	—	—	Sí	—	—	—
8	—	—	Sí	2,5 cm	Sí	No se registraron crisis
9	—	—	Sí	5 cm	Sí	Gelásticas
10	—	—	Sí	—	Sí	Gelásticas

Eco-TF: ecografía transfontanelar; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; vídeo-EEG: videoelectroencefalograma.

Tratamiento (tabla 1)

En todos los pacientes con epilepsia se intentó inicialmente control farmacológico de las crisis, necesiándose en todos ellos al menos 2 fármacos diferentes con el objetivo del control de las crisis. Los fármacos más utilizados fueron: oxcarbacepina (5), carbamazepina (4), topiramato (4), ácido valproico (4) y levetiracetam (3). En el paciente que presentó el estatus gelástico se asociaron hasta 4 fármacos.

En 7 de los 10 pacientes se llevó a cabo la cirugía del hamartoma: en 6 de ellos por mal control de las crisis con antiepilépticos y en el último por aumento del tamaño del tumor con compresión secundaria de las estructuras vecinas. En 2 pacientes no se ha planteado la cirugía, ya que hasta el último seguimiento el control de las crisis con antiépilépticos es aceptable. En el otro paciente no se planteó cirugía por la ausencia de crisis y estancamiento del tamaño del tumor.

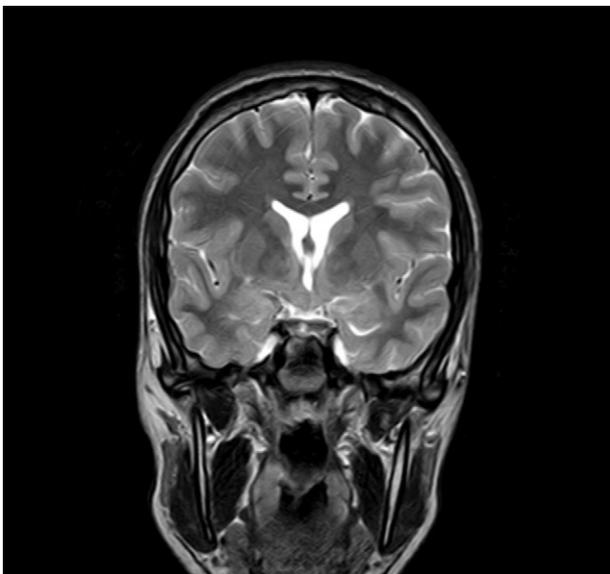


Figura 1 Corte coronal en secuencia T2 que muestra un hamartoma del tuber cinereum.



Figura 2 Corte sagital en secuencia T1 que muestra un hamartoma en la región hipotalámica izquierda.

La técnica quirúrgica inicial fue la cirugía de resección en 6 pacientes de los 7 pacientes intervenidos, lográndose resección completa solo en uno de ellos, mientras que en los 5 restantes la resección conseguida fue subtotal o parcial. Uno de estos últimos pacientes se reintervino posteriormente en dos ocasiones más, con resultados similares. En el séptimo paciente, el *gamma-knife* fue la otra modalidad quirúrgica elegida. Esta técnica se utilizó como segunda aproximación terapéutica en uno de los pacientes en los cuales la resección fue subtotal. Dos pacientes precisaron la colocación de una válvula de derivación ventrículo-peritoneal por hidrocefalia secundaria.

El tiempo medio transcurrido entre el inicio de las crisis y la cirugía fue de 5 años. Se ha logrado un aceptable control de las crisis epilépticas solo en 3 de los 8 pacientes, en uno de ellos en relación con la resección del hamartoma.

Discusión

En este trabajo se presenta una revisión retrospectiva de 10 pacientes pediátricos diagnosticados de hamartoma hipotalámico en los últimos 20 años en un hospital infantil de tercer nivel. Hay varias series descritas en la literatura con un número de pacientes variable, pero muchas de ellas incluyen también a pacientes adultos^{17,27-29}.

El tamaño del hipotálamo es menos del 1% del volumen total cerebral, pero es una estructura compleja que tiene interconexiones muy numerosas tanto con la corteza como con los circuitos neuronales límbicos, comportándose como una estructura integradora de funciones como el sueño, el apetito, la termorregulación, la reproducción y la conducta sexual³⁰. Por tanto, parece desempeñar un papel importante en la modulación de las conductas agresivas y en gran variedad de funciones necesarias para la supervivencia del individuo.

Los hamartomas hipotalámicos son malformaciones neoplásicas de sustancia gris compuestas de neuronas hiperplásicas de distinto tamaño³¹.

Habitualmente, se trata de una lesión pequeña, entre 0,5 y 2 cm de diámetro, localizada en la base del cerebro en el piso del tercer ventrículo, cerca del tuber cinereum y los cuerpos mamilares. Un crecimiento lento dentro del espacio interpeduncular puede ocurrir sin desplazar las estructuras adyacentes y pueden transcurrir años antes de que existan signos de compresión³². No hemos podido encontrar una causa común que justifique el hecho de que el tamaño de los hamartomas de dos de los pacientes de nuestra serie (4 cm y 10 cm, respectivamente) sean significativamente más grandes que los referidos en la literatura; sin embargo, sí que existe una demora diagnóstica de aproximadamente 4 años que podría justificar el tamaño de la lesión en el paciente con el hamartoma más grande.

Su frecuencia global es baja, pero su importancia radica en su asociación con epilepsia, problemas cognitivos y conductuales y/o pubertad precoz (siendo una causa rara de la misma) como se demuestra en la literatura y en nuestra serie pediátrica^{1,2}.

Existen dos tipos de hamartomas hipotalámicos, según su clasificación radiológica: pedunculados y sésiles. Los pedunculados o parahipotalámicos están anexos al suelo del tercer

ventrículo o suspendidos desde el hipotálamo inferior por un pedúnculo, no desplazan el hipotálamo, son de pequeño o mediano tamaño y suelen ser asintomáticos o debutar como pubertad precoz. Por otra parte, los hamartomas sésiles o intrahipotalámicos engloban y desplazan estructuras del hipotálamo y la pared del tercer ventrículo, asociando crisis epilépticas, alteraciones cognitivas, retraso psicomotor y problemas psiquiátricos³³⁻³⁷. A todos los pacientes de nuestra serie se les realizó una RM craneal con cortes de hipófisis, en la que se confirmó la existencia de la malformación. En 7 pacientes aparece descrito como una lesión de tipo sésil, produciendo efecto masa y/o desplazando estructuras vecinas (mesencéfalo, tercer ventrículo, cintillas ópticas, quiasma óptico, etc.).

La RM es una prueba de imagen mucho más sensible que la TC para la detección de esta lesión, pudiendo en ocasiones diagnosticar el hamartoma en ausencia de clínica asociada o antes de que esta aparezca, como ocurrió en nuestro paciente 7 asintomático en relación con esta lesión. La RM debe incluir exploración del área hipotalámica, infundibular y de los cuerpos mamilares^{37,38}.

La epilepsia es uno de los marcadores de esta enfermedad, como nos hemos referido anteriormente, más frecuentemente en relación con el tipo intrahipotalámico. El mecanismo de epileptogénesis subyace en la microarquitectura del hamartoma, compuesto por pequeñas neuronas gabaérgicas que forman nódulos y que tienen actividad eléctrica espontánea^{3-6,39,40}. El 80% de los pacientes de nuestra serie presentaron epilepsia, siendo la primera manifestación del hamartoma hipotalámico en todos ellos, excepto en uno.

Las crisis gelásticas son las más frecuentes en el hamartoma hipotalámico, sobre todo en la infancia, y son casi siempre la primera manifestación epiléptica^{12,17,21}. Sin embargo, muchas veces son infradiagnosticadas, tanto clínica como eléctricamente, al pasar desapercibidas o confundirse con sonrisa, cólicos del lactante o trastornos del sueño, de forma más frecuente en los recién nacidos o lactantes pequeños. Además, en un porcentaje alto tienen lugar durante el sueño⁴¹. Este hecho se constató en al menos 2 de nuestros pacientes, clasificados como trastornos del sueño en un primer momento. Todos los pacientes con epilepsia de nuestra serie presentaron crisis gelásticas en algún momento de su evolución, y en más de la mitad de los pacientes, fueron las primeras en aparecer. Se han descrito casos de crisis gelásticas en las cuales su origen estaba en el lóbulo frontal (displasia cortical). Por tanto, ante la presencia de crisis gelásticas no hay que descartar otras posibles etiologías distintas al hamartoma hipotalámico⁴²⁻⁴⁴. La edad media de inicio de las crisis gelásticas en nuestra serie fue de 13 meses, existiendo un paciente en el cual aparecieron en los primeros días de vida, y en 2 de ellos a los 2 años; estos datos coinciden con otras series de la literatura, habiéndose descrito este tipo de crisis en el primer día de vida^{8,9,45,46}. En nuestra serie hubo un paciente que presentó un estatus gelástico (paciente 4) y 3 pacientes con crisis dacrísticas, entidades ya descritas en la literatura^{10,14,47-50}.

Otros muchos tipos de crisis pueden aparecer en estos pacientes, bien al inicio o en la evolución de la enfermedad^{9,12-14}. En nuestra serie de pacientes, en el 100% de los que presentaron crisis se objetivó algún tipo de crisis distintas: parciales simples las más frecuentes, seguidas de parciales complejas y un algún caso generalizadas,

constatándose crisis atónicas solo en uno de ellos. La evolución de las crisis gelásticas a una epilepsia parcial (con o sin generalización secundaria) suele tener lugar entre los 4 y 10 años de edad; la diferenciación entre crisis gelásticas y parciales complejas puede ser difícil en ocasiones, por tener elementos similares (disminución del nivel de consciencia, automatismos orofaciales) y por poder ocurrir de forma concomitante ambos tipos de crisis^{15,16,25,51}. También se han descrito crisis generalizadas en los pacientes con hamartoma hipotalámico, incluyendo crisis tónicas, tónico-clónicas y *drop attacks*^{15-17,52}. En algunas series quirúrgicas la prevalencia de epilepsia generalizada se sitúa en un 70%^{15,53,54}. Los espasmos infantiles son poco frecuentes en esta patología, y ausentes en nuestra serie, pero sí se han descrito en pacientes en los cuales las crisis gelásticas aparecieron de forma muy precoz en el período neonatal^{21,55,56}. En nuestra serie, el EEG basal inicial presentaba alteraciones en todos los pacientes. Las más frecuentes fueron polipuntas y polipunta-onda de inicio focal y con propagación a regiones fronto-temporales, uni o bilaterales, hallazgos frecuentes en la evolución de estos pacientes^{15,17,18,21,22,52,57}. En 7 pacientes se registraron clínicamente durante el vídeo-EEG algún episodio de crisis gelásticas y en 2 pacientes crisis dacrísticas. En uno de los pacientes describen el registro como encefalopático.

La pubertad precoz fue la clínica inicial solo en uno de nuestros pacientes, pero evolutivamente hasta el 50% la desarrollaron. Este trastorno endocrino es un hallazgo que se describe en varias series pacientes con hamartoma hipotalámico y crisis gelásticas con una frecuencia del 30-40%⁵⁸⁻⁶⁰. La fisiopatología no está plenamente aclarada, pero se postula un mecanismo activador en la secreción de la hormona luteinizante humana LH-RH⁶¹. Por otro lado, el hamartoma no se suele asociar a otras alteraciones endocrinas (déficit de crecimiento, diabetes insípida, hipogonadismo, etc.), en contraste con otras patologías hipotalámicas como astrocitomas, gliomas o craneofaringiomas, en los cuales su incidencia es elevada. Sin embargo, en nuestra serie existe un paciente con talla baja y otro con panhipopituitarismo.

El deterioro cognitivo (retraso del lenguaje, dificultades de aprendizaje) y los trastornos de conducta (trastorno por déficit de atención e hiperactividad o TDAH, agresividad, ansiedad, trastorno desafiante, etc.) son frecuentes en los pacientes con epilepsia asociada a un hamartoma hipotalámico^{1,35,62,63}. Se han correlacionado con la frecuencia y la severidad de las crisis, pero existe debate en este punto ya que en algunas series de pacientes se ha demostrado que los déficits cognitivos ya existen antes del inicio de las crisis⁶⁴. Esto se refleja en los pacientes de nuestra serie, ya que todos ellos presentaron comorbilidad asociada (retraso psicomotor/mental en 7, trastornos de aprendizaje en 2, TDAH en 3 y conductas agresivas/oposicionistas en 3), coincidiendo 2 o más de estos problemas en más de un paciente.

Como se ha podido demostrar en varias series de pacientes con epilepsia asociada a hamartoma hipotalámico, las crisis gelásticas son refractarias al tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE), además de influir sobre el deterioro cognitivo y conductual que ocurre en ellos. Esto ocurre a pesar de la utilización de diferentes fármacos, altas dosis y/o con asociación de varios de los mismos^{20,56,60,65}. En los pacientes de nuestra serie se ensayaron al menos 2 FAE en

cada uno de ellos, actualmente con aceptable control de crisis con farmacoterapia solo en 2 pacientes, uno de ellos en monoterapia con oxcarbacepina y otro con la combinación de esta con valproato.

Por estos motivos, los pacientes con hamartoma hipotalámico que presentan epilepsia intratable farmacológicamente, deterioro cognitivo progresivo y/o problemas conductuales, normalmente son candidatos para un tratamiento quirúrgico. Este les ofrece la mejor oportunidad para erradicar las crisis y mejorar la función cognitiva y conductual^{24,45,65,66}.

No hay que obviar los posibles riesgos quirúrgicos (daño hipotalámico, problemas de memoria, hiperfagia o diabetes insípida, y daño vascular^{55,57,64}). Con el objetivo de minimizar estos posibles riesgos, se han utilizado diferentes procedimientos quirúrgicos y no quirúrgicos en los últimos años²³.

Las técnicas quirúrgicas convencionales, como son la resección o exéresis quirúrgica por abordaje inferior (realizando craneotomía transilviana, subtemporal, transfrontal) o superior (aproximación transcalsoso-interfornical), tienen buenos resultados de control de crisis, pero con riesgos quirúrgicos elevados^{34,56,65,67}. Una alternativa segura es la desconexión quirúrgica endoscópica, con buenos resultados^{68,69}. Seis de los pacientes de la serie se sometieron a cirugía convencional mediante abordajes diferentes, con resección tumoral total solo en uno de ellos, sin describirse complicaciones graves asociadas a esta.

Sin embargo, son las nuevas técnicas emergentes como la radiocirugía estereotáctica (concretamente la cirugía con *gamma-knife*), las que se postulan como tratamiento de primera línea en un futuro próximo, ya que han demostrado buenos resultados de control de crisis y mejoría de los trastornos asociados, así como una disminución en los riesgos que supone la cirugía convencional. Actualmente también se está usando esta técnica como segunda opción ante persistencia de restos tumorales tras una primera cirugía convencional^{26,70,71}. La única desventaja de este procedimiento es el retraso en el efecto, ya que en la mayoría de los pacientes las crisis comienzan a controlarse alrededor de 6 meses después del procedimiento⁴⁴. Dos pacientes de la serie fueron intervenidos con esta técnica, en uno de ellos como procedimiento inicial y en el otro como una segunda aproximación en el intento de extirpar los restos tumorales tras una primera cirugía. Solo en el paciente 2 en el que se realizó resección aparentemente completa del hamartoma se ha conseguido un aceptable control de las crisis, en la actualidad en monoterapia con ácido valproico. En el resto de los pacientes, sin embargo, la evolución de la epilepsia no fue favorable, precisando politerapia para intentar el control de las crisis a pesar de la cirugía realizada. Esto contrasta con las series de pacientes quirúrgicos referidos en la literatura, con mejores resultados en cuanto a control de las crisis. Esta diferencia puede explicarse porque en la mayoría de los pacientes de nuestra serie que se sometieron a cirugía, no se logró una resección completa del hamartoma.

Como conclusión, podemos afirmar que los hamartomas hipotalámicos de nuestra serie se comportan de manera similar a los descritos en la literatura en cuanto a características epidemiológicas y clínicas, pero con mayores dificultades para un control de las crisis, tanto farmacológicas como quirúrgicas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Kerrigan JF, Ng Y, Chung S, Recake HL. The hypothalamic hamartoma: a model of subcortical epileptogenesis and encephalopathy. *Semin Pediatr Neurol.* 2005;12:119–31.
- Craig DW, Itty A, Panganiban C, Szelinger S, Krueger MC, Sekar A, et al. Identification of somatic chromosomal abnormalities in hypothalamic hamartoma tissue at the GLT3 locus. *Am J Hum Genet.* 2008;82:366–74.
- Prigatano GP. Cognitive and behavioral dysfunction in children with hypothalamic hamartoma and epilepsy. *Semin Pediatr Neurol.* 2007;14:65–72.
- Fenoglio KA, Wu J, Kin DY, Simeone TA, Coons SW, Recate H, et al. Hypothalamic hamartoma: basic mechanisms of intrinsic epileptogenesis. *Semin Pediatr Neurol.* 2007;14:51–9.
- Waldau B, Mc Lendon RE, Fuchs H, George TM, Graut GA. Few isolated neurons in hypothalamic hamartomas may cause gelastic seizures. *Pediatr Neurosurg.* 2009;45:225–9.
- Beggs J, Nakade S, Fenoglio K, Wu J, Coons S, Kerrigan JF. Hypothalamic hamartomas associated with epilepsy: ultrastructural features. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2008;67:657–68.
- Daly DD, Mulder DW. Gelastic epilepsy. *Neurology.* 1957;7:189–92.
- Téllez-Centeno J, Serrano-Almeida C, Moien-Afshari F. Gelastic seizures associated with hypothalamic hamartomas; an update in the clinical presentation, diagnosis and treatment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2008;4:1021–31.
- Striano S, Striano P, Coppola A, Romanelli P. The syndrome gelastic seizures-hypothalamic hamartoma: severe, potentially reversible encephalopathy. *Epilepsia.* 2009;50:62–5.
- López-Laso E, Mateos González ME, Camino León R, Jiménez González MD, Esparza Rodríguez J. Giant hypothalamic hamartoma and dacrytic seizures. *Epileptic Disord.* 2007;9:90–3.
- Ng YT, Rekate HL. Emergency transcallosal resection of hypothalamic hamartoma for status gelasticus. *Epilepsia.* 2005;46:592–4.
- Palmini A, Van Paesschen W, Dupont P, Van Laere K, Van Driel G. Status gelasticus after temporal lobectomy: ictal FDG-PET findings and the question of dual pathology involving hypothalamic hamartomas. *Epilepsia.* 2005;46:1313–6.
- Pustorino G, Spano M, Sgro DL, Di Rosa G, Tricomi G, Bellantone D, et al. Status gelasticus associated with levetiracetam as add-on treatment. *Epileptic Disord.* 2007;9:186–9.
- Ng YT, Rekate H. Successful third surgery for a case of status gelasticus: lessons learned after nearly 200 cases of hypothalamic hamartoma surgical resection. *Epilepsia.* 2011;52:e1–3.
- Harvey AS, Freeman JL. Epilepsy in hypothalamic hamartoma: clinical and EEG features. *Semin Pediatr Neurol.* 2007;14:60–4.
- Oehl B, Brandt A, Fauser S, Bast T, Trippel M, Schulze-Bonhage A. Semiologic aspects of epileptic seizures in 31 patients with hypothalamic hamartoma. *Epilepsia.* 2010;51:2116–23.
- Leal A, Moreira A, Robalo C, Ribeiro C. Different electroclinical manifestations of the epilepsy associated with hamartomas connecting to the middle or posterior hypothalamus. *Epilepsia.* 2003;44:1191–5.
- Berkovic SF, Andermann F, Melanson D, Eithier 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;23:429–39.
- Castro LH, Ferreira LK, Teles LR, Jorge CL, Arantes PR, Ono CR, et al. Epilepsy syndromes associated with hypothalamic hamartomas. *Seizure.* 2007;16:50–8.
- Maixner W. Hypothalamic hamartomas: clinical, neuropathological and surgical aspects. *Childs Nerv Syst.* 2006;22:867–73.
- Mullatti N, Selway R, Nashef L, Elwes R, Honavar M, Chandler C, et al. The clinical spectrum of epilepsy in children and adults with hypothalamic hamartoma. *Epilepsia.* 2003;44:1313–9.
- Striano S, Striano P, Sarappa C, Boccella C. The clinical spectrum and natural history of gelastic epilepsy-hypothalamic hamartoma syndrome. *Seizure.* 2005;14:232–9.
- Cascino GD, Andermann F, Berkovic SF, Kuzniecky RI, Shalhoub FW, Keene DL, et al. Gelastic seizures and hypothalamic hamartomas: evaluation of patients undergoing chronic intracranial EEG monitoring and outcome of surgical treatment. *Neurology.* 1993;43:747–50.
- Ng YT, Hastriter EV, Wethe J, Chapman KE, Prenger EC, Prigatano GP, et al. Surgical resection of hypothalamic hamartomas for severe behavioral symptoms. *Epilepsy Behav.* 2011;20:75–8.
- Fraizer JL, Goodwin R, Ahn ES, Jallo GI. A review on the management of epilepsy associated with hypothalamic hamartomas. *Childs Nerv Syst.* 2009;25:423–32.
- Shim KW, Chang JH, Park YG, Kim HD, Choi JU, Kim DS. Treatment modality for intractable epilepsy in hypothalamic hamartomatous lesions. *Neurosurgery.* 2008;62:847–56.
- Papayannis CE, Consalvo D, Seifer MA, Kauffman W, Kochen S. Clinical spectrum and difficulties in management of hypothalamic hamartoma in a developing country. *Acta Neurol Scand.* 2008;118:313–9.
- Nguyen D, Singh S, Zaatreh M, Novotny E, Levy S, Testa F, et al. Hypothalamic hamartomas: seven cases and review of the literature. *Epilepsy Behav.* 2003;4:246–58.
- Mullatti N, Selway R, Nashef L, Elwes R, Honavar M, Chandler C, et al. The clinical spectrum of epilepsy in children and adults with hypothalamic hamartoma. *Epilepsia.* 2003;44:1310–9.
- Kupfermann I. Hypothalamus and the limbic system. En: Kandell E, Schwartz JH, Jessell TM, editores. *Principles of neural science.* 3th ed. Amsterdam: Elsevier; 1991. p. 433–60.
- Valdúeja JM, Cristante L, Dammann O, Bentele K, Vortmeyer A, Saeger W, et al. Hypothalamic hamartomas: With special reference to gelastic epilepsy and surgery. *Neurosurgery.* 1994;34:949–58.
- Hochman HI, Judge DM, Reichlin S. Precocious puberty and hypothalamic hamartoma. *Pediatrics.* 1981;67:236–44.
- Arita K, Ikawa F, Kurisu K, Sumido M, Harada K, Uozumi T, Monden, et al. The relationship between magnetic resonance imaging findings and clinical manifestations of hypothalamic hamartoma. *J Neurosurg.* 1999;91:212–20.
- Debeneix C, Bourgeois M, Trivin C, Sainte-Rose C, Brauner R. Hypothalamic hamartoma: comparison of clinical presentation and magnetic resonance images. *Horm Res.* 2001;56:12–8.
- Jung H, Neumanier Probst E, Hauffa BP, Pautsch CJ, Dammann O. Association of morphological characteristics with precocious puberty and/or gelastic seizures in hypothalamic hamartoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;4590–5.
- Freeman JL, Coleman LT, Wellard RM, Kean MJ, Rosenfeld JV, Jackson GD, et al. MR imaging and spectroscopic study of epileptogenic hypothalamic hamartomas: Analysis of 72 cases. *Am J Neuroradiol.* 2004;25:450–62.
- Boyko OB, Curnes JT, Oakes WJ, Burger PC. Hamartomas of the tuber cinereum: CT, MR, and pathologic findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1991;12:309–14.
- Cirillo S, Caranci F, Briganti F, Dámico A, Striano S, Elefante R. Tuber cinereum hamartomas and gelastic epilepsy. *Rev Neuro-radiol.* 1999;12:643–52.
- Drees C, Ng YT, Chung SS, Kerrigan JF. The histopathology of hypothalamic hamartomas: study of 57 cases. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2007; 66:131-141.

40. Wu J, Xu L, Kim DY, Rho JM, St John PA, Lue LF, et al. Electrophysiological properties of human hypothalamic hamartomas. *Ann Neurol*. 2005;58:371–82.
41. Sturm JW, Andermann F, Berkovic SF. Pressure to laugh: an unusual epileptic symptom associated with small hypothalamic hamartomas. *Neurology*. 2000;54:971–3.
42. Cheung CS, Parrent AG, Burneo JG. Gelastic seizures: not always hypothalamic hamartoma. *Epileptic Disord*. 2007;9:453–8.
43. Spalice A, Raucci U, Atzei G, Cipriani C. Gelastic epilepsy: video-EEG, MRI and SPECT characteristics. *Brain Dev*. 1997;19:418–21.
44. Sasaki K, Ohsawa Y, Sasaki M, Kaga M, Takashima S, Matsuda H. Cerebral cortical dysplasia: assessment by MRI and SPECT. *Pediatr Neurol*. 2000;23:410–5.
45. Di Fazio MP, Davis RG. Utility of early single photon emission computed tomography (SPECT) in neonatal gelastic epilepsy associated with hypothalamic hamartoma. *J Child Neurol*. 2000;15:414–7.
46. Pati S, Rastogi RG, Abula AA, Rekeate HL, Ng YT. Long-term outcome after emergency resection of hypothalamic hamartomas for status gelasticus. *Neurosurg Focus*. 2011;30:1–5.
47. Ng YT. Who coined the term status gelasticus? We did. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009;5:405–6.
48. Sher PK, Brown SB. Gelastic epilepsy; onset in neonatal period. *Am J Dis Child*. 1976;130:1126–31.
49. Sethi PK, Rao ST. Gelastic, quiritarian and cursive epilepsy: a clinicopathological appraisal. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1976;39:823–8.
50. Brenningstall GN. Gelastic seizures, precocious puberty and hypothalamic hamartoma. *Neurology*. 1985;35:1180–3.
51. Berkovic SF, Andermann F, Melanson D, Eisher 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;23:429–39.
52. Tassinari CA, Riguzzi P, Rizzi R. Gelastic seizures. En: Tuxhorn I, Hothausen H, editores. *Paediatric epilepsy syndromes and their surgical treatment*. London: John Libbey; 1997. p. 429–46.
53. Gomibuchi K, Ochiai Y, Kanraku S, Maekawa K. [Infantile spasms and gelastic seizure due to hypothalamic hamartoma]. *No To Hattatsu*. 1990;22:392–4.
54. Kerrigan JF, Ng YT, Prenger EC, Krishnamoorthy KS, Wang NC, Rekeate HL. Hypothalamic hamartoma and infantile spasms. *Epilepsia*. 2007;48:89–95.
55. Ng YT, Rekeate HL, Prenger EC, Chung SS, Feiz-Erfan I, Wang NC, et al. Transcallosal resection of hypothalamic hamartoma for intractable epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47:1192–202.
56. Palmini A, Chandler C, Andermann F, Costa Da Costa J, Paglioli-Neto E, Polkey C, et al. Resection of the lesion in patients with hypothalamic hamartomas and catastrophic epilepsy. *Neurology*. 2002;58:1338–47.
57. Freeman JL, Harvey AS, Rosenfeld JV, Wrennall JA, Bailey CA, Berkovic SF. Generalized epilepsy in hypothalamic hamartoma: evolution and postoperative resolution. *Neurology*. 2003;60:762–7.
58. Striano S, Striano P, Sarappa C, Boccella P. The clinical spectrum and natural history of gelastic epilepsy-hypothalamic hamartoma syndrome. *Seizure*. 2005;14:232–9.
59. Jung H, Ojeda SR. Pathogenesis of precocious puberty in hypothalamic hamartoma. *Horm Res*. 2002;57(Suppl 2):31–34.
60. Freeman JL, Zacharin M, Rosenfeld JV, Harvey AS. The endocrinology of hypothalamic hamartoma surgery for intractable epilepsy. *Epileptic Disord*. 2003;5:239–47.
61. García-Morales I, Marinas A, Del Barrio A, Álvarez-Linera J, Herranz JL, Smeyers P, et al. [Hypothalamic hamartoma: clinical characteristics, electroencephalogram and brain magnetic resonance imaging in 10 patients]. *Neurología*. 2007;22:11–8.
62. Frattali CM, Liow K, Craig GH, Korenman LM, Makhoul F, Sato S, et al. Cognitive deficits in children with gelastic seizures and hypothalamic hamartoma. *Neurology*. 2001;57:43–6.
63. Savard G, Bhanji NH, Dubeau F, Andermann F, Sadikot A. Psychiatric aspects of patients with hypothalamic hamartoma and epilepsy. *Epileptic Disord*. 2003;5:229–34.
64. Nguyen D, Singh S, Zaatreh M, Novotny E, Levy S, Testa F, et al. Hypothalamic hamartomas: seven cases and review of the literature. *Epilepsy Behav*. 2003;4:246–58.
65. Harvey AS, Freeman JL, Berkovic SF, Rosenfeld JV. Transcallosal resection of hypothalamic hamartomas in patients with intractable epilepsy. *Epileptic Disord*. 2003;5:257–65.
66. Berkovic SF, Arzimanoglou A, Kuzniecky R, Harvey AS, Palmini A, Andermann F. Hypothalamic hamartoma and seizures: a treatable epileptic encephalopathy. *Epilepsia*. 2003;44:969–73.
67. Pascual-Castroviejo I, Moneu JH, Vialón J, García-Segura JM, Herguido MJ, Pascual Pascual SI. Hypothalamic hamartomas: control of seizures after partial removal in one case. *Rev Neurol*. 2000;31:119–22.
68. Delalande O, Fohlen M. Disconnecting surgical treatment of hypothalamic hamartoma in children and adults with refractory epilepsy and proposal of a new classification. *Neurol Med Chir*. 2003;43:61–8.
69. Procaccini E, Dorfmueller G, Fohlen M, Bulteau C, Delalande O. Surgical management of hypothalamic hamartomas with epilepsy: the stereoscopic approach. *Neurosurgery*. 2006;59:ONS336–44.
70. Régis J, Scavarda D, Tamura M, Villeneuve N, Bartolomei F, Brue T, et al. Gamma knife surgery for epilepsy related to hypothalamic hamartomas. *Semin Pediatr Neurol*. 2007;14:73–9.
71. Barajas MA, Ramírez-Guzmán MG, Rodríguez-Vázquez C, Toledo-Buenrostro V, Cuevas-Solórzano A, Rodríguez-Hernández G. Gamma knife surgery for hypothalamic hamartomas accompanied by medically intractable epilepsy and precocious puberty: experience in Mexico. *J Neurosurg*. 2005;102(Suppl):53–5.