

Síndrome *overlapping* fenotípico cerebro-craneal: acrania, meroanencefalia, hidra-meroanencefalia

Cranial-cerebro phenotypical overlapping syndrome: acrania, meroanencephaly, hydra-meroanencephaly

Enio Hernández Aguirre¹

Recibido: 22/01/2022

Aceptado: 28/03/2022

¹ MD. MSc. en Genética Humana. Profesor de embriología y genética clínica de la Universidad Cooperativa de Colombia, sede Santa Marta. Grupo: Ciencia y Pedagogía, orcid.org/000-0003-1196-3956, enarbulaver@gmail.com.

DOI: <https://doi.org/10.18041/2390-0512/biociencias.1.7617>

Cómo citar: Hernández Aguirre, E. (2022). Síndrome *overlapping* fenotípico cerebro-craneal: acrania, meroanencefalia, hidrameroanencefalia. *Biociencias* 17(1).

Open Access



Resumen

Introducción: Se trata de un recién nacido con características faciales que comprometen el desarrollo del cerebro y el cráneo, cuya tomografía axial reporta "Anencefalia, hidrocefalia, cerebelo normal y tallo cerebral normal". **Objetivos:** En este artículo se pretenden establecer los criterios para realizar un diagnóstico académico correcto de la expresión clínica que compromete malformaciones del cerebro y del cráneo, con base en la secuencia de la morfogénesis y los genes implicados en el desarrollo de estos campos. **Metodología:** Se hizo una revisión bibliográfica sobre el desarrollo embriológico del tubo neural, la osificación intramembranosa y endocondral, las expresiones fenotípicas descritas y los genes que regulan estos campos morfogenéticos. **Resultados:** El diagnóstico del caso clínico es una hidra-meroanencefalia. Las impresiones diagnósticas que pueden resultar por alteraciones en el desarrollo de estos dos campos morfogenéticos son acrania con meroanencefalia, acrania sin meroanencefalia, hidra-meroanencefalia y holo-acrania con exencefalia-lisencefalia. **Conclusiones:** En la expresión de la patología existen dos campos morfogenéticos (cerebro y óseo-craneal). Los genes BMP4 y 7 pueden estar implicados en la acrania. Los genes MKX1, BF1 y ligando/PACAP, que inician la neurogénesis, pueden incidir en la meroanencefalia. Los genes MCPH1, ASPM, CDK5RAP2 y CENPJ están implicados en el tamaño del cerebro.

Palabras claves: trastornos del sistema nervioso central intracraneal, hidrocefalia, neurogénesis, exencefalia, lisencefalia.

Abstract

Introduction: This is a newborn with facial features that compromise the development of the brain and skull, whose axial tomography reports "Anencephaly, hydrocephalus, normal cerebellum and normal brain stem". The correct diagnosis is analyzed based on embryology. **Objectives:** To establish the criteria for a correct academic diagnosis of clinical expression involving brain and skull malformations based on the sequence of morphogenesis and the genes involved in the development of these fields. **Methodology:** Bibliographic review on the embryological development of the neural tube, the intramembranous and endochondral ossification, the phenotypic expressions described and the genes that regulate these morphogenetic fields. **Results:** The diagnosis of the clinical case is a hydra-meroanencephaly. The diagnostic impressions that may result from alterations in the development of these two morphogenetic fields are: acrania with meroanencephaly, acrania without meroanencephaly, hydra-meroanencephaly and Holo-acrania with exencephaly-lisencephaly. **Conclusions:** In the expression of the pathology there are two different morphogenetic fields (brain and skeletal-cranial). The genes BMP4 and 7 may be involved in acrania. MKX1, BF1 and ligand/PACAP genes that initiate neurogenesis may be involved in meroanencephaly. MCPH1, ASPM, CDK5RAP2 and CENPJ genes are involved in brain size.

Keywords: Brain diseases; hydrocephalus; neurogenesis; exencephaly; lisencephaly.

Introducción

Las características de la acrania, la meroanencefalia y la hidra-meroanencefalia han sido ampliamente analizadas y, en general, su descripción incluye el hueso frontal con un incremento marcado de la angulación, los bordes orbitales superiores están posterolaterales, el plato orbital del hueso frontal generalmente no puede ser identificado, los huesos zigomáticos tienen forma romboide y están afectados (1, 2, 3). Los huesos occipitales están rotados anterolateralmente, con ausencia de fusión de la porción del condro-cráneo posterior del agujero magno. Las alteraciones del hueso esfenoides resultan en disminución del ángulo del piso craneal y una orientación más vertical (1).

Puede presentarse labio hendido, paladar hendido y duplicación facial, el cerebelo puede ser normal o malformado, la adenohipófisis está siempre presente, la neurohipófisis es casi siempre hipoplásica y se puede encontrar un canal cráneo-faríngeo, con ausencia de la conexión entre la neurohipófisis y capa nerviosa basal del cerebro por agenesia del hipotálamo. Existe proptosis ocular por órbitas oculares pequeñas, orejas displásicas de baja implantación, prognatismo mandibular y hendidura nasal subcutánea (4, 5).

Se han descrito anomalías asociadas que comprometen principalmente al sistema urinario, al corazón, los pulmones y el diafragma. La hidronefrosis y el paladar hendido se han encontrado en un 8 % de los casos, hernia diafragmática en 5 % y labio hendido con riñón en herradura en un 4 % de los casos (6, 7).

Con respecto a la epidemiología, diversos estudios reportan su incidencia en el nacimiento. En el este de los Estados Unidos, Dinamarca, Kenya, Malasia, India, Taiwán y África del Sur la incidencia es de 1/1000 nacimientos vivos. En Irlanda y Gales de 3-7/1000 nacimientos. En Egipto es de 0,1-0,6/1000. También se han reportado diferencias con base en la etnia. Por ejemplo, en los blancos de Estados Unidos es de 1/1000 nacimientos, en los nativos americanos 0,32/1000, en los negros americanos 0,4/1000, en China es de 0,6/1000, en los Euroasiáticos 1,45/1000 y en los europeos 2,15/1000 (8, 9, 10). Así mismo, se reporta que la incidencia es más alta en los estratos sociales bajos, y son menos frecuentes en los negros, judíos Ashkenazi y orientales. Es dos veces más frecuente en el sexo femenino y el riesgo de repetirse en un sucesivo embarazo es del 5 %. El riesgo después de dos niños afectados se eleva a un 20-25 %. Hay reportes descritos en abortos espontáneos (11). Los datos actualizados de la anencefalia, teniendo en cuenta solo la ausencia de hemisferios cerebrales y de bóveda craneal, reportan que la prevalencia mundial en los cinco continentes es de 5,1 por cada 10.000 nacimientos (IC95% 4,7-5,5), la incidencia es de 8,3 (95 % CI 5,5-9,9) y la mortalidad 5,5 (95 % CI 1,8-15) (12).

La etiología de las malformaciones es genética; por lo tanto, se deben revisar los factores relacionados dependiendo de la patología. En acrania y meroanencefalia existe heterogeneidad (8, 13) y la mayoría de los casos son esporádicos, lo que implica mutaciones nuevas. En algunas

familias se han reportado alteraciones cromosómicas y se han asociado factores ambientales (8, 13). Con base en los árboles genealógicos, Farag reporta un caso con un patrón de herencia autosómico recesivo y Toriello uno asociado al cromosoma X (14, 15). Los factores más implicados son aminopterina, talidomida y diabetes (13, 16, 17). Otros factores son influenza A, ingestión de alcohol durante la gestación, exposición a solventes orgánicos, dieta inadecuada relacionada con folatos, deficiencia de Zn, deficiencia de ácido fólico, obesidad, consumo excesivo de vitaminas, especialmente A (18, 19, 20). El ácido retinoico (vitamina A) es un factor de transcripción para el gen SHH que activa el inicio del plegamiento de la placa neural durante el proceso de neurulación. Su exceso produce alteración en el orden de los rombómeros y su escasez un rombencéfalo pequeño (21). El objetivo de este artículo es aclarar los conceptos que se deben utilizar para nombrar las patologías en las que haya ausencia parcial o total del cerebro, de los huesos del cráneo y haya ausencia del cerebro con presencia del cráneo. En embriología, estos defectos están bien establecidos con base en la secuencia de su formación y del campo morfogenético. Aunque se nombran con base en la gramática del idioma español, los clínicos lo han tergiversado. El encéfalo comprende los hemisferios cerebrales y el tallo cerebral. Si falta todo el encéfalo se llama anencefalia (an=sin, sin encéfalo), pero si solo falta el cerebro se denomina mero-anencefalia (meros=parte). Lo mismo sucede con el concepto espina bífida, que es la ausencia de la apófisis espinosa con presencia de los arcos vertebrales. Los clínicos aplican este concepto a los defectos del tubo neural. Este tubo se cierra a la semana 4 y la osificación intramembranosa empieza en la semana 8. Se conoce la patología hidra-mero-anencefalia en la que existe ausencia del cerebro con bóveda craneana intacta, llena de líquido ventricular. En el cuadro clínico que generalmente se reporta como anencefalia, se observan los restos basales del cerebro caudal como una masa vascular y esponjosa; aunque este defecto del tubo neural (DTN) se denomina anencefalia, (Gr. an, sin + enkephalos, encéfalo), también se encuentra un tallo encefálico con tejido neural en función. Por esta razón el diagnóstico más adecuado es meroanencefalia (Gr. meros, parte), porque persiste la región caudal del cerebro y el tallo encefálico (22).

Breve descripción de un caso clínico

El caso clínico es un recién nacido de género femenino, hijo de padres jóvenes sanos, sin antecedentes de consanguinidad ni endogamia, ni de la patología en los familiares, producto de la primera gestación con un control de la gestación de forma irregular. La bebé nació por cesárea, con cráneo deprimido en su región superior, con piel y cabellos escasos, globos oculares protruidos con órbitas oculares orientadas hacia fuera y arriba, frente corta inclinada hacia atrás, hipertelorismo ocular, filtrum alargado, prognatismo mandibular, orejas de baja implantación mal formadas, cuello sumamente corto y piel icterica (figura 1). Una tomografía axial computarizada (TAC) del sistema nervioso central (SNC) reporta "Anencefalia, hidrocefalia, cerebelo normal y tallo cerebral normal". El reporte del TAC indica que hay cerebelo y tallo cerebral, pero no hemisferios cerebrales. La presencia de hidrocefalia significa que existe líquido ventricular en el espacio que deberían ocupar los hemisferios cerebrales. Por la presencia de restos de los hemisferios cerebrales, del tallo cerebral, del cráneo membranoso y de líquido ventricular se

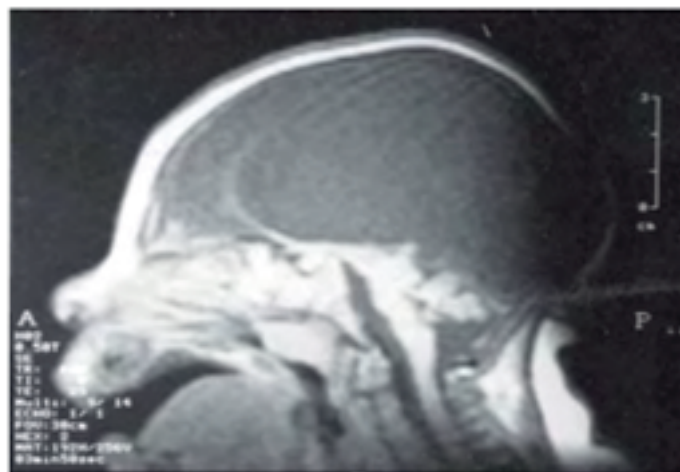
reporta en la historia el diagnóstico de hidra-meroanencefalia (figura 2). La niña evolucionó sin necesidad de la UCI, lo cual indica una función adecuada del tallo cerebral, y fue dada de alta con la recomendación del control pediátrico. No hay concordancia entre el diagnóstico emitido en la TAC y el correcto que debe realizarse. Al revisar estos casos en las bases de datos es raro encontrar el concepto de meroanencefalia, porque la gran mayoría de los artículos la siguen diagnosticando como anencefalia.

Figura 1. Imagen de la paciente del caso clínico.



Fuente: archivos del autor.

Figura 2. En la imagen se identifica la estructura ósea del cráneo. Se observa el tronco encefálico con mesencéfalo, cuarto ventrículo, médula espinal, remanentes de cerebelo y cerebro con cavidad craneal llena de líquido. Diagnóstico: hidra-meroanencefalia.



Tomado de Gardea-Loera G, (23)

Discusión

La patología denominada “anencefalia” generalmente cursa con bóveda craneal ausente, exponiendo los hemisferios cerebrales durante su desarrollo a la acción lítica del líquido amniótico, produciendo así la destrucción total o parcial de las capas cerebrales. El concepto correcto para lisis total o parcial de los hemisferios cerebrales secundario a la acrania es: acrania con meroanencefalia (figura 3). La ausencia de bóveda craneal se llama “acrania” y se produce por alteraciones de la osificación intramembranosa que compromete el frontal, los parietales y el occipital superior (4). Si incluye la osificación endocondral y el defecto no involucra al agujero magno se denomina “meroacrania”, pero si el defecto se prolonga hasta el agujero magno se llama “holoacrania”, y si está comprometido el cierre de la médula espinal se denomina “holoacrania con raquiquisis”. La ausencia parcial del cráneo a nivel occipital, o meroacrania parcial o cráneo bífido, permite la salida de tejido cerebral, produciendo un encefalocele, que no es defecto de cierre del tubo neural (24).

Figura 3. Fotografía de un niño con acrania



Fuente: Adaptada de Moore et al. (22)

El tubo neural debe cerrarse entre los días 24 y 26 de la gestación. Actualmente se aceptan cinco puntos de cierre. En la mayoría de la bibliografía científica asocian la acrania con defectos de cierre del neuroporo anterior (que se ubica a nivel del cráneo) y la raquiquisis con defectos de cierre en tres puntos (5, 25). No obstante, la acrania no resulta por defecto de cierre del tubo neural, es una dismesinquimosis que altera la osificación intramembranosa produciendo cráneo bífido, acrania parcial y total (26). En la acrania total el contacto directo del cerebro en crecimiento con el líquido amniótico generalmente produce la meroanencefalia. Cuando se cierra el tubo neural a nivel del telencéfalo en la semana 4, las placas alares empiezan a generar los hemisferios cerebrales; posteriormente, en la semana 6 comienza la etapa inicial de precondensación, con la migración y diferenciación de células mesenquimatosas por encima del cerebro en desarrollo y por debajo del ectodermo para formar el cráneo intramembranoso alrededor de la octava semana. Este proceso ocurre después de la neurulación. Los genes implicados en la formación del cráneo son diferentes a los que intervienen en el desarrollo de las células del sistema nervioso central (SNC), aunque algunos genes del tipo factores “trans” interactúan en la regulación de ambos campos morfogénéticos. Un ejemplo de las expresiones independientes de estos dos campos morfogénéticos se aprecia en la figura 4, en la que hay acrania con cerebro completo visible, también denominado exencefalia. En la figura 5 se observa una holoacrania con agenesia del proceso fronto nasal, que permitió un gran desarrollo del cerebro sin la formación de circunvoluciones por la ausencia de la bóveda craneal. En este caso, la impresión diagnóstica es holoacrania con exencefalia.

Figura 4. Acrania con cerebro completo.



Fuente: Tomado de: Ortega (27)

Figura 5. Holoacrania con agenesia fronto-nasal y exencefalia-lisencefalia.



Fuente: archivos del autor

En la anencefalia los restos basales de los hemisferios cerebrales poseen hallazgos anatomopatológicos variables y dependen de la extensión de la lesión y la edad gestacional; en general, hay tejido cerebral distorsionado, mezclado con estroma angiomaso de color rojo púrpura, que se forman por canales vasculares de paredes delgadas distendidas por sangre y masas cerebrales irregulares (4). El nombre correcto para estos escasos hemisferios cerebrales con presencia del tallo cerebral debe ser meroanencefalia. Con base en los datos clínicos del paciente, la impresión diagnóstica es hidra-meroanencefalia, cuyo mecanismo etiológico estaría relacionado con mutaciones de los genes que activan la generación de las neuronas y macroglía a partir de las placas alares o defectos en la formación de las crestas neurales a nivel del telencéfalo.

Con respecto a la regulación genética en el periodo de la placa neural, toda esta placa en forma uniforme expresa los factores “trans” PAX3, PAX7, MSX1 y MSX2. Los genes de estas proteínas son homeobox. El patrón de expresión de estas proteínas lo organiza la proteína Sonic Hedgehog (SHH), que se expresa en la notocorda y en la placa precordial (25). También lo alteran las proteínas morfogenéticas óseas 4 y 7 (BMP 4 y 7), que se expresan en el ectodermo adyacente a la placa neural. El SHH produce un efecto “ventralizante”, induciendo la formación del tubo neural y el desarrollo de las placas basales y la lámina de piso. Las proteínas BMP 4 y 7 regulan la expresión de los genes PAX3 y PAX7, induciendo la formación de placas alares y la lámina de techo (25).

El ácido retinoico es un derivado de la vitamina A, que en el desarrollo embriológico actúa como un morfógeno que controla la diferenciación de células y tejidos. Su acción en el establecimiento del eje anteroposterior (A-P) se demuestra durante el desarrollo de las extremidades (5, 25), así como en el establecimiento del eje A-P del SNC. En los fetos humanos puede producir la sobreexpresión de genes que activan la expresión de neurómeros (somitas más segmentos de

la placa neural). Se ha demostrado que la deficiencia de ácido retinoico produce un cerebro posterior pequeño (20, 21).

Para establecer el patrón de las áreas del cerebro anterior y medio que constituyen el campo morfogenético de la cabeza se expresan el gen LIM1 en la placa precordial y el gen OTX2 en la placa neural. Estos genes determinan la región craneal en el epiblasto. Cuando se está cerrando el tubo neural, generando los pliegues neurales, y aparecen los arcos faríngeos se expresan las proteínas de los genes OTX1, EMX1 y EMX2, que especifican áreas del cerebro anterior y medio.

Por lo tanto, el ácido retinoico, los genes LIM1, OTX2, OTX1 y EMX2 establecen el eje A-P en el cerebro anterior y medio. Por su parte, el patrón dorsoventral (D-V) está establecido por el gen SHH y las BMP 4 y 7.

El SHH que establece el patrón ventral induce la expresión del gen NKX2.1, que regula el desarrollo del hipotálamo. Las BMP4 y 7 que controlan el patrón D-V inducen la expresión del gen MKX1 en la línea media que regula la expresión de BF1. La interacción entre MKX1 y BF1 regula la activación del telencéfalo a partir de las placas alares apenas se cierra el tubo neural en esa sección.

Se conoce que la mutación deletérea del EMX2 produce esquizefalia, que es una hendidura de los hemisferios cerebrales. La mutación deletérea del SHH produce holoprosencefalia. Los genes BMP4, BMP7, MKX1 y BF1 parecen estar implicados directamente en la meroanencefalia (desarrollo incompleto de los hemisferios cerebrales). Las BMP actúan en diversos procesos del desarrollo embriológico, incluyendo la condrogénesis y diferenciación osteogénica. Además, pueden intervenir en la diferenciación de células precursoras neuronales hacia neuronas colinérgicas (28). Con este conocimiento, existe la hipótesis de que las BMP4 y 7 están implicadas en los diversos tipos de acrania y en el desarrollo del cráneo bífido.

En el telencéfalo se inician los precursores de las seis capas de la corteza cerebral que se reproducen en una secuencia espacio-temporal. El tiempo coordinado y reproducible determina el destino laminar de las neuronas. Por lo tanto, debe haber una interacción dinámica de reguladores positivos y negativos del ciclo celular durante la neurogénesis para establecer el fenotipo neuronal y la posición de las láminas. Los genes bFGF mitógeno y IGF1 mantienen esta actividad estimulante durante la neurogénesis. Se ha demostrado que el ligando Pacap (sistema de receptor de tipo I) se expresa en todo el sistema nervioso embrionario, disminuyendo la proporción de células mitóticas y regulando la neurogénesis cortical cerebral. También se ha establecido una organización de ARNm de los receptores PACAP y PACAP en el cerebro en desarrollo, en la formación de neuronas, de astrocitos y oligodendrocitos en áreas del cerebro en las que se expresa el receptor PACAP y la función de PACAP como regulador de la diferenciación y proliferación, en asociación con moléculas de la transducción de señales (28, 30, 31, 32).

La capacidad cognitiva humana se asocia con un alto cociente de encefalización y una corteza cerebral grande, anatómicamente distinta a la de los otros primates. Diversas investigaciones de la microcefalia congénita han reportado genes mutados que afectan el crecimiento del cerebro. Los más importantes son: microcefalina (MCPH1), locus 8p23; la microcefalia anómala asociada a la microcefalia fusiforme (ASPM), locus 1q31; la proteína 2 asociada a la regulación de la quinasa 5 dependiente de ciclina (CDK5RAP2), locus 9q33, y la proteína J asociada al centrómero (CENPJ), locus 13q12. Los genes MCPH1 y ASPM tienen polimorfismo de un solo nucleótido recientes. En los humanos se presume que todavía están evolucionando. El gen microcefalina desempeña un rol en la reparación del ADN y regula los puntos de control del ciclo celular. Los otros dos genes codifican proteínas centrosómicas asociadas a microtúbulos que regulan la división de las células progenitoras neurales y el número de células controlando el tamaño del cerebro (33, 34). En la tabla 1 se muestran los campos morfogénéticos y los genes implicados en el síndrome cerebro-craneal.

Tabla 1. Campos morfogénéticos implicados en el síndrome cerebro-craneal

CAMPO MORFOGENÉTICO	GENES Y PROTEINAS IMPLICADOS
Placa Neural	Genes PAX3, PAX7, MSX1 y MSX2
Turbo neural	Genes SHH, BMP 4 y 7
Eje A-P del cerebro anterior y medio	Genes LIM1, OTX2, OTX1 y EMX2 y el ácido retinoico
Eje D-V del cerebro anterior y medio	Gen SHH y las BMP 4 y 7
Desarrollo del hipotálamo	Gen NKX2.1, activado por SHH
Activación del Telencéfalo al cerrarse le tubo neural	Genes MKX1 y BF1. MKX1 es activado por BMP 4 y 7. MKX1 activa a BF1.
Neurogénesis del cerebro a partir del Telencéfalo	Genes bFGF mitógeno y IGFI
Regulación de la neurogénesis cerebral: diferenciación y proliferación	Receptores PACAP con deversas moléculas de transducción de la señal y ARNm

Fuente: elaboración propia

Conclusiones

1. El diagnóstico correcto para la acrania con agenesia parcial o total del cerebro y presencia de tallo cerebral es meroanencefalia.
2. El dictamen correcto para la agenesia parcial o total del cerebro y cráneo intacto con líquido ventricular es hidra-meroanencefalia.
3. La meroanencefalia con acrania se produce generalmente por la acción lítica del líquido amniótico.
4. En la meroanencefalia sin acrania están implicados factores genéticos. Los genes MKX1, BF1 y ligando/PACAP inciden en la meroanencefalia. Los genes bFGF y IGF1 activan la neurogénesis a partir de las placas alares y los genes ligando/PACAP regulan esta neurogénesis para formar el cerebro. Los genes MCPH1, ASPM, CDK5RAP2 y CENPJ controlan el tamaño del cerebro.

Declaración de conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

1. Fields HW Jr, Metzner L, Garol JD, Kokich VG. The craniofacial skeleton in anencephalic human fetuses. I. Cranial floor. *Teratology*. 1978 Feb;17(1):57-65. doi: 10.1002/tera.1420170113. . doi: 10.1002/tera.1420170113.
2. Gorlin RJ. Disprosopus anencephaly and facial clefting. *AM J Med Genet* 1988; 30: 845,. doi: 10.1002/ajmg.1320300321
3. Metzner L, Garol JD, Fields HW Jr, Kokich VG.. The craniofacial skeleton in anencephalic human fetuses. III Facial Skeleton. *Teratology* 1978; 17: 75-82,. doi: 10.1002/tera.1420170115.
4. Gorlin RJ, Cohen MM y Levin LS. *Syndromes of the head and neck*. 3rd ed. New York; Oxford: Oxford University Press. pp 977.1990
5. Moore-Persaud. *Embriología Clínica*, Editorial Elsevier 7a edición, 2004.
6. David TJ, Nixon A. Congenital malformations associated with anencephaly and in iencephaly. *J. Med Genet*. 1976; 13: 263- 265,. doi: 10.1136/jmg.13.4.263.
7. Meinick M, Myrianthopoulus NC. Studies in neural tube defects II. Pathologic findings in a prospectively collected series of anencephalic. *Am J. Med Genet* 1987; 26: 797-810,. doi: 10.1002/ajmg.1320260406.

8. Khoury MJ, Erickson JD, James LM. Etiologic heterogeneity of neural tube defects: clues from epidemiology. *Am J Epidemiol* 1982; 115(4):538-48, doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a113335.
9. Romjin JA, Treffens PE. Anencephaly in the Netherlands: A remarkable decline. *Lancet* 1983; 1: 64-65,. doi: 10.1016/s0140-6736(83)91592-1.
10. Sellen MJ, Hancock PC. Is recurrence rate of neural tube defects declining? *Lancet* 1985; 1:175,. doi: 10.1016/s0140-6736(85)91954-3.
11. Byrne J, Warburton D. Neural Tube defects in spontaneous abortions. *Am J. Med Genet* 1986; 25: 327-333. doi: 10.1002/ajmg.1320250219.
12. Salari N, Fatahi B, Fatahian R, Mohammadi P, Rahmani A, Darvishi N, Keivan M, Shohaimi S, Mohammadi M. Global prevalence of congenital anencephaly: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Reprod Health*2021; 19(1): 201. doi:10.1186/s12978-022-01509-4. (in press)
13. Holmes LB, Driscoll SG, Atkins L . Etiologic heterogeneity of neural tube defects. *N. Engla J. Med* 1976; 294(7): 365-369. doi: 10.1056/NEJM197602122940704
14. Farag TL Teebi AS, Al-Awadi SA. Brief clinical report. Non syndromes anencephaly: Possible autosomal recessive variant. *Am J. Med Genet.*1986; 24: 461-464. doi: 10.1002/ajmg.1320240308.
15. Toriello HV, Warren ST, Lindstrom JA. Brief communication: possible X-linked anencephaly and spina bifida--report of a kindred. *Am J Med Genet.* 1980; 6(2):119-21. doi: 10.1002/ajmg.1320060205. .
16. Sever LE, Strassburg MA. Epidemiologic aspects of neural tube defects in the United States: Changing concepts and their importance for screening and prenatal diagnostic programs. New York State Departments of Health. Birth defects Institute, Birth Defects Symposium XIV. Alfa protein and defects congenital disorders. Albany New York. Oct 3-4, 1983.
17. Rosengarten AM, Martin TM. Fetal anencephaly in a pregnant diabetic. *BC Med J.* 1982; 24: 406-407,.
18. Laurence KM, James N, Miller MH, Tennant GB, Campbell H. Double-blind randomized controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural tube defects. *Br Med J.* 1981; 282: 1509-1511,. doi: 10.1136/bmj.282.6275.1509.
19. Layde PM Edmonds LD, Erickson JD. . Maternal Fever and neural tube defects. *Teratology* 1980; 21: 105-108,. doi.org/10.1002/tera.1420210114
20. Oakley GP Jr, Adams MJ Jr, James LM. et al, Vitamins and neural tube defects. *Lancet* 1983; 2: 798-799,. doi: 10.1016/s0140-6736(83)92337-1.
21. Sadler TW. Langman, *Embriología Médica*, , editorial Lippincott Williams & Wilkins, Ed 12; 2012. Barcelona (España), página 308

22. Moore KL, Persaud TVN .Embriología Básica. 5a. ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2000
23. Gardea-Loera G, Velazco-Campos M. Aspectos clínicos de neuroimagen y comportamiento electrofisiológico de la hidranencefalia Arch Neurocién. 2014;19(1):48-52
24. Markovic I, Bosnjakovic P, Milenkovic Z. Occipital Encephalocele: Cause, Incidence, Neuroimaging and Surgical Management. Rev. Curr Pediatr. 2020;16(3):200-205. doi: 10.2174/1573396315666191018161535.
25. Sadler TW. Langman, Embriología médica con orientación clínica. Edit. Panamericana, 9a edición. Buenos Aires (Argentina) 2005
26. Vila D. Presentación de una nueva clasificación integradora de las malformaciones cráneo faciales. Revista Habanera de Ciencias Médicas, 2006 vol. 5, núm. 3, julio-septiembre
27. Ortega A. Malformaciones de los sistemas. 2021. Disponible en: <https://www.scribd.com/document/522729073/Malformaciones-de-los-sistemas>
28. 2006 López Coviella I, Blusztajn, JK. Proteínas morfogenéticas y neuronas colinérgicas en el sistema nervioso central. Rev. Neurol. 2001: 33 (11): 1055.
29. Lu N, Diccico-Bloom E. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide is an autocrine inhibitor of mitosis in cultured cortical precursor cells . Proc Natl Acad Sci EE. UU. 1997; 94 (7): 3357-62.doi: 10.1073 / pnas.94.7.3357. doi.org/10.1073/pnas.94.7.3357
30. Diccico-Bloom E, Lu N, Pintar JE, Zhang J. The PACAP ligand/receptor system regulates cerebral cortical neurogénesis. sré. Ann NY Acad Sci, 1998; 865: 274-89. Doi:10.1111 / j.1749-6632.1998.tb11188.x. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb11188.x.
31. Suh J, Lu N, Nicot A, Tatsuno I & Diccico-Bloom E. PACAP is an anti-mitogenic signal in developing cerebral cortex. Nat Neurosci 2001; 4: 123-124,. doi.org/10.1038/83936
32. Watanabe J, Nakamachi T, Matsuno R, Hayashi D, Nakamura M, Kikuyama S, Nakajo S, Shioda, S. Localization, characterization and function of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide during brain development. Peptides 2007;28 (9):1713-9. doi: 10.1016/ j. peptides. 2007.06.029.
33. Bond J. Protein-Truncating Mutations in ASPM Cause Variable Reduction in Brain Size. Am. J. Hum. Genet. 2003; 73:1170-1177. doi: 10.1016/ j. bbrc.2006.05.040.
34. Tang BL. Molecular genetic determinants of human brain size. Biochem Biophys Res Commun. 2006;345(3):911-6. doi: 10.1016/bbrc.2006.05.040.