

# Przdomózgowie jednokomorowe – opis przypadku

## Holoprosencephaly – case report

Grażyna Hnatyszyn<sup>1</sup>, Magdalena Miedzińska<sup>2</sup>, Małgorzata Hernicka-Stawiarska<sup>2</sup>, Krzysztof Hnatyszyn<sup>3</sup>, Stanisław Zajączek<sup>4</sup>, Adam Koryzma<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Klinika Neonatologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

<sup>2</sup>Oddział Pediatrii, Samodzielny Wojewódzki Szpital Zespolony Szczecin

<sup>3</sup>Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr1 Szczecin

<sup>4</sup>Samodzielna Pracownia Cytogenetyki Katedry Patologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>5</sup>Zakład Diagnostyki Obrazowej i Radiologii Interwencyjnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego

### STRESZCZENIE

Przdomózgowie jednokomorowe (holoprosencefalia – HPE) jest złożonym zaburzeniem rozwojowym polegającym na niedokonanym podziale przdomózgowia na dwie półkule, któremu towarzyszą malformacje środkowej części twarzy. W zależności od postaci HPE u pacjentów obserwuje się różnego typu problemy neurologiczne, mogą również wystąpić zaburzenia endokrynologiczne. Autorzy prezentują przypadek dziewczynki z holoprosencefalią semilobarną, która poza innymi zaburzeniami budowy środkowej części twarzy miała szczątkowy nos: bez struktur kostnych grzbietu nosa i przegrody nosa. Ciężkie zaburzenia rozwojowe korelowały z ciężkością malformacji mózgu i wad w obrębie twarzy.

**Słowa kluczowe:** przdomózgowie jednokomorowe, wady rozwojowe mózgowia,

### ABSTRACT

Holoprosencephaly is a complex developmental abnormality characterized by a failure of complete separation of the prosencephalon into two distinct cerebral hemispheres. The brain malformations are typically associated with midline facial anomalies. The severity of neurological deficits depends on type of holoprosencephaly. In some cases endocrinological disturbances may be detected. Authors present a case of a girl with holoprosencephaly semilobaris. Apart from facial malformation this girl suffered from a rudimentary nose: the absence of a nasal bridge and septum. Poor neurodevelopmental outcomes correlated with the severity of brain and facial malformations.

**Keywords:** holoprosencephaly, brain malformations

Przdomózgowie jednokomorowe (holoprosencefalia – HPE) jest złożonym zaburzeniem rozwojowym polegającym na niedokonanym podziale przdomózgowia na dwie półkule, któremu towarzyszą wady budowy środkowej części twarzy. Powstaje we wczesnym okresie zarodkowym w związku z zaburzeniami różnicowania mezodermy przedstrunowej. Częstość występowania u żywo urodzonych wynosi 1: 16 000, jednakże rzeczywiste występowanie tej wady jest znacznie częstsze, gdyż obecna jest w 1: 250 przypadków samoistnych poronień [1]. HPE ma podłoże wieloczynnikowe, w tym genetyczne, a na jej etiologię i kliniczną ekspresję mają wpływ również czynniki środowiskowe i teratogenne [2,3]. W patogenezie malformacji ważną rolę odgrywają: cukrzyca matki, wirusy, leki antykoncepcyjne, salicylany, ekspozycja na statyny i inne leki wpływające na metabolizm cholesterolu, niektóre związki steroidowe, alkohol, dieta niskokaloryczna, hypocholesterolemia [4]. Genetycznymi przyczynami HPE mogą być nieprawidłowości chromosomalne, zwłaszcza aneuploidie, np: trisomia 13, chromosom pierścieniowy 18, delecja 18q,

triploidalność, lub jednogenowe choroby przebiegające z prawidłowym kariotypem, takie jak np: zespół Smith-Lemli-Opitz, zespół Rubinstein-Taybi, zespół Pallister-Hall, zespół Genoa, zespół Meckela, CHARGE [4–6]. Zwraca uwagę, że w patomechanizmie wielu z chorób jednogenowych współwystępuje element zaburzeń przemiany cholesterolu.

Co najmniej w 12 różnych regionach chromosomowych znajdują się geny biorące udział w patogenezie przdomózgowia jednokomorowego. Są to między innymi: SHH (Sonic Hedgehog), ZIC 2, SIX 3, TGIF [6-14]. Ich mutacje lub haploinsuficjencja występują w 20% przypadków holoprosencefalii [8]. Nawet w obrębie tej samej rodziny mutacja jednego genu może powodować skrajnie różną ekspresję kliniczną: ciężkie wady mózgowia lub łagodne objawy, jak np. występowanie pojedynczego siekacza [2].

Tradycyjnie w zależności od ciężkości malformacji mózgu wyróżniamy trzy postacie holoprosencefalii: alobarną, semilobarną i lobarną. W ostatnich latach opisywana jest jeszcze czwarta postać: środkowa międzypółkulowa (*syntelencephaly – middle interhemispheric holoprosen-*

cephaly MIH) [2,15,16]. W ok. 80% przypadków HPE ciężkość wad w obrębie twarzy koreluje z ciężkością malformacji mózgu. Zaburzenia neurologiczne uzależnione są od stopnia niedokonania podziału przodomózgowia [4,17]. Letalne przypadki alobarnej postaci HPE związane są z dużymi zaburzeniami genetycznymi i najpoważniejszymi wadami budowy twarzy [4].

#### OPIS PRZYPADKU

Opis dotyczy córki młodych, niespokrewnionych rodziców. Dziewczynka z ciąży drugiej i porodu drugiego urodziła się w 38 tygodniu ciąży drogą cięcia cesarskiego z powodu prenatalnego rozpoznania zespołu wad wrodzonych płodu: małowłowa, malformacji mózgowia i rozszczepu podniebienia. Po porodzie oceniona była na 9,9,10 punktów w skali Apgar, ważyła 2 640 g. Trzypokoleniowy wywiad rodzinny nie był obciążony samoistnymi poronieniami, martwymi porodami ani obecnością dzieci z wadami wrodzonymi. W I trymestrze ciąży u matki rozpoznano infekcję w układzie moczowym i wdrożono antybiotykoterapię.

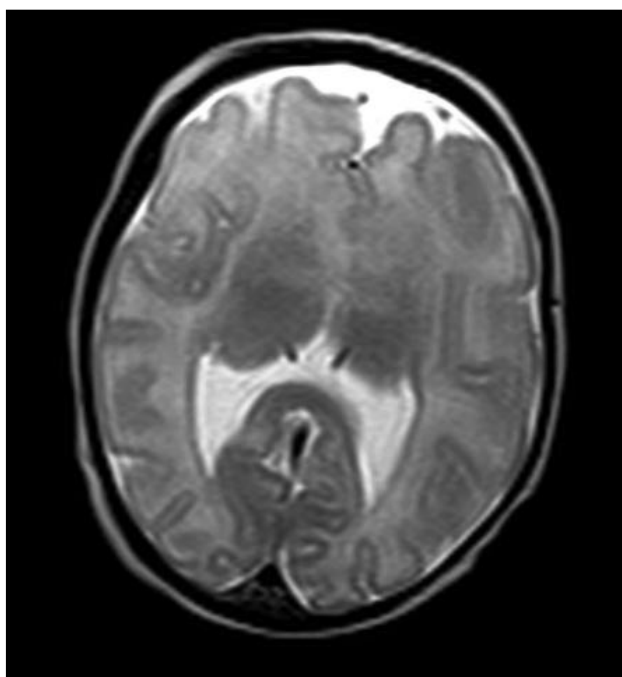
Po porodzie badaniem przedmiotowym dziecka rozpoznano: małowłowie (obwód głowy wynosił 29 cm i był mniejszy o 2 cm od obwodu klatki piersiowej). Dziewczynka demonstrowała wady budowy środkowej części twarzy: hypoteloryzm, brak kości przysiecznej, obustronny, całkowity rozszczep wargi, wyrostka zębodołowego i podniebienia oraz szczątkowy nos: brak struktur kostnych grzbietu nosa i przegrody nosa, niewykształcone nozdrza (ryc. 1a, b). Nie stwierdzono innych wad w budowie ciała noworodka.

Przy pomocy ultrasonografii przeciemiennowej wykonanej w pierwszej dobie życia rozpoznano przodomózgowie jednokomorowe i towarzyszący mu niedorozwój ciała modelowatego. Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej oraz echokardiografia nie uwidocznily innych wad wrodzonych. Na podstawie tomografii rezonansu magnetycznego głowy przeprowadzonej w ósmej dobie życia, potwierdzono rozpoznanie przodomózgowia jednokomorowego – postać semilobarną. Badanie wykonane sekwencjami FSE w obrazach T1 – T2 zależnych wykazywało malformację mózgowia w postaci wykształcenia pojedynczego płata czołowego, rozdzielonego sierpem mózgu jedynie w części górnej, oraz brak rozdzielenia płatów ciemieniowych u ich podstawy. W okolicy ciemieniowej uwidoczniono jednak płytką, miejscami słabo wykształconą szczelinę pośrodkową mózgu. Ponadto stwierdzono nierozdzielenie jąder podstawy i wzgórz. Wzgórze tylko częściowo rozdzielało szczelinowate światło komory III. Komory boczne nie były prawidłowo wykształcone; jedynie uwidaczniał się fragment trzonu komory bocznej prawej i rogi tylne komór bocznych. Ciało modelowate ograniczone było do płata; kolano i trzon nie były wykształcone. Tyłomózgowie i komora IV nie wykazywały odchylenia od normy (ryc. 2).

Jeszcze w okresie noworodkowym u dziecka wykonano badania cytogenetyczne. W hodowli limfocytów krwi obwodowej barwionych GTG oznaczono kariotyp 46,XX,13pstk+ps+, przy czym dodatkowy materiał na chromosomie 13 był polimorfizmem satelitów chromo-



**Ryc. 1a i 1b.** Noworodek z holoprocencefalią semilobarną. Wady środkowej części twarzy. *Newborn with holoprosencephaly semilobaris. Midline facial malformations.*



**Ryc. 2.** Rezonans magnetyczny głowy, obraz T<sub>1</sub>-zależny. Holoprocencefalia semilobarna. *T<sub>1</sub>-weighted MRI of the head. Holoprosencephaly semilobaris.*

somowych bez znaczenia klinicznego. Przy zastosowaniu techniki FISH i użyciu sond N25 i TUPLE1 wykluczono delecję 22q11.2 (zespół CATCH 22). Okres noworodkowy powikłany był przejściowymi problemami z żywieniem doustnym, które ustąpiły po wykonaniu i zastosowaniu u dziecka akrylowej płytki podniebiennej. Przeprowadzone kilkakrotnie w okresie noworodkowym i niemowlęcym badania laboratoryjne: jonogram, testy tarczycowe, poziom kortyzolu pozwoliły wykluczyć zaburzenia endokrynologiczne.

Dziewczynkę i rodziców od pierwszych tygodni życia dziecka objęto stałą opieką Ośrodka Wczesnej Interwencji, a także poradni przyklinicznych: Poradni Patologii Noworodka, Poradni Neurologicznej dla Dzieci, Poradni Rozszczepowej. Bardzo troskliwa, w pełni akceptująca chore dziecko matka regularnie zgłaszała się zarówno na zajęcia terapeutyczne, jak i na badania lekarskie, umożliwiające śledzenie rozwoju córki. W wieku trzech miesięcy dziewczynka nawiązywała kontakt wzrokowy, uśmiechała się, jednak poza tym nie obserwowano u niej postępu rozwoju ruchowego; nie utrzymywała głowy podciągana za rączki ani w pozycji na brzuszku. Badaniem neurologicznym, poza małogłowiem i opóźnionym rozwojem, stwierdzano słabe napięcie mięśni osi głowa–tułów. W wieku sześciu miesięcy dziewczynka wodziła wzrokiem, gruchała, sygnalizowała potrzeby i modulując głos wyrażała niezadowolony i radość. Na brzuszku uzyskiwała słaby podpór na przedramionach, podciągana za rączki utrzymywała głowę w osi ciała. Nie chwytała przedmiotów. Badanie neurologiczne wykazywało cechy wzmoczonego napięcia mięśniowego kończyn dolnych. W tym czasie pojawiły się pierwsze napady padaczkowe, które w początkowym okresie miały charakter napadów tonicznych z towarzyszącym oczopląsem. Dziewczynkę hospitalizowano, wykluczono zaburzenia elektrolitowe. W oddziale nie było możliwości wykonania wideo-EEG. Badanie EEG wykonane w tym czasie wykazywało na tle czynności podstawowej występowanie we wszystkich odprowadzeniach napadów serii fal wolnych o częstotliwości 2–3 Hz i napięciu do 250 mkV. W leczeniu zastosowano kwas walproinowy w dawce około 30 mg/kg masy ciała z dobrym efektem. Pod koniec pierwszego roku życia pojawiły się napady zgięciowe, jednak badanie EEG w dalszym ciągu wykazywało występowanie we wszystkich odprowadzeniach napadów serii fal wolnych z przewagą znad półkuli lewej. Zmodyfikowano leczenie i dołączono wigaBATrynę, uzyskując redukcję napadów do sporadycznych. W wieku jednego roku dziewczynka nie poczyniła dalszych postępów w rozwoju psychoruchowym. Dobrze kontrolowała ustawienie głowy, ale nie rozwinęła umiejętności siadania, obrotu czy pionizacji. Nadal nie potrafiła chwytać ani utrzymywać włożonego w rączkę przedmiotu. Jej umiejętności ocenione na podstawie Dziecięcej Skali Rozwojowej odpowiadały trzeciemu miesiącowi życia. Pomimo dużych zaburzeń motorycznych dobrze nawiązywała kontakt z matką i starszym bratem poprzez uśmiech i modulację głosu w trakcie wokalizacji. Sygnalizowała swoje emocje. Badanie neurologiczne wykazywało znacznie wzmoczone napięcie mięśniowe w obrębie kończyn dolnych i zazna-

czony cechy dystonii w obrębie kończyn górnych. Pomimo wcześniejszych planów nie podjęto się operacyjnej rekonstrukcji nosa. Dziewczynka zmarła w trzecim roku życia w przebiegu poospowego zapalenia płuc. Na prośbę rodziców odstąpiono od badania sekcyjnego dziecka.

## OMÓWIENIE

U prezentowanej pacjentki rozpoznanie holoprocencefalii nie budziło żadnych wątpliwości, natomiast określenie postaci HPE: jako semilobarnej czy lobarnej, dokonywane na podstawie obrazu usg i rezonansu magnetycznego mózgowia, było problematyczne. Podział na postacie alobarną, semilobarną i lobarą jest umowny, gdyż w praktyce obserwuje się ciągle spektrum nieprawidłowości związanych z zaburzonym podziałem przodomózgowia – od postaci najcięższych po wyrażone bardzo łagodnie [7,17,18].

Najcięższą postacią – alobarną – charakteryzuje całkowity brak podziału mózgowia na półkule. Powierzchnia niedorozwiniętego mózgu przeważnie wykazuje zaburzenia bruzdkowania. Brak jest struktur środkowych, takich jak ciało modzelowate, przysadka mózgowa, opuszki węchowe, III komora, zatoka strzałkowa górna. Wzgórza oraz jądra podstawy są nierozdzielone. Układ komorowy przedstawia obraz jednej wspólnej komory mózgu. Przeważnie obecna jest cysta grzbietowa, powstała w związku z utrudnieniem krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego, która może prowadzić do narastania wodogłowia.

W postaci semilobarnej szczelina międzypółkulowa i sierp mózgu wytworzone są w tylnej części mózgu, podczas gdy płaty czołowe i ciemieniowe nie są rozdzielone. Nie ma wykształconych rogów czołowych komór bocznych. We wspólnej komorze obecny jest zarys rogów skroniowych. Częściowo rozdzielone wzgórza dają zarys światła komory III. Ciało modzelowate jest niekompletne i stopień jego niewykształcenia ku przodowi koreluje z ciężkością zaburzeń rozwojowych. Mózg jest mniejszy niż prawidłowy.

Postać lobarą – najłżejsza forma HPE – charakteryzuje obecność szczeliny międzypółkulowej. Brak rozdziału półkul mózgowia zwykle dotyczy tylko przedniej części płatów czołowych; wzgórza i jądra podstawy przeważnie są rozdzielone. Układ komorowy jest wykształcony, jednak rogi czołowe, chociaż obecne, mogą nie być prawidłowo wykształcone. Pomimo niedorozwoju ciała modzelowatego uformowany jest jego płat i tylna połowa pnia. Zawsze brakuje przegrody przezroczystej i występuje tylko jedna tętnica przednia mózgu [4,17,18].

W prezentowanym przypadku malformacja mózgu na podstawie badania rezonansu magnetycznego została określona jako postać semilobarna, jednakże w pewnym sensie stanowiła formę pośrednią pomiędzy semilobarną a lobarą. O zakwalifikowaniu jej do postaci semilobarnej przesądziła obecność tylko szczątkowego ciała modzelowatego ograniczonego do płata oraz szczątkowa komora III i brak wykształcenia rogów czołowych komór bocznych.

Według Carstens u pacjentów z HPE stopień nierozdzielenia mózgowia determinuje ciężkość wad w obrębie twarzy [19]. Nieprawidłowości, takie jak cyklo-

pia (jednoocze), proboscis (wał skórny w miejscu nosa umiejscowiony powyżej pojedynczego oka), etmocefalia (hypoteloryzm i międzyczołowy probosis), cebocefalia (hypoteloryzm i nos z pojedynczym nozdrzem), brak segmentu międzyszcękowego, anosmia, są charakterystyczne dla najcięższej postaci, czyli alobarnej. W łagodniejszych przypadkach HPE występują: hypoteloryzm, spłaszczony grzbiet nosa, pośrodkowy rozszczep wargi i podniebienia. U pacjentów z holoprocencefalią płatową nieprawidłowości w obrębie twarzy mogą nawet ograniczyć się do łagodnego hipoteloryzmu i pojedynczego pośrodkowego siekacza [3,4,6,7,18]. Opisywana dziewczynka prezentowała duże nieprawidłowości budowy twarzy, jakie nigdy nie są opisywane w postaci lobarnej. Ciężkość wad twarzy dobrze korelowała z nasileniem zaburzeń neurologicznych.

Dzieci z przodomózgiem jednokomorowym wykazują różnego stopnia zaburzenia rozwoju psychoruchowego i upośledzenie umysłowe. Często występują u nich zaburzenia napięcia mięśniowego: wczesna hipotonia, następnie dystonia kończyn górnych i mięśni oralnych oraz spastyczność kończyn dolnych. Znaczne zaburzenia rozwoju i głębokie upośledzenie umysłowe są charakterystyczne dla postaci alobarnej [20]. Około 50% pacjentów z holoprocencefalią lobarą rozwija funkcję chodzenia, umiejętności manualne oraz komunikację słowną [21]. Nawet w ciężkich przypadkach przodomózgowia jednokomorowego opisywane są rozwój umiejętności rozumienia mowy, nawiązywanie kontaktu i wyrażanie emocji przez wokalizację [22]. Dla wszystkich postaci, także lobarnej, charakterystyczne jest w różnym stopniu wyrażone osłabienie percepcji wzrokowej [23]. Pomimo intensywnej rehabilitacji prezentowana pacjentka wykazywała głębokie zaburzenia rozwojowe i nasiloną spastyczność kończyn dolnych. Brak rozwoju funkcji manualnych wiązał się między innymi z dystonią kończyn górnych. Rozwój emocjonalny był lepszy od bardzo słabego rozwoju motoryki. Żywa wokalizacja dziecka była sposobem wyrażania emocji i formą nawiązywania kontaktu. Stan neurologiczny odpowiadał zaburzeniom rozwojowym opisywanym przez innych autorów [20] u dzieci z holoprocencefalią.

U około 50% pacjentów z przodomózgiem jednokomorowym rozpoznaje się padaczkę, przy czym prawdopodobieństwo wystąpienia jej nie koreluje ze stopniem nierozdzielenia mózgowia. Najbardziej charakterystyczne są napady częściowe złożone i wtórnie uogólnione. Opisywane są również napady uogólnione toniczno-klo-

niczne, toniczne, atoniczne, miokloniczne, a także napady zgięciowe [20]. W 50% przypadków uzyskuje się dobrą odpowiedź na leczenie farmakologiczne. Nie dotyczy to pacjentów z HPE i ze współistniejącą dysplazją korową [21]. U prezentowanej dziewczynki obserwowaliśmy początkowo napady uogólnione, a następnie zgięciowe; napady poddawały się leczeniu farmakologicznemu.

Kolejnym problemem klinicznym opisywanym u pacjentów z HPE są zaburzenia endokrynologiczne, związane z nieprawidłową budową przysadki i podwzgórza, takie jak: wielohormonalna niedoczynność przysadki, izolowana wtórna niedoczynność nadnerczy lub tarczycy i moczówka prosta z niedoboru wazopresyny. Ponadto opisywana jest także hipernatremia neurogenna, wymagająca różnicowania z moczówką prostą [24]. Stopień nasilenia powikłań endokrynologicznych przeważnie koresponduje ze stopniem nierozdzielenia podwzgórz [4]. U opisywanej pacjentki w trakcie kilkakrotnie wykonywanych badań laboratoryjnych, uwzględniających jonogram surowicy krwi i moczu, testy tarczycowe, poziom kortyzolu, nie rozpoznaliśmy zaburzeń endokrynologicznych.

Okres przeżycia dzieci z HPE jest różny i zależy od ciężkości malformacji mózgu i twarzy. Wczesne zgony są charakterystyczne dla pacjentów z najcięższymi zaburzeniami genetycznymi prowadzącymi do całkowitego braku podziału mózgowia oraz najcięższych wad twarzy, jak cyklopia czy etmocefalia [4,25]. Pozostali pacjenci z ciężkimi postaciami HPE obecnie mają szansę przeżyć okres niemowlęcy. Śmierć następuje u nich najczęściej z powodu zaburzeń funkcji pnia mózgu, zapalenia płuc, odwodnienia w przebiegu moczówki lub z powodu drgawek lekoopornych [4]. W łagodniejszych postaciach holoprocencefalii okres przeżycia jest dłuższy. W grupie 104 pacjentów z różnymi postaciami HPE, ocenianych przez Hahn i Plawner [20], średni okres przeżycia wynosił 4 lata, a dla 15% badanych mieścił się w przedziale 10–19 lat. Międzynarodowe badania objęły obserwacją 182 dzieci z HPE. Średni okres przeżycia wynosił około 9 lat (zakres od 3 miesięcy do 28 lat), w tym w grupie 27 pacjentów z alobarną postacią holoprocencefalii około 5 lat (zakres od 3 miesięcy do 20 lat) [26]. Zgon prezentowanej pacjentki w trzecim roku życia w przebiegu zapalenia płuc związany był z chorobą podstawową, chociaż prawidłowy kariotyp dziecka, brak zaburzeń endokrynologicznych i uzyskanie kontroli napadów padaczkowych dawały szansę na dłuższe przeżycie.

## PIŚMIENICTWO

- [1] Dubourg C., Bendavid C., Pasquier L. et al.: Holoprosencephaly. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 8.
- [2] Fernandes M., Hebert J.M.: The ups and downs of holoprosencephaly: dorsal versus ventral patterning forces. *Clin Genet* 2008; 73: 413–423.
- [3] Arnold W.A., Meiselbach V.: 3-D reconstruction of a human fetus with combined holoprosencephaly and cyclopia. *Head & Face Medicine* 2009; 5: 14–25.
- [4] Gleeson J.G., Dobyns W.B., Plawner L. et al.: Congenital Structural Defects. [in:] *Pediatric Neurology. Principles & Practise*. Swaiman K.F., Ashwal J., Ferriero D.M. [ed], Mosby Elsevier, Philadelphia 2006.
- [5] Sanlaville D., Verloes A.: CHARGE syndrome: an update. *European Journal of Human Genetics* 2007; 15: 389–399.
- [6] Korniszewski L.: Dziecko z zespołem wad wrodzonych. Diagnostyka dymorfologiczna. PZWL, Warszawa 2005.
- [7] Fernandez B.A., Siegel-Bartelt J., Herbrick J. et al.: Holoprosencephaly and cleidocranial dysplasia in patient due to two position-effect mutations: case report and review of literature. *Clin Genet* 2005; 68: 439–359.
- [8] Dubourg C., Lazaro L., Pasquier L. et al.: Molecular screening of SHH, ZIC2, SIX3, and TGIF genes in patients with features of holoprosencephaly spectrum: mutation review and genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat* 2004; 24: 43–51.
- [9] Belloni E., Muenke M., Roessler E. et al.: Identification of Sonic hedgehog as a candidate gene responsible for holoprosencephaly. *Nat. Genet* 1996; 14: 353–356.
- [10] Chiang C., Litingtung Y., Lee E. et al.: Cyclopia et defective axial patterning in mice lacking Sonic hedgehog gene function. *Nature* 1996; 383: 407–413.
- [11] Helms J.A., Brugman S., Cordero D.R.: SHH and the Other Genes and the Holoprosencephaly Malformation Sequence. [in:] *The Molecular Basis Of Clinical Disorders of Morphogenesis*. Epstein Ch. J., Ericsson R.P., Wynshaw – Boris A. [eds], Oxford University Press, Oxford 2008.
- [12] Wallis D.E., Muenke M.: Molecular mechanisms of holoprosencephaly. *Mol Genet Metab* 1999; 68: 126–138.
- [13] Gripp K.W., Wotton D., Edwards M.C. et al.: Mutations in TGIF cause holoprosencephaly and link NODAL signalling to human neural axis determination. *Nat Genet* 2000; 25: 205–208.
- [14] Grinberg I., Millen K.J.: The ZIC gene family in development and disease. *Clin Genet* 2005; 67: 290–296.
- [15] Barkovich A.J., Quint D.J.: Middle interhemispheric fusion: an unusual variant of holoprosencephaly. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1993; 14: 431–440.
- [16] Biancheri R., Rossi A., Tortori-Donati P. et al.: Middle interhemispheric variant of holoprosencephaly: A very mild clinical case. *Neurology*, 2004; 63: 2194–2196.
- [17] Tortori-Donati P., Rossi A., Biancheri R.: Brain malformations. [in:] *Pediatric Neuroradiology. Brain*. Tortori-Donati P., Rossi A., Biancheri R. [eds], Springer, Berlin, Heidelberg, New York 2005.
- [18] Simon E.M., Barkovich A.: Holoprosencephaly: new concepts. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2001; 9: 149–164.
- [19] Carstens M.H.: Neural tube programming and craniofacial cleft formation. *Eur J Pediatr Neurol* 2004; 8: 160–178.
- [20] Hahn J.S., Plawner L.L.: Evaluation and management of children with holoprosencephaly. *Pediatr Neurol* 2004; 31: 79–88.
- [21] Plawner L.L., Delgado M.R., Miller V.S. et al.: Neuroanatomy of holoprosencephaly as a predictor of function: Beyond the face predicting the brain. *Neurology* 2002; 59: 1058–1066.
- [22] Leevers H.J., Roesler C.P., Flax J. et al.: The Carter Neurocognitive Assessment for children with severely compromised expressive language and motor skills. *JCPP* 2005; 46: 287–303.
- [23] Kovar C., Plawner L.L., Sweet V.T., et al.: Cognitive profiles of children with holoprosencephaly. *Arch Clin Neuropsychol* 2001; 16: 781.
- [24] Ziara K., Lenarczyk A., Oświęcimska J. et al.: Hipernatremia neurogenna u dzieci z holoprosencefalią – opis dwóch przypadków. *Pediatr Pol* 2007; 82: 731–734.
- [25] Mierzewska H., Schmit-Sidor B.: Holoprosencefalia. Korelacje kliniczno-morfologiczne, aspekty genetyczne oraz sugestie dotyczące postępowania z pacjentem dotkniętym wadą rozwojową. *Neurol Dziec* 2000; 9: 88–97.
- [26] Stanshinko E.E., Harley L.A., Steele R.A. et al.: Parental Perspectives on Living with a child With HoPE. *Am J Med Genet*, 2010; 154: 197–201.

### Adres do korespondencji:

Klinika Neonatologii PUM, 71-252 Szczecin, ul. Unii Lubelskiej 1  
e-mail: g.hnatyszyn@op.pl