

Neuroonkologické aspekty u nemocných s farmakorezistentní epilepsií

Jan Chrastina^{1,2}, Dušan Hrabovský¹, Markéta Hermanová³, Petr Burkoň⁴, Milan Brázdil^{2,5}, Zdeněk Novák^{1,2}

¹Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

²CEITEC MU Brno

³Patologicko anatomický ústav LF MU a FN u sv. Anny v Brně

⁴Masarykův onkologický ústav Brno

⁵I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Poruchy kortikálního vývoje a benigní tumory mozku jsou častou příčinou dlouhotrvající farmakorezistentní epilepsie u dětských i dospělých nemocných. Tito nemocní jsou operačně řešeni a následně sledováni v epileptochirurgických centrech. Progrese gradingu mozkových tumorů u nemocných s farmakorezistentní epilepsií je vzácným problémem a rozvoj maligního tumoru mozku u nemocných s malformacemi kortikálního vývoje mozku je publikován zcela výjimečně. Ve sdělení prezentujeme dvě kazuistiky nemocných s farmakorezistentní epilepsií s neočekávaným rozvojem maligního tumoru mozku. U jedné nemocné s chronickou epilepsií došlo k velmi časně progresi gradingu opakovaně histologicky verifikovaného nízkostupňového gliomu s finálním nálezem glioblastomu. U druhého nemocného byl popsán výjimečný rozvoj glioblastomu v terénu hemimegalencefalie.

Klíčová slova: farmakorezistentní epilepsie, low grade gliom, hemimegalencefalie, glioblastoma multiforme.

Neurooncological aspects in patients with pharmaco-resistant epilepsy

Malformations of cortical development and benign brain tumors are frequent causes of long lasting pharmaco-resistant epilepsy in paediatric and adult patients. Such patients are surgically treated and subsequently followed in epileptosurgical centers. Tumor upgrading in patients with pharmaco-resistant epilepsy is only rarely encountered and the development of malignant brain tumor in a patient with malformation of cortical development is an exception. The aim of the paper is to present two cases of patients suffering from intractable epilepsy with unexpected development of malignant brain tumor. There was upgrading of low grade glioma (verified by repeated biopsy sampling) in one patient with chronic epilepsy with final diagnosis glioblastoma multiforme. An exceptional development of glioblastoma in hemimegalencephalic hemisphere was described in the second patient.

Key words: pharmaco-resistant epilepsy, low grade glioma, hemimegalencephaly, glioblastoma multiforme.

Onkologie 2015; 9(1): 34–37

Úvod

Mozkové tumory jsou velmi častou příčinou farmakorezistentní epilepsie u dospělých i dětských nemocných. Podle nedávno publikovaného sdělení Blumckeho se spolupracovníky je tumor mozku prokázán u čtvrtiny nemocných zahrzených do epileptochirurgických programů (1). Piao se spolupracovníky prokázali glioneurální tumory u 11,7 % ze souboru 435 nemocných operovaných pro farmakorezistentní epilepsii (2). Ve skupině 243 nemocných s medikamentózně nekontrolovatelnými záchvaty popsané Tassim se spolupracovníky byla četnost tumorů 33 % (3). Tyto tumory nejčastěji postihují temporální lalok mozku, kdy například v souboru dospělých pacientů s farmakorezistentní epilepsií při tumoru mozku popsaném Praysonem byl podíl nemocných s temporálním tumorem 71,6% (nejčastěji gangliogliom, low grade fibrilární astrocytom a low grade oligodendrogliom) (4).

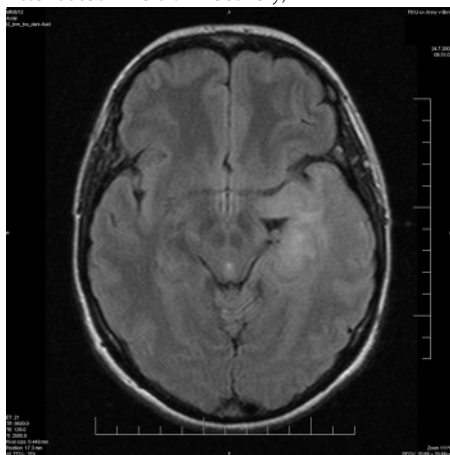
U všech nemocných operovaných na pracovišti autorů v rámci epileptochirurgického programu

byl kladen důraz na histologickou verifikaci organického substrátu refrakterního záchvatového onemocnění. V souboru 56 nemocných s epilepsií při tumoru mozku operovaných v letech 1998–2008 (29,6 % z celkového počtu resekčních výkonů provedených pro epilepsii) byl nejčastěji prokázán DNET (28,6%), oligodendrogliom (21,4%), gangliogliom a astrocytom (shodně 14,3 %). Tumory mozku spojené s farmakorezistentní déle trvající epilepsií jsou sice považovány za dlouhodobě stacionární léze (1), ovšem možnost progrese do vyššího gradingu je aktuální zvláště u infiltrativních astrocytomů a oligodendrogliomů. Jako příklad uvádíme data Jaeckleho se spolupracovníky, kteří popisují progresi recidivy tumoru z nízkého gradingu (II) do vyššího (III, IV) u 45 % nemocných s oligodendrogliomem, 70 % s oligoastrocytomem a u 74 % s low grade astrocytomem. S nižším rizikem progrese do vyššího gradingu souvisí i vyšší doba přežití u nemocných s oligodendrogliomy (8,8 roku) ve srovnání s low grade astrocytomy (3,1 roku) (5).

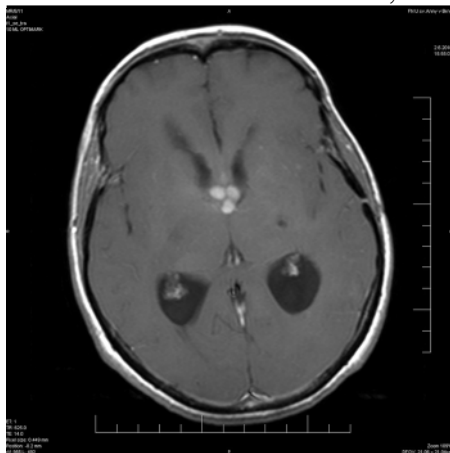
Proti těmto vysokým číslům je možné postavit data publikovaná Piepmierem se spolupracovníky, kteří u svých nemocných operovaných pro chronickou epilepsii při tumoru mozku neměli jediné úmrtí nebo recidivu tumoru i bez radioterapie (6). Ale ani tato data neumožňují zpochybnit možnost progrese a nutnost dalšího neuroonkologického sledování u nemocných s farmakorezistentní epilepsií při tumoru mozku.

Další častou příčinou farmakorezistentní epilepsie je široká plejáda vrozených vad mozku, kde jsou z epileptologického hlediska zvláště důležité malformace kortikálního vývoje. Tyto léze mohou být důsledkem abnormální neuronální a gliální proliferace nebo diferenciací (tuberózní skleróza, fokální kortikální dysplazie, hemimegalencefalie), důsledkem abnormální neuronální migrace (klasická lisencefalie, subkortikální heterotopie, periventrikulární nodulární heterotopie) nebo důsledkem abnormální kortikální organizace (polymikrogyrie, schizencefalie) (7). Tassi se spolupracovníky prokázali malfor-

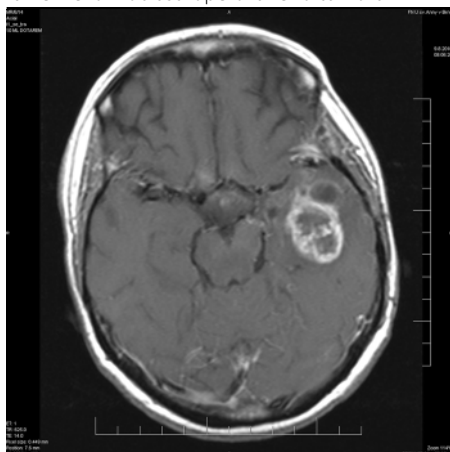
Obrázek 1. Rozsah infiltrativního poškození temporálního laloku vlevo při vyšetření FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery)



Obrázek 2. Postkontrastně se sytící léze v oblasti obou foramen Monroi s dilatací komorového systému



Obrázek 3. Výrazné postkontrastní syčení temporálně vlevo v oblasti operovaného tumoru



mace kortikálního vývoje u 45 % nemocných s farmakorezistentní epilepsií (3). Data popisující vztah těchto lézí ke vzniku maligních tumorů mozku jsou velmi omezená, i když jsou malformace kortikálního vývoje charakterizovány abnormální buněčnou proliferací a přítomností abnormálních buněčných typů (7). Jako vzácný příklad je možné uvést kazuistiky glioblastomu u nemocných s tuberózní sklerózou, i když

v jednom případě se jednalo o radiaci indukovaný tumor (8, 9). Jak je uvedeno výše, do problematiky malformací kortikálního vývoje spadají i nemocní s hypertrofií jedné mozkové hemisféry – hemimegalencefalií. Makroskopicky je tato vzácná malformace charakterizovaná nálezem abnormálně zvětšené a dysplastické mozkové hemisféry s kortikální dysgenezí, hypertrofií bílé hmoty a dilatovanou a dysmorfickou postranní komorou. Mikroskopicky je možné prokázat nárůst počtu neuronů i astrocytů, polymikrogrii, heterotopickou šedou hmotu, kortikální dyslaminační, bizarně rozšířené neurony, dysmorfní neurony, balónovité buňky a setření hranice šedé a bílé hmoty (7). Dostupná literární data nepopisují asociaci hemimegalencefalie s maligním tumorem mozku.

Prezentujeme dvě kazuistiky nemocných s chronickou farmakorezistentní epilepsií, které upozorňují na výše zmíněné neuroonkologické problémy u nemocných s farmakorezistentní epilepsií – progresí gradingu tumoru mozku s farmakorezistentní epilepsií a výjimečný rozvoj maligního tumoru mozku na terénu rozsáhlé malformace kortikálního vývoje.

Kazuistika 1

Žena ve věku 51 let byla vyšetřena pro farmakorezistentní epileptické záchvaty, trvající po dobu 16 měsíců. MRI prokázalo infiltrativní proces postihující temporální lalok vlevo, bez průkazu postkontrastního syčení. Výsledkem vyšetření PET byl nález rozsáhlého hypometabolismu postižené oblasti. Kontrolní MRI s odstupem 4 měsíců prokázalo zcela stacionární nález, stejně jako další vyšetření po 6 měsících (obrázek 1). V této fázi byla nemocná pro medikamentózně obtížně kontrolovatelné záchvaty odeslána k epileptochirurgické konzultaci. Na základě rozhodnutí interdisciplinárního týmu Centra pro epilepsii byla indikována resekce patologického procesu s peroperační kortikografií. Vzhledem k infiltrativnímu charakteru růstu léze a jejímu rozsahu se podařilo provést parciální až subtotální resekci s velmi limitovanou resekci hippokampu šetřící paměťové funkce. Nádor byl velmi krvavý a v pooperačním průběhu byla nutná reoperace pro hematoma. Pooperační hemiparéza a fatická porucha se postupně upravovaly.

Histologické vyšetření všech částí resektátu (temporální pól, amygdala s okolím a část hippokampu) prokázalo netypický obraz gliální neoplazie astrogliálního typu s výraznější nukleární pleomorfii a přítomností buněčného úseku s pozitivitou CD34, což je typické spíše pro low grade tumory typu gangliogliomu (proti

gangliogliomu hovořila absence buněk s neuronální morfologií nebo imunotypem). Proto byl výsledek hodnocen jako low grade gliální neoplazie, kdy hodnotící patolog nevyklučoval GII. Podle druhého čtení ve FN Motol se jednalo o nezvyklý obraz nádoru spadajícího do skupiny glioneuronálních nádorů typu gangliogliomu. Konečný závěr byl středně buněčný nádor s nízkou proliferativní aktivitou, absencí mitotických figur, pleomorfními gliovými elementy s podílem buněk s gemistocytární morfologií, tedy o low grade neoplazii, zřejmě GI, ale progresi do GII nebylo možné vyloučit.

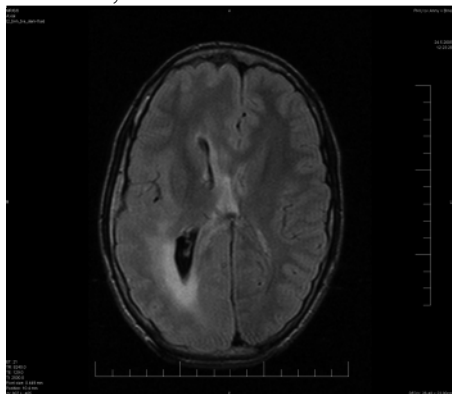
Výsledek MRI kontroly s odstupem 7 měsíců po operaci také podporoval diagnózu low grade tumoru. Toto vyšetření neprokázalo postkontrastní syčení ani jiné známky maligní transformace nebo progresu tumoru. Epileptické záchvaty ovšem přetrvávaly.

S odstupem 1 roku po operaci byla nemocná vyšetřena pro progredující poruchu chůze a kognitivní deterioraci. MRI prokázalo hydrocefalickou dilataci postranních komor při blokádě obou foramen Monroi postkontrastně s výrazně sytícím tumorem (obrázek 2), ovšem v oblasti resekce nebylo postkontrastní syčení patrné. Ve snaze o řešení blokady mozkové cirkulace byla provedena endoskopická revize, ale rozsah poškození foramen Monroi a III. komory růstem nádoru vylučoval úspěch endoskopického výkonu. Na biopsii léze a septostomii k propojení mozkových komor proto navázalo zavedení ventrikuloperitoneálního shuntu.

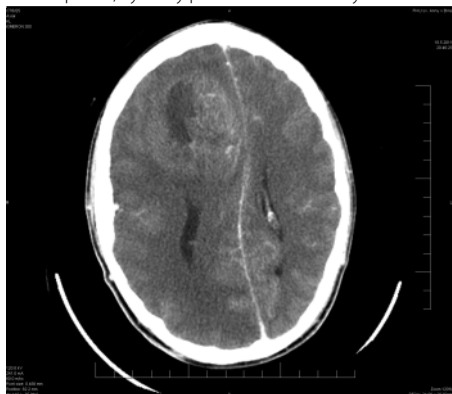
Výsledkem endoskopické biopsie byl průkaz středně celulární léze s netypickým imunofenotypem, jadernou pleomorfii a nízkou proliferativní aktivitou, bez mitotické aktivity. Srovnání s předchozím nálezem ukázalo, že se léze neshodují morfologicky ani imunoprofilem. Nález byl hodnocen jako netypický obraz středně celulární intrakraniální léze s netypickým imunoprofilem, odpovídající nejspíše low grade gliální neoplazii GI – II, ovšem některé morfologické rysy nevyklučovaly ani raritní intrakraniální schwannom. Konzultační vyšetření ve FN Motol nález uzavřelo jako neobvyklý typ nádoru s nízkou proliferativní aktivitou, nejspíše ze skupiny low grade gliomů s nezvyklou koexpresí gliálních markerů a neurofilament. Určitá proliferativní aktivita a mírné jaderné neoplazie vedly k zařazení nádoru mezi GI a II. Diagnózu intrakraniálního schwannomu zpochybňovala silná exprese neurofilamentu a zmíněná proliferativní aktivita gliových buněk. Histologický nález umožňoval i úvahu o nádorové duplicitě.

Na dalším kontrolním MRI vyšetření s odstupem 3 měsíců byla patrna progresí syčení

Obrázek 4. Obraz hemimegalencefalie postihující pravou hemisféru mozku. Bez známek přetlaku středočárových struktur



Obrázek 5. CT obraz rozsáhlého tumoru frontodorzálně vpravo, výrazný přetlak středočárových struktur



v oblasti obou foramen Monroi, ale především se objevilo výrazné postkontrastní syčení v dutině po resekci temporálního tumoru (obrázek 3). Radiologickému nálezů odpovídal klinický obraz rychle progredujícího organického psychosyndromu, fatické poruchy a pravostranné hemiparézy (Karnofsky 30–40). Pro podezření na malignizaci léze byla indikována histologická verifikace. Po zvážení rizik biopsie léze foramen Monroi byla provedena stereobiopsie temporální expanze. Vyšetření odebraného materiálu prokázalo hypercelulární gliální neoplazii tvořenou pleomorfními buněčnými elementy, s cytonukleárními atypii, mikrovaskulární proliferací, palisádovými nekrotizujícími a mitotickými figurami, což odpovídalo glioblastoma multiforme. Interval mezi resekčním výkonem a průkazem glioblastomu byl 12 měsíců. Další resekční výkon nebyl vzhledem k rozsahu postižení možný a progredující nepříznivý celkový stav nemocného kontraindikoval další onkologickou terapii.

Kazuistika 2

Muž ve věku 18 let byl od novorozeneckého věku sledován pro těžkou mentální retardaci a farmakorezistentní epilepsii manifestující se různými typy záchvatů (myoklonickými, parciálními s elementární i komplexní symptomatologií a ge-

neralizovanými) při pravostranné hemimegalencefalii prokázané pomocí opakovaných vyšetření MRI. Vzhledem k multifokalitě záchvatů a rozsahu strukturálního postižení mozku byl resekční výkon kontraindikován a na základě domluvy interdisciplinárního týmu Centra pro epilepsii byl nemocnému implantován vagový stimulátor s cílem snížení počtu a tíže farmakorezistentních záchvatů. Po operaci výrazně poklesla frekvence parciálních i generalizovaných záchvatů a stimulace pozitivně ovlivnila i psychický stav nemocného. Stupeň redukce záchvatů umožnil zařazení nemocného do kategorie Respondér (redukce počtu záchvatů o alespoň 50%).

S odstupem 6 let po operaci byl nemocný akutně vyšetřen pro tři týdny trvající náhle vzniklé kruté bolesti hlavy se zvracením. Celkový stav odpovídal závažné nitrolební hypertenzi. Akutní CT vyšetření mozku prokázalo frontálně vpravo rozsáhlý postkontrastně se sytící mozkový tumor s edémem a přetlakem. MRI nebylo možné bez rizika provést pro celkový stav nemocného (mentální retardace, neklid, anxiозita) a přítomnost vagového stimulátoru (kontraindikace MRI vyšetření). Rozsah tumoru umožňoval subtotální resekci s ponecháním části tumoru pod motorickou oblastí a v hlubokých strukturách. Histologické vyšetření resekované tkáně prokázalo rozsáhlé nekrotizující high grade neoplazii z objemných buněk bizarního vzhledu, často vícejaderných, s přítomností palisádovými nekrotizujícími a mikrovaskulární proliferací, odpovídající glioblastoma multiforme. Nemocnému byla následně aplikována radioterapie na oblast rezidua a lůžka tumoru – 19 x 2,5 Gy (bez chemoterapie). Kontrolní CT za 8 měsíců po operaci prokázalo regresi reziduálního tumoru. Nemocný přežíval po dobu 28 měsíců od operace ve stabilizovaném stavu s frustrací levostrannou hemiparézou.

Diskuze

Kazuistika 1

I ve skupině nemocných operovaných pro déletrvající farmakorezistentní epileptické záchvaty při mozkovém tumoru je nutné počítat s možností progresu v gliom vyššího gradingu, jak prokazuje i předložená kazuistika. Proti možnosti primárního high grade gliomu svědčí částečně anamnéza epileptických záchvatů trvající déle než 1 rok. Důležitým argumentem je také stabilní obraz léze na opakovaných MRI vyšetřeních s odstupem 4 a 6 měsíců od prvotního vyšetření a nepřítomnost postkontrastního syčení. S MRI nálezem koreloval i výsledek vyšetření PET, které neprokázalo hypermetabolismus ve vyšetřované oblasti. Ovšem nej-

zásadnější je výsledek histologického vyšetření reprezentativních vzorků, odebraných s využitím neuronavigace pod kontrolou zraku v průběhu resekce a endoskopické biopsie. V žádném z těchto vzorků nebyl prokázán vyšší grading než GI –II i s přihlédnutím k rozdílným charakteristikám materiálu odebraného při temporální resekci a endoskopické biopsii. Za příčinu vzniku nádorové expanze v oblasti obou foramen Monroi s jejich bloádou považujeme spíše než duplicitu především rozsev nádorových buněk po parciální resekci nádorové infiltrace v oblasti hippocampu nebo možnost infiltrativního růstu tumoru z infiltrovaného hippocampu podél fornixu do oblasti foramen Monroi. Pokud se týče diagnostiky progresu gradingu tumoru před bioptickou verifikací, nabízí se použití speciálních MRI technik – MRI spektroskopie (např. korelace cholinu a N-acetylaspartátu s proliferacním indexem Ki-67) a DWI (rozvoj nového fokusu s omezenou difúzí předchází rozvoji nového sytícího se tumoru) (10, 11). Úvaha o možné dřívější detekci anaplastického fokusu při provedení například MRI spektroskopie při diskrepanci histologických vyšetření jednotlivých vzorků je vzhledem k doposud výzkumnému charakteru uvedených technik spíše spekulací.

Kazuistika 2

I když příčina hemimegalencefalie není jasná, je možné zmínit několik faktorů potenciálně důležitých i z hlediska vzniku maligního tumoru. Jedním z nich je Neural Growth Factor (NGF), který sehrává důležitou úlohu v růstu neuronů, jejich diferenciaci a přežití a může hrát i úlohu při úvaze o vzniku maligního tumoru na terénu rozsáhlé malformace mozku. Zvýšení tkáňových hladin NGF a četné buňky s receptory pro NGF v hemimegalencefalických tkáních při srovnání s normálními spolu s afinitou NGF k mozkovým cévám a nervovým vláknům prokázali Antonelli se spolupracovníky (12). Z hlediska vztahu rozvoje glioblastomu ke zvýšené koncentraci NGF je možné citovat experimentální práci Engebraatena se spolupracovníky, kteří studovali vliv NGF na proliferaci, migraci a invazi buněk mozkového gliomu do mozku experimentálního zvířete. Autoři prokázali mírný nárůst objemu tumoru a vyšší migraci nádorových buněk, bez vlivu na jejich invazivitu (13). I v nedávno publikované práci Brown se spolupracovníky ukazují, že NGF je významný promotor promigračních a proliferativních aktivit glioblastomu (14).

Pro vztah hemimegalencefalických změn a potenciálu pro vznik nádorového onemocnění na tomto terénu je nutné zmínit také genetické

faktory. Pro jejich studium je klíčová možnost analýzy vzorků odebraných při resekci postižené hemisféry – hemisferektomie. Tento rozsáhlý výkon je možné provést pouze u dětských pacientů, kdy díky mozkové plasticitě nedochází po resekci postižené hemisféry ke vzniku trvalé hemiplegie. U popisovaného nemocného nebyla vzhledem k věku a mentálnímu postižení hemisferektomie indikována. Lee se spolupracovníky prokázali u 6 z 20 nemocných operovaných pro hemimegalencefalii de novo vzniklé somatické mutace v identifikovaných genech (PIK3CA-phosphatidylinositol 3 kinase, protein AKT kinázy – AKT3 a mammalian target of rapamycin – mTOR). Uvedené mutace regulují buněčnou signalizaci v reakci např. na inzulin a růstové faktory, ovlivňují velikost buněk, jejich proliferaci, diferenciaci a apoptózu a byly již dříve spojovány s některými tumory (nádory prsu a pankreatu). Identifikované mutace byly přítomny v 8–40% analyzovaných alel v různých oblastech mozku (15). Hemimegalencefalie je tedy hodnocena jako genetické onemocnění způsobené zvýšenou aktivitou v signální dráze PI3K, AKT 3 a mTOR (16). Podle Lima se spolupracovníky je možné s ohledem na úlohu mTOR v buněčné proliferaci, velikosti a motilitě také mnoho rysů (cytomegalie, porucha stratifikace kortexu a exprese markerů kmenových buněk) některých subtypů fokálních kortikálních dysplazií vztáhnout právě ke zvýšené aktivitě mTOR dráhy (17). I přes výše uvedený genetický potenciál není výskyt maligních tumorů u potenciálně rizikových nemocných s malformacemi kortikálního vývoje častý. Tato skutečnost by měla vést k určení faktorů za tento vývoj zodpovědných a především k identifikaci a dalšímu sledování rizikových nemocných. Pokud se týče možností, které by u rozsáhlé hemimegalencefalie informovali o možnosti tumorózních změn, lze

zmínit data japonských autorů, popisující odlišné výsledky při DTI (Diffusion Tensor Imaging) MRI u tří nemocných s hemimegalencefalií ve srovnání s nemocnými s fokální kortikální dysplazií, tuberózní sklerózou a také gliomy (18).

Závěry

Z obecných neuroonkologických dat popisující progresi iniciálně low grade tumoru do high grade gliomu jednoznačně vyplývá nutnost pečlivého sledování nemocných operovaných pro farmakorezistentní epilepsii při benigním tumoru, zvláště u nekompletně odstraněných tumorů nebo lézí s hraničními klinickými a histologickými charakteristikami. Údaje o asociaci tumorů mozku a vrozených vad jsou omezené, ovšem některá data, jako je úloha růstových faktorů a prokázané genetické mutace, úvahu o možném vyšším riziku podporují.

Literatura

1. Blumcke I, Aronica E, Urbach H, Alexopoulos A, Gonzales – Martinez JA. A neuropathology – based approach to epilepsy surgery in brain tumors and proposal for a new terminology use for long-term epilepsy associated brain tumors. *Acta Neuropathol.* 2014 May 2014 [e pub ahead of print].
2. Piao YS, Lu DH, Chen L et al. Neuropathological findings in intractable epilepsy: 435 Chinese cases. *Brain Pathol* 2010; 20: 902–908.
3. Tassi L, Meroni A, Deleo F et al. Temporal lobe epilepsy: neuropathological and clinical correlations in 243 surgically treated patients. *Epileptic Disord* 2009; 11: 281–292.
4. Prayson RA. Brain tumors in adults with medically intractable epilepsy. *Am J Clin Pathol* 2011; 136: 557–563.
5. Jaeckle KA, Decker PA, Galoman KV et al. Transformation of low grade glioma and correlation with outcome: an NCCTG database analysis. *J Neurooncol* 2011; 104: 253–259.
6. Piepmeyer J, Christopher S, Spenser D et al. Variations in the natural history and survival of patients with supratentorial low grade astrocytomas. *Neurosurgery* 1996; 38: 872–878.
7. Leventer RJ, Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development and epilepsy. *Dialogues Clin Neurosci* 2008; 10: 47–62.

8. Padmalatha C, Harruff RC, Ganick D, Hafez GB. Glioblastoma multiforme with tuberous sclerosis. Report of a case. *Arch Pathol Lab Med* 1980; 104: 649–650.

9. Matsumura H, Takimoto H, Shimada N, Hirata M, Ohnishi T, Hayakawa T. Glioblastoma following radiotherapy in a patient with tuberous sclerosis. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1998; 38: 287–291.

10. Bulik M, Jancalek R, Vanicek J, Skoch A, Mechl M. Potential of MRI spectroscopy for assessment of glioma grading. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115: 146–153.

11. Gupta A, Young RJ, Karimi S et al. Isolated diffusion restriction precedes the development of enhancing tumor in a subset of patients with glioblastoma. *Am J Neuroradiol* 2011; 32: 1301–1306.

12. Antonelli A, Chiaretti A, Amendola T, Piastra M, DiRocco C, Aloe L. Nerve growth factor and brain – derived neurotrophic factor in human paediatric hemimegalencephaly. *Neuropediatrics* 2004; 35: 39–44.

13. Engebraaten O, Bjerkvig R, Pedersen PH, Laerun OD. Effects of EGF, bFGF, NGF and PDGF (bb) on cell proliferative, migratory and invasive capacities of human brain-tumour biopsies in vitro. *Int J Cancer* 1993; 53: 209–214.

14. Brown MC, Staniszewska I, Lazarovici P, Tuszyński GP, Del Valle L, Marcinkiewicz C. Regulatory effect of nerve growth factor in alpha9beta1 integrin – dependent progression of glioblastoma. *Neuro Oncol* 2008; 10: 968–980.

15. Lee JH, Huynh M, Silhavy JL, et al. De novo somatic mutations in components of the PI3K- AKT3- mTOR pathway cause hemimegalencephaly. *Nat Genet* 2012; 44: 941–945.

16. Baek ST, Gibbs EM, Gleeson JG, Mathern GW. Hemimegalencephaly, a paradigm for somatic postzygotic neurodevelopmental disorders. *Curr Opin Neurol* 2013; 26: 122–127.

17. Lim KC, Crino PB. Focal malformation of cortical development: new vista for molecular pathogenesis. *Neuroscience* 2013; 252: 262–276.

18. Oikawa T, Murata T, Tatewaki Y, Mata Mbemba D, Li L, Murgikura S, Takahashi S. Can Diffusion Tensor Imaging be a useful tool in evaluating hemimegalencephaly? Poster C-0962, ECR Congress, doi – link <http://dx.doi.org/10.1594/ecr2014/C-0962>.

Článek přijat redakcí: 10. 7. 2014

Článek přijat k publikaci: 1. 12. 2014

MUDr. Jan Chrastina, Ph.D.

Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
jan.chrastina@fnusa.cz