

J.G. Franco^{1,2}
J. Valero¹
A. Labad¹

Anomalías físicas menores y esquizofrenia: revisión de la literatura

¹Hospital Psiquiàtric Universitari Institut Pere Mata
IISPV
Universitat Rovira i Virgili
Reus (Tarragona), España

²Universidad Pontificia Bolivariana
Facultad de Medicina
Medellín, Colombia

La esquizofrenia es considerada una enfermedad del neurodesarrollo por muchos autores. Saber si en los pacientes hay variantes morfológicas producidas durante el desarrollo de áreas anatómicas diferentes al cerebro y entender la relación de esas variantes con el desarrollo cerebral o con la exposición prenatal a posibles noxas, podría dar pistas sobre los eventos que llevan al trastorno. Variantes morfológicas inespecíficas producidas durante el primer y segundo trimestre de gestación denominadas anomalías físicas menores (AFM) que pueden ser usadas como marcadores de riesgo de una enfermedad en personas susceptibles se vienen relacionando con la esquizofrenia, independientemente de la región anatómica en la que se presenten. La importancia de estas anomalías en relación con la esquizofrenia estaría dada porque podrían ser el reflejo de un sustrato (esquizotaxia) heredado o adquirido como consecuencia de alguna lesión que resultaría en la enfermedad en personas susceptibles. Esta idea se apoya además en evidencia indirecta proporcionada por estudios con familias, entre otros. Por otro lado, el rol de las AFM en otros trastornos del neurodesarrollo es similar al propuesto en la esquizofrenia.

Palabras clave:
Esquizofrenia. Morfogénesis. Marcadores biológicos. Etiología. Fenotipo.

Actas Esp Psiquiatr 2010;38(6):365-71

Minor physical anomalies and schizophrenia: literature review

Schizophrenia is considered for many authors as a disease of neurodevelopment. Know if there are morphological variants in the patients produced during

development of anatomical areas others than the brain and understand the relation of those variants with the brain development or with prenatal exposition to possible noxas could give clues about the events conducting to the disorder. Morphological unspecific variants generated during the first and second gestation trimester denominated minor physical anomalies (MPA) that can be used as risk markers of a disease in susceptible persons have been related with schizophrenia independently of the anatomical region they are. The importance of these anomalies in relation with schizophrenia is that they might be the reflex of a substratum (schizotaxia) inherited or acquired as a consequence of some injuries(s) that become into the disease in susceptible persons. Moreover this idea is supported in indirect evidence provided by studies with families, between others. In the other hand the role of the MPA in other disorders of neurodevelopment is similar to the one proposed in schizophrenia.

Key words:
Schizophrenia. Morphogenesis. Biological markers. Etiology. Phenotype.

INTRODUCCIÓN

Aunque hay varias teorías sobre la etiología de la esquizofrenia, uno de los modelos más aceptados es el que la considera como una enfermedad del neurodesarrollo¹. Esta hipótesis se sustenta en evidencia como la mayor frecuencia de antecedentes de problemas durante la gestación o los primeros meses de vida: hipertensión inducida por el embarazo², bajo peso al nacer³, exposición prenatal a la influenza^{4, 5} o exposición intrauterina o postnatal temprana a toxoplasma⁶, entre otros factores⁷⁻¹¹. A esto se suma el hecho de que no ha sido posible evidenciar de forma consistente signos de neurodegeneración^{12, 13} o neurotoxicidad de la psicosis¹⁴. Una prueba importante en contra de la hipótesis de la degeneración y a favor de que estamos frente a un trastorno del neurodesarrollo es la ausencia de gliosis (red fibrótica densa de neuroglia producida en un área de lesión degenerativa), o de alguna otra prueba concluyente de degeneración neuronal en estudios post mortem del tejido neuronal de personas con esquizofrenia¹⁵⁻¹⁷.

Correspondencia:
Dr. José G. Franco
Carretera del Institut Pere Mata s/n
43206, Reus
Tarragona (España)
Correo electrónico: josefranco11@hotmail.com

Saber si hay alguna afectación morfológica producida durante la génesis de otras estructuras diferentes al cerebro, cuáles son esas estructuras y cuál es la relación de estas alteraciones morfológicas con la exposición prenatal a posibles toxas o con el desarrollo cerebral, podría dar más pistas sobre los eventos que dan como resultado final la esquizofrenia. Este artículo es una revisión de la literatura científica más reciente sobre un tipo concreto de alteraciones morfológicas: las anomalías físicas menores (AFM) y su relación con la esquizofrenia.

CONCEPTO DE AFM

Hace más de 100 años, Thomas Clouston (1891) observó que algunos sujetos con psicosis ("*adolescent insanity*") tenían algunas peculiaridades físicas como anomalías en el paladar. Kraepelin también describió "...signos de degeneración...empequeñecimiento o deformidad del cráneo...deformidades en las orejas" en personas con demencia precoz¹⁸.¹⁹. En las últimas décadas se ha estudiado la presencia de anomalías físicas en esquizofrenia y en enfermedades relacionadas con el neurodesarrollo, como el autismo; las AFM son variantes morfológicas que se producen durante el primer y segundo trimestre de gestación, que no son específicas de ningún trastorno, más o menos sutiles sin impacto funcional o cosmético importante que pueden ser usados como marcadores de riesgo de una enfermedad en personas susceptibles; esto último es particularmente cierto cuando en un individuo con un factor de riesgo conocido para una enfermedad coinciden varias AFM²⁰.

Las AFM son debidas a causas genéticas (no necesariamente por que haya un trastorno genético, sino también como variantes de la normalidad), ambientales o a una combinación de ambas²¹; en algunos casos siguen un patrón familiar y en otros, como en el síndrome de Down, están asociadas a defectos cromosómicos en los que la trisomía podría permitir una mayor varianza en la expresión genética con el consecuente fenotipo asociado²². Las AFM también se han asociado a una gran variedad de injurias ambientales (teratogénesis) durante la gestación, incluyendo infecciones maternas, sangrado, exposición a tóxicos y anoxia fetal que actuarían sobre el desarrollo programado genéticamente²³.

Evaluación de las AFM

Waldrop et al.²⁴ evaluaron la relación de las AFM con el comportamiento en niños preescolares, para lo cual diseñaron una escala, Green et al.²⁵ hicieron una versión revisada de la escala Waldrop para valorar las AFM que fue adaptada al español por Anguiano et al.²⁶ para puntuar esta adaptación se valoran 6 zonas anatómicas: cabeza, ojos, oídos, boca, manos y pies; para cada una de estas partes del cuerpo hay varios ítems (14, sumando los de todas las zonas, con un

intervalo de puntuación entre 0 y 22 para toda la escala), el instrumento tiene dibujos de los ítems en las diversas zonas y una hoja de puntuación, en resumen, los aspectos importantes a buscar en cada parte anatómica son:

- Cabeza: Pelo (calidad de las fibras del cuero cabelludo -Ej.: fino o eléctrico-), microcefalia o macrocefalia.
- Ojos: pliegue palpebral, hipertelorismo.
- Oídos: implantación baja de las orejas, dirección anómala del lóbulo y malformaciones de las orejas.
- Boca: forma del paladar (ojival o plano), presencia de surcos grandes en la lengua.
- Manos: 5º dedo curvado, presencia de surco transversal en la palma.
- Pies: tercer dedo más largo que el segundo, sindactilia, espacio amplio entre el 1er y 2º dedo.

Esta escala que valora un grupo heterogéneo de aspectos físicos que no necesariamente tienen una importancia etiológica concreta, se ha usado en la mayoría de estudios sobre AFM en esquizofrenia (v. epidemiología) aunque ha sido objeto de críticas debido a esta heterogeneidad^{27, 28}, lo que ha llevado al desarrollo de otros instrumentos, por ejemplo Trilex et al.²⁹ propusieron diferenciar las AFM que son consecuencia específica de la morfogénesis y por tanto, según estos autores, relevantes en el estudio de la esquizofrenia de otras que podrían ser fenogénicas (variantes producidas durante el desarrollo), ellos proponen un listado diferenciado para valorar la presencia o ausencia de 31 malformaciones morfogenéticas y 26 variantes fenogénicas, sin embargo, en los 50 pacientes con esquizofrenia que evaluaron con estos listados encontraron tanto malformaciones morfogenéticas (específicamente: surcos prominentes en la lengua, frenula bucal múltiple y hemangiomas), como fenogénicas (concretamente: pabellones auriculares prominente y lengua grande).

Un enfoque más reciente para la medición de las AFM, que ha sido usado para valorar personas con esquizofrenia propone la evaluación tridimensional por medio de hologramas láser, Buckley et al.³⁰ encontraron con esta técnica que pacientes con esquizofrenia en quienes valoraron puntos específicos en el rostro tiene una elongación supero-inferior de este en comparación con controles sanos.

Lloyd et al.³¹ llaman la atención sobre el posible impacto que puede tener la edad de las personas estudiadas con herramientas para valorar AFM, los mayores de 60 años tienen una puntuación mayor en las escalas debida al envejecimiento normal (alopecia, cambios en la mandíbula y en las orejas) comparadas con menores de 60.

MORFOGENESIS, AFM Y ESQUIZOFRENIA

La disfunción cerebral en la esquizofrenia implica alteraciones en vías prefronto/cigulado-estriato-palidus-ta-

lamo-cortico/fronto-temporales que involucran conexiones aferentes y eferentes hasta y desde la línea media³², en estudios de cerebros (*post mortem*) se reportan anomalías en la citoarquitectura congruentes con alteraciones en el neurodesarrollo temprano/medio en zonas mediales del lóbulo temporal y el lóbulo frontal^{33, 34}.

Durante el desarrollo fetal temprano la morfogénesis cerebral y craneofacial están estrechamente relacionadas y comparten un origen ectodérmico común, las alteraciones morfológicas pueden ir desde muy severas (probablemente producidas en etapas más tempranas del desarrollo) hasta AFM y son marcadores de alteraciones en la génesis de los órganos durante el final del primer trimestre o al inicio del segundo trimestre de gestación^{34, 35}. En estudios de neuroimagen, las AFM se han asociado con aumento del tamaño del tercer ventrículo (línea media) pero no con cambios en los ventrículos laterales³⁶⁻³⁸.

El paladar, entendido como un ejemplo de las estructuras en las que puede haber AFM en relación con la esquizofrenia, se origina entre las semanas 6 a 9 de gestación y se sigue desarrollando hasta alcanzar su forma postnatal entre las semanas 16 a 17, se relaciona con un crecimiento vertical de la parte media del rostro y con ensanchamiento frontonasal; las alteraciones morfológicas asociadas con esquizofrenia probablemente indican injurias en este periodo embriológico³⁸. La formación hipocampal (hipocampo-giro parahipocampal/corteza entorrinal) se diferencian durante las semanas 9 a 10 de gestación, la corteza parahipocampal y entorrinal tiene conexiones aferentes y eferentes no solo con el hipocampo sino también con áreas de asociación en los lóbulos frontal, parietal y temporal, todas estas estructuras están relacionadas con los déficit observados en pacientes con esquizofrenia y la reducción del volumen de la formación hipocampal asociada a esquizofrenia ha sido sustentada mediante meta-análisis³⁹. El periodo entre las semanas 9,5 y 13,5 es importante porque durante este se produce la diferenciación de la corteza entorrinal, además, hay una cercanía en el desarrollo de estructuras que han sido reportadas como alteradas en la esquizofrenia, como los tálamos³⁸.

La comprensión de los mecanismos celulares y moleculares implicados en el desarrollo craneofacial y de otras estructuras en las que se han identificado AFM en asociación con la esquizofrenia podría ayudar en la búsqueda de genes e injurias al desarrollo relacionados con esta³⁸, pero no debe interpretarse que las anomalías son un requisito indispensable o característico de la enfermedad o que las únicas AFM que pueden servir como marcadores de la esquizofrenia son las craneales, ya que por una parte las AFM asociadas a este trastorno pueden estar en otras áreas anatómicas diferentes (v. epidemiología) y por otra, el modelo de la esquizofrenia como una enfermedad del neurodesarrollo es dinámico e implica una serie de eventos que determinan su trayectoria

desde etapas aparentemente premórbidas hasta el cuadro clínico establecido^{28, 40}. La verdadera importancia de las AFM en el contexto de la esquizofrenia estaría dada porque estas podrían ser el reflejo de un sustrato (no del trastorno sino de un rasgo –esquizotaxia–) heredado o adquirido como consecuencia de alguna(s) injuria(s) que resultaría en la enfermedad en sujetos susceptibles^{41, 42}.

EPIDEMIOLOGIA

Weinberg et al.⁴³ en su metanálisis publicado en 2007 sobre AFM en esquizofrenia reportan más AFM valoradas según la escala Waldrop o alguna modificación de ésta, en personas con esquizofrenia comparadas con controles en 11 estudios diferentes (tamaño del efecto 1,131, $p < 0,001$), sin que se evidenciara que el año de publicación, el uso de diversos criterios diagnósticos del trastorno (según el DSM III, el DSM IIIR o el DSM IV), el estudio de poblaciones de diferentes países, la heterogeneidad de los estudios o algún posible sesgo de publicación influyeran en el resultado. Según los 7 estudios en los que estos autores pudieron valorar la frecuencia de AFM por región anatómica, los pacientes presentan más AFM que los controles en cualquiera de las zonas valoradas: la cabeza, los ojos, las orejas, la boca, las manos y los pies (tamaño del efecto > 1 $p < 0,05$); la boca es la que presenta un mayor tamaño del efecto (2,65), seguida por la cabeza (tamaño del efecto: 2,55), los ojos (tamaño del efecto: 2,47), las manos (tamaño del efecto: 2,14), los pies (tamaño del efecto: 2,15) y las orejas con el tamaño del efecto más pequeño (1,42).

El efecto del sexo sobre el neurodesarrollo y la enfermedad mental es un tema de gran relevancia⁴⁴, Akabaliev y Sivkov⁴⁵ evaluaron si en pacientes con esquizofrenia hay diferencias por sexo en la puntuación de la escala Waldrop, además compararon su muestra de personas con esquizofrenia con un grupo de controles sanos y encontraron que tanto los hombres como las mujeres tienen una mayor frecuencia de AFM en comparación con los controles, pero al comparar la frecuencia de AFM por sexo dentro del grupo de casos con esquizofrenia, los hombres tienen una puntuación mayor desde el punto de vista estadístico en la escala (mayor frecuencia de AFM) sólo para la zona de la cabeza (características del pelo, micro o macrocefalia). Otro aspecto estudiado en relación con la etiología de la esquizofrenia es la raza⁴⁶, Donovan-Lepore et al.⁴⁷ valoraron si hay diferencias en cuanto a la prevalencia de AFM, específicamente malformaciones en la cabeza y cara en un grupo de 32 caucásicos comparados con 20 afroamericanos, ambos grupos con diagnóstico específico de esquizofrenia o de trastorno esquizoafectivo y no encontraron diferencia en cuanto a la distribución de estas variables antropométricas. Dean et al.⁴⁸ compararon la frecuencia de AFM en 42 inmigrantes afrocaribeños, 10 africanos negros y 12 asiáticos con la de estas anomalías en un grupo de 188 blancos en UK que con-

sultaron por un primer episodio psicótico y no encontraron diferencias. Elisarrarás-Rivas et al.⁴⁹ también reportaron la presencia de AFM en un grupo de 20 mestizos de origen mejicano con diagnóstico de esquizofrenia, estos hallazgos en conjunto apoyan la hipótesis de que las anomalías del neurodesarrollo no son menos importantes en la etiología de la psicosis en estos grupos étnicos.

ESTUDIOS DE FAMILIAS Y OTROS

En el estudio de familias de Maudsley⁵⁰ dividieron los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia en dos grupos, uno de personas con esquizofrenia no familiar (esporádica) y otro de pacientes con esquizofrenia familiar (familiares de primer grado con el diagnóstico) y encontraron, según la escala Waldrop, un mayor índice de AFM en las personas con esquizofrenia esporádica, atribuyendo este hallazgo a que probablemente estas anomalías son marcadores de una agresión durante el desarrollo que estaría relacionada con la consecuente aparición de la esquizofrenia.

Shiffman et al.⁵¹ evaluaron si el índice de AFM (evaluadas en edades entre 11 y 13 años) en un grupo de 81 personas con riesgo genético para esquizofrenia (algún padre con el diagnóstico), era mayor en quienes al cabo de 20 años de seguimiento desarrollaron algún trastorno del espectro de la esquizofrenia (esquizofrenia, trastorno esquizotípico de la personalidad, trastorno paranoide de la personalidad), que en los no, y encontraron que las AFM se asocian con mayor frecuencia a trastornos de dicho espectro en quienes si presentan alguno de dichos diagnósticos en comparación con quienes no (OR 3,53, IC95% 1,34-9,27), estos autores especulan que además de la predisposición genética hay alguna injuria durante el neurodesarrollo que llevaría a la aparición de trastornos del espectro de la esquizofrenia con las AFM como marcador en este grupo.

Gourion et al.⁵² exploraron la relación entre signos neurológicos blandos (incluida la valoración de la función integrativa funcional y de la coordinación motora) y AFM en familias nucleares de probandos con esquizofrenia (18 tríos compuestos por dos padres sanos y un hijo con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo y 42 controles sanos, sin historia personal o familiar de enfermedad mental) y reportan que los probandos presentan una mayor frecuencia de signos neurológicos blandos y AFM que el resto de la muestra, pero en relación a los signos neurológicos blandos hay una correlación intrafamiliar (tanto los pacientes como sus padres tienen mayor frecuencia de estos signos), mientras que para las AFM no hay correlación familiar; según sus hallazgos y los de otros estudios⁵³, los signos neurológicos blandos están relacionados con aspectos genéticos y las AFM están en relación con injurias ambientales. Por otro lado, se ha visto una asociación entre signos neurológicos blandos y predominio de características negativas y desorganizadas en la es-

quizofrenia mientras no está clara la asociación entre AFM y algún patrón sintomático concreto⁵⁴.

Hata et al.⁵⁵ plantean la hipótesis de que la esquizofrenia de inicio temprano (antes de los 18 años) está más determinada por injurias epigenéticas que la de inicio posterior y reportan que al dividir un grupo de pacientes según la edad de inicio, las personas con esquizofrenia de inicio temprano presentan una mayor frecuencia de alteraciones en el perímetro cefálico, hipertelorismo, baja implantación de las orejas, paladar ojival, lengua con surcos prominentes, 5º dedo de la mano curvado, surco palmar transversal y espacio ancho entre el 1er y 2º dedo de los pies en comparación con aquellos en los que la enfermedad se diagnostica en edades posteriores.

Mednick et al.⁵⁶ sugirieron que la interacción entre la predisposición genética y el estrés ambiental (injuria in útero) podría incrementar el riesgo de esquizofrenia, Green et al.⁵⁷ consideran que las AFM son un marcador de la ocurrencia de dicho estrés en individuos vulnerables.

AFM EN OTROS TRASTORNOS

Dado que las AFM son marcadores del desarrollo embriológico en general, han sido estudiadas en otros trastornos en los que se busca alteraciones en la morfogénesis durante la gestación temprana. Conocer el papel de dichas anomalías en esos trastornos podría ser de utilidad para entender la relación entre AFM y esquizofrenia. En el caso del trastorno afectivo bipolar (TAB) Green et al.⁵⁷ no pudieron demostrar una mayor frecuencia de AFM. Trixler et al.⁵⁸ estudiaron 30 pacientes con esquizofrenia, 30 con TAB y 30 sujetos sanos controlados por edad, sexo y origen étnico y encontraron que en el grupo de personas con esquizofrenia 6 tenían más de 5 AFM, 19 tenían entre 1 y 5 y 5 no tenían ninguna; en el grupo de TAB nadie tuvo más de 5 AFM, 20 pacientes tuvieron entre 1 y 5 y 10, no presentaban ninguna; en cuanto a los controles sanos, nadie presentó más de 5 AFM, 14 tenían entre 1 y 5 y 16 ninguna, el grupo de pacientes con esquizofrenia fue estadísticamente diferente de los otros dos y el de TAB no se diferenció desde el punto de vista estadístico de los sanos. Aunque estos hallazgos concuerdan con que el modelo del TAB no es el mismo que el de la esquizofrenia, es importante tener en cuenta que los estudios sobre AFM en trastornos afectivos son pocos y con tamaños muestrales pequeños y en muchos casos no diferencias por subtipos de TAB o incluso si se trata de cuadros unipolares o bipolares⁵⁹.

Varios estudios, la mayoría usando la escala Waldrop, han reportado una mayor frecuencia de AFM en personas con autismo, en concreto: más hipertelorismo, sindactilia y anomalías en la boca y en las orejas, en comparación con controles sanos o con hermanos sin el trastorno, los autores de estos trabajos proponen que la mayor frecuencia de AFM

en autismo apoya la hipótesis de que este es producido por alguna injuria al desarrollo embriológico durante el primer trimestre de gestación^{60, 61}. Strömland et al.⁶² reportan el caso de niños expuestos *in útero* a la talidomida durante el primer trimestre de gestación, que presentaban autismo y malformaciones que van desde ausencia del pabellón auricular (anotia) en los casos severos a anomalías moderadas y déficit auditivo. Una de las debilidades de los estudios en autismo es la falta de controles adecuados para parear los casos ya que el autismo se asocia con alguna frecuencia a retraso mental y en el retraso mental hay una mayor prevalencia de AFM⁶³, lo que dificulta conocer si estas son verdaderamente asociadas al autismo o al retraso mental, en este sentido Rodier et al.⁶⁴ usaron datos del Estudio Epidemiológico de Nueva Escocia con los que se podía controlar el efecto del cociente intelectual sobre las AFM y encontraron que los niños con autismo sin retraso mental tienen alteración en la rotación de las orejas; estos autores llaman la atención sobre el hecho de que el disco ótico aparece en la semana 4 del desarrollo, lo que podría implicar que las causas del autismo habría que buscarlas durante el desarrollo temprano. Más recientemente, Hardan et al.⁶⁵ valoraron la distancia interorbital por medio de resonancia magnética en un grupo de 40 individuos con autismo y sin retraso mental comparado con 40 controles sanos y encontraron que en el grupo de personas con autismo la distancia interorbital y el radio interorbital/orbita son menores.

CONCLUSIONES

Las AFM son variantes morfológicas inespecíficas producidas durante el primer y segundo trimestre de gestación que pueden ser usadas como marcadores de riesgo de una enfermedad en personas susceptibles. Son debidas a causas genéticas (no necesariamente a un trastorno genético), ambientales o a una combinación de estas. Se han asociado a una gran variedad de injurias ambientales (teratogénesis) durante la gestación, incluyendo infecciones maternas, sangrado, exposición a tóxicos y anoxia fetal que actuarían sobre el desarrollo programado genéticamente.

Los pacientes con esquizofrenia presentan más AFM en cualquiera de las zonas anatómicas valoradas con la escala Waldrop (herramienta más usada en el estudio de éstas): la cabeza, los ojos, las orejas, la boca, las manos y los pies en comparación con controles sanos. No debe interpretarse que las AFM son un requisito necesario para el desarrollo de la enfermedad, la verdadera importancia de estas anomalías en relación con la esquizofrenia sería que podrían ser el reflejo de un sustrato heredado o adquirido como consecuencia de injuria(s) que resultaría en la enfermedad en sujetos susceptibles. Esta idea se apoya además en evidencia indirecta proporcionada por diversos tipos de estudios, como los de familias, que sugirieren que la interacción entre la predisposición genética y el estrés ambiental (*in útero*) podría incrementar

el riesgo de esquizofrenia y que las AFM son un marcador de la ocurrencia de dicho estrés en individuos vulnerables.

Por otra parte, en el autismo (considerado también una enfermedad del neurodesarrollo) se ha reportado una alta frecuencia AFM, lo que está a favor de que alguna injuria al desarrollo durante el primer trimestre de gestación estuviera implicada en su etiología. Esto también apoya de manera indirecta lo planteado en relación con las AFM y la esquizofrenia.

BIBLIOGRAFÍA

- Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:660-9.
- Kendell RE, Juszczak E, Cole SK. Obstetric complications and schizophrenia: a case-control study based on structured obstetric records. *B J Psych* 1996;168:556-61.
- Jones PB, Rantakallio P, Hartikainen AL, Isohanni M, Sipilä P. Schizophrenia as a long-term outcome of pregnancy, delivery, and perinatal complications: a 28-year follow-up of the 1966 North Finland general population birth cohort. *Am J Psychiatry* 1998;155:355-64.
- Mednick SA. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:189-92.
- Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, Schaefer CA, Wyatt RJ, Bresnahan M, et al. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:774-80.
- Torrey EF, Bartko JJ, Lun ZR, Yolken RH. Antibodies to *Toxoplasma Gondii* in patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr Bull* 2007;33:729-36.
- 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* 2000;157:203-12.
- Hollister JM, Laing P, Mednick SA. Rhesus incompatibility as a risk factor for schizophrenia in male adults. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:19-24.
- Verdoux H, Geddes JR, Takei N, Lawrie SM, Bovet P, Eagles JM, et al. Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: An international collaborative meta-analysis of individual patient data. *Am J Psychiatry* 1997;154:1220-7.
- Byrne M, Agerbo E, Bennedsen B, Eaton WW, Mortensen PB. Obstetric conditions and risk of first admission with schizophrenia: A Danish national register based study. *Schizophr Res* 2007;97:51-9.
- Saiz Ruiz J, Bobes García J, Vallejo Ruiloba J, Giner Ubago J, García-Portilla González MP, Grupo de Trabajo sobre la Salud Física del Paciente con Esquizofrenia. Consenso sobre la salud física del paciente con esquizofrenia de las Sociedades Españolas de Psiquiatría y de Psiquiatría Biológica. *Actas Esp Psiquiatr* 2008;36(5):251-64.
- Heaton RK, Gladsjo JA, Palmer BW, Kuck J, Marcotte TD, Jeste DV. Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:24-32.
- Hoff AL, Svetina C, Shields G, Stewart J, DeLisi LE. Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophr Res* 2005;78:27-34.

14. Verdoux H, Liraud F, Bergey C, Assens F, Abalan F, van Os J. Is the association between duration of untreated psychosis and outcome confounded? A 2 year follow-up study of first-admitted patients. *Schizophr Res* 2001;49:231-41.
15. Pakkenberg B. Total nerve cell number in neocortex in chronic schizophrenics and controls estimated using optical dissectors. *Biol Psychiatry* 1993;34:768-72.
16. Halliday GM. A review of the neuropathology of schizophrenia. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001;28:64-5.
17. Iritani S. Neuropathology of schizophrenia: A mini review. *Neuropathology* 2007;27:604-8.
18. McGrath JJ, van Os J, Hoyos C, Jones PB, Harvey I, Murray RM. Minor physical anomalies in psychoses: Association with clinical and putative etiological variables. *Schizophr Res* 1995;18:9-20.
19. Kraepelin E. *Dementia praecox and paraphrenia*. Edinburg E&S Livingstone 1919.
20. Tarrant CJ, Jones PB. Precursors to schizophrenia: Do biological markers have specificity. *Can J Psychiatry* 1999;44:335-49.
21. Firestone P, Peters S. Minor physical anomalies and behavior in children: a review. *J Autism Dev Disord* 1983;13:411-25.
22. Chou CY, Liu LY, Chen CY, Tsai CH, Hwa HL, Chang LY, et al. Gene expression variation increase in trisomy 21 tissues. *Mamm Genome* 2008 (In press)
23. Cantor-Graae E, McNeil TF, Torrey EF, Quinn P, Bowler A, Sjöström K, et al. Link between pregnancy complications and minor physical anomalies in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151:1188-93.
24. Waldrop MF, Pederson FA, Bell RQ. Minor physical anomalies and behavior in preschool children. *Child Development* 1968;39:391-400.
25. Green MF, Satz P, Gaier DJ, Ganzell S, Kharabi F. Minor physical anomalies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1989;15:91-9.
26. Anguiano B, Bulbena A, Basterreche E, Eguiluz I, Martín-Santos R. Adaptación española de la escala Waldrop de anomalías físicas menores. *Psiquiatría Biológica* 1995;2:220-4.
27. Trixler M, Tényi T. Problems with the Waldrop scale. *Am J Psychiatry* 2000;157:486.
28. Lane A, Kinsella A, Murphy P, Byrne M, Keenan J, Colgan K, et al. The anthropometric assessment of dysmorphic features in schizophrenia as an index of its developmental origins. *Psychol Med* 1997;27:1155-64.
29. Trixler M, Tényi T, Csábi G, Szabé G, Méhes K. Informative morphogenetic variants in patients with schizophrenia and alcohol-dependant patients: beyond the Waldrop scale. *Am J Psychiatry* 1997;154:691-93.
30. Buckley PF, Dean D, Bookstein FL, Han S, Yerukhimovich M, Min KJ, et al. A three-dimensional morphometric study of craniofacial shape in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005;162:606-8.
31. Lloyd T, Doody G, Brewin J, Park B, Jones P. Minor physical anomalies in schizophrenia: Is age a confounding factor? *Schizophr Res* 2003;61:67-73.
32. Benes FM. Model generation and testing to probe neural circuitry in the cingulate cortex of post-mortem schizophrenic brain. *Schizophr Bull* 1998;24:219-30.
33. Arnold SE, Rusheinsky DD, Han LY. Further evidence of abnormal cytoarchitecture of the entorhinal cortex in schizophrenia using spatial point pattern analyses. *Biol Psychiatry* 1997;42:639-47.
34. Waddington JL, Lane A, Scully PJ, Larkin C, O'Callaghan E. Neurodevelopment and neuroprogressive processes in schizophrenia. *Psychiatry Clin North Am* 1998;21:123-49.
35. Deutsch CK, Price SF, Wussler J, D'Agostino R. Craniofacial dysmorphism in schizophrenia. *Schizophr Res* 1997;24:53-4.
36. O'Callaghan E, Buckley P, Madigan C, Redmond O, Snack JP, Kinsella A, et al. 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* 1995;38:516-24.
37. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;49:1-52.
38. Waddington JL, Lane A, Larkin C, O'Callaghan E. The neurodevelopmental basis of schizophrenia: Clinical clues from cerebro-craniofacial dysmorphogenesis, and the roots of a lifetime trajectory of disease. *Biol Psychiatry* 1999;46:31-9.
39. Nelson MD, Saykin AJ, Flashman LA, Riordan HJ. Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:433-40.
40. Weinberger DR. Schizophrenia: From neuropathology to neurodevelopment. *Lancet* 1995;346:552-7.
41. Pailhez G, Rodriguez A, Ariza J, Palomo AL, Bulbena A. Somatipo y esquizofrenia. Un estudio caso-control. *Actas Esp Psiquiatr* 2009;37(5):258-66.
42. Waddington JL, Lane A, Scully P, Meagher D, Quinn J, Larkin C, et al. Early cerebro-craniofacial dysmorphogenesis in schizophrenia: a lifetime trajectory model from neurodevelopmental basis to "neuroprogressive" process. *J Psychiatr Res* 1999;33:477-89.
43. Weinberg SM, Jenkins EA, Marazita ML, Maer BS. Minor physical anomalies in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr Res* 2007;89:72-85.
44. Usall i Rodié J. Sexo y cerebro: diferencias morfológicas y funcionales entre mujeres y hombres. *Actas Esp Psiquiatr* 2002;30:189-94.
45. Akabaliev VH, Sivkov ST. Sexual dimorphism in minor physical anomalies in schizophrenic patients and normal controls. *Compr Psychiatry* 2003;44:341-8.
46. Fearon P, Morgan C. Environmental factors in schizophrenia: The role of migrant studies. *Schizophr Bull* 2006;32:404-8.
47. Donovan-Lepore AM, Jaeger J, Czobor P, Abdelmessih S, Berns SM. Quantitative craniofacial anomalies in a racially mixed schizophrenia sample. *Biol Psychiatry* 2006;59:349-53.
48. Dean K, Dazzan P, Lloyd T, Morgan C, Morgan K, Doody GA, et al. Minor physical anomalies across ethnic groups in a first episode psychosis sample. *Schizophr Res* 2007;89:86-90.
49. Elisarraráz-Rivas J, Fagoso-Herrera R, Cerdan-Sánchez LF, Ramos-Zepeda R, Barajas-Barajas LO, Troyo-Sanromán R, et al. Minor physical anomalies and anthropometric measures in schizophrenia: A pilot study from Mexico. *Schizophr Res* 2003;62:285-7.
50. Griffiths TD, Sigmundsson T, Takei N, Frangou S, Birkett PB, Sharma T, et al. Minor physical anomalies in familial and sporadic schizophrenia: The Maudsley family study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:56-60.
51. Schiffman J, Ekstrom M, LaBrie J, Schulsinger F, Sorensen H, Mednick S. Minor physical anomalies and schizophrenia spectrum disorders: A prospective investigation. *Am J Psychiatry* 2002;159:238-43.
52. Gourion D, Goldberg C, Bourdel MCh, Bayle MJ, Millet B, Olie JP, et al. Neurological soft-signs and minor physical anomalies in schizophrenia: Differential transmission within families. *Schizophr Res* 2003;63:181-7.
53. Lane A, Colgan K, Moynihan F, Burke T, Waddington JL, Larkin C, et al. Schizophrenia and neurological soft signs: Gender differences in clinical correlates and antecedent factors. *Psychiatry Res* 1996;64:105-14.
54. Compton MT, Bollini AM, Mack LM, Kryda AD, Rutland J, Weiss

- PS, et al. Neurological soft signs and minor physical anomalies in patients with schizophrenia and related disorders, their first-degree biological relatives, and non-psychiatric controls. *Schizophr Res* 2007;94:64-73.
55. Hata K, Iida J, Iwazaka H, Negoro HI, Ueda F, Kishimoto T. Minor physical anomalies in childhood and adolescent onset schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003;57:17-21.
56. Mednick SA, Watson JB, Huttunen M, Cannon TD, Katila H, Machon R, et al. A two-hit working model of the etiology of schizophrenia. In: Lenzenweger M, Dworkin RH, ed. *Origins and development of schizophrenia: Advances in experimental psychopathology*. Washington, DC: American Psychological Association 1998; p. 27-66.
57. Green MF, Satz P, Christenson C. Minor physical anomalies in schizophrenia patients, bipolar patients, and their siblings. *Schizophr Bull* 1994;20:433-40.
58. Trixler M, Tényi T, Csábi G, Szabó R. Minor physical anomalies in schizophrenia and bipolar affective disorder. *Schizophr Res* 2001;52:195-201.
59. Tényi T, Trilex M, Csábi G. Minor physical anomalies in affective disorders. A review of the literature. *J Affect Disord* 2009;112:11-18
60. Campbell M, Geller B, Small AM, Petti TA, Ferris SH. Minor physical anomalies in young psychotic children. *Am J Psychiatry* 1978;135:573-5.
61. Links PS, Stockwell M, Abichandani F, Simeon J. Minor physical anomalies in childhood autism. Part I. Their relationship to pre- and perinatal complications. *J Autism Dev Disord* 1980;10:273-85.
62. Strömland K, Nordin V, Millar M, Akerstrom B, Gillberg C. Autism in thalidomide embryopathy: A population study. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:351-6.
63. Smith DW, Bostian KE. Congenital anomalies associated with idiopathic mental retardation. *J Pediatr* 1964;65:189-96.
64. Rodier PM, Bryson SE, Welch JP. Minor malformations and physical measurements in autism: Data from Nova Scotia. *Teratology* 1997;55:319-25.
65. Hardan AY, Keshavan MS, Sreedhar S, Vemulapalli M, Minshew NJ. An MRI study of minor physical anomalies in autism. *J Autism Dev Disord* 2006;36:607-11.