Opis przypadku/*Case report*

DOI: https://doi.org/10.5114/nan.2016.65645

Przypadek współistnienia choroby afektywnej dwubiegunowej i zespołu Morgagniego-Stewarta-Morela

A case of bipolar affective disorder coexisting with Morgagni-Stewart-Morel syndrome

Marta Konofalska, Krzysztof Rzepski, Agnieszka Permoda-Osip

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2016; 11, 4: 143–147

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Agnieszka Permoda-Osip
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
e-mail: a.a.p@wp.pl

Streszczenie

Zespół Morgagniego-Stewarta-Morela (*Morgagni-Stewart-Morel syndrome* – MSMS) to zespół chorobowy o podłożu genetycznym, na którego obraz kliniczny składają się następujące cechy: przerost wewnętrznej powierzchni kości czołowej (*hyperostosis frontalis interna* – HFI), otyłość, zmiany hormonalne, metaboliczne i różnorodne zaburzenia neuropsychiatryczne. Mimo że zespół ten został po raz pierwszy opisany w literaturze medycznej ponad 240 lat temu, etiologia nie została jeszcze do końca poznana, przede wszystkim ze względu na różnorodny obraz kliniczny choroby, liczbę zgłaszanych objawów, zmienną i niepełną penetrację genu (wykazano autosomalne dominujące dziedziczenie choroby).
W pracy przedstawiono przypadek 39-letniej pacjentki leczonej od wielu lat na chorobę afektywną dwubiegunową, u której w 2012 r. zdiagnozowano również MSMS. Jest to pierwszy w piśmiennictwie przypadek współistnienia tych dwóch stanów psychopatologicznych. W omówieniu zwrócono uwagę na możliwość ich częściowo wspólnych mechanizmów patogenetycznych.

Słowa kluczowe: MSMS, choroba afektywna dwubiegunowa, HFI.

Abstract

Morgagni-Stewart-Morel (MSM) syndrome is a disease with a genetic basis, whose clinical picture consists of the following features: hyperplasia of the inner surface of the frontal bone (hyperostosis frontalis interna – HFI), obesity, hormonal and metabolic changes, and various neuropsychiatric disorders. Although the syndrome was first described in the medical literature over 240 years ago, the etiology is not yet fully understood, mainly because of the diverse clinical picture, the range of reported symptoms, and because of variable and incomplete penetration of the gene (autosomal dominant inheritance of the disease has been demonstrated).
This paper presents the case of a 39-year-old patient treated for bipolar affective disorder over many years and in whom, in 2012, a diagnosis of MSM syndrome was also made. This is the first case in the literature of coexistence of the two states of psychopathology. The discussion highlights the possibility of partially common pathogenic mechanisms.

Key words: MSM syndrome, bipolar disorder, HFI.

Wstęp

W 1765 r. anatom Giovanni Battista Morgagni na podstawie materiału sekcyjnego opisał triadę objawów, na którą składały się: przerost wewnętrznej powierzchni kości czołowej (*hyperostosis frontalis interna* – HFI), otyłość i hirsutyzm. Ponad 150 lat później Douglas Hunt Stewart (1928) udokumentował przypadki współwystępowania HFI i schorzeń neuropsychiatrycznych. Pierwszy przypadek przyżyciowy został zgłoszony w 1930 r. przez szwajcarskiego lekarza Ferdinanda Morela, który do obrazu klinicznego choroby włączył zaburzenia miesiączkowania i impotencję (Capraro i wsp. 1970). W 1936 r. Morel po raz pierwszy użył powszechnie dziś używanej nazwy *hyperostosis frontalis*.

Ze względu na mnogość objawów definicja zespołu pozostaje niejednorodna. Wspólnymi cechami klinicznymi są: otyłość, nadmierne owłosienie – choć hirsutyzm często ocenia się jako bardzo łagodny lub nawet nie występuje (Knies i Le Fever 1941; Klein i wsp. 1973), zaburzenia miesiączkowania, mlekotok, hiperprolaktynemia, a z kręgu zaburzeń neuropsychiatrycznych: zmiany nastroju, drażliwość, senność, zmęczenie,

hemiplegia, osłabienie mięśni, napady drgawkowe, bóle i zawroty głowy (Capraro i wsp. 1970; Hasegawa i wsp. 1983; Kishore i wsp. 1972), oraz charakterystyczne dla zespołu pogrubienie warstwy wewnętrznej kości czołowej.

Etiologia choroby nie jest poznana. Wiąże się ją z przerostem i nadreaktywnością kory nadnerczy wskutek nadmiernego wydzielania hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), co wtórnie powoduje występowanie powyższych objawów. Z uwagi na bogatą symptomatologię i zaburzenia wydzielania wewnętrznego (najczęściej: cukrzyca, moczówka prosta, nadczynność przytarczyc), zespół Morgagniego-Stewarta-Morela (*Morgagni-Stewart-Morel syndrome* – MSMS) bywa nazywany również kraniopatią metaboliczną (Capraro i wsp. 1970). Sugerowany jest również związek tych objawów ze zwiększonymi stężeniami prolaktyny, ponieważ w populacji kobiet z mlekotokiem HFI występowała w 43% przypadków (Pawlikowski i Komorowski 1983). W 2005 r. opisano przypadek bliźniaczek, u których rozpoznano MSMS. U jednej z nich obserwowano co prawda hiperprolaktynemię i mlekotok, jednakże przyjmowała ona również olanzapinę (15 mg/dobę) (Koller i wsp. 2005).

Pogrubienie warstwy zewnętrznej kości czołowej stwierdzane jest najczęściej przypadkowo w badaniach neuroobrazowych bądź w badaniu rentgenograficznym czaszki. Jest to nieregularne, guzkowe, symetryczne pogrubienie warstwy wewnętrznej kości czołowej, której grubość w opisywanych w literaturze przypadkach wynosi od 15 do 28 mm. Opracowano dwa systemy klasyfikacyjne: trójstopniową klasyfikację radiologiczną (ocena przyżyciowa) oraz klasyfikację czterostopniową A–D wg Hershkovitza (ocena w trakcie badania pośmiertnego). W stopniu A obserwuje się występowanie nielicznych guzków o średnicy mniejszej niż 10 mm, w stopniu B guzowate wyniosłości zajmują więcej niż 25% powierzchni blaszki wewnętrznej kości czołowej, zmiany zajmujące 25–50% powierzchni odpowiadają stopniowi C, natomiast do stopnia D zalicza się rozległe zmiany w kości czołowej (Sumińska-Ziemann i wsp. 2012).

Jedną z częściej opisywanych cech MSMS jest otyłość. Według najnowszych hipotez duże stężenie leptyny występujące u osób otyłych może predysponować do przerostu tkanki kostnej, skutkującego powstaniem zmian o charakterze HFI (Rühli i Henneberg 2002).

Podkreśla się silny związek pomiędzy pogrubieniem kości czołowej a wahaniami stężeń hormonów płciowych. Przerost wewnętrznej powierzchni kości czołowej występuje najczęściej u kobiet w wieku pomenopauzalnym oraz u mężczyzn z niedoborem androgenów. U kobiet w wieku pomenopauzalnym częstość HFI wynosi nawet do 40–60% i rośnie z wiekiem (May i wsp. 2011; Flohr i Witzel 2011). Na podstawie badań przeprowadzonych na myszach zasugerowano, że przemiany metaboliczne żeńskich hormonów płciowych zachodzące w komórkach tkanki tłuszczowej mogą być ogniwem łączącym HFI i otyłość (Rühli i wsp. 2004).

W 90% przypadków MSMS dotyczy kobiet. Być może ma to związek z 4–5 razy częstszym występowaniem HFI u kobiet niż u mężczyzn (May i wsp. 2011; Raikos i wsp. 2011). Badanie antropologiczne 3725 czaszek wykazało występowanie HFI na poziomie 24% u kobiet i jedynie 5,2% u mężczyzn (Hershkovitz i wsp. 1999). Przyczyny tej różnicy nie są jasne. Jedną z nich może być chwiejność hormonalna wyrażona przez nadmierne stężenia leptyny lub nierównowaga testosteronowo-estrogenowa (Rühli i Henneberg 2002; Hershkovitz i wsp. 1999). Ciekawym doniesieniem jest zatem przypadek pacjenta psychiatrycznego płci męskiej cierpiącego na MSMS (Hansen i wsp. 2015). Najsłynniejszą osobą, u której udokumentowano występowanie HFI, był włoski śpiewak operowy znany jako Farinelli. Przed rozpoczęciem okresu dojrzewania został poddany kastracji, co pozwoliło zachować jego wyjątkowy głos o 3,5-oktawowej skali. W 2006 r. dokonano ekshumacji szczątków Farinellego. W czasie analizy zachowanych fragmentów kości stwierdzono znaczne pogrubienie blaszki wewnętrznej kości czołowej. Cechę tę łączy się dziś m.in. z pokastracyjnym niedoborem androgenów (Sumińska-Ziemann i wsp. 2012).

W niniejszym artykule opisano przypadek pacjentki z chorobą afektywną dwubiegunową, u której rozpoznano również MSMS.

Opis przypadku

Pacjentka, 39 lat, wykształcenie średnie, aktywna zawodowo, zgłosiła się za namową przyjaciół do Izby Przyjęć Kliniki Psychiatrii wiosną 2006 r. Do tego czasu nie była diagnozowana ani leczona psychiatrycznie. W wywiadzie rodzinnym podała, że matka chorowała na depresję, była dwukrotnie hospitalizowana psychiatrycznie z tego powodu, leczyła się także ginekologicznie ze względu na zaburzenia hormonalne oraz na cukrzycę typu 2. Ojciec pacjentki był alkoholikiem. Oboje rodzice nie żyją. Matka zmarła z powodu nowotworu piersi w wieku 58 lat, ojciec krótko później w wyniku zawału serca.

U młodszego brata pacjentki w 2009 r. zdiagnozowano schizofrenię (dokumentacja leczenia ze szpitala psychiatrycznego w Niemczech), później leczył się ambulatoryjnie z rozpoznaniem depresji. Od ponad roku nie mają kontaktu.

W izbie przyjęć w 2006 r. pacjentka prezentowała pełną orientację auto- i alopsychiczną, nastrój zmienny, drażliwość, była głośna, niecierpliwa, wyższościowa. Skarżyła się na występujący od kilku tygodni silny niepokój, bezsenność, pogorszenie ogólnego funkcjonowania poznawczego i samopoczucia. Nie zgłaszała objawów psychotycznych, przeczyła myślom i zamiarom samobójczym. Napęd psychoruchowy był w normie. Pacjentka została przyjęta na oddział Kliniki Psychiatrii Dorosłych. Zastosowano leczenie olanzapiną w dawce 10 mg na dobę. Po dwóch tygodniach hospitalizacji chorą wypisano w stanie poprawy z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej – epizod mieszany, z zaleceniem dalszego leczenia w trybie ambulatoryjnym (olanzapina 10 mg/dobę).

W wywiadzie somatycznym kobieta podawała jedynie endometriozę zdiagnozowaną w 22. roku życia, leczoną hormonalnie, i zaburzenia miesiączkowania, które wiązała z wyżej wymienioną diagnozą. W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono odchyleń. Pacjentka ważyła wówczas 45 kg przy wzroście 156 cm.

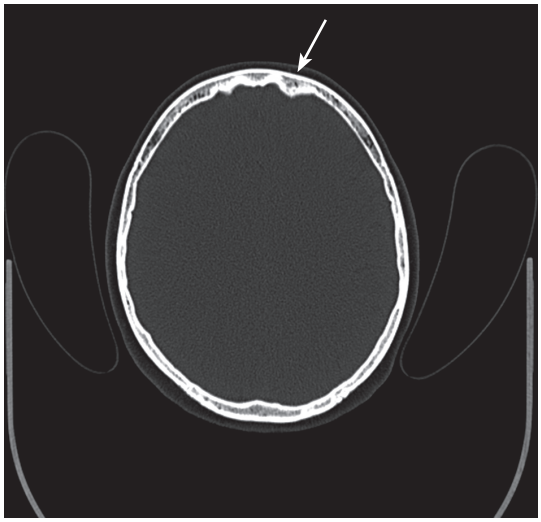
W kwietniu 2009 r. kobieta ponownie zgłosiła się do Kliniki Psychiatrii, podając pogorszenie samopoczucia w postaci podwyższonego nastroju, niepokoju, drażliwości, bezsenności. Była bezkrytyczna wobec nawrotu choroby. Zgłosiła, że nie stosowała zaleconego leczenia od kilku miesięcy z powodu zmianowego trybu pracy i „doskonałego samopoczucia". Twierdziła, że kilka miesięcy przed zgłoszeniem się do psychiatry zwolniła się nagle ze stałego miejsca pracy, porzuciła lubiany wcześniej zawód i wyjechała za granicę. Pracowała tam jako barmanka w pubie, nadużywała substancji psychoaktywnych, nie czuła zmęczenia, nie miała potrzeby snu i apetytu. Pacjentka podawała, że znacznej części pobytu za granicą nie pamięta. Ze skarg somatycznych zgłaszała częste zawroty i bóle głowy. Chorą ponownie przyjęto na oddział Kliniki Psychiatrii. Wdrożono leczenie węglanem litu w dawce 500 mg/dobę oraz olanzapiną w dawce 10 mg/dobę. W trakcie hospitalizacji obserwowano zmiany samopoczucia w postaci okresowo obniżonego nastroju, napędu, męczliwości, zgłaszanych przez chorą licznych dolegliwości bólowych głowy, brzucha, nudności, nadmiernej senności i zawrotów głowy. Konsultowano chorą internistycznie, chirurgicznie i hematologicznie (niedokrwistość z niedoboru witaminy B_{12} mimo kilkumiesięcznej substytucji tą witaminą). Modyfikowano leczenie psychofarmakologiczne. Pacjentka z wagą 60 kg przy wzroście 156 cm została wypisana po półrocznym pobycie w szpitalu z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej i zaleceniami stosowania sertraliny w dawce 50 mg/dobę, kwetiapiny 50 mg/dobę oraz węglanu litu 500 mg/dobę przy terapeutycznym stężeniu. Chora wówczas nie miesiączkowała. Zalecono także diagnostykę ginekologiczną oraz hematologiczną. Od jesieni 2009 r. pacjentka była pod stałą opieką Poradni Przyklinicznej, regularnie zgłaszała się na wizyty i pobierała zalecane leki (lit w dawce 500 mg przy terapeutycznym stężeniu i 25 mg kwetiapiny).

W badaniu psychologicznym z 2011 r. nie stwierdzono wtórnego obniżenia funkcji poznawczych oraz zaburzeń myślenia mimo stale płytko obniżonego nastroju i napędu. Pacjentka podjęła ponownie pracę zawodową. Przez cały okres leczenia przeprowadzono liczne konsultacje somatyczne ze względu na stałe dolegliwości fizykalne w postaci zawrotów głowy z nudnościami i bóle brzucha.

Hematologicznie zalecono stałą substytucję witaminy B_{12} ze względu na utrzymujące się bardzo małe stężenia cyjanokobalaminy mimo wieloletniego jej zażywania i po wykluczeniu innych możliwych przyczyn jej niedoboru.

Ginekologicznie zdiagnozowano hipogonadyzm hipergonadotropowy: podwyższone wartości hormonu folikulotropowego (22,7 mIU/ml), obniżone estradiolu (26,13 pg/ml). Prawidłowe stężenia we krwi uzyskano dla hormonu luteinizującego (13,97 mIU/ml), testosteronu (0,31 ng/ml), siarczanu dehydroepiandrosteronu – DHEA-S (5,39 μmol/l), białka wiążącego hormony płciowe – SHBG (51,36 nmol/l), kortyzolu (16.–20. godzina: 53,20 nmol/l). W ocenie USG macica prawidłowa, jajniki o małej objętości. Rozpoznano przedwczesne wygaszanie czynności jajników (2011) oraz hiperprolaktynemię.

W badaniu TK głowy z 2012 r. (ryc. 1) stwierdzono obecność HFI, bez zmian patologicznych innych struktur ośrodkowego układu nerwowego i skierowano pacjentkę na diagnostykę genetyczną w kierunku MSMS, co zostało potwierdzone w badaniach. Zdiagnozowano również rodzinną agregację nowotworów złośliwych, przy prawidłowym kariotypie 46,XX. Analiza rodowodu pacjentki wykazała, że u wielu osób z najbliższej rodziny występowały nowotwory złośliwe w stosunkowo młodym wieku. Były to nowotwory płuc (wuj ze strony matki, ojciec



Ryc. 1. Przerost wewnętrznej powierzchni kości czołowej badanej pacjentki w tomografii komputerowej głowy

matki), czerniak (babka ze strony matki), rak piersi (matka, ciotka ze strony matki).

W 2016 r. rozpoznano także zespół metaboliczny (zwiększone stężenia insuliny, triglicerydów, małe frakcji HDL cholesterolu oraz nadciśnienie tętnicze). Pacjentka stosuje obecnie metforminę oraz węglan litu w dawce 500 mg, jest pod stałą opieką ginekologiczną, internistyczną i psychiatryczną, w wyrównanym stanie psychicznym.

Dyskusja

W 1928 r. Stewart oraz w 1930 r. Morel dodali objawy neuropsychiatryczne, w tym depresję i otępienie, do obecnie funkcjonującej definicji MSMS. Z uwagi na niejasny patomechanizm MSMS jego leczenie polega na terapii poszczególnych składowych tego zespołu, zaś różnorodność objawów klinicznych powinna mobilizować lekarzy różnych specjalności do dokładnej oceny klinicznej diagnozowanych pacjentów.

Choć HFI pozostaje najbardziej stałym i charakterystycznym objawem MSMS, należy zaznaczyć, że podobne zmiany kostne są obecne w innych uwarunkowanych genetycznie zespołach, do których należą m.in. dystrofia miotoniczna, zespół Klinefeltera, zespół Kallmana, zespół Wernera czy zespół Cockayne'a. Do obrazu klinicznego większości z tych schorzeń należą występujące często z HFI zaburzenia wydzielania hormonów płciowych i hipogonadyzm, a także zaburzenia metaboliczne, w tym m.in. cukrzyca i otyłość (Sumińska-Ziemann i wsp. 2012).

Częstość występowania HFI w populacji ogólnej wynosi od kilku do kilkunastu procent. Zarówno w badaniach przyżyciowych, jak i pośmiertnych najczęściej obserwuje się zmiany kostne o znacznym stopniu zaawansowania – typ C i D wg Hershkovitza (Devriendt i wsp. 2005). Niewielkie zmiany kostne w czaszce pozostają najczęściej bez wpływu na stan zdrowia. Jednakże w zaawansowanych przypadkach, gdy pogrubienie kości czołowej osiąga znaczne rozmiary, powstałe w jej obrębie wypukłości kostne mogą powodować ucisk mechaniczny na oponę twardą i półkule mózgu, prowadząc do zaniku kory płatów czołowych. Może to skutkować pojawieniem się objawów neurologicznych i zaburzeń psychicznych. Opisywano związek HFI z występowaniem zespołu płatów czołowych, manifestującego się: zaburzeniami afektywnymi i schizoafektywnymi, zespołem otępiennym, zaburzeniami lękowymi, zaburzeniami snu i łaknienia, zachowaniami agresywnymi, zaburzeniami węchu. Ponadto obserwowano różnorodne zaburzenia motoryczne i somatosensoryczne oraz migrenę (Sumińska-Ziemann i wsp. 2012).

W badaniach populacji brytyjskiej HFI obserwowano około dwa razy częściej u pacjentów psychiatrycznych (10,7%) niż na oddziałach o innym profilu (5,85%), jednak nie udało się wykazać istotnego statystycznie związku pomiędzy zaburzeniami budowy kości czołowej a określoną jednostką chorobową w myśl klasyfikacji ICD-10 lub DSM-IV (Hawkins i Martin 1965).

Przerost wewnętrznej powierzchni kości czołowej może prowadzić do deficytów neuropsychologicznych bez zdiagnozowania MSMS (De Zubicaray i wsp. 1997). W pracy Smith i Hemphill (1956) opisano badanie 11 pacjentek z HFI cierpiących na różnorodne zaburzenia psychiczne, u których nie rozpoznano MSMS.

Część badaczy kwestionuje istnienie MSMS jako odrębnej jednostki chorobowej (Hershkovitz i wsp. 1999; She i Szakacs 2004). Istnieją jednak publikacje, które stanowią silne dowody wskazujące na genetyczne podłoże MSMS. Klein i wsp. (1973) oraz Rosatti (1972) przebadali całą rodzinę od ponad czterech pokoleń dotkniętą MSMS i postulowali autosomalny dominujący sposób dziedziczenia lub sprzężony z chromosomem X typ dziedziczenia o zmiennej i niepełnej penetracji. Szwajcarscy badacze w 2005 r. również wskazali na genetyczne tło MSMS, który rozpoznali u pary 71-letnich bliźniąt monozygotycznych z towarzyszącą HFI, otyłością, niskorosłością i padaczką (Koller i wsp. 2005).

Niniejsza praca zawiera pierwszy w literaturze opis współistnienia choroby afektywnej dwubiegunowej z MSMS. Objawami zespołu u opisywanej pacjentki były przede wszystkim: HFI,

rozpoznana choroba psychiczna, migrenowe bóle głowy, zaburzenia miesiączkowania, stwierdzane w badaniach zwiększone stężenia prolaktyny i glukozy. Co prawda wskaźnik masy ciała (BMI) pacjentki pozostaje w normie (24,7 kg/m^2), nie wykazuje ona również cech hirsutyzmu, ale należy pamiętać, że obraz choroby nie jest jednorodny, a pacjent może prezentować wiele różnych objawów – nie wszystkie objawy muszą być obecne w trakcie diagnozowania zespołu. Prezentowane studium przypadku może być przykładem dla dalszych badań w poszukiwaniu ustandaryzowanych kryteriów diagnostycznych dla MSMS.

Chorobom afektywnym równie często towarzyszą niezależnie od stosowania leków różnorakie zaburzenia endokrynologiczne oraz zespół metaboliczny. Do najczęstszych chorób układu wydzielania wewnętrznego występujących w zaburzeniach afektywnych należą: cukrzyca, niedoczynność i nadczynność tarczycy, nadczynność przytarczyc, niedoczynność przysadki, niedobór witaminy B_{12} i kwasu foliowego, choroba Addisona i choroba Cushinga. Również patomechanizmy depresji, w tym aktywacja osi HPA (oś podwzgórze–przysadka–nadnercza), procesy zapalne, spadek aktywności ruchowej, przewlekła aktywacja układu współczulnego, prowadzą do powstawania niezależnego od leków zespołu metabolicznego. Porównując zatem symptomatologię chorób afektywnych z MSMS nasuwa się podobieństwo objawów klinicznych obu chorób. Być może u podłoża tych zaburzeń tkwi podobny patomechanizm, niewątpliwie wymagający dalszych badań.

Nie każdy przerost warstwy wewnętrznej kości czołowej stwierdzony u pacjentów psychiatrycznych oznacza regularny związek z odchyleniami endokrynologicznymi, biochemicznymi, metabolicznymi czy objawami neurologicznymi (Smith i Hemphill 1956). Jednak zawsze powinno być to postrzegane w szerszym kontekście, nie tylko jako przypadkowo zaobserwowana nieprawidłowość w badaniu radiologicznym. Dokładne badanie kliniczne może pomóc w zdiagnozowaniu MSMS, a dalsze badania mogą się przyczynić do lepszego zrozumienia tej choroby.

Piśmiennictwo

1. Capraro VJ, Dillon WP, Calabrese JS. Morgagni's syndrome: metabolic craniopathy. Obstet Gynecol 1970; 35: 565-569.
2. Devriendt W, Piercecchi-Marti MD, Adalian P, et al. Hyperostosis frontalis interna: forensic issues. J Forensic Sci 2005; 50: 143-146.
3. de Zubicaray GI, Chalk JB, Rose SE, et al. Deficits on self ordered tasks associated with hiperostosis frontalis interna. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 63: 309-314.
4. Flohr S, Witzel C. Hyperostosis frontalis interna – a maker of social status? Evidence from the Bronze Age "high society" of Qatna, Syria. Homo 2011; 62: 30-43.
5. Hansen A, Engelhardt L, Pleschutznig W. Neuropsychological profile of a male psychiatric patient with a Morgagni-Stewart-Morel syndrome. Acta Neuropsychiatr 2015; 27: 60-64.
6. Hasegawa T, Ito H, Yamamoto S, et al. Unilateral hyperostosis frontalis interna. J Neurosurg 1983; 59: 710-713.
7. Hawkins T, Martin L. Incidence of hyperostosis frontalis interna in patients at a general hospital and at a mental hospital. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1965; 28: 171-174.
8. Hershkovitz I, Greenwald C, Rothschild BM, et al. Hyperostosis frontalis interna: an anthropological perspective. Am J Phys Anthropol 1999; 109: 303-325.
9. Kishore B, Singh MM, Seth HC, et al. Morgagni syndrome: a case report. J Indian Med Assoc 1972; 58: 376-378.
10. Klein D, Rosatti P, Mach RS, et al. Morgagni-Morel syndrome: an independent clinical and genetic entity, demonstrated in a family study covering 4 generations. Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr 1973; 112: 239-250.
11. Knies PT, Le Fever HE. Metabolic craniopathy: hyperostosis frontalis interna. Ann Intern Med 1941; 14: 1858-1892.
12. Koller MF, Papassotiropoulos A, Henke K, et al. Evidence of a genetic basis of Morgagni-Stewart-Morel syndrome: a case report. Neurodegener Dis 2005; 2: 56-60.
13. May H, Peled N, Dar G, et al. Hyperostosis frontalis interna: what does it tell us about our health? Am J Hum Biol 2011; 23: 392-397.
14. Pawlikowski M, Komorowski J. Hyperostosis frontalis, galactorrhoea/hyperprolactinaemia, and Morgagni-Stewart-Morel syndrome. Lancet 1983; 1: 474.
15. Raikos A, Paraskevas GK, Yusuf F, et al. Ethiopathogenesis of hiperostosis frontalis interna: a mystery still. Ann Anat 2011; 193: 453-458.
16. Rosatti P. Family affected by hyperostosis frontalis interna (Morgagni-Morel syndrome) through 4 successive generations. J Genet Hum 1972; 20: 207-252.
17. Rühli FJ, Böni T, Henneberg M. Hyperostosis frontalis interna: archeological evidence of possible microevolution of human steroids? Homo 2004; 55: 91-99.
18. Rühli FJ, Henneberg M. Are hyperostosis frontalis interna and leptin linked? A hypothetical approach about hormonal influence on human microevolution. Med Hypotheses 2002; 58: 378-381.
19. She R, Szakacs J. Hyperostosis frontalis interna: case raport and reviev of literature. Ann Clin Lab Sci 2004; 34: 206-208.
20. Smith S, Hemphill RE. Hyperostosis frontalis interna. J Neurol Psychiatr 1956; 19: 42-45.
21. Sumińska-Ziemann B, Gos T, Jankowski Z. The phenomenon of hyperostosis frontalis interna – state of the art knowledge. Arch Med Sąd Kryminol 2012; 62: 226-232.