

Çocukluk Çağında Hipotalamik Hamartomlu Üç Olgu Dolayısıyla Literatür Gözden Geçirilmesi

Hypothalamic hamartomas in three children and review of the literature

Uğur Işık*, Memet M Özek**

* Acıbadem Üniversitesi, Pediatri ABD, Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı

** Marmara Üniversitesi, Nöroşirürji ABD, Pediatrik Nöroşirürji Bilim Dalı

Özet

Hipotalamik hamartomlar nadir görülen, gelişimsel lezyonlardır. Bu bildiriye farklı klinik ve radyolojik tablo ile başvuran üç pediatrik hasta sunulmuştur. Hipotalamik hamartoma olguları yenidoğan döneminde jelastik nöbetlerle başvurabildikleri gibi; tamamen asemptomatik de olabilirler. Lezyonlar yerleşim yerleri ve radyolojik olarak da farklılık gösterirler. İlaç tedavisine yanıtız olan olgularda cerrahi bir tedavi seçeneği olmaktadır. Üç olgu literatür ışığında tartışılmıştır.

Summary

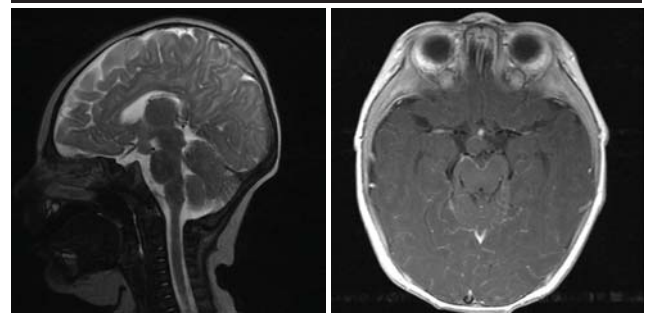
Hypothalamic hamartomas are rare developmental tumor-like lesions. We present here three children with different clinical and radiological manifestations. The presentation of hypothalamic hamartomas can be very different. They can present with seizures in neonatal period or can be completely silent to be found only incidentally. The radiological presentation can also vary. Epilepsy is usually resistant to medical treatment, so surgery should always be considered in the treatment.

Hipotalamik hamartomlar (HH) nadir görülen, gelişimsel, tümör benzeri lezyonlardır. Prevalansı 50 000 ile 100 000'de 1 arasındadır.¹ Sıklıkla, erken puberte, nöbetler, progresif davranış bozuklukları ve kognitif bozukluk ile kendini göstermektedir. Bu lezyonlar anatomik yerleşimlerine göre 4 gruba ayrılmaktadırlar. İlaça dirençli olgularda cerrahiye karar verildiğinde, lezyona ulaşım yolu bu klasifikasyona göre seçilmektedir.^{2,3} Bu sunumda farklı radyolojik ve klinik prezentasyon sergileyen üç pediatrik hasta sunulmakta ve veriler literatür ışığında tartışılmaktadır.

1. Olgu

Prenatal, natal ve postnatal gelişiminde özellik olmayan ve nöromotor gelişimi yaşına uygun olan hastaya dört aylıkken geçirdiği kafa travması nedeni ile bilgisayarlı beyin tomografisi (BT) çekilmiştir. Bu tetkikte hipotalamusta şüpheli bir lezyon görülmesi üzerine, kranial MRI planlanmıştır. MRI'da 1.15x0.8 cm.lik tuber cinerum yerleşimli HH görülmüştür

(Şek 1). Hastanın lezyonu Delalande sınıflandırmasına göre Tip I olarak tanımlanmıştır.^{2,3} Hastada puberte prekoks (PP) bulguları ve nöbet öyküsü yoktur ve hasta yaşı ile uyumlu nöromotor gelişim sergilemektedir. Video EEG monitorizasyonu (24 saat) normaldir. Endokrinolojik değerlendirme normal sınırlardadır. Hasta şu anda 3 yaş 4 aylıktır, nöromotor gelişimi normaldir ve yıllık kranial MRI'lar ile izlenmektedir.



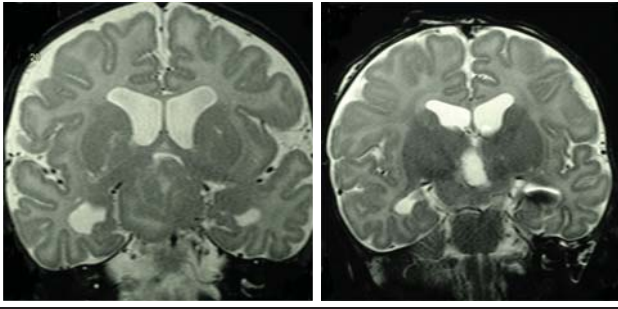
Şekil 1. Sagittal T2 ve aksiyal post-kontrast T1 kesitlerde semptomatik olmayan HH

Anahtar kelimeler: Hipotalamik hamartom, jelastik nöbet, gelişimsel lezyon
Key words: Hypothalamic hamartoma, gelastic seizure, developmental lesion

Yayın kabul tarihi: 17.10.2008

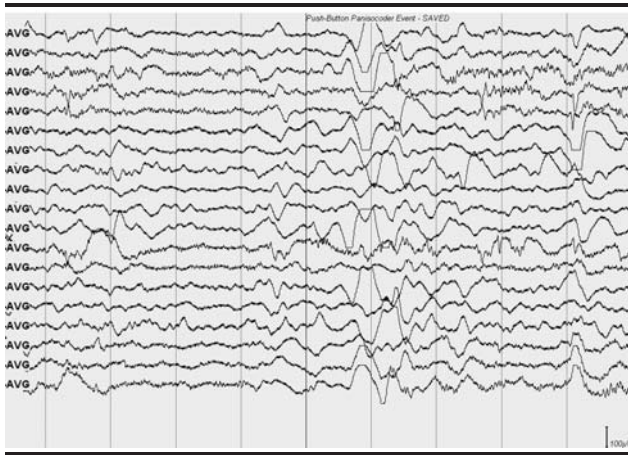
2. Olgu

Şu an 3 yaşında olan kız hastanın on beş günlükken jelastik nöbetleri başlamıştır. Kranial MRI'da T2 hiperintens, T1 izointens, 2.8x2x2.7 cm boyutlarında, kontrast tutulumu olmayan hipotalamik kitle görülmüştür (Fig 2 A). Bu lezyon Delalande klasifikasyonuna göre Tip IV olarak tanımlanmıştır. EEG'de zemin aktivitesi normaldir. İnteriktal epileptiform deşarj saptanmamıştır. İktal EEG'de ise jelastik nöbetlere eşlik eden 1-2 sn süreli jeneralize yavaş dalga deşarjları görülmüştür (Şek 3). Bu verilerle hasta 3 aylıkken ameliyat edilmiştir. Lezyon önemli oranda III. ventrikül içinde yer aldığından, lezyona interhemisferik yaklaşımla girilmiş ve mikroşirürji yöntemleri ile HH lezyon subtotal olarak III.ventrikül içinden çıkarılmıştır (Şek 2B). Hasta postoperatif dönemde nöbetsiz olarak izlenmektedir; EEG'si normaldir. Kullandığı antiepileptik ilaç (phenobarbital) operasyondan 1 yıl sonra azaltılarak kesilmiştir. Hasta operasyon sonrası 2 yıl 9 aydır izlenmektedir ve nöromotor gelişimi normaldir.



Şekil 2A (sol) . Koronal T2 ağırlıklı incelemede 2.8x2x2.7 cm boyutlarında hipotalamik hamartom

Şekil 2B (sağ). Postoperatif koronal T2 ağırlıklı incelemede kitlenin subtotal rezeksiyon sonrası görünümü.

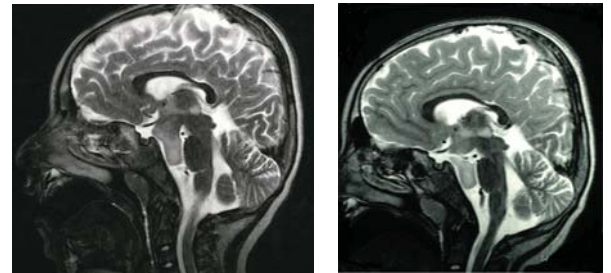


Şekil 3. Jelastik nöbetlere eşlik eden 2-3 sn. süreli jeneralize yavaş dalga

3. Olgu

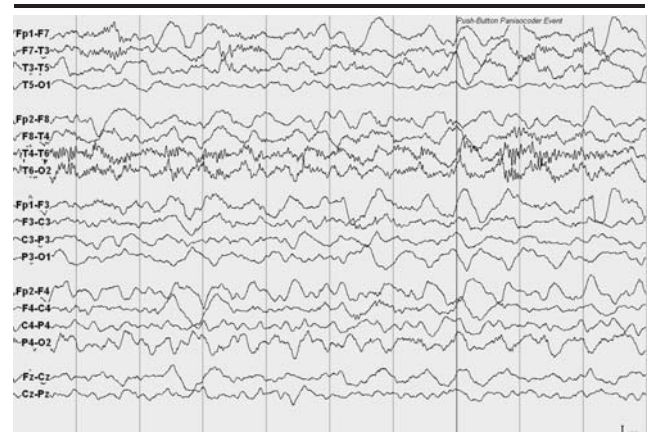
Şu anda 8,5 yaşında olan erkek hastanın 40 günlükken jelastik nöbetleri başlamıştır. Olgunun MRI'nda 3x1.7x2.8 cm boyutlarında, kontrast tutulumu olmayan büyük hipotalamik

kitle görülmüştür (Şek. 4 A). Kitle hipotalamustan interhemisferik sistern içine büyüyerek klivus 1/3 alt kısmına değin inmekteydi (Şek. 4 A). Bu bulgu ile Tip III HH ile uyumlu olduğu düşünüldü. Farklı antiepileptik ilaçlar denenilen hastanın nöbetleri tedaviye yanıt vermemiştir. Bu nedenle cerrahi düşünülen hastaya ilk olarak 2005 yılında subtemporal bölgeden girilerek total diskoneksiyon uygulanmıştır. Hastanın nöbetleri başlangıçta azalmakla birlikte kesilmemiş ve birkaç ay sonra tekrar artmıştır. Hasta ciddi davranış bozuklukları sergilemeye başlamıştır. Cinsellik karmaşası ile ilgili davranış sorunları nedeni ile hasta çocuk psikiyatrisi tarafından da izleme alınmıştır. Hastada püberte prekoks yoktur ve pediatrik endokrinoloji tarafından takipleri yapılmaktadır. Hastanın interiktal EEG'sinde yaşa göre yavaşlama mevcuttur (zemin aktivitesi 5-6 Hz teta), iktal EEG'de ise 10-20 sn süreli, jeneralize, frontal baskın ritmik yavaşlama görülmektedir (Şek. 5). Hastanın yakınmalarının artış göstermesi nedeni ile ilk ameliyattan 2 yıl sonra (2007 yılında) ikinci kez ameliyata alınmıştır. Bu kez interhemisferik transkallozal yaklaşımla girilerek III.ventrikül tabanı görülmüş ve diskoneksiyon sonrası rezidü kaldığı düşünülen alan tuber sinereumdan ayrılarak eksize edilmiştir (Fig 4B). Hasta 2. operasyondan bu yana bir buçuk senedir nöbetsiz olarak izlenmektedir.



Şekil 4A (sol). Sagittal T2 ağırlıklı seride hiperintens, hipotalamik kitle (operasyon öncesi)

Şekil 4B (sağ). Sagittal T2 ağırlıklı seride kitlenin postoperatif total diskoneksiyon sonrası görünümü



Şekil 5. Jelastik nöbetlere eşlik eden hemisfer ön kesimlerinde yavaş dalga ritmik aktivitesi ve hareket artefaktı

Tartışma ve Literatür İncelemesi

HH erken püberte, jelastik nöbetler, mental retardasyon, davranış sorunları ve görme bozukluğuna yol açabilir. Erken püberte ve nöbetler medikal tedaviye yanıt vermiyorsa, veya hamartomun kitle etkisi nörolojik defisite yol açıyorsa hastanın cerrahi tedavi endikasyonu vardır.^{4,5}

Epilepsi

Bu olgularda nöbetler çoğunlukla süt çocukluğu döneminde başlar. Ancak yenidoğan döneminde veya pübertede de ilk olarak ortaya çıkabildiği bilinmektedir.^{2,3,6} İlk görülen nöbetler jelastik nöbetlerdir. Jelastik nöbetler hipotalamus dışı lezyonlardan da kaynaklanabilir, fakat en sık HH ile birlikte görülür.⁶ Bu nöbetlerin kısa sürmesi, gülme şeklinde olması nöbet olarak tanı almasını geciktirebilir. Bazen dakristik denilen, ağlama benzeri nöbetlerle de kendini gösterebilir. Genellikle kısadır, saniyeler sürer ve gün içinde birçok kez tekrar eder.⁷ Eğer HH pedinküllü bir yapıda ise epilepsi olasılığı az ancak püberte prekoks olasılığı fazla, intarhipotalamik, yani hipotalamusa yapışık ise epilepsi olasılığı fazladır.⁸ HH'nin büyüklüğünün de nöbetlerle ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Mahachoklertwattana ve ark⁹ çapı 1 cm den fazla olan 38 hastanın 16'sında nöbet saptarken, 1 cm.'den küçük olan 18 hastanın hiçbirinde nöbet olmadığını bildirmişlerdir.

Derinlik elektrodları ile yapılan çalışmalar ve iktal SPECT çalışmaları HH'un intrinsik epileptojenik özelliği olduğunu göstermiştir.¹⁰ Bazı hastalarda zamanla nöbet türlerinde değişim görülür, kompleks parsiyel nöbetler, atonik nöbetler, tonik nöbetler, tonik/klonik nöbetler, ve sekonder jeneralize nöbetler görülebilir. Bu tür değişiklikler hastaların % 52'de görülmekte ve ortalama 7.23 yaşında ortaya çıkmaktadır.⁵ Freeman ve ark.¹¹ jelastik nöbetlerin direkt olarak HH'dan kaynaklandığını, diğer nöbet türlerinin ise sekonder epileptogeneze bağlı olarak ortaya çıktığını savunmuştur. HH'un cerrahi tedavisinden sonra da nöbetler hemen durmaz ve yaklaşık altı ay süren bir yavaşlama (running down) dönemine girer. Bu da HH'un neokorteks üzerinde dinamik ve uzun süreli bir etkisi olduğunu düşündürmektedir.⁷ Hastaların küçük bir bölümünde (%5) infantil spazmların görülebildiği de bildirilmiştir.¹²

Çoğu HH sporadik olup etyolojisi bilinmemektedir. Çoğu hastada HH tek lezyondur.Yüksek rezolüsyonlu MR'lar diğer

anomalileri dışlamaktadır. Diğer kortikal anomalilerin de olduğu nadir olgular bildirilse de bu lezyonların epileptojen olmadığı görülmüştür.¹³ Bizim her üç hastamıza da 3 Tesla MRI uygulanmış ve HH dışında herhangi bir kortikal anomali saptanmamıştır. Hastaların EEG'lerinde de fokal bulgu görülmemiştir.

HH nadir olarak insidental bir bulgu olabilir. Pallister-Hall sendromunda insidental olarak saptandığına ait literatür mevcuttur.¹⁴

HH Pallister-Hall sendromunun bir parçası olabilir. Bu sendromda polidaktili, bifid epiglottis görülür. Otozomal dominant geçişlidir ve etkilenen ailelerin birçoğunda Gli3 geninde mutasyon gösterilmiştir.¹⁵

EEG

Uzun süreli video EEG monitorizasyonunda, HH'un derin ve orta hat yerleşimi nedeni ile, nöbet başlangıcı iyi lokalize edilemeyebilir veya yanlış olarak temporal, frontal veya oksipital iktal başlangıç düşündürülebilir. EEG'de buna benzer bulgular olan bazı hastalarda temporal ya da frontal rezeksiyon uygulanmış, ancak olumlu sonuç alınamamıştır.¹⁶

EEG'de multifokal odaklar olmasına rağmen HH'un cerrahi tedavisi başarılı sonuçlar verebilir.⁷ Hastalığın erken döneminde, EEG interiktal dönemde ve jelastik nöbetler sırasında normal olabilir.⁵ Ancak sekonder jeneralize epilepsi geliştiğinde zemin aktivitesinde yavaşlama görülebilir. Interiktal unilateral veya bilateral temporal/frontal birbirinden bağımsız epileptiform deşarjlar ve/veya düzensiz, jeneralize yavaş (<2.5 Hz) diken/dalga deşarjları görülebilir. İktal EEG'de ise yaygın, jeneralize düşük voltajlı ritmik hızlı aktivite gibi lateralize edilemeyen değişiklikler, ve/veya zemin aktivitesinin yaygın olarak baskılanması görülebilir.⁵ Bizim 2. ve 3. olgularımızda interiktal EEG'de epileptiform deşarj görülmemiş; 3. hastada zemin aktivitesinde yaşa göre yavaşlama saptanmıştır. Bu hasta incelendiğinde diğer hastaya göre daha ileri yaştadır ve hastalığı daha ileri evrededir. İktal EEG'de ise her iki hastada da jeneralize yavaş dalga görülmüştür. Jelastik nöbetlerle iktal EEG'de jeneralize paroksizmal yavaş dalgaların görülmesi de literatürde bildirilmiştir.¹³

Davranış Sorunları ve Mental Retardasyon

HH olan çocukların nöropsikolojik değerlendirmelerinde özellikle konuşma ve dil alanında güçlük, öğrenme ve hafızada

sorunlar görülmektedir. Dil fonksiyonları, vizüel fonksiyonlardan daha fazla etkilenmektedir.¹⁷ Kognitif bozukluklar tüm hastaların % 49'da bildirilmiştir.⁵ Davranışsal sorunlar kognitif sorunlara paralel olarak gitmektedir. Hastalar çoğu zaman emosyonel olarak stabil olmayan, çabuk kızan, hareketli, ajite, agresif, ve antisosyal olarak tanımlanmaktadır. Kızgınlık atakları, psikotik ve otistik özellikler bildirilmiştir.¹⁸ PP olan ancak nöbet geçirmeyen hastalarda kognitif bozukluk görülme olasılığı düşüktür, bunun yanı sıra bu çocukların epilepsi gelişmeden önceki gelişimleri normaldir ve nöbet gelişmesiyle birlikte kognitif fonksiyonlarda bozulma veya duraksama görülmektedir. Bu nedenle kognitif bozulmanın nöbetlere bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir.¹⁹

Erken Puberte

HH ektojik GnRH salgılayan hücrelere sahiptir. Böylece LHRH'nin erken pulsatil salınımına neden olmaktadır.²⁰ Barrow Institute çalışmasında HH ve dirençli epilepsisi olan 22 çocuğun % 58'de erken puberte saptanmıştır.²¹ Nguyen ve arkadaşlarının literatür taramasında ise 277 sporadik HH hastasının 174'de (%63) PP saptanmıştır.⁵

Tedavi

HH'a bağlı epilepsinin medikal tedaviye yanıtının iyi olmadığı iyi bilinmektedir. İlaç tedavisinin yanısıra gamma knife, vagal sinir stimülasyonu, radiofrekans ile stereotaktik olarak tedavisi, veya GnRH analoguyla tedavinin iyi sonuçlar verebildiği bilinmektedir.²²⁻²⁵

Gamma Knife:

Hipotalamik hamartomların genellikle küçük lezyonlar olması, MR'da iyi görünebilir olmaları ve cerrahi tedavinin morbiditesi, gamma knife tedavisini avantajlı bir yöntem yapmaktadır. Genellikle 4-5 ay gibi bir sürede cevap elde edilse de sonuçlarının mükemmel olduğunu gösteren çalışmalar vardır.^{23,24} Regis ve ark.²³ 8 hastada bu yöntemi uygulamış, hastaların dördünde tamamen nöbet kontrolü sağlanmış, iki hastada belirgin, diğer iki hastada ise orta derecede nöbet kontrolü sağlanmıştır. Bu yöntemin en önemli teknik zorluğu ise, optik kiazma ve traktuslara yakın bir bölgede çalışmasıdır. Bu tekniğin uygulanabilmesi için, bu yapılarla lezyon arasında, en az 2-3 mm.lik bir mesafe olmalıdır. Ayrıca, yeni bir yöntem olduğundan, uzun dönem nöbet kontrolü konusu açıklık kazanmamıştır.

Radyofrekans ile stereotaktik tedavi:

Radiofrekans kaynağının stereotaktik implantasyonu ile ilgili az sayıda yayın mevcut olup hem pozitif hem negatif sonuçlar

alındığına dair bulgular vardır. Fukuda ve ark. operasyon sonrası nöbetsiz bir hastayı olgu olarak sunmuşlardır.²⁶ Parrent ve ark. ise radiofrekans ablasyonu sonrası nöbetlerinde azalma olan ancak hiperfaji, insomni ve vücut sıcaklığında algılama bozukluğu ortaya çıkan bir olgu sunmuşlardır.²⁷

Vagus Sinir Stimülasyonu:

Bu konuda yayımlanan olgu serisinde, toplam 6 hastanın 3'de nöbetlerde azalma kaydedilmiş, bir hastada nöbetler artmış ancak davranışlarda düzelme saptanmış, diğer 2 hastanın nöbetlerinde değişiklik olmazken birinin davranışlarında düzelme saptanmıştır.²²

Cerrahi Tedavi:

Ana cerrahi teknikler transkallozal transventriküler giriş veya pterional yaklaşımdır. Ayrıca ufak ve ventrikül içinde yerleşmiş lezyonlar için endoskopik girişim de tanımlanmıştır.²

Lezyonun yerleşimi ve cerrahin tecrübesine göre uygun tedavi seçilmelidir. Transkallozal yaklaşım intraventriküler lezyonlar için kullanılırken, pterional yaklaşım interpedinküler sisterna içine büyüyen lezyonlar için uygundur.^{2,3} Hamartomlar hipotalamusa bağlanma şekillerine göre Delalande ve ark. tarafından 4 gruba ayrılmıştır.^{2,3} Tip I HH, hipotalamusa horizontal olarak bağlanır, tek taraflı olabilir. Tip II HH, vertikal olarak bağlanır ve intraventrikülerdir. Tip III, tip I ve II'nin kombinasyonudur. Tip IV ise ileri derecede büyük (giant) hamartomlardır.³ Birinci hastamız Delalande klasifikasyonuna göre tip I'e, 2. hastamız tip IV'e uymaktadır. Üçüncü hastamız tam olarak hiçbir tipe uymasa da tip III'e en yakındır. İlk hastamıza, henüz klinik nöbetler görülmediğinden, cerrahi uygulanmamıştır ve yıllık kranial MRI'lar ile takip edilmektedir. İkinci hastamız dirençli nöbetleri nedeni ile opere edilmiş ve halen nöbetsiz olarak izlenmektedir. Üçüncü hastamıza ilk önce diskoneksiyon uygulanmış ancak nöbetlerinin devam etmesi üzerine ikinci kez opere edilerek tam eksizyon sağlanmıştır ve hasta halen nöbetsiz olarak izlenmektedir. Hipotalamik hamartomun cerrahi tedavisinde lezyonun anatomik yerleşim yeri, yayılımı göz önünde tutularak her olgu için uygun teknik seçilmelidir. En sık bildirilen cerrahi komplikasyonlar, talamus ve kapsüla internada fokal enfarktler, 3. sinir paralizisi, uygunsuz ADH sendromu, geçici hiperfaji ve diabetes insipidustur.^{28,29}

Kaynaklar

1. Branberg G, Raininko R, Eeg-Olofsson O. Hypothalamic hamartoma with gelastic seizures in Swedish children and adolescents. Eur J Paediatr Neurol 2004;8:35-44.

2. Procaccini E, Dormüller G, Fohlen M, Bulteau C, Delalande O. Surgical management of hypothalamic hamartomas with epilepsy: the stereoscopic approach. *Neurosurgery* 2006;59(4 Suppl 2):ONS336-44.
3. 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 (Tokyo)* 2003;43:61-8.
4. Berkovic SF, Andermann F, Melanson D, Ethie 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;23:29-39.
5. Nguyen D, Singh S, Zaatreh M, Novotny E, Levy S, Testa F, et al. Hypothalamic hamartomas: seven cases and review of the literature. *Epilepsy and Behavior* 2003;4:246-258.
6. Kurle PJ, Sheth RD. Gelastic seizures of neocortical origin confirmed by resective surgery. *J Child Neurol* 2000;15:835-8.
7. Ng Y, Kerrigan JF. Symptomatic seizures and epilepsy related to hypothalamic hamartomas. *Barrow Quarterly* 2004;20:18-22.
8. Prenger E, Heiserman J, Amstutz D. High resolution MRI of hypothalamic hamartomas. *Barrow Quarterly* 2004;20:23-26.
9. 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;77:118-124.
10. Kuzniecky R, Guthrie B, Mountz J, Bebin M, Faught E, Gilliam F, et al. Intrinsic epileptogenesis of hypothalamic hamartomas in gelastic epilepsy. *Ann Neurol* 1997;42:60-67.
11. 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.
12. Kerrigan JF, Ng Y, Prenger E, Krishnamoorthy KS, Wang NC, Rekatte HL. Hypothalamic hamartoma and infantile spasms. *Epilepsia* 2007;48:89-95.
13. Berkovic SF, Arzimanoglou A, Kuzniecky R, Harvey AS, Palmi A, Andermann F. Hypothalamic hamartoma and seizures: a treatable epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 2003;44:969-73.
14. Löw M, Moringlane JR, Reif J, Barbier D, Beige G, Kolles H, Kujat C, Zang KD, Henn W. Polysyndactyly and asymptomatic hypothalamic hamartoma in mother and son: a variant of Pallister-Hall syndrome. *Clin Genet* 1995;48:209-12.
15. Kang S, Graham JM, Olney AH, Biesecker LG. Gli3 frameshift mutations cause autosomal dominant Pallister-Hall syndrome. *Nat Genet* 1997;15:266-68.
16. Cascino GD, Andermann F, Berkovic SF, Kuzniecky RI, Sharbrough 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.
17. Prigatano GP, Gagliardi C, Wethe J, Borgaro S. The neuropsychological examination of children with hypothalamic hamartomas: preliminary observations. *Barrow Quarterly* 2004;20:27-30.
18. Weissenberger AA, Dell ML, Liow K, Theodore W, Frattali CM, Hernandez D, et al. Aggression and psychiatric comorbidity in children with hypothalamic hamartomas and their unaffected siblings. *J Am Acad Adolesc Psychiatry* 2001;40:696-703.
19. Deonna T, Ziegler AL. Hypothalamic hamartoma, precocious puberty and gelastic seizures: A special model of 'epileptic' developmental disorder. *Epileptic Disord* 2000;2:33-37.
20. Judge DM, Kulin HE, Page R, Santen R, Trapukdi S. Hypothalamic hamartoma: a source of luteinizing-hormone-releasing factor in precocious puberty. *N Eng J Med* 1977;296:7-10.
21. Wallace DC, White WL, Johnsonbaugh R, Rekatte HL. Endocrinologic issues in children with hypothalamic hamartomas. *Barrow Quarterly* 2004;20:31-33.
22. Murphy JV, Wheelles JW, Schmolli CM. Left vagal nerve stimulation in six patients with hypothalamic hamartomas. *Pediatr Neurol* 2000;23:167-8.
23. Regis J, Bartolomei F, de Tofol B, Genton P, Kobayashi T, Mori Y. Gamma knife surgery for epilepsy related to hypothalamic hamartomas. *Neurosurgery* 2000;47:1343-1351.
24. Regis J, Bartolomei F, Hayashi M, et al. The role of gamma knife surgery in the treatment of severe epilepsies. *Epileptic Disord* 2000;2:113-22.
25. Zaatreh M, Tennison M, Greenwood RS. Successful treatment of hypothalamic seizures and precocious puberty with GnRH analogue. *Neurology* 2000;55:1908-10.
26. Fukuda M, Kameyama S, Wachi M, Tanaka R. Stereotaxy for hypothalamic hamartoma with intractable gelastic seizures: technical case report. *Neurosurg* 1999;44:1347-50.
27. Parrent AG. Stereotactic radiofrequency ablation for the treatment of gelastic seizures associated with hypothalamic hamartoma [case report] *J Neurosurg* 1999;91:881-4.
28. Berkovic SF, Arzimanoglou A, Kuzniecky R, Harvey AS, Palmi A, Andermann F. Hypothalamic hamartoma and seizures: a treatable epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 2003;44:969-73.
29. Palmi A, Chandler C, Andermann F, Costa da Costa J, Paglioli-Neto E, et al. Resection of the lesion in patients with hypothalamic hamartomas and catastrophic epilepsy. *Neurology* 2002;58:1338-47.