



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA
SISTEMA DE UNIVERSIDAD ABIERTA Y EDUCACIÓN A DISTANCIA
MANUSCRITO RECEPCIONAL

**Alteraciones genéticas en la craneosinostosis no sindrómica y su relación
con la cognición: una revisión.**

Tipo de investigación: Documental

PARA OBTENER EL TÍTULO DE: LICENCIADO EN PSICOLOGÍA

P R E S E N T A

JARIB ALESSANDRO MERVICH JIMÉNEZ

DIRECTOR DE TESIS: JULIETA MORENO VILLAGÓMEZ

LOS REYES IZTACALA TLALNEPANTLA, ESTADO DE MÉXICO, 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

Resumen	3
Introducción	4
Definición	4
Clasificación	4
Prevalencia	8
Etiología	9
Diagnóstico y tratamiento	9
Genes relacionados con la craneosinostosis no sindrómica	10
Alteraciones cognitivas	11
Planteamiento del problema	13
Objetivos	14
Método	14
Palabras clave de búsqueda	14
Resultados	16
Discusión	17
Conclusiones	29
Referencias	30

Resumen

La craneosinostosis es una anomalía craneofacial resultado de la fusión prematura de una o más suturas craneales, pudiendo clasificarse en sindrómica o no sindrómica (acorde a malformaciones graves al nacimiento y su identificación etiológica) y de sutura única o múltiple. Tiene una prevalencia de 1 por cada 2500 recién nacidos vivos, y se calcula que 75% de las craneosinostosis son no sindrómicas. La craneosinostosis se ha asociado con discapacidad intelectual y recientemente se han asociado diversas funciones cognitivas alteradas dependiendo de la severidad de la craneosinostosis y a las suturas involucradas. Sin embargo, no se ha podido atribuir las funciones cognitivas alteradas y la discapacidad intelectual únicamente por la severidad o las suturas afectadas y algunos estudios han intentado relacionar las alteraciones cognitivas con variantes genéticas. El objetivo de este trabajo fue recabar, analizar y sintetizar investigaciones de craneosinostosis no sindrómica en las que se identifiquen variantes genéticas que se asocian con craneosinostosis y se evalúen las funciones cognitivas. En el presente estudio se realizó una búsqueda sistemática usando el protocolo PRISMA en *Pubmed* y *ScienceDirect*. Se recabaron y analizaron 12 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión, en los que se exploró y describió la relación entre diversas variantes genéticas, las funciones cognitivas en sujetos con craneosinostosis no sindrómica. Se halló evidencia que sugiere que las variantes patogénicas pueden contribuir a las alteraciones cognitivas junto con otros factores ya estudiados, por lo que detectar y aplicar una evaluación neuropsicológica resulta elemental.

Introducción

Definición

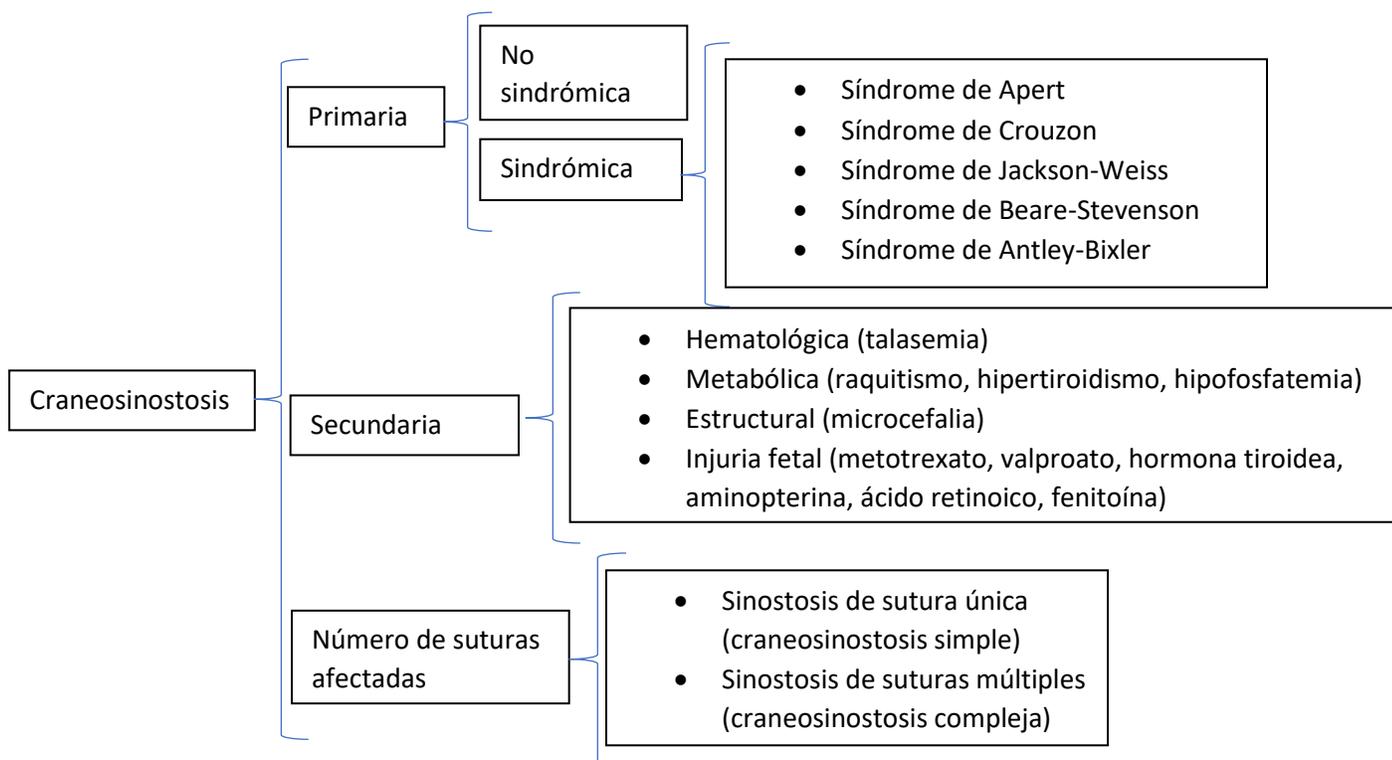
A la condición caracterizada por el cierre prematuro de una o más suturas del cráneo se le denomina craneosinostosis. Por su naturaleza, está clasificada dentro de las llamadas malformaciones craneofaciales, estando compuestas por labio hendido, microsomía hemifacial, malformación vascular y craneosinostosis (Sathyapriya & Sumathy, 2020).

Clasificación

La craneosinostosis se clasifica primeramente en primaria o secundaria (Figura 1); es primaria cuando es debido a un defecto en el proceso de osificación del cráneo, es secundaria cuando la craneosinostosis es resultante de condiciones sistémicas como una alteración metabólica (raquitismo), hematológica (talasemia), estructural (microcefalia), por injuria fetal (uso de metotrexato u otros fármacos durante el embarazo) y otras, como por ejemplo mucopolisacaridosis (Yilmaz et al., 2019). Las craneosinostosis primarias se clasifican en no sindrómicas y sindrómicas. Las craneosinostosis sindrómicas son aquellas asociadas a un síndrome genético; en contraste con la craneosinostosis no sindrómica, que no es parte de ningún síndrome genético, constituyendo esta última hasta un 75% de casos de craneosinostosis (Ocampo-Navia et al., 2022).

Figura 1

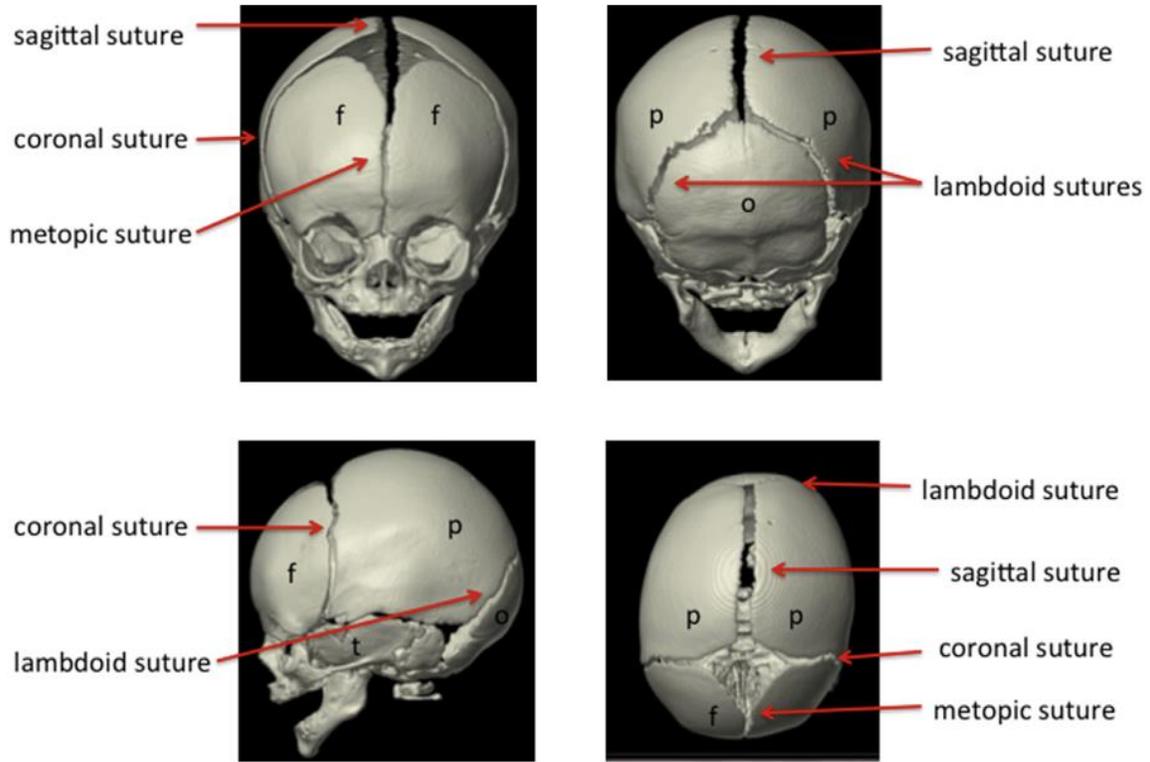
Clasificación de craneosinostosis acorde a su etiología, y al número de suturas afectadas.



Cabe destacar que, la craneosinostosis simple (de sutura única) ha sido asociada con craneosinostosis no sindrómica, mientras que la craneosinostosis compleja ha sido asociada con craneosinostosis sindrómica, pero, no por ello, deben usarse como sinónimos. Asimismo, la craneosinostosis simple se clasifica acorde a la sutura afectada y la morfología craneana resultante. De tal manera que si la sutura sagital se encuentra afectada entonces la condición resultante corresponde a la escafocefalia o dolicocefalia, si se afecta la sutura coronal (unilateralmente) la morfología craneana corresponde a plagiocefalia anterior, como se detalla en la Tabla 1 y en la Figura 3.

Figura 2

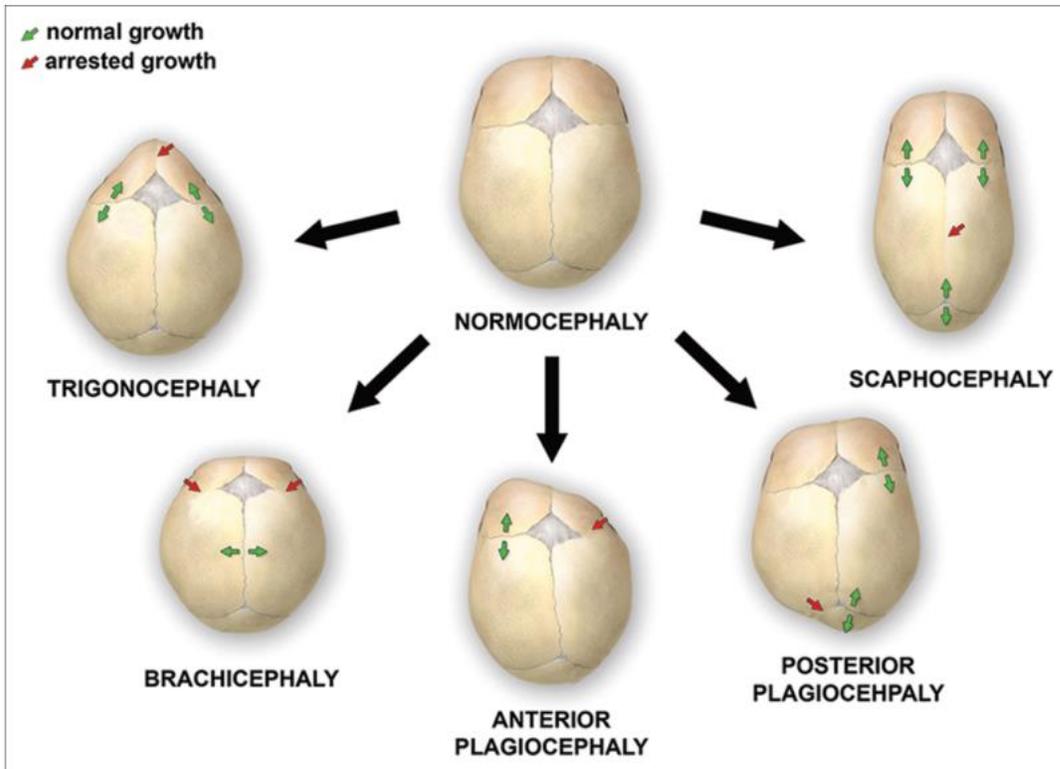
Anatomía normal de las suturas en el cráneo del infante



Tomado de "Nonsyndromic Craniosynostosis and Deformational Head Shape Disorders"
Morris, L. M. (2016). *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 24(4), 517–530.

Figura 3.

Deformación del cráneo por sutura única.



Tomado de “Craniosynostosis—Recognition, clinical characteristics, and treatment.”
Kajdic, N., Spazzapan, P., & Velnar, T. (2018). *Biomolecules and Biomedicine*, 18(2).

Tabla 1

Morfología Craneal Derivada de las Suturas Craneales Afectadas.

Morfología	Sutura afectada	Características
Escafocefalia/dolicocefalia	Sagital	Más frecuente. Cabeza elongada en sentido anteroposterior y acortada en dirección bilateral. Es más común en hombres.
Plagiocefalia anterior	Coronal unilateral	Frente aplanada en el lado afectado
Plagiocefalia posterior	Lambdaoidea unilateral	Desplazamiento hacia abajo ipsilateral del oído y apófisis mastoides.
Plagiocefalia posicional	Sin sutura afectada	Desplazamiento ipsilateral anterior del oído y frente. Más frecuente en niños.
Trigonocefalia	Metópica	Occipital amplio, frente estrecha y aguda. Forma triangular de la cabeza, acompañada de hipotelorismo.
Braquicefalia	Coronal bilateral	Cabeza corta, frente y occipital aplanados, hueso frontal prominente acompañado de hipertelorismo. Malformación de Arlequín en las órbitas.
Turricéfalia/oxicefalia	Casi todas o todas	Muy rara. Al estar afectadas casi todas las suturas, aumenta la probabilidad de hipertensión intracraneal severa.

Prevalencia

La craneosinostosis tiene una prevalencia de 1 por cada 2500 nacimientos vivos (Ocampo-Navia et al., 2022). La craneosinostosis más frecuente corresponde a la escafocefalia, presentándose de 1 por cada 1700 a 1 por cada 2100 vivos en los Estados Unidos (Chico-Ponce de León, 2011). La segunda más frecuente corresponde a la plagiocefalia acorde a la literatura médica, no obstante, existen reportes realizados en hospitales mexicanos que difieren en la frecuencia de la presentación, en el Hospital Infantil de México Federico

Gómez, el 40% de los casos corresponden a plagiocefalia anterior, reportándose como la más frecuente en este hospital (Chico-Ponce de León, 2011), mientras que, en el Hospital General del Centro Médico Nacional la Raza del 2010 al 2016 se sumaron 196 pacientes sometidos a procedimiento quirúrgico, de los cuales, 35.71% presentaron escafocefalia, 24.48% plagiocefalia anterior y se presentó trigonocefalia en un 20.91% (Moreno-Villagómez, et al., 2017). La craneosinostosis no sindrómica es la más frecuente (70-75%) específicamente la de una sutura, siendo la sagital la más frecuente (45-50%), y la coronal la segunda más frecuente (25%; Yilmaz et al., 2019).

Etiología

En cuanto a su etiología, apenas hace unas décadas, en 1993 Jabs y su equipo asociaron la craneosinostosis sindrómica con diversas mutaciones genéticas (Jabs et al., 1993). De ese año, a la fecha se han asociado más de 200 síndromes genéticos con la craneosinostosis sindrómica. En las últimas décadas, se ha buscado asociar la presencia de variantes o mutaciones con la craneosinostosis no sindrómica de una o más suturas.

No obstante, también se han asociado distintos factores de exposición prenatales con el posterior desarrollo de craneosinostosis, entre las cuales cabe destacar: consumo de valproato sódico asociado con sinostosis de la sutura metópica (Lajeunie, et al., 2001) y el consumo de antibióticos (Rowensztein, et al., 2010).

Diagnóstico y tratamiento

Para el abordaje en la sospecha de un paciente con craneosinostosis es necesario realizar una historia clínica completa (indagando los antecedentes prenatales como exposición a teratógenos, restricción de crecimiento intrauterino, oligohidramnios, posición fetal, etc.) y una exploración física minuciosa. El objetivo del diagnóstico debe ser determinar si el tratamiento de elección es electivo o urgente. Se debe evaluar el sistema nervioso, descartar malformaciones craneofaciales, esqueléticas, alteraciones genitales, y anomalías en manos y dedos (Fearon, 2014).

La mayoría de las ocasiones se puede realizar un diagnóstico clínico preciso, no obstante, se suele confirmar mediante estudios de imágenes, para lo cual, la tomografía axial computarizada con reconstrucción 3D es la elección, pues permite confirmar el diagnóstico y normar conducta terapéutica (Fearon, 2014).

El objetivo de la intervención o tratamiento es enfocado a proporcionar suficiente espacio intracraneal para permitir desarrollar el encéfalo de manera adecuada. En caso de hipertensión intracraneana, el primer objetivo es reducirla con el fin de evitar daño al encéfalo, para lo cual, sería una intervención urgente. Si no hay datos de aumento de la presión intracraneana ni compromiso de la vía aérea, entonces la intervención quirúrgica es electiva, se recomienda llevarla a cabo entre los 3 y los 7 meses de edad (Ocampo-Navia et al., 2022).

De acuerdo con el tipo de craneosinostosis, la cantidad y los tipos de suturas afectadas, así como la edad del paciente, la intervención quirúrgica puede realizarse endoscópicamente o abierta (Ocampo-Navia et al., 2022).

Genes relacionados con la craneosinostosis no sindrómica

Existe poca investigación acerca de los genes relacionados con la craneosinostosis no sindrómica. Los hallazgos citados en la literatura se resumen en la tabla 2.

Tabla 2.

Genes Relacionados Con La Ocurrencia de la Craneosinostosis no Sindrómica

Gen	Fenotipo/condición	Tipo de mutación	Sutura(s) afectada(s)
<i>ALPL</i> ¹	Hipofosfatemia tipo infantil	Pérdida de función	Coronal, sagital, lambdoidea
<i>ALX4</i> ¹	Craneosinostosis no sindrómica	Aumento de función	Sagital
<i>CYP26B1</i> ¹	Craneosinostosis con fusiones radiohumerales y otras alteraciones craneofaciales y esqueléticas	Pérdida de función	Coronal, lamboidea
<i>EFNA4</i> ¹	Sinostosis coronal no sindrómica	Pérdida de función	Coronal
<i>ERF</i> ¹	Craneosinostosis compleja, sinostosis no sindrómica sagital o lambdoidea	Pérdida de función	Múltiple

<i>FAM20C</i> ¹	Displasia osteosclerótica del hueso no letal	Pérdida de función	Múltiple
<i>FGFR1</i> ¹	Sinostosis coronal no sindrómica	Aumento de afinidad al ligando	Coronal
<i>FGFR2</i> ¹	Sinostosis sagital no sindrómica	Aumento de función	Sagital
<i>FGFR3</i> ¹	Sinostosis coronal no sindrómica	Aumento de afinidad al ligando	Coronal
<i>FREM1</i> ¹	Trigonocefalia no sindrómica	Pérdida de función	Metópica
<i>TWIST1</i> ²	Craneosinostosis sagittal no sindrómica	-	Sagital
<i>MSX2</i> ³	Sinostosis metópica o sagital no sindrómica o de sutura múltiple	Aumento de afinidad al ligando	Metópica, sagittal, multisutura

Notas. ¹Adaptada de “Closing the Gap: Genetic and Genomic Continuum from Syndromic to Nonsyndromic Craniosynostoses.” de Y. Heuzé, G. Holmes, I. Peter, J.T. Richtsmeier, y E.W. Jabs, 2014. ²Tomado de “Genetic basis of single-suture synostoses: Genes, chromosomes and clinical implications.” De W. Lattanzi, N. Bukvic, M. Barba, G. Tamburrini, C. Bernardini, F. Michetti, & C. di Rocco, (2012). ³Timberlake, A. T., Persing, J. A. (2018). Genetics of nonsyndromic craniosynostosis. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 141(6), 1508–1516.

Alteraciones cognitivas

A lo largo de la historia del estudio de la craneosinostosis, se pensó que, al alterarse la morfología del cráneo, habría consecuencia en el Coeficiente Intelectual (CI) y/o una afectación estructural cerebral. No obstante, diversos estudios demuestran que el CI de niños con craneosinostosis se encontraba en el rango normal (Speltz et al., 2004). Sin embargo, se ha reportado que entre un 35-40% de los casos presentan alteraciones en las evaluaciones de aprendizaje y lenguaje (Kapp-Simon et al., 2007).

En la revisión sistemática de Knight y colaboradores (2014) se revisaron 33 investigaciones empíricas que examinaron aspectos del neurodesarrollo en 27 cohortes de niños, cuyos

resultados exhiben que los pacientes con craneosinostosis de sutura única tienen una menor puntuación en instrumentos neuropsicológicos que evalúan áreas como el desarrollo de lenguaje y la inteligencia.

En un metaanálisis realizado por Osborn y colaboradores (Osborn et al., 2021) se analizaron 32 estudios envolviendo un total de 1422 de niños y adultos con sinostosis sagital. A pesar de la alta variabilidad de los estudios, se observó que, si bien algunos niños con este tipo de craneosinostosis presentan dificultades cognitivas, no es siempre el caso y resaltan como una de las conclusiones que hay otros factores además de la intervención quirúrgica (como el estado socioeconómico), que se deben de considerar al hablar sobre las alteraciones cognitivas asociadas a este tipo de craneosinostosis.

En un metaanálisis en donde se analizaron 19 estudios de niños con craneosinostosis coronal unilateral (Fotouhi et al., 2022) se demuestra que los resultados de las escalas de neurodesarrollo se encontraron por debajo del promedio, solo dentro de una desviación estándar con respecto al promedio. Asimismo, los pacientes postoperados exhibieron resultados inferiores en las pruebas verbales, matemáticas y psicomotoras.

En el caso de la craneosinostosis lambdaoidea, mediante la revisión y metaanálisis de 9 estudios, se observó que los pacientes con este tipo de craneosinostosis tienen resultados de cognición general ligeramente por debajo del promedio, mientras que los resultados en otros dominios cognitivos fueron variables (Chiang et al., 2022).

Debido a que no se han realizado estudios en el que se correlacionen las alteraciones cognitivas con las alteraciones estructurales cerebrales no se ha podido establecer una relación sobre lo que causa las deficiencias encontradas en estos niños, sin embargo, se han encontrado alteraciones estructurales como, diferencias en el volumen de los ventrículos, así como un área reducida del cuerpo calloso en la sinostosis metópica (Aldridge et al., 2017).

En lo que respecta a la relación entre la genética y las funciones cognitivas, ésta ha sido ampliamente discutida. Desde reportes en gemelos adoptados en distintas familias que demuestran un CI diferente y, por lo tanto, se concluye que la función cognitiva no depende principalmente de la genética, hasta los reportes más recientes, en los que han determinado que de un 30-60% de las diferencias individuales de inteligencia son debido a variaciones genéticas (Bearden & Glahn, 2017). Por otro lado, cada vez es más frecuente asociar variantes genéticas con enfermedades metabólicas, sistémicas o crónicas, con ciertas

funciones cognitivas alteradas. Los pacientes que son homocigotos del alelo 4 de la apolipoproteína E (APOE- ϵ 4) tienen un mayor riesgo de desarrollar demencia tipo Alzheimer en la vejez, no obstante, diversos estudios han asociado resultados inferiores al promedio en la memoria episódica, función ejecutiva y funcionamiento cognitivo global con portar la APOE- ϵ 4 en sujetos sanos (Small et al., 2004). Asimismo, se han asociado condiciones tan frecuentes como la obesidad con variantes genéticas que también han sido relacionadas con alteraciones en la función cognitiva, tal es el caso las variantes de los genes *SH2B1*, *BDNF*, y *SIM1* (Oussaada et al., 2019).

Planteamiento del problema

La craneosinostosis no sindrómica es una condición médica abordada por diversos especialistas y se ha reportado un riesgo de presentar alteraciones en el desarrollo, cognitivas y de aprendizaje, sin embargo, no se ha podido dilucidar a qué se deben éstas, si están asociadas a alteraciones estructurales o funcionales cerebrales, al tiempo en el que se realiza la cirugía o al tipo de craneosinostosis. Una de las recientes hipótesis ha sido que hay alteraciones genéticas en esta población que podría estar condicionando su desempeño cognitivo. La literatura muestra que existen alteraciones genéticas asociadas, no obstante, hay pocos reportes en los que se aborde la implicación de dichas alteraciones genéticas con el desarrollo cognitivo de los pacientes. Analizar esta información ayudaría a esclarecer la etiología de las alteraciones cognitivas en estos pacientes, así como generar un pronóstico y lograr ofrecer un esquema de neurorehabilitación adecuado según las características clínicas y genéticas de los pacientes.

A pesar de todas las condiciones precipitantes y asociadas con el desarrollo de craneosinostosis no sindrómica, es una condición poco divulgada, poco sospechada, y en el ámbito psicológico poco evaluada y atendida. Hay un vacío de información debido a que es una condición poco frecuente. La craneosinostosis involucra la intervención de diversos profesionales de la salud, y que, por el mismo carácter multidisciplinario, es fundamental que el psicólogo cuente con información detallada, actualizada, y resumida, de las funciones psicológicas en los pacientes con craneosinostosis.

Objetivo

El objetivo de esta revisión sistemática es revisar la evidencia acumulada de los genes afectados y su posible asociación con alteraciones cognitivas, conductuales y psicológicas en la craneosinostosis no sindrómica.

Método

Se realizó una búsqueda en *PubMed* y *Sciencedirect* con la metodología PRISMA (Figura 2) utilizando palabras clave de búsqueda y operadores booleanos. La búsqueda arrojó 11282 artículos, de los cuales se eliminaron 5720 por ser duplicados. Se revisaron 5562, siendo excluidos 5221 por ser irrelevantes a la investigación. De los 341 restantes, se excluyeron aquellos que no cumplieran con los 3 siguientes criterios: Fueran estudios acerca de craneosinostosis no sindrómica, se realizara un análisis genético y se mencionara algún método para la evaluación de los procesos cognitivos. Por lo que se excluyeron 329, quedando 12 artículos para realizar la revisión.

Palabras clave de búsqueda

Craniosynostosis OR “single-suture craniosynostosis” OR “non-syndromic craniosynostosis” OR “sagittal suture” OR scaphocephaly OR metopic OR “coronal suture” OR lambdoid OR brachycephaly OR trigonocephaly OR plagiocephaly

AND

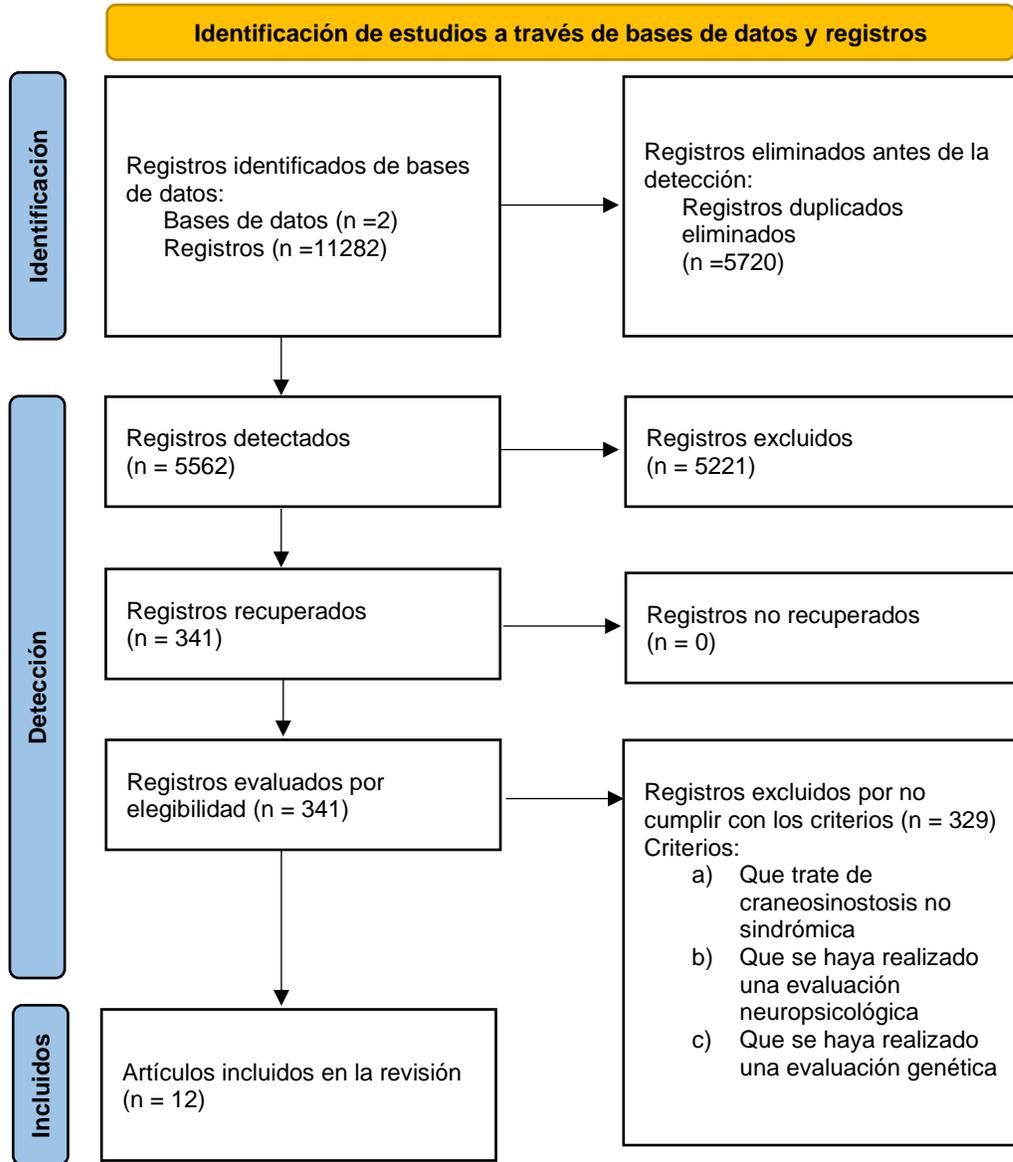
IQ OR “executive function” OR language OR verbal OR attention OR neurodevelopment OR intelligence OR learning OR memory OR “information processing” OR depression

AND

genetics OR SNP OR GWAS OR epigenetics OR mutation OR (ALPL OR ALX4 OR CYP26B1 OR EFNA4 OR ERF OR FAM20C OR FGFR1 OR FGFR2 OR FGFR3 OR FREM1 OR TWIST1 OR MSX2)

Figura 4

Diagrama de flujo PRISMA de la identificación de estudios para la revisión sistemática.



Resultados

Se revisaron 12 artículos (Tabla 3) de los cuales 10 fueron estudios originales y 2 de revisión. En todos los artículos se describió el fenotipo morfológico de pacientes con variantes patogénicas de los genes *ERF*, *SOX6*, *FGFR3*, *ZIC1*, *MSX2*, *TCF12*, *SMAD6*, *ZIC1*, *ILL11RA*, *ALX4*, *EFNB1*, *EFNA4*, *LRP2*, *KMT5B*, *ETV6*, *MACF1*, *PIK3R1*, *PTCH1*, *HERC2*, *TSC1*, *COL11A1*, *PTPRC*, *SETX*, *SON*, *WAC*, *KMT2B*, *EP300*, *KIAA1549*, *PKD1*, *FBN1*, *DMXL2*, *KCNB1*, *ADCY5*, *MYT1L*, *DOCK2*, *SPTBN4*, *GRIN2A*, *MYRF*, *MECP2*, y *TCF12*, se describió algún método de evaluación de los procesos cognitivos y se realizó el estudio con pacientes con diagnóstico de craneosinostosis no sindrómica o de sutura única.

Entre los hallazgos más significativos, cabe destacar que algunas de las investigaciones revisadas muestran evidencia a favor de que las alteraciones en las funciones cognitivas dependen de las variantes patogénicas genéticas que de la craneosinostosis por sí misma. La investigación más antigua encontrada que mostraba esta evidencia fue la publicada por Renier et al. (2000) en la que se consiguió una muestra de 103 niños con craneosinostosis de sutura única coronal de los cuales 37 tenían una mutación en el *FGFR3* y al comparar los resultados del CI entre el grupo que presentó las mutaciones frente a los que no la presentaron, se encontró una asociación significativa, mostrando que aunque tuvieran el mismo fenotipo de craneosinostosis no sindrómica, el grupo que tenía las mutaciones en el *FGFR3* tendían a tener un CI inferior (sin llegar a clasificarse como discapacidad intelectual) mientras que el grupo control tuvo un CI superior, esto sugiere que el CI dependió más de las alteraciones genéticas y no del tipo de craneosinostosis por sí mismo.

Por otro lado, tenemos el estudio de Twigg et al. (2015) en el que se reportan hallazgos neuropsicológicos y neuroanatómicos (por resonancia magnética) en una muestra de pacientes con variantes genéticas del *ZIC1* compuesta por 4 individuos con mutaciones diferentes, y una familia con 6 sujetos afectados distribuidos en tres generaciones, reportando múltiples anomalías neuroanatómicas, asociadas a alteraciones en el aprendizaje variables. No obstante, hubo diversos pacientes con alteraciones en el aprendizaje sin anomalías estructurales, mostrando que, aunque hubiera craneosinostosis coronal no sindrómica, podía haber anomalías estructurales cerebrales y alteraciones en el aprendizaje variables, o, no haber ningún hallazgo estructural y tener alteraciones en el

aprendizaje moderadas, mostrando poca o nula evidencia de una relación causal entre las anomalías estructurales y alteraciones del aprendizaje.

Por otro lado, Care et al. (2022) y Twigg et al. (2015), nos muestran que puede haber variantes patogénicas genéticas asociadas con craneosinostosis no sindrómica en sujetos que no tienen antecedentes de craneosinostosis, pero que, sí tienen un fenotipo particular sin craneosinostosis. Care et al. (2022) realiza una investigación en una muestra de 5 niños con variantes patogénicas del *ERF* con craneosinostosis mostraron tener patrones de inatención, no obstante, lo innovador de esta investigación, es que se les aplicaron los mismos instrumentos neuropsicológicos a los padres que eran portadores de la variante patogénica *ERF*, pero sin craneosinostosis, los cuales mostraron rasgos de impulsividad.

Timberlake et al. (2022) realizan un estudio de casos y controles intentando explorar el papel de las variantes genéticas en el pronóstico de los pacientes con y sin cirugía. Se concluye el estudio con que, la evaluación genética resulta relevante para lograr dar un pronóstico de las funciones cognitivas y mejoría con y sin cirugía.

Discusión

La clasificación de craneosinostosis sindrómica frente a la no sindrómica se basa principalmente en que se le considera sindrómica cuando a) hay un hallazgo cromosómico o genético de una alteración que tiende a repercutir en diversos sistemas y órganos y b) suele estar acompañada de malformaciones congénitas y diversas condiciones patológicas como cardiopatías, alteraciones craneofaciales, displasias óseas, alteraciones en el neurodesarrollo, entre otras, y/o c) cuando el patrón clínico es reconocible de un patrón sindrómico (por lo que, aquellos patrones de síntomas que no encajen en un patrón antes reconocido o descrito, pueden ser clasificados como no sindrómicos). No obstante, acorde a lo hallado en la revisión de las investigaciones encontramos que una variante patogénica puede estar asociada o no a craneosinostosis de sutura única, a craneosinostosis de sutura múltiple, como a craneosinostosis no sindrómica como a la sindrómica, de tal forma que lo que puede determinar la expresión y severidad fenotípica (penetrancia) puede atribuirse a la epigenética, como también a otras variantes genéticas que pueden de alguna manera amortiguar el impacto de la variante patogénica. Por lo que, hay craneosinostosis que tienen malformaciones congénitas mínimas (que no afectan la funcionalidad o que no son letales) en diversos órganos o sistemas, pero que son clasificadas como no sindrómicas. Esto

puede ser debido a falta de minuciosidad a la exploración física, así como por un sesgo de severidad, en el cual, cuando hay una craneosinostosis asociada a diversas malformaciones que ponen en peligro la vida y afectan potencialmente a la función, se clasifica como sindrómica, frente a una craneosinostosis con malformaciones que no afectan a la función ni ponen en riesgo a la vida, a pesar de que los dos fenotipos pueden ser resultado de la misma variante patogénica.

Variantes genéticas detectadas y su relación con la cognición

Una de las variantes encontradas como afectadas en la revisión realizada fue SOX6, en la que 3 sujetos con la misma variante del SOX6, 2 tuvieron discapacidad intelectual leve, 1 únicamente cursaba con trastorno de ansiedad generalizada mientras los otros dos sujetos mostraban rasgos de autismo, inatención y labilidad emocional (Tolchin et al., 2020). La mutación en esta variante ha sido asociada a distintas alteraciones óseas y discapacidad intelectual, además con distonía y parkinsonismo que responde bien a la administración de levodopa sugiriendo una afectación en el sistema dopaminérgico (Schneider et al., 2022).

En las variantes de *FGFR3* en el estudio de Renier et al. (2000) se describieron sujetos con craneosinostosis de sutura única clasificados como no sindrómica, en los que presentaban de forma variable hipertelorismo, braquidactilia y otras anomalías en manos, y anomalías en pies, demostrando que, aunque la craneosinostosis sea de sutura única y/o no sindrómica, hay que buscar intencionalmente malformaciones congénitas asociadas. Cabe mencionar que se ha relacionado el gen *FGFR3* con maduración y engrosamiento caudolateral de la corteza occipitotemporal en modelos animales (Thomson et al., 2009).

En la investigación de Ijichi & Ijichi (2002) asocian una alteración en el *MECP2* con comportamientos autísticos y/o comportamientos hiperactivos en niños con trigonocefalia leve. El *MECP2* es un regulador epigenético esencial para el neurodesarrollo, habiéndose asociado al síndrome de Rett cuando se encuentra alterado y en el cromosoma X, pero, se asocia a rasgos autísticos, encefalopatía neonatal, y discapacidad intelectual cuando se encuentra duplicado (Gonzales & LaSalle, 2010). Este síndrome por duplicación del *MECP2* se estudió en un modelo experimental en ratas por Xu et al. (2022) en el que asociaron a través de resonancia magnética funcional una alteración en la corteza prefrontal dorsomedial y en la corteza retroesplenial con los fenotipos comportamentales de las ratas afectadas.

En el estudio de Kennedy-Williams et al., (2021) estudiaron una variante patogénica del *TCF12* asociada con craneosinostosis en una muestra de 35 pacientes cuyas edades comprendían entre los 8 meses a los 10 años, obteniendo como resultado que el CI de los pacientes se encontraba en rangos normales, sin embargo, 26.3% mostraron rasgos de hiperactividad/inatención, 31.6% tuvieron problemas de conducta y 26.3% tenían problemas con sus compañeros, mostrando una afectación en el dominio prosocial. El *TCF12* actúa junto con otro factor de transcripción llamado NeuroD1, con el fin de generar la migración neuronal durante el desarrollo cortical (Singh et al., 2022). Sin embargo, también se ha vinculado con la determinación y especificación de neuronas dopaminérgicas a nivel mesencefálico (Mesman & Smidt, 2017).

Hasta la fecha se continúan describiendo más síndromes asociados con craneosinostosis. Un ejemplo de tal es la población descrita por Glass et al. (2019) en la que caracteriza a una población con variantes patogénicas del gen *ERF* destacando que en promedio la prevalencia de mutaciones en el gen *ERF* se encuentran en alrededor del 2% de los pacientes con craneosinostosis sindrómica y en 0.7% pacientes con craneosinostosis no sindrómica. Dichas variantes genéticas se asociaron con malformación Chiari tipo 1, dimorfismos faciales, retraso en el lenguaje y dificultades de aprendizaje. Por lo que, a medida que más evaluamos genéticamente a las craneosinostosis, menos información nos concede la clasificación de sindrómica y no sindrómica, siendo reemplazada por una clasificación más puntual en la que podemos clasificar a la craneosinostosis acorde a sus variantes patogénicas. Esto resulta de relevancia en el campo de la psicología ya que hay diversas variantes genéticas que cursan con o sin craneosinostosis cuyo factor en común pueden ser las alteraciones cognitivas, pudiendo generar no solo un pronóstico más individualizado, sino, también ser un factor que considerar en el tipo de terapia y en la edad a la que se debe intervenir al sujeto con el fin de maximizar la eficiencia terapéutica. Se han asociado a variantes patogénicas de *ERF* a retraso de desarrollo en el lenguaje y habla, dificultades de aprendizaje y alteraciones conductuales (Kaspi et al., 2022).

En el estudio de Twigg et al. (2015) se evaluó el CI en sujetos con craneosinostosis no sindrómica coronal que tuvieron una variante con ganancia de función del *ZIC1*. El *ZIC1* pertenece a la familia de genes del *ZIC*, y tienen una función importante en el neurodesarrollo; habiéndose reportado funciones desde la gastrulación hasta la diferenciación neuronal (Aruga, 2004).

Por otro lado, el *SMAD6* codifica un inhibidor intracelular de la vía de señalización de la proteína morfogenética ósea cuyas alteraciones generan defectos en 3 principales niveles; a nivel cardiaco puede generar obstrucción del ventrículo izquierdo tetralogía de Fallot y trasposición de grandes vasos, a nivel vascular puede generar coartación y estenosis aórticas y a nivel óseo puede generar craneosinostosis (de suturas variables) y sinostosis radioulnar (Luyckx et al., 2022). En la investigación de Wu et al. (2020) se le realizaron un conjunto de evaluaciones neurocognitivas a pacientes con craneosinostosis y con variantes patogénicas del *SMAD6* demostrando que dichas variantes patogénicas no solo pudieran afectar el tejido conjuntivo como el sistema cardiovascular y el óseo, sino también, pudiendo tener alguna función en el neurodesarrollo, no obstante, permaneciendo desconocido el mecanismo causal, como lo sugiere el estudio de Calpena et al. (2020).

Se encontraron 33 variantes patogénicas de genes asociadas a craneosinostosis que no se habían encontrado durante la realización del marco teórico (Tabla 2) los cuales son: *MECP2, ZIC1, SMAD6, ILL11RA, EFNB1, SOX6, TCF12, LRP2, KMT5B, ETV6, MACF1, PIK3R1, PTCH1, HERC2, TSC1, COL11A1, PTPRC, SETX, SON, WAC, KMT2B, EP300, KIAA1549, PKD1, FBN1, DMXL2, KCNB1, ADCY5, MYT1L, DOCK2, SPTBN4, GRIN2A* y *MYRF* (Ijichi & Ijichi, 2022; Twigg et al., 2015; Wu et al., 2020; Armand et al., 2019; Tolchin et al., 2020; Kennedy-Williams et al., 2021; Timberlake et al., 2022)

Evaluación neuropsicológica

En todos los estudios analizados se aplicaron métodos de evaluación cognitiva, no obstante, en la mayoría no se reporta el instrumento utilizado (Renier et al., 2000; Ijichi & Ijichi, 2002; Twigg et al., 2015; Armand et al., 2019; Tolchin et al., 2020). En los que se reporta la evaluación del CI, se buscaba clasificar a los sujetos acorde a si había discapacidad intelectual (y su severidad) o no había, resaltando que 6 de los 10 estudios no especificaron el instrumento que se utilizó para evaluar el coeficiente intelectual, 5 de los estudios en los que no se especificó el instrumento evaluaron otras funciones cognitivas además del CI.

En tres artículos se evaluaron síntomas relacionados con el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). En el estudio de Care et al. (2022) en el que se realizaron evaluaciones neuropsicológicas a pacientes con variantes patogénicas del *ERF* en niños con craneosinostosis, al evaluar la presencia de las variantes patogénicas del gen en los padres, se evaluaron a 3 padres portadores de la variante, mostrando que 4 de los 5 niños

con craneosinostosis mostraron rasgos de inatención e impulsividad en las evaluaciones neuropsicológicas. Pero, 2 de los 3 padres portadores de la variante afectada sin craneosinostosis también mostraron rasgos de inatención e impulsividad. En el estudio de Armand et al. (2019) se revisaron 8 genes afectados con relación al CI. Entre esos genes revisados se encuentran *ZIC1*, *SMAD6*, *MSX2*, y *TCF12*, asociados a craneosinostosis y a discapacidad intelectual variable, pero, cada uno de los genes anteriores pueden tener afectación variable en distintas funciones cognitivas, por lo que, el abordaje de la craneosinostosis tiene que ser individualizado, y debe ser guiado mediante la evaluación de distintas funciones cognitivas y no únicamente el CI.

Una evaluación neuropsicológica provee información general y particular de un área o habilidad cognitiva (Harvey, 2012). Reportar los instrumentos de evaluación neuropsicológicos resulta primordial, debido a que cada instrumento tiene características distintivas como sensibilidad, especificidad y valor predictivo. Cada instrumento o batería neuropsicológica ha sido validada en una población de sujetos caracterizada por edad, estrato socioeconómico y educación, al igual que por condiciones patológicas. Es un error metodológico no mencionar la batería o instrumentos aplicados, pues se asume la validez del instrumento, pudiendo aplicar un instrumento no válido o no específico. A pesar de que los estudios analizados mencionan asociaciones entre las mutaciones encontradas y alteraciones cognitivas o del desarrollo, el no especificar la metodología de evaluación de las funciones cognitivas y los criterios para establecer un diagnóstico no permite establecer conclusiones claras acerca de si esta asociación existe o no. Es importante mencionar que no hay una metodología estandarizada para evaluar a niños con craneosinostosis.

Alcances y limitaciones

Esta revisión permite conocer la evidencia que existe acerca de las mutaciones genéticas en la craneosinostosis no sindrómica y su posible relación con el funcionamiento cognitivo. Existen pocos reportes en donde se aborden estas dos variables, por lo que tener un documento en donde se resuman los hallazgos hasta este momento, sirve para que los profesionales que estudian esta condición tengan conocimiento de estos resultados y puedan generar hipótesis y algunas pautas de tratamiento.

Debido a la naturaleza de la craneosinostosis no sindrómica, los hallazgos morfológicos sugieren una alta heterogeneidad genética, por lo que la realización de estudios de cohorte de una variante genética en específico representa un gran esfuerzo por parte de los

investigadores. Una de las limitaciones presente en cada investigación es el pequeño tamaño de muestra por lo que en algunos estudios como el de Armand et al. (2019) y Timberlake et al. (2022) seleccionaron una muestra de craneosinostosis con diversas variantes genéticas, aunque, esto complica tener un poder estadístico significativo para encontrar asociaciones, además de que en la mayoría no se especifica la metodología empleada para realizar la evaluación cognitiva.

Tabla 3*Resumen de artículos encontrados en la revisión bibliográfica*

Autor (es)	Año	Tipo de estudio	Objetivos	Genes relacionados	Características de la muestra	Evaluación cognitiva	Conclusiones
Renier et al.	2000	De cohorte	Examinar el fenotipo de los pacientes en los que estaba presente una mutación en el <i>FGFR3</i> , determinar la prevalencia de la afección y evaluar el resultado funcional y morfológico de los pacientes tratados quirúrgicamente.	<i>FGFR3</i>	103 niños con craneosinostosis no sindrómica de sutura única (coronal), de los cuales 37 tenían la mutación en <i>FGFR3</i> .	Se midió el CI sin especificar el instrumento.	Se realizó una prueba t de Student mostrando una diferencia estadísticamente significativa del CI entre el grupo con el gen alterado frente al grupo sin el gen alterado. Las medias de los grupos estuvieron dentro del rango normal.
Ijichi & Ijichi	2002	Revisión	Explorar la relación entre las variantes del gen <i>MECP2</i> con trastornos comportamentales en formas leves de trigonocefalia.	<i>MECP2</i>	-	Se mencionan comportamientos <i>autísticos</i> y de TDAH sin especificar el instrumento.	Mutaciones en <i>MECP2</i> pudiera ocasionar conductas hiperactivas o relacionadas con autismo asociadas a una forma leve de trigonocefalia.
Twigg et al.	2015	Descriptivo	Describir un grupo de individuos de 5 familias con mutaciones heterocigotas localizadas al final del exón de <i>ZIC1</i> los cuales tienen un fenotipo	<i>ZIC1</i>	4 individuos con mutaciones diferentes, y una familia con 6 sujetos afectados distribuidos en tres generaciones.	Se midió el CI sin especificar el instrumento.	Se reporta discapacidad intelectual variable, pero también se describen diversas anomalías observadas por resonancia magnética.

			caracterizado por craneosinostosis que involucran la sutura coronal y discapacidad intelectual variable.				Las anomalías neuroanatómicas son frecuentes en los sujetos de estudio, pero no pueden explicar por sí mismas la discapacidad intelectual.
Glass et al.	2019	Descriptivo	Reportar el caso de 16 pacientes con mutaciones heterocigotas del gen <i>ERF</i> que confirman que estos contribuyen significativamente a la generación de craneosinostosis.	<i>ERF</i>	36 pacientes con mutaciones del <i>ERF</i> , de los cuales 7 exhibieron pansinostosis, 11 sinostosis de sutura múltiple, y 5 sinostosis de sutura única.	Se evaluó la función motora fina, aprendizaje, concentración e hiperactividad, lenguaje (CELF-5) y habla, sin especificar los instrumentos utilizados.	La craneosinostosis relacionada a <i>ERF</i> es un nuevo trastorno caracterizado por sinostosis múltiple, sagital o bilambdoidea, retraso en el lenguaje, anormalidades del comportamiento como espectro de TDAH y problemas de aprendizaje.
Armand et al.	2019	Revisión	Revisar las principales etiologías moleculares reportadas en los últimos 15 años de craneosinostosis y proponer un acercamiento multidisciplinario, así como un diagrama de flujo de evaluación para estos pacientes.	<i>MSX2</i> , <i>TCF12</i> , <i>SMAD6</i> , <i>ZIC1</i> , <i>ILL11RA</i> , <i>ALX4</i> , <i>EFNB1</i> , <i>EFNA4</i>		Se mencionan los hallazgos en la evaluación cognitiva pero no se especifica instrumento.	Se reportan variantes con penetrancia incompleta (<i>ALX4</i> , <i>EFNB1</i>) que, a pesar de tener la variante patogénica, en algunos sujetos no generó craneosinostosis ni discapacidad intelectual; no obstante, hace falta evaluar las demás funciones cognitivas

para los portadores con dichas variantes.

Tolchin et al.	2020	Descriptivo	Reportar la presencia de craneosinostosis, malformaciones esqueléticas, discapacidad intelectual en pacientes con variantes de SOX6	SOX6	19 sujetos que compartían retrasos cognitivos y/o discapacidad intelectual y eran portadores de diversos tipos de variantes del SOX6.	Se reportó diversos pacientes con TDAH, TEA, labilidad emocional, falta de sentido del peligro, coeficiente intelectual; no obstante, no se mencionan los instrumentos usados	Los pacientes con variantes del SOX6 que presentaron craneosinostosis (n=3) presentaron TDAH, impulsividad, labilidad emocional, problemas de sueño, agresividad y ansiedad comportamientos anormales como TDAH, TEA, labilidad emocional, entre otros.
Wu et al.	2020	De cohorte	Describir el perfil de neurodesarrollo de pacientes con craneosinostosis no sindrómica influenciada por SMAD6 comparados con pacientes con craneosinostosis no sindrómica sin mutaciones de SMAD6.	SMAD6	28 pacientes de 6 años o más, 10 con variantes patogénicas de SMAD6 y 18 controles con craneosinostosis sin la variante patogénica de SMAD6.	Se evaluó la lectura de palabras, comprensión lectora, deletrear, operaciones numéricas (WF), percepción visual, coordinación motora (BEERY VMI), CI (WASI), funcionamiento ejecutivo (BRIEF) y conducta y personalidad (BASC).	Los pacientes con craneosinostosis no sindrómica con mutaciones en SMAD6 tuvieron un peor desempeño significativo en operaciones numéricas, CI, integración visuomotora y coordinación motora. Tuvieron un peor rendimiento en

Farooq et al.	2020	Retrospectivo de series de casos	Describir si gemelos nacidos con craneosinostosis eran similares en cuanto a la cirugía, edad de la cirugía, resultados en el habla y lenguaje y los hitos del desarrollo y qué factores ambientales estaban presentes para cada par de gemelos	<i>ERF</i>	4 pares de gemelos: 3 pares monocigóticos y otro dicigóticos.	Se evaluaron lenguaje, habilidades motoras y sociales sin especificar instrumentos.	inhibición, control ejecutivo, organización, monitoreo, regulación conductual, hiperactividad, agresión depresión, habilidades sociales y comunicación. El par de gemelos dicigóticos con mutación <i>ERF</i> mostró un retraso leve en el habla y lenguaje. Hay influencia ambiental o epigenética en cómo se expresan las variantes patogénicas.
Kennedy-Williams et al.	2021	Descriptivo	Proveer un estudio detallado de las consecuencias en el neurodesarrollo, en la función cognitiva y en la esfera psicosocial, de los pacientes con la variante patogénica de <i>TCF12</i> asociada a craneosinostosis no sindrómica.	<i>TCF12</i>	35 pacientes de 18 meses a 10 años con la variante patogénica de <i>TCF12</i> identificada. 16 con craneosinostosis bicoronal, 5 unicoronal, 5 multisutural	Neurodesarrollo (ASQ-3), coeficiente intelectual (WISC-IV), aspectos psicosociales (SDQ-P), habilidad social y comunicativa (SCQ-L), autoconcepto (BCSI)	Los pacientes que tienen las variantes patogénicas de <i>TCF12</i> suelen tener funciones neurocognitivas mínimamente alteradas, sin embargo, se observan dificultades en la comunicación social.

Care et al.	2022	Descriptivo	Indagar las características fenotípicas de las variantes del gen <i>ERF</i> desde una perspectiva conductual mediante la exploración de las habilidades cognitivas del individuo, el progreso del desarrollo, las habilidades del habla y el lenguaje.	<i>ERF</i>	5 niños con craneosinostosis relacionada con variantes del <i>ERF</i> , y se evaluaron a 3 de sus padres portadores del gen afectado.	Se evaluó inteligencia (WISC-IV), memoria verbal (CMS), función ejecutiva (D-KEFS), concentración/atención (CPT-II), motricidad fina (WRAVMA), lenguaje receptivo (CELF-4), lenguaje expresivo (CELF-4)	4/5 niños mostraron características de inatención al igual que 2/3 de los padres portadores de las mutaciones y 3/5 niños mostraron rasgos de impulsividad, al igual que 3/3 padres portadores. Por lo que, se sospecha que los portadores de la variante genética sin craneosinostosis pueden tener alteraciones cognitivas o conductuales.
Timberlake et al.	2022	Casos y controles	Realizar un análisis estadístico buscando explorar la influencia de ciertas variantes genéticas en el desarrollo cognitivo de niños con craneosinostosis atendidos con manejo quirúrgico.	<i>LRP2</i> , <i>KMT5B</i> , <i>ETV6</i> , <i>MACF1</i> , <i>PIK3R1</i> , <i>PTCH1</i> , <i>HERC2</i> , <i>TSC1</i> , <i>COL11A1</i> , <i>PTPRC</i> , <i>SETX</i> , <i>SON</i> , <i>WAC</i> , <i>KMT2B</i> , <i>EP300</i> , <i>KIAA1549</i> , <i>PKD1</i> , <i>FBN1</i> , <i>DMXL2</i> ,	256 pacientes con craneosinostosis no sindrómica esporádica.	Los padres reportaron información acerca si el participante presentó diagnóstico de retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual, retraso en el lenguaje o habla.	63% de los participantes con mutaciones de alto riesgo presentaron retraso del desarrollo cognitivo en comparación con 31% sin mutación. Los resultados sugieren que el desarrollo cognitivo depende de las variantes genéticas responsables de la craneosinostosis no sindrómica, por lo que una evaluación genómica puede

Junn et al.	2023	Cohorte	Evaluar los efectos neurocognitivos de mutaciones genéticas asociadas a craneosinostosis no sindrómica.	<i>KCNB1</i> , <i>ADCY5</i> , <i>MYT1L</i> , <i>DOCK2</i> , <i>SPTBN4</i> , <i>GRIN2A</i> , <i>MYRF</i> . High pLI	56 pacientes con craneosinostosis sagital mayores de 6 años.	Reconocimiento de palabras, matemáticas, comprensión lectora y escritura ortográfica (KTEA-3), desempeño verbal y la escala completa de coeficiente intelectual (WASI-II), e integración visual motora, percepción visual y coordinación motora (BEERY VMI).	beneficiar a seleccionar a los pacientes candidatos para manejo quirúrgico. Pacientes con mutaciones en genes de alto riesgo presentaron peor desempeño en CI, integración visuomotora, ortografía y matemáticas
-------------	------	---------	---	---	--	--	---

ASQ-3: Ages and Stages Questionnaire 3rd edition. BASC: Behavior Assessment System for Children 2nd edition. BCSI: Beck Self Concept Inventory. BEERY VMI: Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration, 6th edition. BRIEF: Behavior Rating Inventory of Executive Function. CELF-4: Clinical Evaluations of Language Fundamentals 4th edition. CELF-5: Clinical Evaluations of Language Fundamentals 5th edition. CI: Coeficiente Intelectual. CMS: Children Memory Scale. CPT-II: Conners' Continuous Performance Test II. D-KEFS: Delis-Kaplan Executive Function System. FSIQ: Full-Scale Intelligence Quotient. KTEA-3: Kaufman Test of Educational Achievement-3. SCQ-L: Social Communication Questionnaire - Lifetime. SDQ-P: Strengths and Difficulties Questionnaire - Parent. WASI: Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence. WASI-II: Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence 2nd edition. WISC-IV: Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition. WF: Wechsler Fundamentals Academic Skills. WRAVMA: Wide Range Assessment of Visual Motor Abilities

Conclusiones

Se realizó una revisión sistemática buscando las variantes genéticas asociadas a craneosinostosis no sindrómica y su relación con las funciones cognitivas en las bases de datos de *Sciencedirect* y *Pubmed*, en las que se obtuvieron 12 artículos que cumplieron con los criterios antes señalados. Mediante las investigaciones revisadas logramos observar que a) las variantes genéticas que pueden generar craneosinostosis no sindrómica, también pueden generar alteraciones en el neurodesarrollo, estructurales, cognitivas y conductuales con o sin craneosinostosis, b) las variantes asociadas a craneosinostosis también han sido asociadas con discapacidad intelectual, impulsividad, comportamientos autistas, TDAH, teniendo mayor tendencia de unas variantes de generar afectaciones específicas que otras, por lo que c) resulta imprescindible la evaluación genética con el fin de estimar un pronóstico y diagnóstico, mediante los cuales se puede proponer un esquema de tratamiento dirigido a las funciones con mayor tendencia afectadas acorde a las variantes patogénicas que tiene cada paciente, y de esta forma intentar mejorar su pronóstico y funcionalidad futura. No hay una metodología estandarizada en los estudios revisados, sin embargo, hay evidencia que sugiere que las variantes patogénicas pueden o no expresarse con craneosinostosis, pero se expresarán mediante alteraciones en las funciones cognitivas. Por lo que una detección y evaluación neuropsicológica temprana puede favorecer el pronóstico de los niños con craneosinostosis. Es necesario realizar más investigaciones homogenizando las variantes patogénicas como también evaluar más funciones cognitivas (no solo el coeficiente intelectual).

Referencias

- Aldridge, K., Collett, B. R., Wallace, E. R., Birgfeld, C., Austin, J. R., Yeh, R., Feil, M., Kapp-Simon, K. A., Aylward, E. H., Cunningham, M. L., & Speltz, M. L. (2017). Structural brain differences in school-age children with and without single-suture craniosynostosis. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 19(4), 479–489. <https://doi.org/10.3171/2016.9.PEDS16107>
- Armand, T., Schaefer, E., Di Rocco, F., Edery, P., Collet, C., & Rossi, M. (2019). Genetic bases of craniosynostoses: An update. *Neurochirurgie*, 65(5), 196–201. <https://doi.org/10.1016/J.NEUCHI.2019.10.003>
- Aruga, J. (2004). The role of Zic genes in neural development. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 26(2), 205–221. <https://doi.org/10.1016/J.MCN.2004.01.004>
- Bearden, C. E., & Glahn, D. C. (2017). Cognitive Genomics: Searching for the Genetic Roots of Neuropsychological Functioning. *Neuropsychology*, 31(8), 1003. <https://doi.org/10.1037/NEU0000412>
- Calpena, E., Cuellar, A., Bala, K., Swagemakers, S. M. A., Koelling, N., McGowan, S. J., Phipps, J. M., Balasubramanian, M., Cunningham, M. L., Douzgou, S., Lattanzi, W., Morton, J. E. V., Shears, D., Weber, A., Wilson, L. C., Lord, H., Lester, T., Johnson, D., Wall, S. A., ... Wilkie, A. O. M. (2020). SMAD6 variants in craniosynostosis: genotype and phenotype evaluation. *Genetics in Medicine*, 22(9), 1498–1506. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-0817-2>
- Care, H., Luscombe, C., Wall, S. A., Dalton, L., Johnson, D., & Wilkie, A. O. M. (2022). Cognitive, Behavioural, Speech, Language and Developmental Outcomes Associated with Pathogenic Variants in the ERF Gene. *Journal of Craniofacial Surgery*, 33(6), 1847–1852. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000008659>
- Chiang, S. N., Fotouhi, A. R., Doering, M. M., Skolnick, G. B., Naidoo, S. D., Strahle, J. M., McEvoy, S. D., & Patel, K. B. (2022). Cognitive Development in Lambdoid Craniosynostosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Cleft palate-craniofacial journal: official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*, 10556656221129978. Advance online publication. <https://doi.org/10.1177/10556656221129978>
- Chico Ponce de León, Fernando. (2011). Craneoostenosis. I. Bases biológicas y análisis de las craneoostenosis no sindromáticas. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 68(5), 333-348. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462011000500002&lng=es&tlng=es
- Farooq, S., Morton, J., Lloyd, M., & Krishna, S. T. (2020). The Influence of Epigenetic Factors in Four Pairs of Twins with Non-Syndromic Craniosynostosis. *Journal of Craniofacial Surgery*, 31(1), 283–285. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000006064>

- Fearon, J. A. (2014). Evidence-Based Medicine: Craniosynostosis. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 133(5), 1261–1275.
<https://doi.org/10.1097/PRS.000000000000093>
- Fotouhi, A. R., Chiang, S. N., Peterson, A. M., Doering, M. M., Skolnick, G. B., Naidoo, S. D., Strahle, J. M., McEvoy, S. D., & Patel, K. B. (2022). Neurodevelopment in unilateral coronal craniosynostosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurosurgery. Pediatrics*, 31(1), 16–23. <https://doi.org/10.3171/2022.9.PEDS22283>
- Glass, G. E., O'Hara, J., Canham, N., Cilliers, D., Dunaway, D., Fenwick, A. L., Jeelani, N. O., Johnson, D., Lester, T., Lord, H., Morton, J. E. V., Nishikawa, H., Noons, P., Schwiebert, K., Shipster, C., Taylor-Beadling, A., Twigg, S. R. F., Vasudevan, P., Wall, S. A., ... Wilson, L. C. (2019). ERF-related craniosynostosis: The phenotypic and developmental profile of a new craniosynostosis syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 179(4), 615–627. <https://doi.org/10.1002/AJMG.A.61073>
- Gonzales, M.L., LaSalle, J.M. (2010). The Role of MeCP2 in Brain Development and Neurodevelopmental Disorders. *Curr Psychiatry Rep* 12, 127–134.
<https://doi.org/10.1007/s11920-010-0097-7>
- Harvey, P. D. (2012). Clinical applications of neuropsychological assessment. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 14(1), 91.
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2012.14.1/PHARVEY>
- Heuzé, Y., Holmes, G., Peter, I., Richtsmeier, J. T., & Jabs, E. W. (2014). Closing the Gap: Genetic and Genomic Continuum from Syndromic to Nonsyndromic Craniosynostoses. *Current genetic medicine reports*, 2(3), 135–145.
<https://doi.org/10.1007/s40142-014-0042-x>
- Ijichi, S., & Ijichi, N. (2002). Minor form of trigonocephaly is an autistic skull shape? A suggestion based on homeobox gene variants and MECP2 mutations. *Medical Hypotheses*, 58(4), 337–339. <https://doi.org/10.1054/mehy.2001.1528>
- Junn, A. C., Dinis, J., Long, A., Timberlake, A. T., Persing, J. A., Alperovich, M., Authors, C., & Wyss, H. (2023). Plastic and Reconstructive Surgery Advance Online Article Quantifying the Impact of Genetics on Neurocognition in Non-Syndromic Sagittal.
<https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000010400>
- Kapp-Simon, K. A., Speltz, M. L., Cunningham, M. L., Patel, P. K., & Tomita, T. (2007). Neurodevelopment of children with single suture craniosynostosis: A review. *En Child's Nervous System (Vol. 23, Issue 3, pp. 269–281)*.
<https://doi.org/10.1007/s00381-006-0251-z>
- Kajdic, N., Spazzapan, P., & Velnar, T. (2018). Craniosynostosis—Recognition, clinical characteristics, and treatment. *Biomolecules and Biomedicine*, 18(2), Article 2.
<https://doi.org/10.17305/bjbms.2017.2083>
- Kaspi, A., Hildebrand, M. S., Jackson, V. E., Braden, R., van Reyk, O., Howell, T., Debono, S., Lauretta, M., Morison, L., Coleman, M. J., Webster, R., Coman, D., Goel, H., Wallis, M., Dabscheck, G., Downie, L., Baker, E. K., Parry-Fielder, B., Ballard, K.,

- ... Morgan, A. T. (2022). Genetic aetiologies for childhood speech disorder: novel pathways co-expressed during brain development. *Molecular Psychiatry* 2022, 1–17. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01764-8>
- Kennedy-Williams, P., Care, H., Dalton, L., Horton, J., Kearney, A., Rooney, N., Hotton, M., Pinckston, M., Huggons, E., Culshaw, L., Kilcoyne, S., Johnson, D., Wilkie, A. O. M., & Wall, S. (2021). Neurodevelopmental, Cognitive, and Psychosocial Outcomes for Individuals With Pathogenic Variants in the TCF12 Gene and Associated Craniosynostosis. *The Journal of craniofacial surgery*, 32, 1263–1268. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000007535>
- Knight, S. J., Anderson, V. A., Spencer-Smith, M. M., & Da Costa, A. C. (2014). Neurodevelopmental outcomes in infants and children with single-suture craniosynostosis: a systematic review. *Developmental neuropsychology*, 39(3), 159–186. <https://doi.org/10.1080/87565641.2014.886690>
- Lattanzi, W., Bukvic, N., Barba, M., Tamburrini, G., Bernardini, C., Michetti, F., & di Rocco, C. (2012). Genetic basis of single-suture synostoses: Genes, chromosomes and clinical implications. *Child's Nervous System*, 28(9), 1301–1310. <https://doi.org/10.1007/S00381-012-1781-1/TABLES/2>
- Lajeunie, E., Barcik, U., Thorne, J. A., El Ghouzzi, V., Bourgeois, M., & Renier, D. (2001). Craniosynostosis and fetal exposure to sodium valproate. *Journal of neurosurgery*, 95(5), 778–782. <https://doi.org/10.3171/jns.2001.95.5.0778>
- Luyckx, I., Verstraeten, A., Goumans, M. J., & Loeys, B. (2022). SMAD6-deficiency in human genetic disorders. *npj Genomic Medicine* 2022 7:1, 7(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41525-022-00338-5>
- Mesman, S., & Smidt, M. P. (2017). Tcf12 Is Involved in Early Cell-Fate Determination and Subset Specification of Midbrain Dopamine Neurons. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 10. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnmol.2017.00353>
- Moreno-Villagómez, J., Yáñez-Téllez, G., Prieto-Corona, B., Rodríguez-Agudelo, Y., & García-Méndez, A. (2017). Frequency of single suture craniosynostosis in General Hospital Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional la Raza from 2010 to 2016. *Archivos De Neurociencias*, 22(1), 18–22. <https://doi.org/10.31157/an.v22i1.142>
- Morris, L. M. (2016). Nonsyndromic Craniosynostosis and Deformational Head Shape Disorders. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 24(4), 517–530. <https://doi.org/10.1016/J.FSC.2016.06.007>
- Ocampo-Navia, M. I., Alvarez-García, D., Gempeler, A., & Velásquez, F. (2022). Craneosinostosis: revisión de la literatura. *Acta Pediatr Mex* 43(3). <https://dx.doi.org/10.18233/APM43No3pp179-1922425>
- Osborn, A. J., Roberts, R. M., Dorstyn, D. S., Grave, B. G., & David, D. J. (2021). Sagittal Synostosis and Its Association With Cognitive, Behavioral, and Psychological

Functioning: A Meta-analysis. JAMA network open, 4(9), e2121937.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.21937>

Oussaada, S. M., van Galen, K. A., Cooman, M. I., Kleinendorst, L., Hazebroek, E. J., van Haelst, M. M., ter Horst, K. W., & Serlie, M. J. (2019). The pathogenesis of obesity. *Metabolism - Clinical and Experimental*, 92, 26–36.

<https://doi.org/10.1016/J.METABOL.2018.12.012>

Renier, D., Ghouzzi, V. El, Bonaventure, J., Merrer, M. Le, & Lajeunie, E. (2000). Fibroblast growth factor receptor 3 mutation in nonsyndromic coronal synostosis: clinical spectrum, prevalence, and surgical outcome. *Journal of Neurosurgery*, 92(4), 631–636. <https://doi.org/10.3171/JNS.2000.92.4.0631>

Rowensztein, H., Berlin, V., & Scigni, A. (2010). Factores de riesgo asociados a craneosinostosis no sindromática. *Boletín Medico del Hospital Infantil de México*, 67(1), 37-43. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462010000100005&lng=es&tlng=es.

Sathyapriya, B., & Sumathy, G. (2020). A Review on Craniofacial Anomalies. En *European Journal of Molecular & Clinical Medicine* (Vol. 07).

Schneider, S. A., Mueller, C., Biskup, S., Fietzek, U. M., & Schroeder, A. S. (2022). Neurodevelopmental disorder with dystonia due to SOX6 mutations. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 10(12), e2051. <https://doi.org/10.1002/MGG3.2051>

Singh, A., Mahesh, A., Noack, F., Cardoso de Toledo, B., Calegari, F., & Tiwari, V. K. (2022). Tcf12 and NeuroD1 cooperatively drive neuronal migration during cortical development. *Development (Cambridge, England)*, 149(3), dev200250. <https://doi.org/10.1242/dev.200250>

Small, B. J., Rosnick, C. B., Fratiglioni, L., & Bäckman, L. (2004). Apolipoprotein E and cognitive performance: A meta-analysis. *Psychology and Aging*, 19(4), 592–600. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.19.4.592>

Speltz, M. L., Kapp-Simon, K. A., Cunningham, M., Marsh, J., & Dawson, G. (2004). Single-Suture Craniosynostosis: A Review of Neurobehavioral Research and Theory. En *Journal of Pediatric Psychology*. <https://academic.oup.com/jpepsy/article/29/8/651/966842>

Thomson, R. E., Kind, P. C., Graham, N. A., Etherson, M. L., Kennedy, J., Fernandes, A. C., Marques, C. S., Hevner, R. F., & Iwata, T. (2009). Fgf receptor 3 activation promotes selective growth and expansion of occipitotemporal cortex. *Neural Development*, 4(1), 4. <https://doi.org/10.1186/1749-8104-4-4>

Timberlake, A. T., Junn, A., Flores, R., Staffenberg, D. A., Lifton, R. P., & Persing, J. A. (2022). Genetic Influence on Neurodevelopment in Nonsyndromic Craniosynostosis. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 149(5), 1157–1165. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000008976>

Tolchin, D., Yeager, J. P., Prasad, P., Dorrani, N., Russi, A. S., Martinez-Agosto, J. A., Haseeb, A., Angelozzi, M., Santen, G. W. E., Ruivenkamp, C., Mercimek-Andrews, S., Depienne, C., Kuechler, A., Mikat, B., Ludecke, H. J., Bilan, F., Le Guyader, G., Gilbert-Dussardier, B., Keren, B., ... Le Caignec, C. (2020). De Novo SOX6 Variants Cause a Neurodevelopmental Syndrome Associated with ADHD, Craniosynostosis, and Osteochondromas. *American Journal of Human Genetics*, 106(6), 830–845.

<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.04.015>

Twigg, S. R. F., Forecki, J., Goos, J. A. C., Richardson, I. C. A., Hoozeboom, A. J. M., Van Den Ouweland, A. M. W., Swagemakers, S. M. A., Lequin, M. H., Van antwerp, D., McGowan, S. J., Westbury, I., Miller, K. A., Wall, S. A., Van Der Spek, P. J., Mathijssen, I. M. J., Pauws, E., Merzdorf, C. S., & Wilkie, A. O. M. (2015). Gain-of-Function Mutations in ZIC1 Are Associated with Coronal Craniosynostosis and Learning Disability. *American Journal of Human Genetics*, 97(3), 378–388.

<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.07.007>

Wu, R. T., Timberlake, A. T., Abraham, P. F., Gabrick, K. S., Lu, X., Peck, C. J., Sawh-Martinez, R. F., Steinbacher, D. M., Alperovich, M. A., & Persing, J. A. (2020). SMAD6 Genotype Predicts Neurodevelopment in Nonsyndromic Craniosynostosis. *Plastic and reconstructive surgery*, 145(1), 117e–125e.

<https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000006319>

Xu, M., Qi, S., Calhoun, V., Dai, J., Yu, B., Zhang, K., Pei, M., Li, C., Wei, Y., Jiang, R., Zhi, D., Huang, Z., Qiu, Z., Liang, Z., & Sui, J. (2022). Aberrant brain functional and structural developments in MECP2 duplication rats. *Neurobiology of Disease*, 173, 105838.

<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105838>

Yilmaz, E., Mihci, E., Nur, B., Alper, Ö. M., & Taçoş, Ş. (2019). Recent Advances in Craniosynostosis. *En Pediatric Neurology* (Vol. 99, pp. 7–15). Elsevier Inc.

<https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.01.018>