

ANOMALÍAS FÍSICAS MENORES Y ESQUIZOFRENIA

Francisco Caballero*, Ana Fresán**, Juan Jorge Palacios***, Soledad Rodríguez-Verdugo****

SUMMARY

The neurodevelopment hypothesis in schizophrenia is a theoretic construction that tries to explain, at least partially, the etiopathogeny of this disease. Since Kraepelin's early descriptions it has been suggested that schizophrenia is a disease linked to the Central Nervous System structure, and vast efforts have been made to prove the existence of the biological markers of schizophrenia that include clinically distinguishable features (like dermatoglyphs and neuropsychological tests), electrophysiological, endocrine, immunologic and genetic tests, and neuroimaging studies.

The Minor Physical Anomalies (MPAs) are slight anatomical deviations of an individual's external physical features, which imply neither a serious medical consequence nor an aesthetic problem. MPAs could be considered a valid biological marker in the evaluation of schizophrenia if we interpret this disease as a disorder originating in the early months of intrauterine life during the first stages of neurodevelopment. Like dermatoglyphs, the MPAs may be seen as "fossil" signs that reflect the intrauterine environment.

They could be useful as an indirect measurement of an alteration of structures related to the Central Nervous System in its embryologic origin, or in nervous structures and non-neuronal epidermic and other superficial tissues derived from ectoderm, especially in skin, eyes and ears, or else with those that belong to embryonic developmental fields adjacent to brain structures, that may induce cranial-facial alterations.

This developmental fields theory explains the existence of a relationship between tissues or structures that do not have a common embryologic origin. After embryogenesis, they determine topographic zones of development, and the presence of a defect could affect a single structure (monotopic defect), but those that appear earlier would promote several areas in the body (polytopic field defects). Due to these complex interactions, it is not easy to correlate the intensity of the damage with the moment in which this occurred. A minor malformation could even have been generated in blastogenesis and could therefore be related to associated defects. It is not always a 'benign' abnormality. This observation is important if we consider that several genetic syndromes exist that present specific malformations. These are strongly associated with a high risk to develop schizophrenia (around 25 fold), such as the 22q11.2 deletion (velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome and other variations).

There has been speculation around a so-called "congenital" schizophrenia subtype on the basis of an association with several clinical features such as gender, age of onset, positive or negative symptoms, brain abnormalities that show up in MRI scans, additional cognitive impairment and a worse evolution and prognosis in which the neurodevelopmental disturbances factor would have a widespread significance in the etiopathogeny of the disease.

The Waldrop's Scale for Minor Physical Anomalies has been the most used tool to measure these abnormalities and has been subject to numerous modifications. Even though it is considered a reliable instrument, with a good internal consistence, numerous limitations in results interpretation have been noted, most of them derived of limited inter-evaluator reliability, lack of consensus about the relative importance of each item and the extensive inter-racial variability in the presentation of MPAs. In the 1980's, the neurodevelopmental theory emerged as an explanation of the origin of schizophrenia and a number of investigations have been carried out, to measure MPAs and other biologic markers of neurodevelopment (like dermatoglyphs). Most studies have shown a greater prevalence of MPAs in schizophrenic patients compared to control groups, as it has been observed in other disorders like mental retardation, autism, attention-deficit disorder and violent behavior in adolescence. Nevertheless, there are only a few consistent data sets that correlate with an increased number of MPAs, and amongst them we can point out a positive correlation with male gender, neuroimaging brain alterations, genetic charge for schizophrenia, more frequent obstetric complications and a more perceptible cognitive impairment. Additionally, other investigations draw attention to a positive correlation with a lower premorbid adjustment, an earlier beginning of the disease, a predominance of negative symptoms and a larger tendency to develop late dyskinesia, although these data show contradictory results. Even though the diverse ethnic groups' phenotypic variants tend to limit the interpretation of each minor physical anomaly, most investigations have found a prevalence of these abnormalities in the cranial-facial area, most of them in ears and mouth, although the peripheral zones are not unaffected.

When we consider those studies, we notice that the diversity of data is predominant. We can explain this if we bear in mind that some of the MPAs can be normal phenotypic features in some ethnic groups, or frequent enough to be a normal variant without discriminative meaning. We must also take into account that different scales have been used for the measurements. For this

*Hospital de Salud Mental "Villahermosa".

**Subdirección de Investigaciones Clínicas, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

***Servicio de Genética Médica, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

****Jefa de la Clínica de Esquizofrenia, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

Correspondencia: Francisco Caballero Prado. Hospital de Salud Mental "Villahermosa", Ramón Mendoza s/n. Col. José María Pino Suárez. Villahermosa, Tabasco, México. E.mail: caballerofo@gmail.com Tel: +52 (993) 3570789.

Recibido primera version: 17 de agosto de 2006. Segunda versión: 26 de marzo de 2007. Aceptado: 18 de abril de 2007.

specific problem it has been suggested to use anthropometric scales, similar to those used by cranial-facial surgeons.

The variability of the presentation of MPAs and the phenotypic variations compel us to conduct local investigations focused on determining which variants are outstanding or not in any ethnic group in relation to neurodevelopment deviations.

We can conclude that MPAs might be a biological marker that can help us to characterize at least a subgroup of clinically recognizable schizophrenic patients, or those that have predisposition to present some clinical features, but it is necessary to develop an objective evaluation tool that ideally would incorporate anthropometric measurements in order to compare these MPAs with the phenotypic variants in each ethnic group. It is necessary to design and carry out genetic studies (first among first and second-degree relatives and afterwards in bigger populations and also comparative studies with the general population) with the aim to distinguish between genetically-determined variants and those resulting from environmental factors, as well as establishing the interaction of both types of variants.

The existence of a clinically recognizable subtype of schizophrenia on which we can rely on as an etiopathogeny hypothesis is an appreciable area that is still under discussion and which deserves further investigation efforts. This could have implications on our approach to nosologic, diagnostic and even prognostic features of this heterogeneous disorder. Such investigation could help us to reformulate the schizophrenia notion itself.

Key words: Schizophrenia, minor physical anomalies, neurodevelopment.

RESUMEN

La hipótesis del papel que desempeña el neurodesarrollo en la génesis de la esquizofrenia es un constructo teórico que intenta explicar, al menos en parte, la etiopatogenia de esta entidad. Desde sus primeras descripciones se ha sugerido la idea de que la esquizofrenia es una enfermedad relacionada con la estructura del Sistema Nervioso y desde entonces hasta la fecha se ha intentado demostrar la existencia de marcadores biológicos.

Las anomalías físicas menores (AFM) son ligeras desviaciones de algunas de las características físicas externas de los individuos, que no representan una consecuencia médica seria ni un conflicto estético. Si se entiende a la esquizofrenia como una enfermedad que tiene su origen en una alteración del neurodesarrollo en los primeros meses de vida intrauterina, las AFM pueden ser consideradas como un marcador biológico válido en su evaluación, y al igual que los dermatoglifos, ser vistos como indicios “fósiles” que reflejarían el ambiente *in utero*. Podrían servir como una medida indirecta de la existencia de una alteración de las estructuras que se relacionan en su origen embriológico con el Sistema Nervioso Central, o bien con aquellas que pertenecen a campos de desarrollo embrionario adyacentes a las estructuras cerebrales.

Se ha especulado acerca de la existencia de un subtipo de esquizofrenia llamado «congénita» y que estaría asociado con una serie de características clínicas en las que el factor de las alteraciones del neurodesarrollo tendría una importancia prevalente dentro de la etiopatogenia de la enfermedad.

El instrumento más utilizado para la medición de estas anomalías es la escala de Waldrop, a la que se le han hecho múltiples modificaciones. Aunque se considera confiable y con buena consistencia interna, hay muchas limitaciones en la interpretación de

los resultados. En los estudios clínicos realizados se ha encontrado una mayor prevalencia de AFM en pacientes con esquizofrenia comparados con grupos de control. Estas alteraciones se observan igualmente en pacientes con otros trastornos como retraso mental, autismo, déficit de atención y conducta violenta en la adolescencia, por lo que no se considera que haya una especificidad para la esquizofrenia. Sin embargo, entre los pocos datos sólidos obtenidos que se correlacionan con un mayor número de AFM están: correlación positiva con el sexo masculino, alteraciones cerebrales en neuroimagen, carga genética para esquizofrenia, mayor frecuencia de complicaciones obstétricas y deterioro cognitivo más notable. Otros estudios informan sobre una correlación positiva con un bajo ajuste premórbido, un inicio más temprano, predominio de síntomas negativos y mayor tendencia para desarrollar discinesia tardía, pero estos datos han tenido resultados que parecen ser contradictorios. Aunque las variantes fenotípicas de los diversos grupos étnicos limitan la interpretación de la presencia de una u otra anomalía física menor, la mayoría han encontrado un predominio de éstas en el área cráneo facial, principalmente en orejas y boca.

Se puede concluir que las AFM pueden ser un marcador biológico de rasgo que nos ayude a caracterizar al menos a un subgrupo de pacientes con esquizofrenia o que tienen predisposición a presentar ciertas características clínicas relacionadas, pero se precisa desarrollar un instrumento de medición que incluya medidas antropométricas objetivas para poder compararlas con las variantes fenotípicas de cada grupo étnico, además de realizar estudios de genética para tratar de determinar cuáles de esas variantes son determinadas genéticamente y cuales se han visto influidas por un factor ambiental o por la interacción de estos dos factores. La existencia de un tipo de esquizofrenia clínicamente reconocible y para el que se cuenta con una hipótesis etiopatogénica es un asunto aún en discusión que amerita mayores esfuerzos en su investigación y que nos puede ayudar eventualmente a replantear el concepto mismo de esquizofrenia.

Palabras clave: Esquizofrenia, anomalías físicas menores, neurodesarrollo.

INTRODUCCIÓN

La psiquiatría actual tiene en la esquizofrenia un paradigma de enfermedad mental que, no obstante los avances realizados en su descripción fenomenológica y su clasificación nosológica, está muy lejos de la comprensión de su etiopatogenia, dada la enorme variedad de las manifestaciones sintomáticas y la heterogeneidad de presentación en cada caso, por lo que sigue siendo un problema difícil de abordar. Una teoría explicativa que se encuentra actualmente en boga es la llamada Hipótesis del Neurodesarrollo en la Esquizofrenia, que postula que durante el desarrollo embrionario, fetal y postnatal del Sistema Nervioso Central tendrían lugar una o varias lesiones que alterarían su funcionamiento ulterior, afectando los procesos madurativos normales (17, 33, 42, 50).

Esta concepción de la esquizofrenia encuentra sus orígenes desde las primeras descripciones, cuando

Kraepelin acuñó el término de *dementia praecox*, noción que llevaba implícita la idea de que había una alteración en el funcionamiento cerebral que explicaría los síntomas observados (17, 41, 42, 43). Durante las primeras tres cuartas partes del siglo pasado esta noción se olvidó y, más aún, se le consideró errónea. Incluso algunos autores la llamaron “una de las mayores aberraciones de la medicina del siglo veinte”.*

Es hasta alrededor de 1976 cuando se retoma la idea de la esquizofrenia como una enfermedad relacionada con la estructura del Sistema Nervioso, con los estudios de Johnstone y cols. (30) que correlacionaron, mediante imágenes tomográficas craneales, un aumento del volumen de los ventrículos cerebrales, el cual se relacionó posteriormente con el inicio de la enfermedad en la adolescencia (24).

Desde entonces se han desarrollado distintas líneas de investigación que intentan demostrar la existencia de marcadores biológicos de la esquizofrenia. Inicialmente a los marcadores biológicos se les pretendió dar un papel fundamental en la comprensión de la causalidad de una enfermedad, y se esperaba que pudieran ser específicos para cada una. Sin embargo la evidencia ha demostrado que probablemente los marcadores hasta ahora encontrados sólo sean significativos de “predisposición”. Los marcadores biológicos se han dividido en marcadores *nosológicos*, *de rasgo* y *de estado*. Los primeros son aquellos que son invariables y que se detectan en todos los pacientes. Los marcadores de rasgo se pueden determinar invariablemente durante las fases agudas o aun cuando no se presentan síntomas de la enfermedad, a diferencia de los de estado, que se manifiestan de manera variable sólo mientras está presente la sintomatología de la enfermedad.

Las diversas teorías que intentan explicar la etiología de la esquizofrenia han intentado establecer la existencia y utilidad de algunos marcadores. Por ejemplo, la hipótesis dopaminérgica ha intentado utilizar la respuesta de la secreción de la hormona de crecimiento estimulada por apomorfina (los resultados sugieren que sea un marcador de estado). Otros estudios (análisis de receptores α -2 en plaquetas y β -2 en granulocitos) involucran a factores de unión a fármacos, y sugieren ser marcadores de rasgo (25). Otras investigaciones se han enfocado a los marcadores inmunes, cuyo interés se remonta a principios del siglo XX. Se ha desarrollado así una hipótesis autoinmune de la esquizofrenia que sostiene que habría una desregulación que se manifestaría de distintas maneras, incluyendo un aumento inespecífico de la respuesta inflamatoria difusa relacionada con

la psicosis y una serie de mecanismos mediados por células T. Han utilizado a la interleucina 2 (IL-2) como un medidor indirecto de una modulación en la neurotransmisión dopaminérgica y a la IL-6 y sus receptores, que sugieren que una exacerbación de la psicosis se asociaría a un aumento en la actividad de la respuesta inflamatoria inmune (marcador de estado) (49).

La hipótesis del neurodesarrollo de la esquizofrenia ha propuesto marcadores biológicos de diversa índole, ya sean genéticos (cromosomas 5q, 6p, 8p, 22q) (5, 57) o alteraciones en imágenes cerebrales a las que debemos agregar los hallazgos de RMN en que se han encontrado diferencias en el volumen de distintas estructuras cerebrales, principalmente en el cíngulo y la corteza hipocámpal (8). Mención aparte merecen otros hallazgos evidenciables clínicamente como los llamados signos neurológicos suaves (9, 14, 16, 26, 29, 35, 57) y las alteraciones dermatoglíficas (11, 12, 48, 63).

Anomalías físicas menores

Dentro del contexto de los marcadores biológicos podemos ubicar a las anomalías físicas menores (AFM), que ya había señalado Kraepelin en 1896, en la descripción que hizo de la *dementia praecox*. Aun cuando el término “anomalías físicas” no está libre de controversia es usualmente admitido, ya que no siempre se trata de malformaciones desde el punto de vista embriológico. Más adecuado sería llamarlas anomalías *morfológicas*, ya que el concepto de *físicas* implicaría también alteraciones funcionales. Kraepelin hablaba tanto de estas alteraciones funcionales (no incluidas en el concepto de AFM) como de los “signos de degeneración que con frecuencia observaba en sus pacientes: pequeñez o deformidad del cráneo, *habitus* infantiloides, pérdida de dientes, orejas deformadas...”,* que son precisamente defectos sutiles en la formación de diversas estructuras, no sólo de distribución cráneo-facial, sino también periférica, cuya presencia ha llamado la atención de los clínicos. En este artículo nos limitaremos a hablar de las AFM entendidas como anomalías morfológicas sutiles.

¿Cómo podemos caracterizarlas? Las AFM son ligeras desviaciones de algunas de las características físicas externas de los individuos. Para considerarlas dentro de este concepto no deben implicar una consecuencia médica seria ni un conflicto estético para el individuo (1, 3, 31, 47, 55, 56). La mayoría de éstas, desde un punto de vista etiológico, corresponden a malformaciones, es decir anormalidades causadas por uno o más procesos del desarrollo embrionario fallidos o in-

*“To have forgotten that schizophrenia is a brain disease will go down as one of the great aberrations of 20th century medicine”. Ron M & Harvey I en *The brain in schizophrenia*, citado por Murray RM (42)

*“So-called signs of degeneracy were often observed: smallness or deformity of the skull, child-like habitus, missing teeth, deformed ears”. Emil Kraepelin (1896), citado por Murphy KC (41).

adecuados (p. ej. hipertelorismo, úvula bífida, cuello corto, etc.). Sin embargo, otras pueden ser deformaciones (producidas por estímulos mecánicos aberrantes que distorsionan estructuras normales, como el caso de la micrognatia, pliegues anómalos o piel redundante), disrupciones (defectos estructurales causados por la destrucción de tejido previamente sano, p. ej.: hoyuelos cutáneos sacros, preauriculares, humerales) o displasias (organización o función celular anormal de un tejido específico, que resulta en cambios estructurales (es el caso de la braquidactilia, uñas irregulares y algunos nevos) (1).

Ubicándonos en la propuesta explicativa de las alteraciones del neurodesarrollo en su relación con la esquizofrenia, la importancia de las AFM estriba en que pudieran servir como una medida indirecta de la existencia de una alteración del neurodesarrollo de las estructuras que se relacionan topográficamente o en su origen embriológico con el Sistema Nervioso Central. Incluso se ha especulado con la existencia de un subtipo de esquizofrenia llamada “congénita”, con características clínicas distintivas, que correspondería más cercanamente a la propuesta originalmente por Emil Kraepelin (33, 44).

Un razonamiento que subyace a esta idea y que permite relacionar estas alteraciones del desarrollo (junto con los marcadores dermatoglíficos) con una neurogénesis anómala, es el hecho de que estos órganos se originan del mismo tejido primordial. El tubo neural se desarrolla a partir del ectodermo primitivo dando lugar al sistema ventricular y a los tejidos cerebrales a partir de la luz de este tubo (31). Un ejemplo notable de cómo se relacionan estas estructuras entre sí se da en el caso de un exceso o déficit de ácido retinoico en el primer trimestre de gestación, que puede afectar simultáneamente la migración neuronal y las estructuras epidérmicas no neuronales, provocando alteraciones craneo-faciales, particularmente en ojos y orejas, así como anomalías en la epidermis como líneas dermatoglíficas anormales y pezones extranumerarios (33, 37).

La teoría de los campos de desarrollo nos aporta, desde la dismorfología, una base teórica que fundamentaría la relación entre anomalías en tejidos o estructuras que aparentemente no tienen un origen embriológico común: tras la organogénesis se establecen zonas topográficas (campos) de desarrollo, en los que los defectos que aparecieran en alguna de estas regiones podrían afectar una sola estructura (llamados monotópicos), pero también aquellos que surgieran más temprano e indujeran defectos en la blastogénesis afectarían diferentes partes del cuerpo (defectos de campo politópicos). Debido a estas complejas interacciones no es fácil hacer una relación tajante entre el momento en que el agente ‘agresor’ o teratogénico de cualquier

origen actúa y la gravedad o levedad de su daño. Una malformación menor podría haberse generado incluso en la blastogénesis. Si este hecho se ignora puede llevar al clínico a considerar una anomalía sutil como “benigna”, a darle una falsa sensación de seguridad y no intentaría detectar otros defectos asociados (31, 36).

Las AFM podrían servir como un marcador indirecto de procesos anormales del desarrollo que ocurrieron muchos años antes. Al igual que los dermatoglíficos, pueden ser vistos como “fósiles” que reflejan el ambiente de los primeros meses de vida intrauterina, y se pueden correlacionar con un estresor ambiental que habría influido en el desarrollo del tejido neural (43, 51). Estas anomalías son frecuentes en diversos trastornos genéticos, algunos de ellos relacionados con una alta incidencia de esquizofrenia, como la deleción 22q11.2 (síndrome velocardiofacial, síndrome de Di-George y otros), en el que no sólo están involucradas estructuras neurales derivadas del ectodermo, sino también del mesodermo e incluso del endodermo (47). Si tomamos en cuenta que existe evidencia de factores genéticos comunes a síndromes reconocidos, la investigación de estas anomalías en la esquizofrenia toma relevancia, ya que al menos en algunos casos pudieran constituir otro modelo explicativo de las psicosis. En el caso de la deleción 22q11.2, el riesgo para desarrollar esquizofrenia es 25 veces más alto que en el resto de la población general, una incidencia sólo superada por el riesgo de ser gemelo monocigoto (50). Dado que son alteraciones congénitas, las AFM serían marcadores invariables durante la evolución de la enfermedad y debido a su baja especificidad sólo podrían ser considerados, si cabe, marcadores de rasgo.

Principales hallazgos de AFM y esquizofrenia

El estudio de las AFM se ha realizado con diversos métodos, pero su sistematización con fines de investigación se da hasta que Waldrop utiliza, en 1968, una escala ponderada de 18 ítems que aplica en niños preescolares con trastornos de conducta, evidenciando una mayor frecuencia en esta población (62). Se han realizado desde entonces diversas mediciones en grupos poblacionales específicos, y se han encontrado correlaciones positivas en pacientes con diferentes trastornos, como déficit de atención (62), retraso mental (3), autismo (7) y conducta violenta en la adolescencia (4), además de la esquizofrenia (2, 3, 10, 13, 19, 22, 26). Hay que hacer notar aquí que la mayoría de los estudios refieren una mayor incidencia de AFM en pacientes con retraso mental que en aquellos diagnosticados de esquizofrenia.

La evaluación de las AFM a través de la escala de Waldrop ha sido considerada confiable y con buena consistencia interna en la mayoría de los estudios (53).

Sin embargo, presenta características que limitan su utilidad y la interpretación de sus resultados (28, 32, 58, 59). Los estudios recientes han utilizado instrumentos modificados de la escala de Waldrop o bien instrumentos antropométricos desarrollados *ex profeso*. La inespecificidad y las variantes fenotípicas normales, que difieren en cada grupo étnico, además de la posible subjetividad en la evaluación, complican la interpretación de la presencia de una u otra anomalía.

La escala de Waldrop original es ponderada, lo que hace más fácil la aplicación y comparación de los puntajes, sin embargo la calificación es poco definida, cuando no arbitraria, y está muy influida por la subjetividad. Sivkov (53) encontró poco fiable al menos la calificación de la clinodactilia en 1 y 2 puntos, según su intensidad, por lo que la califica sólo como presente o ausente. Consta tan sólo de 18 ítems, que son de fácil y breve aplicación. No obstante, en diversos estudios se han encontrado mayor prevalencia de otras muchas malformaciones no incluidas ahí. No hay una explicación acerca de porqué utilizar esas y no otras variables. Además, se consideran algunos ítems que son variables fenotípicas frecuentes en algunos grupos poblacionales (como el nuestro). Algunos autores, como Ismail (28), consideran que la mayoría de los ítems tienen buena fiabilidad en su medición, aunque están de acuerdo en que el número de anomalías medidas es insuficiente. Se le critica a la escala de Waldrop que no hace distinción entre las malformaciones menores propiamente dichas (las cuales resultarían de una alteración del desarrollo durante la organogénesis) y las variantes morfogenéticas (que desde el punto de vista del desarrollo son idénticas a las variantes normales que se observan en los distintos grupos étnicos), por lo que se ha sugerido la necesidad de desarrollar escalas extendidas en las que se incluyan nuevos ítems para intentar precisar la naturaleza de la noxa o del supuesto evento lesivo y el momento en el que sucede (28, 59, 60). En este punto no hay un acuerdo de cuáles anomalías corresponden verdaderamente a un espectro "anormal".

Es concordante el hecho de que existe un número más elevado de AFM en la esquizofrenia que en los controles y que en las psicosis afectivas, pero no hay evidencia suficiente para determinar si hay alguna característica clínica que se relacione con las AFM y cuáles de éstas serían más específicas de la esquizofrenia. La información disponible señala una alta frecuencia de correlación de las AFM con las alteraciones cerebrales observadas con técnicas de neuroimagen (24, 45), con el sexo masculino (2, 46), la predisposición genética (10, 14, 15, 16, 27, 52, 57), las complicaciones obstétricas (18, 39, 40) y un deterioro cognitivo más notable (35, 46). Por otra parte, hay estudios que

muestran una correlación de las AFM con un bajo ajuste premórbido (23, 45), un inicio más temprano de la enfermedad (20, 21), predominio de síntomas negativos (14, 45) y mayor tendencia a desarrollar discinesia tardía (61), pero estos últimos resultados no se reproducen en otras investigaciones, o bien hay resultados variables y a veces contradictorios. Más aún, en una revisión hecha por Tarrant (56), el autor hace notar estas contradicciones y concluye que, aunque hay evidencia que apoya la idea de que hay más frecuencia de AFM en pacientes con esquizofrenia que en los sujetos de control, este hallazgo no es específico para la esquizofrenia.

Si consideramos los resultados de los estudios que sugieren que las AFM son más frecuentes en la esquizofrenia que en los grupos de control (2, 3, 10, 13, 19, 22, 26), observamos que la constante es la diversidad de hallazgos, sin encontrarse consistentemente una anomalía en particular (20, 22, 26, 34). Esto se explica si consideramos que algunas de las AFM pueden ser características fenotípicas normales en determinados grupos étnicos, o al menos lo suficientemente frecuentes como para ser una variante sin valor discriminativo y si tomamos en cuenta los diferentes instrumentos que se han usado para medirlas. Sin embargo, los distintos grupos de estudio han encontrado que la mayoría de las AFM se encuentran en el área cráneo-facial, principalmente en orejas y boca, aunque las áreas periféricas no están exentas de ellas (2, 3, 10, 13, 19, 22, 26, 54). (cuadro 1). Así, algunos autores recomiendan el uso de estrategias morfométricas objetivas, tomadas de las empleadas en cirugía cráneo-facial para la corrección de las deformidades faciales que se observan en la enfermedad de Cruzon (5). Estos abordajes, derivados de la antropología (antropometría) utilizan mediciones lineales o angulares que representan anchos, longitudes y profundidades de la morfología de ojos, orejas, nariz, pies y manos. Se ha probado incluso que estas medidas resultan sensibles a las diferencias en la superficie ventricular entre sujetos (5, 13, 32, 38, 58).

En México sólo se ha realizado un estudio piloto (13) en que se aplicó una versión de 10 ítems de la escala de Waldrop a 20 varones con esquizofrenia, y a un grupo control. Se midió altura, brazada y medidas de la línea media cráneo-facial y del plano horizontal. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en 5 AFM, con respecto al grupo control. Curiosamente, el paladar alto fue más frecuente en el grupo control. También hubo diferencias en 8 medidas antropométricas. Este estudio describe que los rostros de la muestra mexicana, tanto de los pacientes como de los controles, son más anchos y menos altos, lo que pone de relevancia la necesidad de tomar en cuenta las variables étnicas.

CUADRO 1. Principales anomalías físicas menores reportadas por grupos de investigación en esquizofrenia alrededor del mundo

País	Australia	Bulgaria	E.U.
AFMs	Paladar más corto Orejas protruyentes >2 remolinos Base de cráneo más ancha	Pelo fino y eléctrico Epicanto Paladar alto/ojival Lengua geográfica	Paladar alto/ojival Circunferencia cefálica anormal Sin especificidad
País	Francia	Hungría	Irlanda
AFMs	Asimetría facial Paladar ojival >2 remolinos Orejas malformadas, implantación baja. Clinodactilia 5° dedo	Lengua escrotal Frenillos múltiples Hemangioma	Paladar alto Lengua bífida Orejas protruyentes Surcos en paladar
País	Japón	México	Suecia
AFMs	Perímetro cefálico anormal Epicanto Hipertelorismo Paladar alto Lengua escrotal	>2 remolinos Epicanto Lóbulos adherentes Lengua con manchas rugosas Clinodactilia 5° dedo	Epicanto Sinofridia Heterocromia iridis Paladar alto Orejas malformadas Sindactilia parcial en pie

Las limitantes metodológicas de estos estudios van desde tamaños de muestra pequeños, controles inadecuados, arbitrariedad en los ítems a medir y en la puntuación que se les da, subjetividad de las mediciones y posible sesgo por no ser los calificadores ciegos al diagnóstico. Estas han sido dificultades metodológicas difíciles de eludir.

CONCLUSIÓN

A pesar del creciente interés en la teoría del neurodesarrollo en la esquizofrenia y de su investigación en las últimas décadas, se ha evidenciado que es sumamente difícil obtener información determinante. La causa de esto es que el período que nos incumbe es el prenatal, y durante éste resulta poco viable hacer observaciones directas que nos permitan fundamentar la etiología de un evento nocivo y su correlación con una patología que usualmente se detecta o se manifiesta muchos años después. No podemos pretender que las AFM sean específicas de la esquizofrenia, pero para que se pudiera determinar si son válidas como *marcadores biológicos de rasgo*, se deberían realizar estudios a gran escala, tomando como control a la población general. Consideramos que, en definitiva, no podemos utilizar únicamente a la Escala de Waldrop ya que se tendría que desarrollar una herramienta que utilizara medidas antropométricas objetivas (para limitar el problema de la subjetividad de las apreciaciones clínicas) y que además contuviera un inventario extenso de anomalías físicas menores. Es muy probable que no podamos estandarizar de una manera sencilla una escala en particular. Tanto las medidas antropométricas como las AFM deberían ser comparadas

con los datos de la población general en grupos étnicos específicos, para poder determinar qué variantes fenotípicas están determinadas por las variantes poblacionales y cuáles son verdaderas anomalías del neurodesarrollo. Una vez realizada esta distinción en nuestro grupo poblacional, se podrían emprender estudios que tratarían de ubicar la naturaleza de la noxa o el momento del neurodesarrollo en que éste se distorsionara, para tratar de colegir su relación topológica y temporal con el desarrollo cerebral, específicamente de aquellas estructuras que estuvieran relacionadas con el desarrollo de la esquizofrenia (o con los subgrupos específicos de esquizofrenia en los cuales las anomalías físicas menores tuvieran una relevancia mayor).

Aun así persiste el problema de que no es posible, por la simple observación, afirmar cuáles de estas variantes son determinadas genéticamente y cuáles de éstas se han visto influenciadas por un factor ambiental o por la interacción de ambos factores, para lo que sería necesario realizar estudios con marcadores genéticos y en familiares de primer y segundo grado para encontrar una correlación, si la hay, con genotipos específicos, para después compararlos con la población general.

La búsqueda de marcadores biológicos nos lleva a cuestionar el concepto mismo de la esquizofrenia o, más correctamente *las esquizofrenias*, cuyo origen multifactorial y su heterogénea presentación nos impiden ya englobarla en un solo concepto nosológico categorial. Esta diversidad en las manifestaciones clínicas, los patrones genéticos y las variadas presentaciones de lo que englobamos en el concepto actual de esquizofrenia nos obliga a individualizar cada vez más sus distintos subgrupos clínicos, apoyándonos en las diversas dimensiones sindrómicas y marcadores biológicos para tratar de comprender mejor los factores que han

influido con mayor intensidad en la etiología de la enfermedad en cada uno de nuestros pacientes. La investigación genética marca la pauta para una clasificación y comprensión racional de la esquizofrenia, lo que llevará implícita su reformulación conceptual.

La evaluación de las anomalías físicas menores se inscribe dentro de este enfoque. Es fácilmente accesible para el clínico y no requiere ninguna medida invasiva ni tecnología elaborada. Forma parte de la investigación clínica obligada para detectar y determinar síndromes específicos, y podría ser útil como un marcador biológico de rasgo de ciertos casos de esquizofrenia, en que pudiera tener relevancia diagnóstica y pronóstica e incluso terapéutica en un futuro.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Marcel Bernard Croon, M.Sc. por la revisión del texto en inglés y sus valiosos comentarios.

REFERENCIAS

1. AASE JM: *Diagnostic Dysmorphology*. Plenum Medical Book Company. Nueva York y Londres, 1992.
2. AKABALIEV VH, SIVKOV ST: Sexual dimorphism in minor physical anomalies in schizophrenic patients and normal controls. *Compr Psychiatry*, 44(4):341-8, 2003.
3. ALEXANDER RC, MUKHERJEE S, RICHTER J, KAUFMANN CA: Minor physical anomalies in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*, 182(11):639-44, 1994.
4. ARSENEAULT L, TREMBLAY RE, BOULERICE B, SÉGUIN JR, SAUCIER JF: Minor Physical Anomalies and Family Adversity as Risk Factors for Violent Delinquency in Adolescence. *Am J Psychiatry*, 157:917-923, 2000.
5. ASOCIACION PSIQUIATRICA AMERICANA: *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*. DSM-IV-TR. Masson, Barcelona, 2002.
6. BUCKLEY PF: The clinical stigmata of aberrant neurodevelopment in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*, 186(2):79-86, 1998.
7. CAMPBELL M, GELLER B, SMALL AM, PETTI TA, FERRIS SH: Minor physical anomalies in young psychotic children. *Am J Psychiatry*, 135(5):573-5 1978.
8. CANNON TD, VAN ERP TG, BEARDEN CE, LOEWY R y cols.: Early and late neurodevelopmental influences in the prodrome to schizophrenia: contributions of genes, environment, and their interactions. *Schizophr Bull*, 29(4):653-69, 2003.
9. CANTOR-GRAAE E, ISMAIL B, MCNEIL TF: Are neurological abnormalities in schizophrenic patients and their siblings the result of perinatal trauma? *Acta Psychiatr Scand*, 101(2):142-7, 2000.
10. CANTOR-GRAAE E, MCNEIL TF, TORREY EF, QUINN P y cols.: Link between pregnancy complications and minor physical anomalies in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 151(8):1188-93, 1994.
11. CHOK JT, KWAPIL TR, SCHEUERMANN A: Dermatoglyphic anomalies in psychometrically identified schizotypic young adults. *Schiz Research*, 72(2-3):205-214, 2005.
12. DE LA CRUZ AR, FAÑANAS L: Los dermatoglifos como marcadores de neurodesarrollo alterado en esquizofrenia. En: Obiols JE (ed.). *Neurodesarrollo y Esquizofrenia. Aproximaciones Actuales*. Ars Medica, 25-39, Barcelona, 2001.
13. ELIZARRARAS-RIVAS J, FRAGOSO-HERRERA R, CERDAN-SANCHEZ LF, RAMOS-ZEPEDA R y cols.: Minor physical anomalies and anthropometric measures in schizophrenia: a pilot study from Mexico. *Schizophr Res*. 62(3):285-7, 2003.
14. GOURION D, GOLDBERGER C, BOURDEL MC, BAYLE FJ y cols.: Neurological soft-signs and minor physical anomalies in schizophrenia: differential transmission within families. *Schizophr Res*, 63(1-2):181-7, 2003.
15. GOURION D, GOLDBERGER C, BOURDEL MC, JEAN BAYLE F y cols.: Minor physical anomalies in patients with schizophrenia and their parents: prevalence and pattern of craniofacial abnormalities. *Psychiatry Res*, 125(1):21-8, 2004.
16. GOURION D, GOLDBERGER C, OLIE JP, LOO H, KREBS MO: Neurological and morphological anomalies and the genetic liability to schizophrenia: a composite phenotype. *Schizophr Res*, 67(1):23-31, 2004.
17. GOURION D, GOUREVITCH R, LEPROVOST JB, OLIE H LOO JP, KREBS MO. L'hypothèse neurodéveloppementale dans la schizophrénie. *Encéphale*, 30(2):109-18, 2004.
18. GREEN MF, BRACHA HS, SATZ P, CHRISTENSON CD: Preliminary evidence for an association between minor physical anomalies and second trimester neurodevelopment in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 53(2):119-27, 1994.
19. GREEN MF, SATZ P, CHRISTENSON C: Minor physical anomalies in schizophrenia patients, bipolar patients, and their siblings. *Schizophr Bull*, 20(3):433-40, 1994.
20. GREEN MF, SATZ P, GAIER DJ, GANZELL S, KHARABI F: Minor physical anomalies in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 15(1):91-9, 1989.
21. GREEN MF, SATZ P, SOPER HV, KHARABI F: Relationship between physical anomalies and age at onset of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 144(5):666-7, 1987.
22. GRIFFITHS TD, SIGMUNDSSON T, TAKEI N, FRANGOU S y cols.: Minor physical anomalies in familial and sporadic schizophrenia: The Maudsley family study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 64(1):56-60, 1998.
23. GUY JD, MAJORSKI LV, WALLACE CJ, GUY MP: The incidence of minor physical anomalies in adult male schizophrenics. *Schizophr Bull*, 9(4):571-82, 1983.
24. HATA K, IIDA J, IWASAKA H, NEGORO H, KISHIMOTO T: Association between minor physical anomalies and lateral ventricular enlargement in childhood and adolescent onset schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 108(2):147-51, 2003.
25. HIPPIUS H, MÜLLER-SPAHN F: Los marcadores biológicos de la esquizofrenia y otras psicosis. *Salud Mental*, 10(3):35-41, 1987.
26. ISMAIL B, CANTOR-GRAAE E, MCNEIL TF: Minor physical anomalies in schizophrenia: cognitive, neurological and other clinical correlates. *J Psych Res*, (34):45-56, 2000.
27. ISMAIL B, CANTOR-GRAAE E, MCNEIL TF: Minor physical anomalies in schizophrenic patients and their siblings. *Am J Psychiatry*, 155(12):1695-702, 1998.
28. ISMAIL B, CANTOR-GRAAE E, MCNEIL TF: Problems with the Waldrop scale. Reply. *Am J Psychiatry*, 157(3):486, 2000.
29. ISMAIL BT, CANTOR-GRAAE E, CARDENAL S, MCNEIL TF: Neurological abnormalities in schizophrenia: clinical, etiological and demographic correlates. *Schizophrenia Res*, 30:229-238, 1998.
30. JOHNSTONE EC, CROW TC, FRITH CD y cols.: Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet*, 2:924-926, 1976.
31. JONES KL: Minor anomalies as clues to more serious problems and toward the recognition of malformation syndromes. En: Jones, KL (ed.). *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformations*. 5a ed. WB Saunders Company, 727-747, Philadelphia, 1997.

32. LANE A, KINSELLA A, MURPHY P, BYRNE M y cols.: The anthropometric assessment of dysmorphic features in schizophrenia as an index of its developmental origins. *Psychol Med*, 27(5):1155-64, 1997.
33. LOBATO MI, BELMONTE-DE-ABREU P, KNIJNJK D, TERUCHKIN B y cols.: Neurodevelopmental risk factors in schizophrenia. *Braz J Med Biol Res*, 34(2):155-63, 2001.
34. LOHR JB, FLYNN K: Minor physical anomalies in schizophrenia and mood disorders. *Schizophr Bull*, 19(3):551-6, 1993.
35. MARCUS J, HANS SL, BYHOUWER B, NOREM J: Relationships among neurological functioning, intelligence quotients, and physical anomalies. *Schizophr Bull*, 11(1):101-8, 1985.
36. MARTINEZ-FRIAS ML, FRIAS JL, OPITZ JM: Errors of morphogenesis and developmental field theory. *Am J Med Genetics*, (76):291-296, 1998.
37. MCCLURE RK, LIEBERMAN JA: Neurodevelopmental and neurodegenerative hypotheses of schizophrenia: a review and critique. *Curr Opin Psychiatry*, 16(supl 2):S15-S28, 2003.
38. MCGRATH J, EL-SAAD O, GRIM V, CARDY S, CHAPPLE B y cols.: Minor physical anomalies and quantitative measures of the head and face in patients with psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 59(5):458-64, 2002.
39. MCNEIL TF, CANTOR-GRAAE E, WEINBERGER DR: Relationship of obstetric complications and differences in size of brain structures in monozygotic twin pairs discordant for schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157(2):203-12, 2000.
40. MCNEIL TF, CANTOR-GRAAE E: Does preexisting abnormality cause labor-delivery complications in fetuses who will develop schizophrenia? *Schizophr Bull*, 25(3):425-35, 1999.
41. MURPHY KC, OWEN MJ: Minor physical anomalies and their relationship to the aetiology of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 168(2):139-42, 1996.
42. MURRAY RM: Neurodevelopmental schizophrenia: the rediscovery of dementia praecox. *Br J Psychiatry (Supl)*, 25(2):6-12, 1994.
43. NAVARRO-MATEU F: Anomalías físicas menores y esquizofrenia. En: Obiols JE (ed.). *Neurodesarrollo y Esquizofrenia. Aproximaciones Actuales*. Ars Medica, 41-51, Barcelona, 2001.
44. NAVARRO-MATEU F, MARTINEZ S, VAN OS J, BARCIA D: La hipótesis del neurodesarrollo en las psicosis funcionales. *Actas Esp Psiquiatr*, 27(4):264-72, 1999.
45. O'CALLAGHAN E, BUCKLEY P, MADIGAN C, REDMOND O y cols.: The relationship of minor physical anomalies and other putative indices of developmental disturbance in schizophrenia to abnormalities of cerebral structure on magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry*, 38(8):516-24, 1995.
46. O'CALLAGHAN E, LARKIN C, KINSELLA A, WADDINGTON JL: Familial, obstetric, and other clinical correlates of minor physical anomalies in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 148(4):479-83, 1991.
47. OPITZ JM: Development and malformation. *American J Medical Genetics Semin Med Genet*, 115:203-204, 2002.
48. PAEZ F, APIQUIAN R, FRESAN A, PUIG A y cols.: Dermatoglyphic study of positive and negative symptoms in schizophrenia. *Salud Mental*, 24(1):28-33, 2001.
49. RAPAPORT MH, DELRAHIM KK: An abbreviated review of immune abnormalities in schizophrenia. *CNS Spectr*, (5):392-7, 2001.
50. RAPOPORT JL, ADDINGTON AM, FRANGOU S, PSYCH MR: The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry*, 10(5):434-49, 2005.
51. ROBERTS GW: Schizophrenia: a neuropathological perspective. *Br J Psychiatry*, 158:8-17, 1991.
52. SCHIFFMAN J, EKSTROM M, LABRIE J, SCHULSINGER F y cols.: Minor physical anomalies and schizophrenia spectrum disorders: a prospective investigation. *Am J Psychiatry*, 159(2):238-43, 2002.
53. SIVKOV ST, AKABALIEV VH: Discriminating value of total minor physical anomaly score on the Waldrop physical anomaly scale between schizophrenia patients and normal control subjects. *Schizophr Bull*, 30(2):361-6, 2004.
54. SIVKOV ST, AKABALIEV VH: Minor physical anomalies in schizophrenic patients and normal controls. *Psychiatry*, (3):222-33, 2003.
55. STEVENSON RE: *Human Malformations and Related Anomalies. Vols. I - II*. Oxford University Press. Nueva York/Oxford. 1993.
56. TARRANT CJ, JONES PB: Precursors to schizophrenia: do biological markers have specificity? *Can J Psychiatry*, 44(4):335-49, 1999.
57. THOMPSON JL, WATSON JR, STEINHAEUER SR, GOLDSTEIN G y cols.: Indicators of Genetic Liability to Schizophrenia: A Sibling Study of Neuropsychological Performance. *Schizophrenia Bulletin*, 31(1):85-96, 2005.
58. TRIXLER M, TÉNYI T, CSABI G, SZABO G, MEHES K: Informative morphogenetic variants in patients with schizophrenia and alcohol-dependent patients: beyond the Waldrop Scale. *Am J Psychiatry*, 154(5):691-3, 1997.
59. TRIXLER M, TÉNYI T: Problems with the Waldrop scale. *Am J Psychiatry*, (3):486, 2000.
60. WADDINGTON JL, LANE A, LARKIN C, O'CALLAGHAN: The neurodevelopmental basis of schizophrenia; Clinical clues from cerebro-craniofacial dysmorphogenesis, and the roots of a lifetime trajectory of disease. *Biol Psychiatry*, 46:31-39, 1999.
61. WADDINGTON JL, O'CALLAGHAN E, BUCKLEY P, MADIGAN C y cols.: Tardive dyskinesia in schizophrenia. Relationship to minor physical anomalies, frontal lobe dysfunction and cerebral structure on magnetic resonance imaging. *Br J Psychiatry*, 167(1):41-4, 1995.
62. WALDROP M, PEDERSEN F, BELL R: Minor physical anomalies and behavior in preschool children. *Child Development*, 39:391-400, 1968.
63. WEINSTEIN DD, DIFORIO D, SCHIFFMAN J, WALKER E, BONSALE R: Minor physical anomalies, dermatoglyphic asymmetries, and cortisol levels in adolescents with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry*, 156(4):617-23, 1999.