

Door: Louis Wagner¹ (wagnerl@kempenhaeghe.nl), Albert Colon¹, Gwendolyn de Bruyn², Jim Dings³, Hilde Braakman⁴, Olaf Schijns³

¹Neurologie/Klinische neurofysiologie, ²Kinderneurologie, ³Neurochirurgie, Academisch Centrum voor Epileptologie, Locatie: Kempenhaeghe en Maastricht Universitair Medisch Centrum, ⁴Kinderneurologie, Amalia Kinderziekenhuis, Radboudumc Nijmegen.

MRI-geleide Laser Interstitiële ThermoTherapie bij het hypothalamus hamartoom: eerste keus therapie?

Behandeling van epilepsie bij een patiënt met een hypothalamus hamartoom met traditionele chirurgische technieken is complex en geassocieerd met hoge morbiditeit en mortaliteit. De minimaal invasieve behandeling met MRI-geleide laser interstitiële thermotherapie lijkt daarentegen een veelbelovende techniek met hoge succes- en lage complicatiepercentages. In deze bijdrage worden de resultaten beschreven voor acht kinderen, die werden verwezen naar het Texas Childrens Hospital in Houston.

Het klinisch spectrum van een hypothalamus hamartoom (HH) blijkt sterk afhankelijk van de grootte en de locatie van de laesie te zijn (Mullati et al., 2003). De intrahypothalamische hamartomen leiden vaak tot een beeld van epilepsie, ontwikkelings- en gedragsproblemen, waarbij de ernst afhankelijk is van de locatie en grootte van het hamartoom. Gesteelde HH geven minder vaak epileptische en cognitieve problemen, maar vaker hormonale problemen leidend tot een pubertas precoc en obesitas (Wagner et al., 2018).

Invasieve en minder invasieve behandelingen

De behandeling van een medicamenteus refractaire epilepsie als gevolg van een HH is complex. Vooral op de gelastische aanvallen lijkt anti-epileptische medicatie onvoldoende effect te hebben (Striano et al., 2012). De traditionele chirurgische benaderingen via een craniotomie, waarbij het hamartoom wordt verwijderd, geven weliswaar een goed effect bij veel patiënten (aanvalsvrijheid bij ongeveer 50%), maar kennen ook een hoge mortaliteit en ernstige morbiditeit zoals hemiparese, gezichtsveldstoornissen, geheugenproblemen en endocrinologische problematiek (Drees et al., 2012). Een endoscopische disconnectie van het HH is weliswaar een iets minder invasieve techniek met ongeveer dezelfde resultaten, maar vergt veel ervaring, en heeft nog steeds een aanzienlijk risico op complicaties (Delalande en Fohlen, 2003). Gamma-knife

radiochirurgie was tot enkele jaren geleden de behandeling van eerste keus bij HH patiënten. Aanvalsvrijheid wordt hiermee in ongeveer 40% bereikt en het aantal complicaties is lager dan bij de resectieve behandeling (Regis et al., 2007). Echter, voorbijgaande symptomen als angst en depressie worden geregeld gemeld. Daarnaast wordt, hetzij weliswaar minder frequent, blijvende klachten als gewichtstoename en geheugenproblemen gerapporteerd na gamma-knife radiochirurgie (Abla et al., 2010). Het grote nadeel van deze techniek is dat de aanvalsfrequentie vaak pas na enkele maanden afneemt of zelfs toeneemt na de behandeling.

Minder invasieve methoden als stereotactische radiofrequente thermocoagulatie (RFTC) en MRI-geleide laser interstitiële thermotherapie (MRIg-LITT) zijn later geïntroduceerd (2004 respectievelijk 2007) met als doel het reduceren van het aantal complicaties. Recente publicaties bij grote patiënten-series laten veelbelovende resultaten zien voor zowel RFTC (Curry et al., 2018) als MRIg-LITT (Shirozu et al., 2020). Een nadeel van de RFTC is dat er laesies gemaakt kunnen worden met een maximale diameter van vijf millimeter, waardoor deze behandeling bij grote hamartomen minder goed mogelijk is.

Ervaringen met laserablatie bij kinderen

Sinds 2016 worden kinderen in Nederland met een hypothalamus hamartoom via het Academisch Centrum voor

Pt	1 ♀	2 ♂	3 ♀	4 ♂
LEEFTIJD				
1 ^e aanval	2 jaar	4 maanden	1 maand	2 maanden
Diagnose HH	13 jaar	7 jaar	1 maand	1,5 jaar
1 ^e MRIGLITT	14 jaar	17 jaar	9 maanden	2,4 jaar
2 ^e MRIGLITT	19 jaar	-	-	-
TYPE AANVAL(LEN)				
Begin	Gelastisch	Gelastisch	Gelastisch	Gelastisch / Dacrystisch
Huidige	Gelastisch / tonisch-clonisch	Gelastisch / focale met verminderde gewaarwording	Gelastisch / tonisch-clonisch / tonisch	Gelastisch / Dacrystisch / focale met verminderde gewaarwording
Voorgeschiedenis / co-morbiditeit / lichamenlijk onderzoek	Geen bijzonderheden	Geen bijzonderheden	Geen bijzonderheden	Geen bijzonderheden
Psychomotore ontwikkeling	Normaal	Normaal	Licht vertraagd	Licht vertraagd
Gedragsproblemen	Licht (prikkelbaar)	Geen	Geen	Soms woedebuien
Hormonaal	Intact	Intact	Intact	Intact
MRI				
Grootte HH (mm)	15 x 14 x 11	11 x 11 x 7	5 x 5 x 3	17 x 15 x 12
Andere afwijkingen				
EEG				
Begin	Niet verricht	Normaal	Normaal	Normaal
Preoperatief	Normaal grondpatroon	Normaal grondpatroon	Normaal grondpatroon	Normaal grondpatroon
	Interictaal geen afwijkingen	Interictaal epileptiform bdz temporaal	Interictaal geen afwijkingen	Interictaal epileptiform extratemporaal
	Ictaal bitemporale ritmiek	Ictaal unilaterale ritmiek temporaal	Ictaal ritmiek extratemporaal	Ictaal ritmiek extratemporaal
Effect MRGLITT				
1 ^e	>3 jaar aanvalsvrij, daarna recidief aanvallen	Aanvalsvrij	Aanvalsvrij	>90% aanvalsreductie
2 ^e	>50% aanvalsreductie			
Complicaties	Geen	Geen	Geen	Prolactine ↑, gewicht ↑ (verbeterd)
Follow-up na laatste MRLITT (maanden)	1	49	49	39

Tabel 1 Gegevens van acht patienten met hypothalamus hamartoom verwezen naar Texas Childrens Hospital in Houston voor MRI-geleide laser interstitiele thermotherapie (MRIGLITT) [^a Wachlijst tweede MRIGLITT; ^b Rx: medicamenteuze therapie (corticosteroiden en vigabatrine); ^c PVNH bdz: periventriculaire nodulaire heterotopieën beiderzijds.]

5 ♂	6 ♂	7 ♂	8 ♂
1 maand 2 maanden 9 maanden -	2 maanden 8 maanden 1,2 jaar 2,5 jaar	1 maand 2 maanden 1,1 jaar -	1 maand 2 jaar 13 jaar -a
Gelastisch	Gelastisch / Salaamkrampen	Dacrystisch / Gelastisch	Gelastisch
Gelastisch / focale met verminderde gewaarwording	Gelastisch / focale met verminderde gewaarwording	Dacrystisch / Gelastisch / tonisch	Gelastisch / focale met verminderde gewaarwording / tonisch
Bitemporale gezichtsveld afwijkingen	West syndroom (verbeterd na Rx ^b)	Pallister-Hall syndroom (mutatie GLL3)	Endoscopische poging tot disconnectie (2010, Parijs); geen effect; sindsdien hemiparese rechts
Matig vertraagd	Matig vertraagd	Matig vertraagd	Ernstig vertraagd
Geen	Geen	Geen	Licht
Intact	Intact	Intact	Pubertas praecox Hypothyreoidie
27 x 20 x 17	26 x 21 x 15	20 x 20 x 15	23 x 17 x 15
		PVNH bdz ^c	
Normaal	Hypsaritmie	Normaal	Onduidelijk
Normaal grondpatroon	Iets te traag grondpatroon	Normaal grondpatroon	Te traag grondpatroon
Interictaal geen afwijkingen	Interictaal multifocaal epileptiform	Interictaal epileptiform extratemporaal	Interictaal multifocaal epileptiform
Ictaal onduidelijk extratemporaal	Ictaal onduidelijk	Ictaal ritmiek	Ictaal ritmiek extratemporaal
Aanvalsvrij	2,5 maand aanvalsvrij, daarna recidief aanvallen	Aanvalsvrij	1,5 maand aanvalsvrij, daarna recidief aanvallen
	Aanvalsvrij		
Hyponatriemie (hersteld)	1 ^e geen, 2 ^e hyponatriemie (hersteld)	Hyponatriemie (hersteld)	Geen
40	2	12	15

Epileptologie (ACE) verwezen naar het Texas Childrens Hospital in Houston (naar dr. D.J. Curry) voor behandeling met MRIGLITT (synoniem MRI-geleide stereotactische laserablatie). In het Texas Childrens Hospital wordt gebruik gemaakt van de Visualase (Medtronic, 2007). De Visualase bestaat uit een computer werkstation, een 1.6 mm MR-compatibele laserkatheter, een koelpomp en een laser applicatie set. De laserkatheter wordt stereotactisch geïmplanteerd waarna een MRI van de hersenen gemaakt wordt. Het werkstation is verbonden met de MRI-scanner en verkrijgt zogenaamde thermometrie-beelden. Het grote voordeel van deze techniek ten opzichte van eerdere laserablatie technieken is het *real-time* tonen van de warmte ontwikkeling binnen de laesie. Zogenaamde temperatuur limieten, bijvoorbeeld in de nabijheid van eloquente hersenstructuren, kunnen ingesteld worden; wanneer een bepaalde temperatuur wordt overschreden, schakelt het systeem automatisch uit.

Tabel 1 toont de resultaten voor de acht kinderen, die in Houston met MRIGLITT zijn behandeld. Bij alle kinderen waren gelastische aanvallen de eerste uiting van de epilepsie (bij twee kinderen eveneens dacrystische aanvallen); de meeste kinderen hadden hun eerste aanval in het eerste levensjaar. Later in het verloop werden bij de meeste kinderen ook andere aanvallen gezien (focale aanvallen met verminderde gewaarwording bij vijf kinderen, tonische aanvallen bij drie en tonisch-clonische aanvallen bij twee kinderen). De gelastische aanvallen bleven bij alle kinderen aanwezig met een dagelijkse frequentie van één tot meer dan 100.

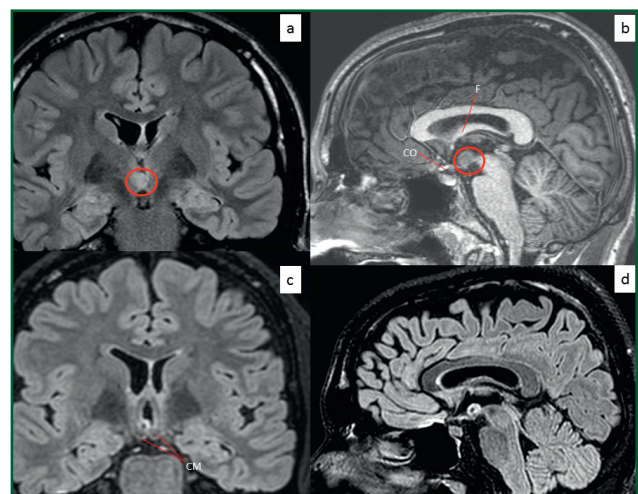
De leeftijd waarop de diagnose hypothalamus hamartoom vastgesteld werd, varieerde fors van binnen een maand tot elf jaar na de eerste aanval. In de voorgeschiedenis had één kind het typische beeld van een West-syndroom, welke goed reageerde op medicamenteuze therapie. Een ander kind had de diagnose Pallister-Hall syndroom, een genetische aandoening waarbij vaak sprake is van een hypothalamus hamartoom en polydactylie. Bij één kind werd bij lichamelijk onderzoek voor de ingreep een bitemporaal gezichtsvelddefect gevonden, het gevolg van compressie van het HH op het chiasma opticum. Eén kind was op de leeftijd van vier jaar operatief behandeld, waarbij endoscopisch getracht werd het hypothalamus hamartoom te onderbreken. Deze ingreep had helaas geen effect op de aanvallen en een MRI voorafgaand aan de MRIGLITT behandeling toonde geen duidelijke disconnectie.

De cognitieve ontwikkeling was normaal bij twee kinderen, psychomotorisch licht vertraagd bij de twee anderen en er was een matige tot ernstige achterstand in ontwikkeling bij de overige vier kinderen. De MRI van deze vier kinderen toonde over het algemeen een groter HH dan bij de kinderen met een normale of licht vertraagde ontwik-

keling. Tevens liet het interictale EEG meer afwijkingen (in grondpatroon en mate van epileptiforme activiteit) zien. Het ictale EEG (bij de gelastische aanvallen) liet een minder eenduidig en waarschijnlijk leeftijdsafhankelijk beeld zien (bij de adolescenten vaker temporale ritmiek, bij de jonge kinderen vaker extratemporale ritmiek of een onduidelijk ictaal patroon).

Vijf kinderen werden op een zeer jonge leeftijd (jonger dan drie jaar, waarvan twee kinderen zelfs in het eerste levensjaar) met MRIGLITT behandeld. Bij deze jonge kinderen zagen we direct na de behandeling wat vaker een hyponatriemie, met bij twee kinderen noodzaak tot medicamenteuze behandeling en een verlenging van de klinische opname. Eén kind ontwikkelde een diabetes insipidus, welke geleidelijk en volledig hersteld is. Bij één kind werd na behandeling een verhoogd prolactine waarde vastgesteld met een toename van het lichaamsgewicht. Ook hier werd een geleidelijke verbetering gezien. Ernstige en blijvende complicaties werden niet gezien.

Het behandelresultaat van MRIGLITT was bij de meeste kinderen goed; na een eerste behandeling werd bij iedereen een direct effect gezien op de aanvallen; na twaalf maanden waren vijf kinderen (63%) aanvalsvrij en was bij één kind (12%) sprake van een 90% aanvalsreductie. Twee kinderen (25%) hadden na een korte periode (anderhalf tot tweeëneuhalf maand) aanvalsvrijheid recidiverende gelastische aanvallen met ten opzichte van vóór de behandeling een aanvalsreductie van minder dan 50%. Opvallend was het verloop van één adolescent: na een periode van 40 maanden aanvalsvrijheid kreeg ze opnieuw



Figuur 1 MRI vóór (a en b) en na MRIGLITT behandeling (c en d) bij een patiënt met een optimaal effect van de behandeling. Rood omcirkeld is het hypothalamus hamartoom. Na de behandeling zien we centraal een gebied van necrose omgeven door gebied van gliose. De omvang van de laesie is iets afgenomen. [CO: chiasma opticum, F: fornix, CM: corpora mammillaria.]

gelastische aanvallen. Een tweede MRIGLITT behandeling werd bij twee kinderen verricht; een derde kind is in afwachting van een tweede behandeling. Figuur 1 toont de MRI vóór en na behandeling van een patiënt met een optimaal resultaat van de behandeling.

De kinderen, waarbij het interictale EEG een vertraagd grondpatroon met multifocale afwijkingen liet zien (en waarbij de psychomotore ontwikkeling was vertraagd), deden het minder goed na MRIGLITT behandeling. Het ictale EEG was ten tijde van de gelastische aanvallen erg gevarieerd; er was geen relatie tussen het ictale EEG en het effect van de behandeling.

Beschouwing

De kinderen werden behandeld in een centrum met een grote expertise op het gebied van MRIGLITT bij HH. Het resultaat bij deze acht kinderen, is een representatieve weergave van het klinisch beeld en toont dat het effect van MRIGLITT vergelijkbaar is met de resultaten in een grotere serie (Curry et al., 2018). Ook op zeer jonge leeftijd (<1 jaar) is deze behandeling mogelijk, waarbij er in ons cohort vaker elektrolytstoornissen gezien wordt, maar zonder ernstige en persisterende restverschijnselen.

Op basis van deze kleine serie, lijkt een associatie te bestaan tussen het interictale EEG en het effect op de aanvallen: kinderen waarbij het EEG een trager grondpatroon met multifocale epileptiforme activiteit liet zien lijken het minder goed te doen. In de literatuur wordt eveneens een duidelijke relatie tussen ernst van het ziektebeeld en het interictale EEG beschreven (Harvey en Freeman, 2007). Echter, ook bij ernstige klinische- en EEG-beelden worden goede resultaten beschreven van behandeling van het HH (Striano et al., 2009).

De grootte van het HH is niet gerelateerd aan aanvalsfrequentie, maar wel aan een ernstiger gestoord EEG en achterstand in ontwikkeling van de kinderen. Vroege behandeling heeft een positief effect op de ontwikkeling van het kind, waarmee een ernstige achterstand en/of ernstig gestoord EEG kan worden voorkomen.

Conclusies

MRIGLITT bij HH is een veilige en effectieve behandeling, die in handen van een ervaren team een laag complicatierisico heeft en ook bij zeer jonge kinderen goed mogelijk is en zelfs aan te bevelen ter voorkoming van een evolutie naar een ernstiger klinisch beeld (secundaire epileptogenese) (Scholly et al., 2017).

Een groot voordeel van MRIGLITT is het directe effect en het snelle herstel. Hierdoor is er slechts een korte opnameduur nodig.

Referenties

- Abla AA, Shetter AG, Chang SW, et al. (2010) Gamma knife surgery for hypothalamic hamartomas and epilepsy: patient selection and outcomes. *J Neurosurg* 113(Suppl):207-14.
- Curry DJ, Raskin J, Ali I, Wilfong AA. (2018) MR-guided laser ablation for the treatment of hypothalamic hamartomas. *Epilepsy Res.* 142:131-134.
- Delalande O, Fohlen M. (2003) Disconnecting surgical treatment of hypothalamic hamartoma in children and adults with refractory epilepsy and proposal of a new classification. *Neurol Med-Chir* 43:61-8.
- Drees C, Chapman K, et al. (2012) Seizure outcome and complications following hypothalamic hamartoma treatment in adults: endoscopic, open and gamma knife procedures. *J Neurosurg* 117(2):255-261.
- Harvey AS, Freeman JL. (2007) Epilepsy in hypothalamic hamartoma: clinical and EEG features. *Semin Pediatr Neurol* 14(2):60-4.
- Mullati N, Selway R, Nashef L, et al. (2003) The clinical spectrum of epilepsy in children and adults with hypothalamic hamartoma. *Epilepsia* 44:1310-9.
- Regis J, Scavarda D, Tamura M, et al. (2006) Epilepsy related to hypothalamic hamartomas: surgical management with special reference to gamma knife surgery. *Child Nerv Syst* 22:881-95.
- Scholly J, Staack AM, Kahane P, et al. (2017) Hypothalamic hamartoma: Epileptogenesis beyond the lesion? *Epilepsia* 58 Suppl 2:32-40.
- Shirozu H, Masuda H, Kameyama S. (2020) Repeat stereotactic radiofrequency thermocoagulation in patients with hypothalamic hamartoma and seizure recurrence. *Epilepsia Open.* 5(1):107-120.
- Striano S, Santulli L, Ianniciello M, et al. (2012) The gelastic seizures-hypothalamic hamartoma syndrome: facts, hypothesis, and perspectives. *Epilepsy Behav* 24:7-13.
- Striano S, Striano P, Coppola A, et al. (2009) The syndrome gelastic seizures-hypothalamic hamartoma: Severe, potentially reversible encephalopathy. *Epilepsia* 50(Suppl.9):62-5.
- Wagner GL, Colon AJ, de Jong LESS, et al. (2018) MRI-geleide stereotactische laser ablatie bij hypothalamus hamartoom en epilepsie: een nieuwe behandelingsmogelijkheid. *Tijdschr Neurol Neuroch* 119(2):56-60.