



Гемимегалэнцефалия, ассоциированная с фармакорезистентной эпилепсией и редкой молекулярно-генетической альтерацией в гене *CPA6*: клинический случай

Д.А. Мурзаева^{1,✉}, Д.А. Ситовская^{1,4}, К.А. Султыгова², Д.Д. Сабанчиева³,
М.А. Киселева³, О.П. Вербицкий⁴, Ю.М. Забродская¹

¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт
им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
им. В.А. Алмазова» Минздрава России

ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург, 191014, Россия

² ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий
имени академика А.М. Гранова» Минздрава России

ул. Ленинградская, д. 70, п. Песочный, г. Санкт-Петербург, 197758, Россия

³ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России
ул. Одесская, д. 54, г. Тюмень, 625023, Россия

⁴ СПб ГБУЗ «Городская Маршинская больница»

пр. Литейный, д. 56, Санкт-Петербург, 191014, Россия

Аннотация

Гемимегалэнцефалия (ГМЭ) относится к крайне редким врожденным мальформациям кортикального развития, к группе mTOR-патий, и может быть результатом различных генетических нарушений. Одним из основных клинических проявлений является фармакорезистентная эпилепсия, требующая хирургического лечения.

Описание случая. Мальчик 4 лет поступил в нейрохирургическое отделение с приступами частых генерализованных тонико-клонических судорог и резистентностью к проводимой противосудорожной терапии; также отмечалась задержка речевого развития. По данным магнитно-резонансной томографии выявлена правосторонняя ГМЭ. Выполнена стереотаксическая лазерная дисконнекция обширной кортикальной дисплазии в правой лобной доле головного мозга. По данным гистологического исследования выявлены морфологические признаки фокальной кортикальной дисплазии (ФКД) IIb. В течение 14 дней наблюдения в стационаре после операции судорог не отмечено. Полноэкзомное секвенирование ДНК показало наличие гетерозиготного состояния *_000008.10^G 68419028del / 6333del, pGlu212LysfsTers* в гене *CPA6*.

Обсуждение. Особенностью случая является ГМЭ с морфологической картиной ФКД IIb типа, ассоциированная с не описанным ранее гетерозиготным состоянием в 6 экзоне гена *CPA6*. Указанная ассоциация позволяет расширить представления об изменении активации пути PI3K/AKT/mTOR как ключевого звена в патогенезе врожденной аномалии кортикального развития.

Ключевые слова: mTOR-патия; мальформации кортикального развития; сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR; баллонные клетки; дисморфные нейроны; полноэкзомное секвенирование

Рубрики MeSH:

ГЕМИМЕГАЛЭНЦЕФАЛИЯ – ДИАГНОСТИКА

ГЕМИМЕГАЛЭНЦЕФАЛИЯ – ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ИЗОБРАЖЕНИЕ

ГЕМИМЕГАЛЭНЦЕФАЛИЯ – ХИРУРГИЯ

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКИЕ ТЕХНИКИ

Для цитирования: Мурзаева Д.А., Ситовская Д.А., Султыгова К.А., Сабанчиева Д.Д., Киселева М.А., Вербицкий О.П., Забродская Ю.М. Гемимегалэнцефалия, ассоциированная с фармакорезистентной эпилепсией и редкой молекулярно-генетической альтерацией в гене *CPA6*: клинический случай. Сеченовский вестник. 2022; 13 (2): 4–11. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.2.4-11>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Мурзаева Джамиля Адильхановна, врач-патологоанатом, аспирант РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиал НМИЦ им. В.А. Алмазова

Адрес: ул. Маяковского, д. 12, г. Санкт-Петербург, 191014, Россия.

Tel.: +7 (929) 262-30-82

E-mail: dzhamilay22@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось в рамках госзадания № 121031000359–3 «Разработка новых подходов в диагностике медиобазальной фармакорезистентной эпилепсии на основе гистопроотеомики эпилептических очагов».

Благодарности.

Авторы статьи выражают благодарность лаборантам гистологической лаборатории Рахмаевой Елене Алимовне и Княжевой Татьяне Александровне за кропотливый труд в изготовлении качественных гистологических слайдов.

Поступила: 06.09.2022

Принята: 13.09.2022

Дата печати: 23.09.2022

Hemimegalencephaly associated with drug-resistant epilepsy and a rare molecular genetic alteration in the CPA6 gene: a clinical case

Dzhamilia A. Murzaeva^{1,✉}, Darya A. Sitovskaya^{1,4}, Kalimat A. Sultygova², Djennet D. Sabanchieva³, Maria A. Kiseleva³, Oleg P. Verbitskiy⁴, Yulya M. Zabrodskaya¹

¹*Polenov Neurosurgical Institute, Branch of Almazov National Medical Research Centre
12, Mayakovskogo str., Saint Petersburg, 191014, Russia*

²*Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies
70, Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia*

³*Tyumen State Medical University
54, Odessa str., Tyumen, 625023, Russia*

⁴*City Mariinsky Hospital
56, Liteiny Ave., Saint Petersburg, 191014, Russia*

Abstract

Hemimegalencephaly (HME) is one of the extremely rare congenital malformations of cortical development (MCD). It belongs to the MCD group of mTOR-related pathologies and can be the result of various genetic disorders. One of the main clinical manifestations of HME is drug-resistant epilepsy requiring surgical treatment.

Case report. This article describes a clinical case of HME in a 4-year-old boy with frequent generalized tonic-clonic seizures and drug-resistant epilepsy; also, he had speech development delay. MRI revealed a HME of the right frontal lobe. Stereotaxic laser disconnection of the large cortical dysplasia in the right frontal lobe of the brain was performed. Morphological features of focal cortical dysplasia type IIb (FCD IIb) were reported. No seizures were observed in the hospital follow up after the operation for 14 days. The whole exome DNA sequencing showed the presence of a heterozygous state $_000008.10^A G 68419028del / 633del, pGlu212LysfsTers$ of the CPA6 gene.

Discussion. A feature of the case is the identified association of HME, morphologically represented by FCD IIb, with a previously unknown heterozygous state in the 6th exon of the CPA6 gene. This association allows to expand our understanding of changes in the activation of PI3K/AKT/mTOR pathway as a key link in the pathogenesis of congenital anomaly of cortical development.

Keywords: mTOR-related pathology; malformations of cortical development; signaling pathway PI3K/AKT/mTOR; balloon cells; dysmorphic neurons; whole exome sequencing

MeSH terms:

HEMIMEGALENCEPHALY – DIAGNOSIS

HEMIMEGALENCEPHALY – DIAGNOSTIC IMAGING

HEMIMEGALENCEPHALY – SURGERY

STEREOTAXIC TECHNIQUES

For citation: Murzaeva D.A., Sitovskaya D.A., Sulygova K.A., Sabanchieva D.D., Kiseleva M.A., Verbitskiy O.P., Zabrodskaya Yu.M. Hemimegalencephaly associated with drug-resistant epilepsy and a rare molecular genetic alteration in the CPA6 gene: a clinical case. *Sechenov Medical Journal*. 2022; 13 (2): 4–11. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.2.4-11>

CONTACT INFORMATION:

Dzhamilia A. Murzaeva, pathologist, postgraduate student, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery – branch of Almazov National Medical Research Centre

Address: 12, Mayakovskogo str., Saint Petersburg, 191014, Russia.

Tel.: +7 (929) 262-30-82

E-mail: dzhamilay22@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was carried out within the framework of State assignment No. 121031000359–3 “Development of new approaches in the diagnosis of mediobasal pharmacoresistant epilepsy based on the histoproteomics of epileptic foci”.

Acknowledgments.

The authors of the article express their gratitude to the laboratory assistants of the histological laboratory Rakhmaeva Elena Alimovna and Knyazheva Tatyana Alexandrovna for the painstaking work in making high-quality histological slides.

Received: 06.09.2022

Accepted: 13.09.2022

Date of publication: 23.09.2022

Список сокращений:

mTOR – mammalian target of rapamycin, мишень рапамицина млекопитающих
ГМЭ – гемимегалэнцефалия

МРТ – магнитно-резонансная томография
ФКД – фокальные кортикальные дисплазии
ФРЭ – фармакорезистентная эпилепсия
ЭЭГ – электроэнцефалография

Гемимегалэнцефалия (ГМЭ) относится к редким врожденным мальформациям кортикального развития и характеризуется унилатеральным увеличением размера полушария головного мозга с архитектурной и клеточной дисплазией, затрагивающей нейрональные и глиальные элементы [1, 2].

Современный взгляд на причины развития ГМЭ, составляющей всего 1% от всех пороков кортикального развития и обнаруживаемой у 0,2% детей, страдающих эпилепсией, основывается на данных гистопатологии и молекулярно-генетических находках. Основными патогенетическими механизмами формирования ГМЭ считаются нарушения нейрональной миграции, дифференцировки и пролиферации в сочетании с альтерацией генов сигнального пути PI3K/AKT/mTOR. Так, экспертами Международной противоэпилептической лиги введен термин «мальформации кортикального развития, mTOR-патии» (mammalian target of rapamycin, мишень рапамицина млекопитающих), включающий в себя ГМЭ, фокальные кортикальные дисплазии (ФКД) и туберозный склероз [1, 3, 4].

Самым частым клиническим проявлением ГМЭ являются судорожные эпизоды, описана задержка нервно-психического развития, гемианопсия, односторонняя двигательная недостаточность [4]. Как и при многих других пороках формирования

головного мозга, эпилепсия при ГМЭ характеризуется фармакорезистентностью (ФРЭ), что требует хирургического лечения эпилептогенных очагов, обычно в объеме гемисферотомии. Имеются данные о сохранении приступов, а также когнитивных нарушений после проведенного оперативного вмешательства, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения генетических, патофизиологических и структурных изменений при данной патологии.

Характерные признаки ГМЭ устанавливаются по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ): отмечается увеличение одной гемисферы головного мозга, деформация желудочков, изменение белого вещества с герниацией в сторону контралатеральной гемисферы, увеличение размера и стирание борозд в пораженном полушарии. По данным электроэнцефалографии (ЭЭГ), как правило, регистрируют серию иррегулярных паттернов, наиболее заметными из которых являются торможения и/или геми-гипсаритмия.

Мы представляем клинический случай ребенка четырех лет с ФРЭ, обусловленной ГМЭ, с первым в отечественной литературе обнаружением редкой молекулярно-генетической альтерации в гене CPA6, расположенной в локусе 8q13.2 длинного плеча восьмой хромосомы.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

29.08.22 в нейрохирургическое отделение поступил мальчик 4 лет с приступами генерализованных тонико-клонических судорог длительностью до 1,5–2 минут с последующей слабостью около 30 минут. Приступы возникали 1–2 раза в день в течение двух последовательных дней, после чего в течение трех дней отмечался период покоя. Также отмечались редкие орофарингеальные автоматизмы: 3–4 приступа в месяц.

Родился от первой беременности, срочных родов, протекавших без осложнений. В перинатальном и постнатальном периодах признаков неврологических расстройств не отмечалось. Семейный анамнез не отягощен.

С одного года отмечалась задержка нервно-психического развития, беспокойный сон, в возрасте двух лет впервые наблюдался приступ орофарингеальных автоматизмов, к которым присоединились тонико-клонические приступы с дальнейшей утратой сознания длительностью по 10–20 секунд и частотой 1–2 раза в неделю. Со слов матери было проведено ЭЭГ, МРТ, и неврологом установлен диагноз: структурная фокальная эпилепсия, G40.8. Принимал вальпроевую кислоту (600 мг/сут) без отчетливого клинического эффекта, через две недели к терапии был добавлен леветирацетам 500 мг/сут, на фоне которого, со слов матери, количество приступов увеличилось. Леветирацетам был заменен на перампанел 4 мг/сут, который продолжал принимать в комбинации с вальпроевой кислотой 600 мг/сут. Комбинированная терапия проводилась в течение двух лет, не имела положительного эффекта, выраженность, частота и продолжительность приступов постепенно прогрессировали.

На момент поступления: сознание ясное, ориентирован в пространстве. Неврологический статус: черепно-мозговые нервы, двигательная и чувствительная сфера без патологии, менингеальных симптомов нет; тазовые функции сохранены. Отмечается задержка речевого развития. По остальным органам и системам – без особенностей. Показатели клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи находились в пределах референсных значений. Для проведения обследования и лечения у родителей пациента было получено информированное добровольное согласие.

По данным МРТ в лобной и островковой долях большого мозга справа визуализирована зона нарушения кортикального развития в виде сглаженности борозд, резкого утолщения извилин, отмечена «смазанность» кортико-медуллярного перехода (рис. 1А, 1В). Сигнал в режимах T2-ВИ и Flair повышен от коры и субкортикального белого вещества.

При выполнении видео-ЭЭГ-мониторинга произведена запись на протяжении периодов активного и пассивного бодрствования, а также в состоянии

физиологического ночного сна в течение 7 суток. Биоэлектрическая активность головного мозга регистрировалась по 19 скальповым отведениям, установленным по системе «10–20%». Выявлено наличие интермиттирующего регионального замедления фоновой активности, локализованного в правой лобно-височной области, включающее в свою структуру интериктальную эпилептиформную активность низкого индекса, представленную периодическими одиночными и сгруппированными разрядами комплексов «острая-медленная волна», «спайк-волна».

Кроме того, регистрировалось наличие редких полиморфных сгруппированных разрядов комплексов «спайк-волна», имеющих диффузный характер с левосторонним либо правосторонним преобладанием выраженности. Зафиксировано 5 иктальных эпизодов с генерализованными тонико-клоническими судорогами (рис. 2А). Инициальная зона приступа по данным ЭЭГ была локализована в одном случае – в правой лобной области, в четырех случаях – в правой лобно-височной области.

Консилиум в составе невролога, нейрохирурга, врача-рентгенолога установил диагноз: структурная фокальная эпилепсия, фармакорезистентное течение (G40.8). Правосторонняя гемимегалэнцефалия (Q04.5).

В связи с фармакорезистентным течением заболевания и наличием морфологического субстрата принято решение о проведении оперативного вмешательства.

31.08.22 пациенту была выполнена стереотаксическая лазерная дисконнекция обширной кортикальной дисплазии в правой лобной доле головного мозга с предварительным МРТ-ЭЭГ-картированием и под интраоперационным МРТ-контролем.

По результатам морфологического исследования из зоны эпилептического очага наблюдалось утолщение коры, были обнаружены нарушения citoархитектоники неокортекса с нарушением гексаламинарной структуры в виде радиальной и тангенциальной дисламинации (рис. 3А). Выявлены многочисленные дисморфные нейроны: увеличенных размеров, с крупными ядрами, с гипертрофированными и утолщенными отростками, со «спеканием» и перимембранозной агрегацией субстанции Ниссля (рис. 3В), а также баллонные клетки с обильной стекловидной опалесцирующей цитоплазмой, без субстанции Ниссля (рис. 3С). Кальцинаты и микроскопические гетеротопии отсутствуют. По результатам иммуногистохимического исследования (антитела фирмы DAKO, Дания, система визуализации EnVision) в цитоплазме дисморфных нейронов выявлено повышенное накопление нейрофиламентов (рис. 3В), а в цитоплазме баллонных клеток яркое окрашивание с глиальным фибриллярным кислым белком (рис. 3С).

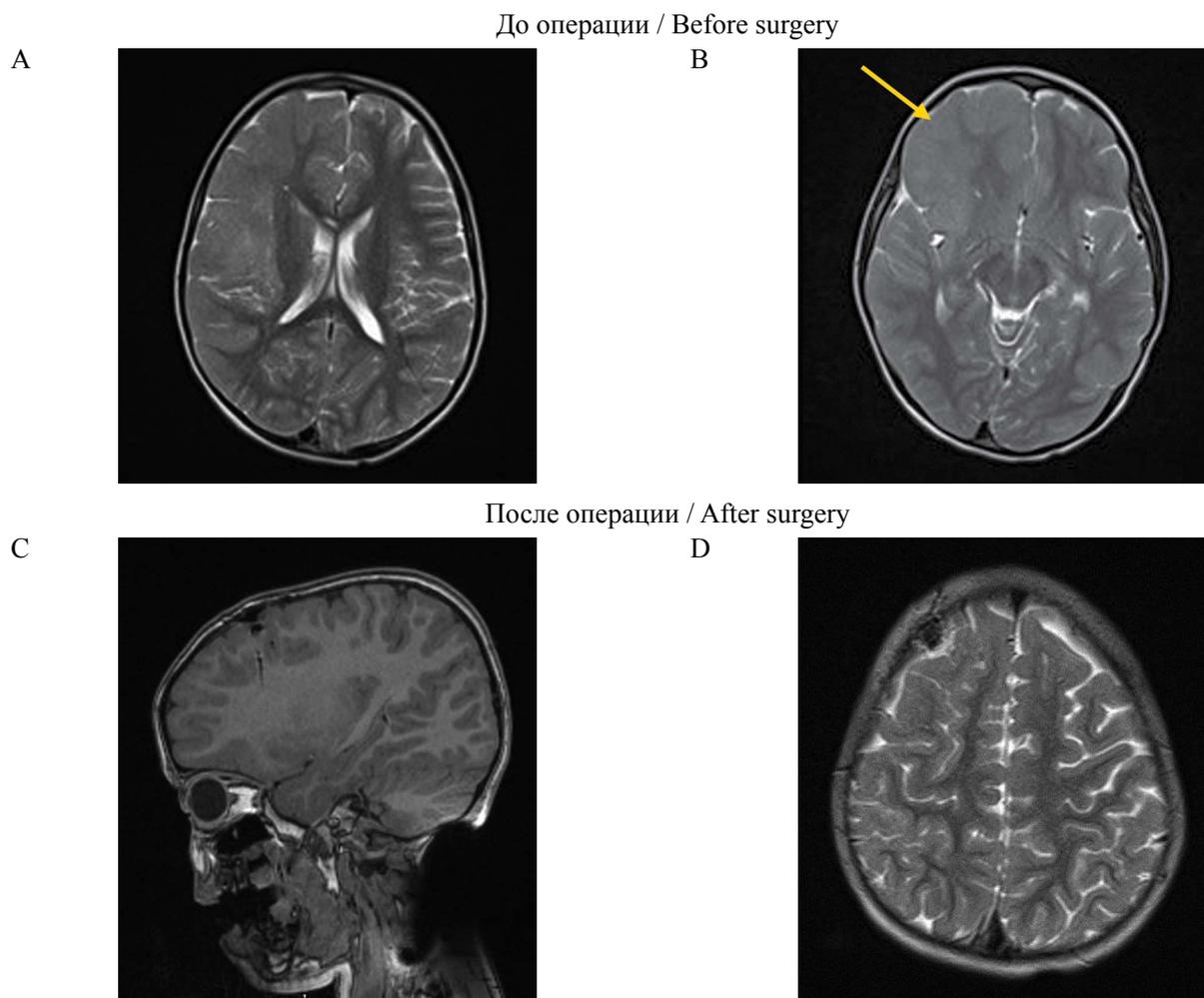


РИС. 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга до и после операции. Т: 5,0 мм. L: 23,2 мм. Зона измененного сигнала указана желтой стрелкой.

FIG. 1. Magnetic Resonance Imaging of the brain before and after surgery. T: 5.0 mm. L: 23.2 mm. Zone of the changed signal is indicated by the yellow arrow.

При контрольной МРТ головного мозга (рис. 1С, 1D) в зоне стереотаксической лазерной деструкции эпилептогенных очагов гематом нет. В лобной, островковой долях справа (преимущественно в измененной кортикальной пластинке и субкортикальном белом веществе), коллене и передних отделах ствола мозолистого тела мелкие послеоперационные очаги ишемии с геморрагическими включениями.

По данным видео-ЭЭГ-мониторинга отмечалась некоторая положительная динамика в виде редукции диффузной разрядной активности. За время пребывания в стационаре после операции – в течение 14 дней – эпизодов судорог не было.

Выполнено полноэкзомное секвенирование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), выделенной из биоматериала периферической крови, на наличие варианта *_000008.10^G 68419028del / 633del, pGlu212LysfsTers* в гене *CRA6*. По результатам секвенса был обнаружен ранее не описанный вариант гетерозиготного состояния в 6-м экзоне гена *CRA6*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обнаруженная у пациента молекулярно-генетическая альтерация в гене *CRA6*, расположенном в локусе 8q13.2 длинного плеча восьмой хромосомы (OMIM 609562), обычно приводит к развитию одного из восьми возможных типов семейной височной эпилепсии 5-го типа с аутосомно-доминантным типом наследования. Известно, что ген *CRA6* ответствен за синтез фермента карбоксипепсидазы А6 (относится к подсемейству А/В металлокарбопептидаз М14), который расщепляет С-концевые гидрофобные аминокислоты из пептидов, связываясь с внеклеточным матриксом.

Мутации в гене *CRA6* были описаны еще в 1996 году С. Берковик и обнаруживаются при аутосомно-рецессивных фебрильных судорогах, ювенильной миоклонической эпилепсии. Ряд авторов объединяют мегалэнцефалию, ФКД и ГМЭ в качестве анатомических подмножеств единого порока развития коры с переменной экспрессивностью и серии

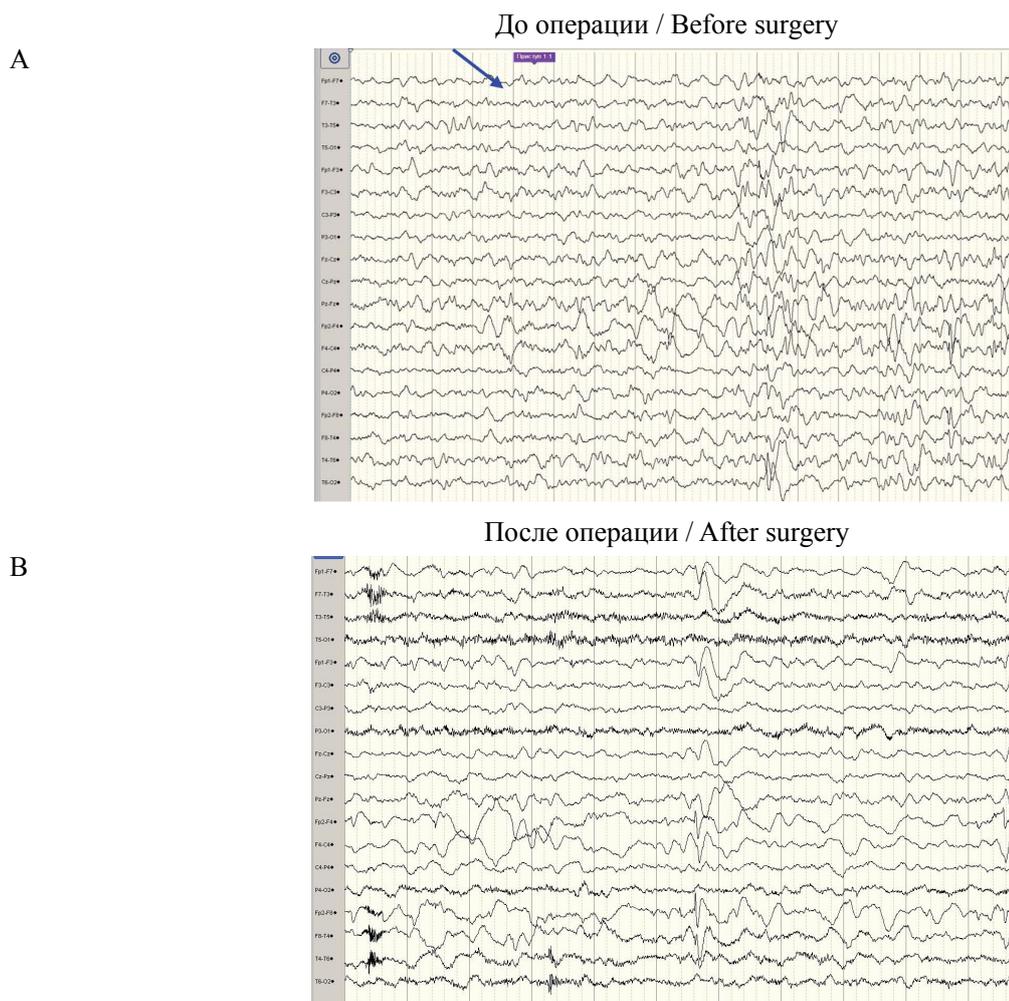


РИС. 2. Результаты видео-ЭЭГ-мониторинга. Инициальная зона приступа была локализована в правой лобной области. Зона изменений указана синей стрелкой. Объяснения в тексте.

FIG. 2. Video-EEG monitoring results. The initial zone of the attack was located in the right frontal lobe. Zone of the changes is indicated by the blue arrow. Explanations in the text.

перекрывающихся фенотипов, связанных с активацией пути PI3K/AKT/mTOR. Есть данные, что патогенные варианты mTOR чаще всего связаны с ФКД, тогда как патогенные варианты PIK3CA чаще встречаются при ГМЭ [1].

У нашего пациента гетерозиготное состояние в 6-м экзоне гена CRA6 ассоциировано с развитием ГМЭ и морфологической картиной ФКД IIb типа, что ранее не было описано.

В последнее время подчеркивается, что мозаичные варианты RHEB (Ras гомолог) и повышенная активность mTOR выявляются в диспластических тканях, дисморфных нейронах и баллонных клетках. ФКД и ГМЭ представляют собой континуум заболеваний, при этом размер порока, степень дисплазии головного мозга прямо коррелирует с нагрузкой соматического варианта мутации. Интересно, что мутации PIK3CA обычно ассоциируются с незначительным увеличением нейронов, тогда как мутации AKT3 связаны с резко увеличенным размером нейронов. В некоторых публикациях отмечались повышенные

уровни фосфорилированного рибосомного белка S6 как в нейронах, так и в астроцитах во всех случаях ГМЭ и ФКД II типа, независимо от наличия или отсутствия обнаруженных мутаций пути PI3K/AKT [2, 3]. В связи с этим ряд авторов предлагают рассматривать ингибиторы mTOR, такие как эверолимус, в качестве потенциальных таргетных препаратов в лечении ГМЭ, так как эта группа препаратов уже рекомендована для лечения пациентов с ТС.

Необходимо отметить, что многочисленные селективные ингибиторы PI3K и AKT находятся на стадии клинических испытаний для лечения пациентов со злокачественными опухолями различных локализаций, поэтому можно предположить их потенциальную эффективность при лечении эпилепсий, связанных с активацией пути PI3K/AKT/mTOR в спектре континуума МКР, поскольку нейропатологические фенотипы комплекса туберозного склероза, синдромов мутации PTEN и ГМЭ имеют много общего, включая дисламинацию коры, цитомегалию и дисморфию нейронов.

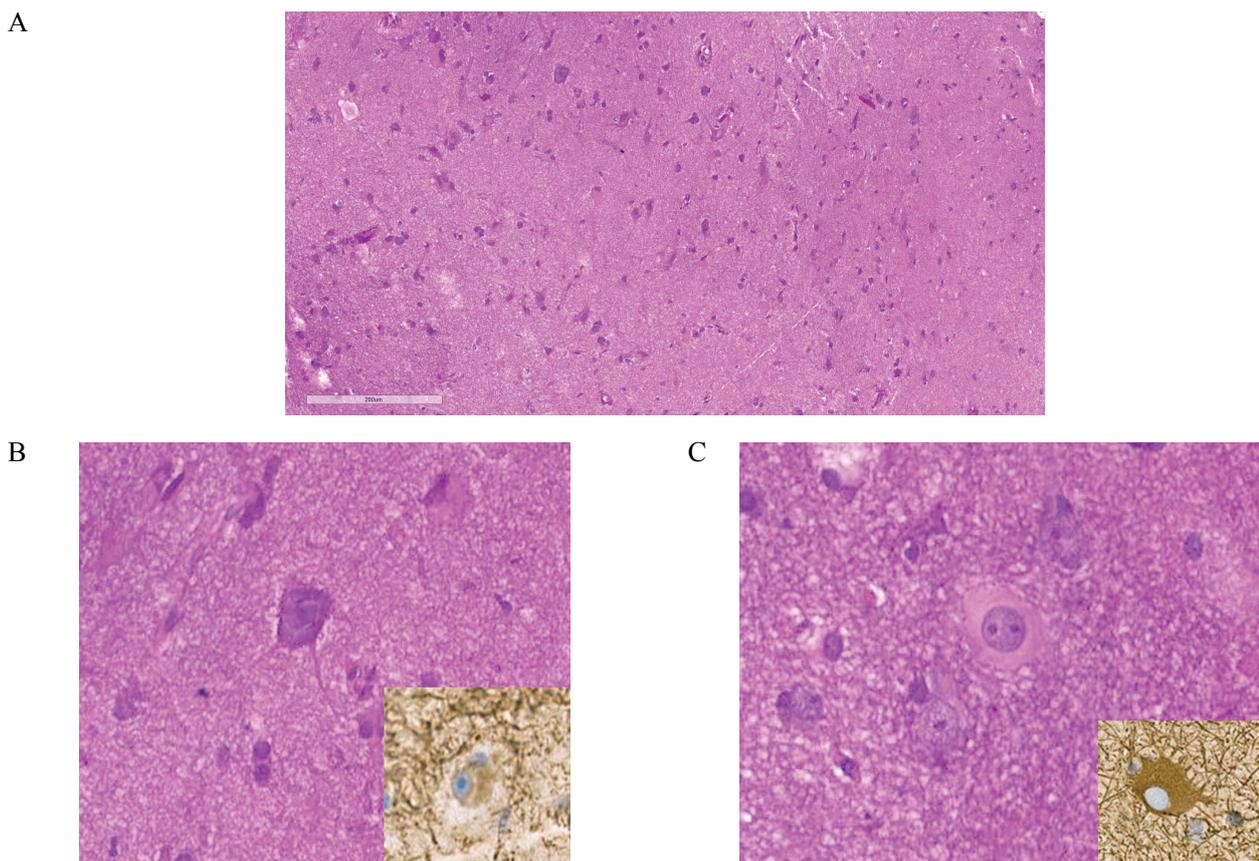


РИС. 3. Результаты гистологического исследования.

А. В области ГМЭ значительное расширение коры, сопровождающееся нарушением архитектоники. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

В. Дисморфный нейрон. Окраска гематоксилином и эозином, Накопление нейрофиламентов, иммуногистохимическое исследование, $\times 600$.

С. Баллонная клетка. Окраска гематоксилином и эозином, глияльным фибриллярным кислым белком, иммуногистохимическое исследование, $\times 600$.

FIG. 3. Histological examination results.

A. In the HME area, there is a significant expansion of the cortex, accompanied by a violation of the architectonics. Hematoxylin and Eosin Staining, $\times 200$.

B. Dysmorphic neuron. Hematoxylin and Eosin Staining, Accumulation of neurofilaments, immunohistochemical stain, $\times 600$.

C. Ballon cell. Hematoxylin and Eosin Staining, Glial fibrillary acidic protein (GFAP), immunohistochemical stain, $\times 600$.

На сегодня основным методом лечения ФРЭ при ГМЭ остается хирургическое вмешательство – функциональная гемисферотомия, которая купирует приступы у 65–85% пациентов в зависимости от патологического субстрата [5]. При этом когнитивные результаты обычно хуже, и в исследовании Global Pediatric Epilepsy Surgery Registry среди 45 детей после гемисферотомии около 43% имели среднее или слабое умственное развитие, 26% могли говорить соответственно возрасту, лишь 21% имел удовлетворительные навыки чтения. Более благоприятные когнитивные и лингвистические исходы наблюдались при резекции правого полушария и при более поздней манифестации эпилепсии [4].

В исследовании Ahsan N. V. Moosa при 6-летнем послеоперационном наблюдении 115 пациентов лишь у 56% пациентов не наблюдалось судорожных

припадков, при этом у 17% наблюдались моторные нарушения (невозможность самостоятельно передвигаться), 30% имели нарушения речи, 58% пациентов старше 6 лет не обладали навыками чтения, лишь 5% пациентов посещали обычные школы, все остальные нуждались в особом уходе [6, 7].

У нашего пациента в ближайшем послеоперационном периоде эпизодов судорог не отмечалось. Необходимо дальнейшее наблюдение с оценкой как неврологической картины, так и психического развития.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГМЭ – редкий врожденный порок развития головного мозга, ассоциированный с ФРЭ и задержкой психического развития. Хирургическое лечение в объеме гемисферотомии остается приоритетным для купирования эпилепсии. Обнаруженная ассоциация ГМЭ и ФРЭ с альтерацией в гене

СРА6 позволяет расширить представления об изменении активации пути PI3K/АКТ/mTOR как ключевого звена в патогенезе врожденной аномалии

в представленном случае. Необходимо дальнейшее изучение генетических аномалий при данной патологии с целью разработки таргетной терапии.

ВКЛАД АВТОРОВ

Д.А. Мурзаева внесла основной вклад в разработку концепции статьи, подготовила текст и согласна принять на себя ответственность за все аспекты клинического наблюдения. Д.А. Ситовская внесла существенный вклад в разработку концепции статьи, в написание статьи, подготовила текст, иллюстративный материал. К.А. Султыгова, Д.Д. Сабанчиева, М.А. Киселева, О.П. Вербицкий принимали активное участие в проведении исследований пациента, подготовке материалов и описании клинического наблюдения. Ю.М. Забродская внесла значительные правки в статью, редактировала текст. Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

AUTHORS CONTRIBUTIONS

Dzhamilia A. Murzaeva developed the main concept of the article, wrote the text, and agreed to take responsibility for all aspects of the article. Darya A. Sitovskaya developed the main concept of the article, made a significant contribution to the writing of the article. Kalimat A. Sultygova, Djennet D. Sabanchieva, Maria A. Kiseleva, Oleg P. Verbitskiy took active part in treatment of the patient, preparing materials and describing of the clinical case. Yulya M. Zabrodskaya reviewed and edited the text of the article. All authors approved the final version of the publication.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pirozzi F., Berkseth M., Shear R., et al. Profiling PI3K-AKT-MTOR variants in focal brain malformations reveals new insights for diagnostic care. *Brain*. 2022 Apr 29; 145(3): 925–938. <https://doi.org/10.1093/brain/awab376>. PMID: 35355055.
2. Lee W.S., Baldassari S., Chipaux M., et al. Gradient of brain mosaic RHEB variants causes a continuum of cortical dysplasia. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021 Feb; 8(2): 485–490. <https://doi.org/10.1002/acn3.51286>. Epub 2021 Jan 12. PMID: 33434304.
3. Jansen L.A., Mirzaa G.M., Ishak G.E., et al. PI3K/AKT pathway mutations cause a spectrum of brain malformations from megalencephaly to focal cortical dysplasia. *Brain*. 2015 Jun; 138(Pt 6): 1613–1628. <https://doi.org/10.1093/brain/awv045>. Epub 2015 Feb 25. PMID: 25722288.
4. Puka K., Jones M., Mathern G.W. Functional cognitive and language outcomes after cerebral hemispherectomy for hemimegalencephaly. *Epilepsia*. 2021 Dec; 62(12): 2932–2940. <https://doi.org/10.1111/epi.17088>. Epub 2021 Oct 4. PMID: 34608636.
5. Kurwale N.S., Patil S.B., Jagtap S.A., et al. Failed hemispherotomy: insights from our early experience in 40 patients. *World Neurosurg*. 2021 Feb; 146:e 685–e690. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.10.170>. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33171323.
6. Moosa A.N., Jehi L., Marashly A., et al. Long-term functional outcomes and their predictors after hemispherectomy in 115 children. *Epilepsia*. 2013 Oct; 54(10): 1771–1779. <https://doi.org/10.1111/epi.12342>. Epub 2013 Aug 23. PMID: 23980759.
7. Jaiswal V., Hanif M., Sarfraz Z., et al. Hemimegalencephaly: A rare congenital malformation of cortical development. *Clin Case Rep*. 2021 Dec 18; 9(12): e05238. <https://doi.org/10.1002/ccr3.5238>. PMID: 34976397.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Мурзаева Джамилия Адильхановна , врач-патологоанатом, аспирант РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиала НМИЦ им. В.А. Алмазова.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2801-4485>

Ситовская Дарья Александровна, врач-патологоанатом, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патоморфологии нервной системы РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиала НМИЦ им. В.А. Алмазова.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9721-3827>

Султыгова Калимат Арсановна, врач-невролог, врач-рентгенолог РНЦПХТ им. акад. А.М. Гранова.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6256-8724>

Сабанчиева Дженнет Данияловна, врач-психиатр, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3185-5357>

Киселева Мария Александровна, студентка ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4081-3511>

Вербицкий Олег Петрович, канд. мед. наук, врач-нейрохирург СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4819-8303>

Забродская Юлия Михайловна, д-р мед. наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией патоморфологии нервной системы РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиала НМИЦ им. В.А. Алмазова.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6206-2133>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Dzhamilia A. Murzaeva , pathologist, postgraduate student, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery – branch of Almazov National Medical Research Centre.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2801-4485>

Darya A. Sitovskaya, pathologist, Researcher, Research Laboratory of Pathomorphology of the Nervous System, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery – branch of Almazov National Medical Research Centre.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9721-3827>

Kalimat A. Sultygova, neurologist, radiologist, Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6256-8724>

Djennet D. Sabanchieva, psychiatrist, Tyumen State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3185-5357>

Maria A. Kiseleva, student, Tyumen State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4081-3511>

Oleg P. Verbitskiy, Cand. of Sci. (Medicine), neurosurgeon, City Mariinsky Hospital.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4819-8303>

Yulya M. Zabrodskaya, Dr. of Sci. (Medicine), Head of the Research Laboratory of Pathomorphology of the Nervous System, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery – branch of Almazov National Medical Research Centre.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6206-2133>