

Fenotipos conductuales

J. Artigas-Pallarés

BEHAVIOUR PHENOTYPES

Summary. Introduction. *In the same way as the genetic basis of disease and developmental disorders with behavioural and intellectual features are being discovered, the opportunity of studying how genes may affect conduct is also developing in both dysfunctional and normal situations.* Development. *The most useful models for studying this problem are the genetic disorders in which the genetic defect has been discovered or is being traced. In parallel with advances in genetics, the behaviour patterns found in each disorder are also being defined and are known as behaviour phenotypes.* Conclusions. *In this article we aim to illustrate information currently available in the field of behaviour phenotypes. The behaviour and intellectual characteristics of the following syndromes are therefore described: fragile X, premutation of the fragile X syndrome, velocardiofacial, Prader-Willi, Rett, Angelman and Williams.* [REV NEUROL 2002; 34 (Supl 1): S38-48]

Key words. Angelman syndrome. Behaviour phenotypes. Fragile X syndrome. Prader-Willi syndrome. Premutation of the fragile X syndrome. Rett syndrome. Velocardiofacial syndrome. Williams syndrome.

CONCEPTO DE FENOTIPO CONDUCTUAL

Sigmund Freud publicó en 1895 un libro titulado *A project for scientific psychology*. En dicha obra, afirmaba: 'Los mecanismos cognitivos de los fenómenos mentales, normales y anormales pueden explicarse mediante el riguroso estudio de los sistemas cerebrales'. Sin embargo, en los tiempos de Freud estaba por desarrollar la genética molecular, la neuroimagen funcional y el estudio de la bioquímica cerebral. Quizás si Freud hubiera tenido a su alcance estos medios no se hubiera aventurado a adentrarse en los intrincados y oscuros campos del psicoanálisis, como vía de abordaje unitario de la psicopatología, y su pensamiento quizás se hubiera aproximado a los conceptos actuales sobre los fenotipos conductuales, puesto que éstos representan la conducta entendida a partir de la biología.

Se define el fenotipo conductual como la conducta en sentido amplio (aspectos cognitivos e interacción social) asociada a un síndrome específico con etiología genética, en el cual no existe duda de que el fenotipo es resultado de la lesión subyacente. Un concepto mucho más amplio es el de Harris, quien propone considerar fenotipo conductual todo trastorno de conducta que no sea aprendido [1]. Una definición que sintetiza distintas aproximaciones al tema es la propuesta por Flint y Yule en 1994, según la cual el fenotipo conductual es un patrón característico de alteraciones motoras, cognitivas, lingüísticas y sociales que, de forma consistente, se asocia a un trastorno biológico.

En algunos casos, el fenotipo conductual constituye un trastorno psiquiátrico; en otros, puede comportar un conjunto de conductas que no se consideran trastornos [2]. Aunque en la mayoría de los casos el fenotipo conductual no es específico para ninguna entidad, forma parte del perfil sintomático para un determinado síndrome. El concepto de fenotipo conductual es relativamente moderno y se ha desarrollado ampliamente a partir de los hallazgos en el campo de la genética molecular. No cabe duda de que, a partir de la vía de investigación centrada en entender las relaciones entre genes y conducta, se descifrarán muchos enig-

mas todavía ocultos sobre las claves del comportamiento de la especie humana. En la medida que van identificándose los genes implicados en determinadas enfermedades y se descifra cómo actúan, se desvelan modelos de estudio para introducirse en el conocimiento de las relaciones entre las funciones de los genes y la conducta. Esta vía (síndrome-gen-conducta) también puede estudiarse en sentido inverso para aproximarse a la comprensión de las bases genéticas de trastornos de amplio espectro, como son, entre otros, el autismo, la dislexia y el trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDAH).

La sospecha de que existían unos patrones de conducta genéticamente determinados la planteó por primera vez Money en 1963 al describir déficit visuoespaciales en el síndrome de Turner [3], cuya constatación todavía resulta totalmente vigente. En 1971, Belmont describió las características conductuales del síndrome de Down como específicas para dicho síndrome. Nyhan describió la conducta de automutilación como propia del síndrome de Lesh Nyhan en 1976 [4]. Este autor fue el primero que utilizó el término 'fenotipo conductual' [5]. Quizás ésta es la única conducta 'genética' que ha mantenido su reconocimiento desde sus descripciones iniciales hasta la actualidad. Sin embargo, durante los años 70 y 80 se desprestigió la psiquiatría biológica, lo que llevó a minimizar o ignorar estos hallazgos. A partir de los años 90 se recuperó el concepto de fenotipo conductual concomitantemente con el desarrollo de nuevas técnicas de investigación y la incorporación de neurólogos, pediatras, genetistas, psicólogos y padres al estudio de las enfermedades genéticas.

En esta revisión se describen algunos de los mecanismos mediante los cuales los genes determinan la conducta. A continuación se revisan algunos síndromes de base genética en los cuales se identifica un fenotipo conductual específico.

CONCEPTOS BÁSICOS DE LAS RELACIONES GENOTIPO-FENOTIPO

Para poder llegar a determinar una conducta, el gen tiene un impacto estructural o bioquímico sobre el sistema nervioso central (SNC). Los cambios modulados por los genes repercuten en los mecanismos básicos de funcionamiento cognitivo, los cuales a su vez modelan la conducta.

Todos los genes se ubican en las cadenas de ADN. Mediante un proceso llamado transcripción, el gen genera un ARN mensa-

Recibido: 30.01.02. Aceptado: 22.02.02.

Unidad de Neuropediatría. Hospital de Sabadell. Consorci Hospitalari Parc Taulí. Sabadell, Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. Josep Artigas. Apartat 379. E-08200 Sabadell (Barcelona). Fax: +34 937 276 154. E-mail: jartigas@cspt.es

© 2002, REVISTA DE NEUROLOGÍA

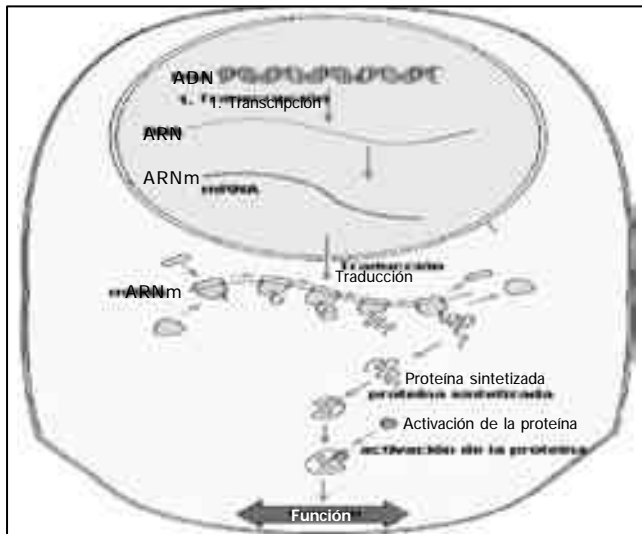


Figura 1. Mecanismo básico del funcionamiento genético a nivel celular.

jero (ARNm) que representa la forma en que la información genética puede interpretarse. El ARNm atraviesa la membrana nuclear y a partir de un nuevo proceso—que se denomina traducción y se desarrolla en los ribosomas— se sintetiza una proteína. Esta proteína condiciona en el SNC determinados aspectos funcionales (Fig. 1).

Algunas de las funciones cognitivas que pueden modular los genes son: razonamiento verbal, razonamiento global, capacidades visoespaciales, atención, memoria visual, memoria auditiva y aptitudes sociales. La repercusión del gen en cada uno de estos aspectos determinará la conducta.

El estudio de los fenotipos conductuales es difícil, no ya desde la enorme complejidad de los mecanismos genéticos y la interacción entre los genes, sino también desde la forma de observar y valorar la conducta. En primer lugar, no todos los individuos con un determinado síndrome tienen la misma conducta. Por ejemplo, en el síndrome del cromosoma X frágil—uno de los síndromes donde más parece definirse el fenotipo conductual— existen pacientes no autistas, con un alto grado de sociabilidad, junto a autistas graves, desconectados totalmente del entorno social. Lo mismo se puede afirmar en referencia al nivel intelectual, que puede oscilar desde una inteligencia dentro de límites normales a un retardo profundo. Otra dificultad es que no se dispone de instrumentos para medir determinadas conductas, a pesar de que se las puede identificar a partir de la simple observación. Tal sería el caso de ciertas disfunciones del lenguaje, como son los aspectos pragmáticos del mismo. En el síndrome de Williams se conoce muy bien, de forma cualitativa, cómo es el lenguaje de estos niños; sin embargo, no existen instrumentos que permitan disponer de una valoración psicométrica. Un tercer obstáculo es que algunos síndromes tienen unas bases genéticas muy complejas, como ocurre en el síndrome de Rett, para el cual sólo muy recientemente se ha identificado el gen implicado, pero todavía se desconocen muchos aspectos relativos a las funciones del gen y su interacción con otros mecanismos genéticos.

La descripción y la interpretación de los fenotipos conductuales no debe reducirse únicamente a la descripción estática de los síntomas, sino que la evolución de los mismos a lo largo del tiempo también está regulada por los genes. Un ejemplo a este respecto, fácil de comprender, es la evolución del cociente intelectual (CI).

En condiciones normales, el CI tiende a mantenerse estable a lo largo de la vida. Sin embargo, esta regla puede alterarse en función del síndrome genético. En el síndrome de Prader-Willi y en la neurofibromatosis tipo I (NF1), el CI, aun permaneciendo en el intervalo de retardo mental, tiende a aumentar ligeramente a lo largo de los años. Por el contrario, en el síndrome del cromosoma X frágil y en el síndrome de Williams, el CI disminuye en la edad adulta, sin que ello signifique que se interrumpa o se produzca una regresión de la capacidad de adquirir nuevos conocimientos.

La descripción de los fenotipos puede hacerse a partir de trastornos mentales bien definidos y medibles, como el autismo o el TDAH, pero esta aproximación no permite precisar matices específicos para cada síndrome. Por ejemplo, el TDAH se presenta tanto en el síndrome de Angelman como en el de Williams, pero las características del TDAH son sumamente distintas entre ambos síndromes. Por este motivo, muchas veces es preciso referirse a alteraciones que no se ajustan a clasificaciones diagnósticas aceptadas, como ocurre con el trastorno del lenguaje en el síndrome de Williams o la conducta autoagresiva del síndrome de Smith-Magenis. En el primer caso existe un trastorno semántico pragmático del lenguaje, con unas peculiaridades propias del síndrome. En el síndrome de Smith-Magenis, la conducta de autoagresión se expresa en forma de un autoabrazo muy característico.

TIPOS DE TRASTORNOS GENÉTICOS

Los trastornos genéticos se clasifican en distintas categorías:

Herencia tradicional

Trastornos cromosómicos

En estos casos, falta o está duplicado todo el cromosoma o una parte del mismo. Estos trastornos pueden identificarse mediante el estudio citogenético de los cromosomas (cariotipo). Un ejemplo es el síndrome de Down.

Trastornos monogénicos (mendelianos)

En estos casos, la mutación (alteración en la estructura del ADN) de un gen simple o de un par de genes es la causa de la enfermedad. El trastorno puede ser autosómico dominante, autosómico recesivo o ligado al cromosoma X. Un ejemplo es la NF1.

Trastornos multifactoriales o poligénicos

Se refiere a los trastornos causados por la combinación de múltiples efectos, ya sea varios genes o la interacción entre genes y ambiente. En este modelo se ubican, además de ciertas malformaciones congénitas no sindrómicas—labio leporino, defectos del tubo neural—, diversos trastornos psiquiátricos como autismo, esquizofrenia y trastorno bipolar.

Herencia no tradicional

Mitocondrial

Se refiere a un limitado número de enfermedades ocasionadas por alteración en los cromosomas mitocondriales.

Mosaicismo

Es la coexistencia en un individuo de dos o más líneas celulares con distinta constitución cromosómica.

Imprinting genómico

Es el caso del síndrome de Prader-Willi y del síndrome de Angelman, descrito más adelante.

Anticipación

Ocurre en el síndrome del cromosoma X frágil y en la enfermedad de Steinert. Significa que, de generación en generación, las manifestaciones tienden a ser más graves.

ALGUNAS REGLAS QUE SIGUEN LOS GENES

De acuerdo con la extensa información recogida sobre los fenotipos conductuales en numerosos síndromes de base genética, no se puede poner en duda la estrecha relación genotipo-fenotipo. Sin embargo, esta vinculación es compleja, sutil muchas veces y probabilística. En un mismo genotipo existe una amplia variabilidad fenotípica. Para explicar la inexactitud de las relaciones genotipo-fenotipo es necesario entender algunos conceptos que marcan estas relaciones. Estos conceptos son: expresividad, penetrancia, heterogeneidad, pleiotropía, mosaicismo, *imprinting* y anticipación.

La expresividad se refiere a la variabilidad en la gravedad de un trastorno heredado. El ejemplo clásico es la NF1. En distintos miembros de una familia, a pesar de tener exactamente la misma mutación, la gravedad y los síntomas de la enfermedad pueden ser muy distintos. Alrededor del 50-70% presenta sólo manchas color 'café con leche', y entre el 30-50% presenta una o varias manifestaciones importantes, como glioma óptico, escoliosis o retardo mental [6].

La penetrancia es la frecuencia con que se expresa un genotipo. En algunas enfermedades genéticas puede haber individuos que, aun siendo portadores del gen, no presentan ningún rasgo de la enfermedad. Por el contrario, en otras enfermedades, el 100% de los portadores presentan alguna manifestación relacionada con el gen. Tal es el caso de la NF1, donde todos los individuos portadores del gen presentan alguna manifestación de la enfermedad, si bien esta puede ser sutil debido a su expresividad.

El concepto de heterogeneidad hace referencia al hecho de que una misma condición puede ser producida por diversos genes. Por ejemplo, la esclerosis tuberosa puede ser producida por una mutación genética en el cromosoma 16 o en el cromosoma 9.

Pleiotropía quiere decir que diversas manifestaciones en distintos órganos pueden tener una causa genética simple. Puede servir de ejemplo el síndrome de Noonan, donde existe una característica, una talla corta, *pectum excavatum* y estenosis pulmonar. El concepto subyacente es que un mismo gen tiene distintos cometidos en el desarrollo y en la biología celular.

El fenómeno de *imprinting* genómico resulta algo más complejo. Se refiere al hecho de que la procedencia paterna o materna de un gen condiciona que éste se exprese de modo distinto. El caso típico de *imprinting* es la microdelección de una porción del extremo del brazo largo del cromosoma 15, que da lugar al síndrome de Angelman o de Prader-Willi, según ocurra en el cromosoma materno o paterno.

La anticipación significa que el trastorno se agrava de generación en generación. Existen diversos ejemplos, pero los más clásicos son el síndrome del cromosoma X frágil, la enfermedad de Steinert y la corea de Huntington. Se debe a la expansión de la repetición de un trinucleótido del ADN.

SÍNDROME DEL CROMOSOMA X FRÁGIL

Es la causa más frecuente de retardo mental hereditario. El defecto genético consiste en una mutación en el extremo del brazo largo del cromosoma X. El gen implicado en el síndrome del cromoso-

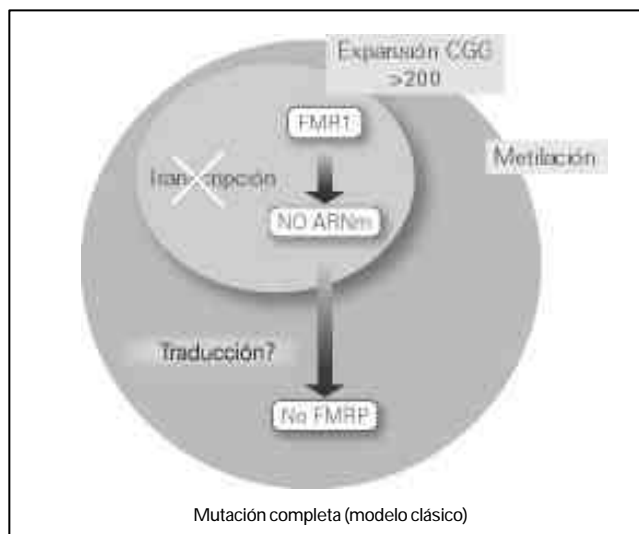


Figura 2. Esquema clásico, a nivel celular, de la mutación completa en el síndrome X frágil. Actualmente este esquema está en discusión, pues se piensa que también puede existir un defecto a nivel de la traducción, con el consiguiente aumento de ARNm.

ma X frágil (SXF) se identifica por las siglas FMR1. Al ser un defecto ligado al cromosoma X, produce un cuadro más grave en el hombre que en la mujer.

En los individuos normales, el gen FMR1 se transmite de forma estable de padres a hijos. Sin embargo, en los individuos portadores o afectados del SXF existe una mutación consistente en una amplificación del trinucleótido CCG. En la población normal existen entre 0-50 repeticiones (habitualmente, 20-30). En el estado de premutación, la expansión del triplete está entre 50 y 200 repeticiones. La mutación completa se produce cuando el número de repeticiones se sitúa entre 200 y 2.000. El gen se inactiva cuando las repeticiones exceden a 200, o sea, en el rango de mutación completa. Esto ocurre porque el gen se metila y, en este caso, no es capaz de generar la proteína codificada por el gen FMR1 (FMRP). La metilación del gen bloquea el proceso de transcripción, con lo cual no se produce ARNm y, consecuentemente, no hay producción de FMRP (Fig. 2). Sin embargo, este esquema está actualmente cuestionado en base a los hallazgos encontrados en premutados, tal como se expone más adelante. La expansión a mutación completa sólo sucede cuando una mujer premutada pasa la mutación a sus hijos o hijas. Cuando un hombre premutado pasa el cromosoma X a sus hijas, no hay expansión. El hombre pasa la premutación a las hijas pero no a los hijos, a quienes sólo transmite el cromosoma Y.

La prevalencia de la premutación se estima en 1/259 para las mujeres [7] y 1/700 para los hombres [8]. La prevalencia de mutación completa para la población general es 1/4.000 [9].

El fenotipo cognitivo del SXF corresponde a un retardo mental de grado medio. En los individuos con la mutación completa, el promedio de CI es de 41. Quienes tienen mosaico (células con la mutación completa que alternan con células premutadas) presentan un CI promedio de 60. Quienes tienen algunas células con metilación completa alternando con células con metilación parcial, presentan un CI medio de 88. También hay dentro del SXF un 13% de niños sin retraso mental. El perfil del K-ABC (Batería de Evaluación de Kaufman para niños) muestra en las escalas globales una escala secuencial más baja que la simultánea. El subtest con puntuación más baja suele ser aritmético. Un 30% de

Tabla I. Conductas más frecuentes en el grupo con síndrome X frágil.

No puede concentrarse o prestar atención por mucho rato
Nervioso, sensible o tenso
Actúa demasiado inmaduro para su edad
Vergonzoso
Tímido
Problemas con la pronunciación o el habla
No puede sentarse quieto, intranquilo, demasiado activo
Trabajo escolar deficiente
Apegado a los adultos, demasiado dependiente
Repite ciertos actos una y otra vez
Exige mucha atención
Gestos nerviosos, tics
Se enfurruña o se incomoda fácilmente
Impulsivo, hace cosas sin pensar
Incordiante, torpe
Jura, dice palabrotas
Rabietas, mal genio
Tiene miedo a ciertos animales, situaciones o lugares, además de la escuela
Asustadizo, ansioso

los niños tienen una pérdida de CI a lo largo de los años sin que esto signifique perder capacidades.

En referencia al fenotipo conductual, en la figura 3 se muestra el resultado de una encuesta de ámbito nacional a 106 pacientes, a los cuales se preguntaba sobre las características del comportamiento del niño. Los resultados obtenidos coinciden con el fenotipo conductual habitualmente descrito para el SXF [10].

En otro estudio basado en 30 pacientes, a los que se aplicó el cuestionario de Achenbach, se detectaron como conductas más frecuentes las expuestas en la tabla I [11].

Al comparar estas conductas con las de un grupo de pacientes con retraso mental de la misma edad y nivel intelectual, las conductas que se mostraban más frecuentes en el grupo con SXF con significación estadística fueron: vergonzoso, tímido, no puede concentrarse ni prestar atención por mucho rato, come demasiado. Al efectuar la misma comparación con un grupo de niños diagnosticados de TDAH, las conductas más frecuentes en el grupo con SXF fueron: vergonzoso, tímido, repite ciertos actos una y otra vez, y problemas con la pronunciación o el habla [11]. No se ha aclarado todavía el mecanismo por el cual los pacientes con SXF tienen la ansiedad social como uno de los aspectos nucleares de su conducta. Este problema puede, a su vez, servir de explicación para otros aspectos de comportamiento. A este respecto, recientemente Wisbeck et al [12] han propuesto una interesante hipótesis basada en el efecto de cortisol en el SXF. Según el estudio de estos autores, los niños con SXF, ante una situación social, liberarían una cantidad excesiva de cortisol, el cual generaría una serie de reacciones neurovegetativas y, consecuentemente, la reacción de ansiedad y evitación social.

FENOTIPO DE LA PREMUTACIÓN SXF

Hasta fechas recientes se ha venido considerando que el estado de premutación era totalmente asintomático [13-16]. Sin embargo, progresivamente se han aportado datos en sentido contrario. Si bien las manifestaciones clínicas en los individuos premutados suelen ser sutiles, vale la pena tomarlas en consideración porque permiten entender a fondo la enfermedad.

La repercusión clínica en la premutación se expresa de modo físico, cognitivo, emocional, endocrinológico y en relación con un síndrome de deterioro progresivo en edad avanzada.

Por lo que respecta al fenotipo físico, aun sin tener la mutación completa, pueden presentarse rasgos menos aparentes pero dentro del espectro de rasgos físicos propios del SXF [17, 18].

En el aspecto cognitivo, hasta fechas recientes, no se habían encontrado datos que pudieran sugerir que los individuos premutados estuvieran afectados. Sin embargo, cuando se han buscado correlaciones entre variables cognitivas y nivel de FMR1P, se han empezado a encontrar argumentos positivos en este sentido [19-21]. Al estudiar aspectos más específicos del aprendizaje en mujeres premutadas se ha hallado un rendimiento más bajo en el cálculo matemático con relación a la lectura y la escritura. Este perfil, hallado en las premutadas, es el mismo, pero menos acentuado, que el de las mujeres con la mutación completa [22]. Así mismo, cuando se ha dirigido el estudio a aspectos neuropsicológicos específicos—como la función ejecutiva—, también se han hallado correlaciones en los premutados [23].

Quizás es en el aspecto emocional donde más se refleje el estado de premutación. En efecto, si bien los déficit cognitivos son sutiles y difíciles de evidenciar, no ocurre lo mismo en el aspecto psiquiátrico. Los rasgos psicopatológicos más destacados son la ansiedad social y la inestabilidad emocional. También este perfil guarda cierto paralelismo con el fenotipo conductual de la mutación completa [24, 25]. Estos problemas no pueden explicarse por la repercusión psicológica de tener un hijo con una deficiencia, puesto que se han encontrado igualmente en premutadas que no tienen ningún hijo con SXF.

Una manifestación que últimamente destaca en las mujeres premutadas es la menopausia precoz [26]. Cuando se ha realizado un cribado para el diagnóstico de premutación, se ha encontrado positivo en el 13% de mujeres con menopausia precoz familiar y en el 3% de mujeres con menopausia precoz no familiar [27]. En ambos casos, estas cifras están muy por encima de las estadísticamente previsibles si el SXF y la menopausia precoz no estuvieran relacionados. Entre las mujeres premutadas, el 16% inician la menopausia antes de los 40 años, pero sorprendentemente, esto no ocurre en las mujeres con la mutación completa [28]. El marcador hormonal de la menopausia que se ha encontrado alterado es un incremento en la hormona foliculoestimulante [29].

El hallazgo clínico más reciente entre los premutados es la descripción de un síndrome de temblor cerebeloso y atrofia cortical cerebelosa en hombres de edad avanzada con la premutación FMR1. Tres abuelos con la premutación y ARNm elevado desarrollaron temblor cerebeloso y atrofia cortical. Previamente habían mostrado dificultades para vestirse, conducir, escribir y comer. La resonancia magnética (RM) cerebral mostró ventrículos dilatados, ligera atrofia cortical y atrofia cerebelosa grave. El inicio, en los pocos casos constatados, es entre 53-63 años de edad. Las pruebas neuropsicológicas mostraron pérdida de memoria y déficit de funciones ejecutivas y de capacidades visuoespaciales. El curso es progresivo. La conclusión es que un déficit moderado de

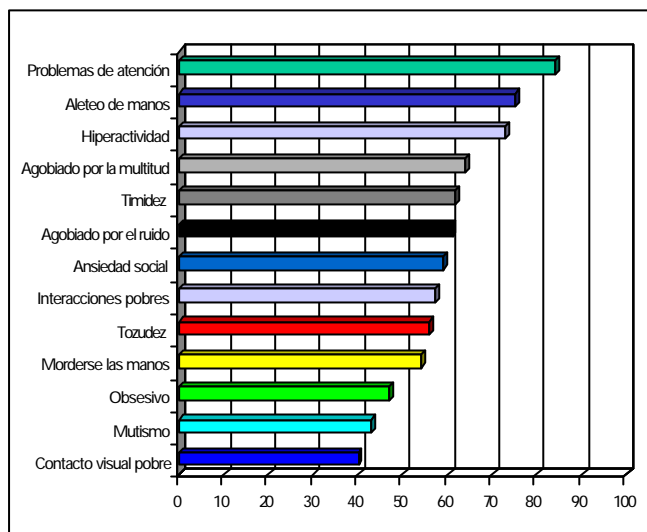


Figura 3. Conductas expresadas por los padres como más frecuentes en el síndrome X frágil. Resultado obtenido a partir de una encuesta.

FMRP o un excesivo aumento de ARNm puede generar patología retardada del SNC en un limitado número de pacientes con la permutación, posiblemente interactuando con otras mutaciones que afectan al SNC [30].

El sorprendente hallazgo en premutados de una elevación del FRM1-ARNm [31,32] ha llevado a investigar los niveles de ARNm en la mutación completa. Se ha podido demostrar que, en la mutación completa con alelos completamente metilados, el gen FMR1 mantiene alguna actividad transcripcional [33]. Esto demuestra que la expansión en el intervalo de mutación completa no constituye un impedimento para la transcripción. Estas observaciones abren expectativas terapéuticas novedosas (Fig. 4).

Últimamente también se ha demostrado, mediante estudios volumétricos de RM, que en los varones premutados tienen un tamaño inferior el cerebelo, el complejo amígdala-hipocampo, el caudado, la ínsula, el tálamo izquierdo y el giro pre y poscentral derecho [34]. Además, también se ha demostrado que los cambios en el caudado y la ínsula se relacionan con el nivel de ARNm [35].

SÍNDROME VELOCARDIOFACIAL

El síndrome velocardiofacial (SVCF) –también conocido como síndrome de Shprintzen– es uno de los trastornos genéticos más comunes en la especie humana. Está ocasionado por la delección de un pequeño segmento del brazo largo del cromosoma [22]. El síntoma más común casi siempre presente es la insuficiencia velofaríngea [36]. Existen, además, otras manifestaciones. En la zona craneofacial pueden presentar: nariz en forma de pera, hendidura palpebral estrecha, hipertelorismo, retrognatia, hendidura del paladar sin labio leporino, voz nasal, infecciones de oído o pérdida auditiva, microcefalia y displasia de las orejas. En el sistema cardiovascular, las alteraciones más frecuentes son las cardiopatías congénitas. También se encuentran alteraciones esqueléticas y del crecimiento, como son: retraso de crecimiento, hiperextensión de los dedos, pie equinovaro y escoliosis. En el aparato genitourinario, lo más común es la displasia o agenesia renal, la criptorquidia y la hernia umbilical. Los síntomas neurológicos propios del síndrome son: hipotonía, convulsiones, retraso motor y dificultades de alimentación.

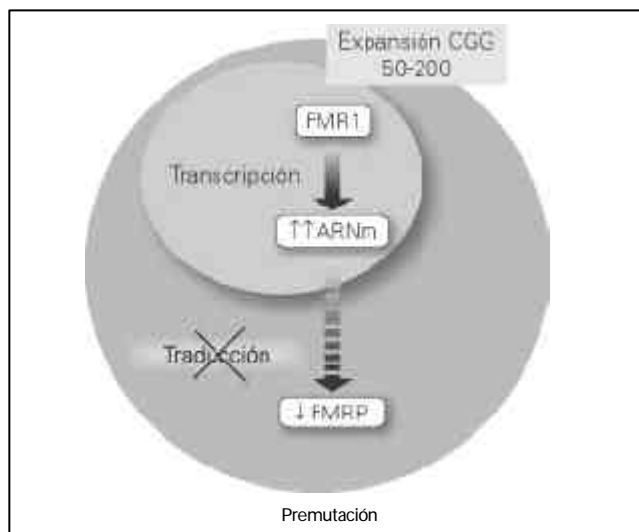


Figura 4. Esquema básico, a nivel celular, de la premutación en el síndrome X frágil.

En los pacientes con SVCF frecuentemente se han hallado alteraciones en la RM. Las más típicas son: hiperintensidad en la sustancia blanca, alteraciones en el *septum pellucidum*, cerebelo de pequeño tamaño y diferencias regionales bilaterales en la sustancia gris del cerebelo, la ínsula, el lóbulo frontal y el lóbulo temporal derecho [37].

Por lo que respecta al fenotipo conductual y cognitivo, existe un déficit intelectual que puede oscilar de *borderline* a retraso mental medio-leve. El primer síntoma cognitivo es un retraso en la aparición del lenguaje, aunque el perfil cognitivo es el de un trastorno del aprendizaje no verbal, puesto que el CI manipulativo del WISC (en inglés, *Wechsler Intelligence Scale for Children*) suele estar más afectado que el CI verbal. Muchos pacientes con SVCF son discalculicos. Se ha encontrado también un déficit en las capacidades perceptivas táctiles (especialmente en el lado izquierdo), debilidad en las capacidades visuo-perceptivas y visuo-espaciales, capacidades psicomotoras muy débiles (tanto en motricidad gruesa como en motricidad precisa), dificultad en procesar material nuevo y complejo, pobre atención visual, buena memoria auditiva y aptitudes lingüísticas relativamente buenas [38]. El perfil psicosocial de estos paciente también se corresponde con el del trastorno del aprendizaje no verbal. También existe con frecuencia TDAH. En la escala de Achenbach se detectan puntuaciones elevadas en aislamiento, problemas sociales y problemas de atención [39].

En general, suelen tener labilidad emocional, y al llegar la adolescencia pueden presentar trastorno bipolar.

También es propio del SVCF la asociación a esquizofrenia. Los trabajos más recientes sugieren que el SVCF se asocia en un 30% de los casos a trastornos psicóticos. Ello abre interesantes especulaciones sobre la posibilidad de que la zona o zonas próximas a 22q11, a través de alteraciones en la migración neuronal [40], puedan implicarse genéticamente en la esquizofrenia [41,42].

SÍNDROME DE PRADER-WILLI

El síndrome de Prader-Willi (SPW) es un trastorno hereditario poco frecuente que se caracteriza por retraso mental, hipotonía, estatura baja, labilidad emocional y apetito insaciable que conduce a una obesidad importante. Este síndrome fue descrito en 1956

Tabla II. Criterios diagnósticos para el síndrome de Prader-Willi.

Criterios mayores (1 punto)	
a)	Hipotonía central neonatal y del lactante con reflejo de succión débil, que mejora con el tiempo
b)	Problemas de alimentación que requieren técnicas de alimentación especiales con poca ganancia de peso o fallo en el crecimiento
c)	Ganancia de peso excesivo o rápido (superando dos curvas de percentil del peso al de la altura), después de los 12 meses pero antes de los 6 años; obesidad central en ausencia de intervención
d)	Datos faciales característicos como dolicocefalia en el lactante, cara estrecha o diámetro bitemporal, ojos en forma de almendra, boca pequeña con el labio superior girado hacia arriba en el ángulo de la boca (se requieren tres o más)
e)	Hipogonadismo con alguno de los siguientes en función de la edad: hipoplasia genital o retrasada o incompleta maduración gonadal con signos puberales retrasados en ausencia de intervención después de los 16 años de edad
f)	Retraso global del desarrollo en niños más jóvenes de 6 años de edad; ligero a moderado retraso mental o problemas de aprendizaje en niños mayores
g)	Hiperfagia, robo de comida, obsesión con la comida
h)	Deleción de 15q11-q13 mediante alta resolución (más de 650 bandas) u otra anomalía citogenética de la región cromosómica del SPW incluyendo la disomía materna
Criterios menores (1/2 punto)	
a)	Disminución de movimientos fetales o letargia o llanto débil durante el periodo de lactante, que mejora con la edad
b)	Problemas de conducta característicos, 'tantrums', arranques violentos, y conducta obsesiva-compulsiva, tendencia a argumentar, oposicionista, rígido, manipulativo, posesivo o tozudo, perseverativo, autor de pequeños robos o mentiroso (se requieren más de 5)
c)	Trastorno del sueño o apnea obstructiva
d)	Estatura baja por su base genética a la edad de 15 años (en ausencia de intervención para el crecimiento)
e)	Hipopigmentación, piel y pelo claro en relación con la familia
f)	Manos pequeñas (<25 percentil), pies (<10 percentil), o ambos para el peso y la edad
g)	Manos estrechas con borde recto del pulgar
h)	Anomalías oculares (exotropía, miopía)
i)	Saliva espesa y viscosa que se incrusta en los ángulos de la boca
j)	Defectos de articulación
k)	Pellizcarse la piel
Criterios de soporte (sin puntuación)	
a)	Umbral de dolor elevado
b)	Dificultad para vomitar
c)	Temperatura inestable en el período de lactante y alteración en la sensibilidad térmica en niños mayores y adultos
d)	Escoliosis, cifosis o ambos
e)	Menarquía prematura
f)	Osteoporosis
g)	Habilidad inusual con puzzles y rompecabezas
h)	Estudios neuromusculares normales

por Prader, Labhart y Willi. El diagnóstico se basa en los criterios consensuados que se exponen en la tabla II [43]. En niños mayores y en adultos se requieren para el diagnóstico un mínimo de ocho puntos, de los cuales por lo menos cinco han de corresponder a la lista de criterios mayores. Para los niños menores de 3 años basta con cinco puntos, de los cuales correspondan cuatro al grupo de criterios mayores (Tabla II).

El SPW lo causa la ausencia del segmento 11-13 en el brazo largo del cromosoma 15 heredado del padre [44]. En el 70-80% de los casos, el origen de la falta del gen es por una deleción. Ciertos genes de esta región normalmente están suprimidos en el cromosoma materno; por ello, para que el desarrollo sea normal, debe expresarse en el cromosoma paterno. Cuando algunos genes de esta región están ausentes o son defectuosos, la consecuencia es un SPW. Una consecuencia genéticamente similar es cuando existe una disomía uniparental, es decir, cuando ambos cromosomas 15 proceden de la madre, en cuyo caso también deja de expresarse el cromosoma 15 paterno, que es el que lleva la porción crítica del SPW [45]. Un tercer mecanismo genético capaz de producir el SPW es la mutación del *imprinting*, ocasionado porque el centro del *imprinting* causa en el cromosoma 15 paterno un *imprinting* erróneo [46].

Cuando falta el segmento 11-13 en el brazo largo del cromosoma 15 heredado de la madre, se produce el síndrome de Angelman, que es un síndrome completamente distinto. Este tipo de herencia, cuya expresión depende de si la herencia viene del padre o de la madre, se llama *imprinting* genómico. En el mecanismo del *imprinting* se involucra la metilación del ADN.

Los genes hallados en la región cromosómica del SPW codifican una pequeña ribonucleoproteína, denominada SNRPN. La SNRPN interviene en el procesamiento del ARNm, un estadio intermedio entre la transcripción de ADN y la formación de proteína [47,48].

Los primeros síntomas de SPW pueden ser una disminución de movimientos fetales durante la gestación. Es relativamente común la prematuridad y la presentación de nalgas. En el período de lactancia se evidencia hipotonía importante a partir del período neonatal, bajo peso, llanto débil, dificultades de alimentación por falta de reflejo de succión y retraso en el desarrollo. Es posible apreciar rasgos dismórficos, como frente estrecha y ojos en forma de almendra; la cara es poco expresiva. La hipotonía mejora espontáneamente, aunque suele haber un moderado retraso en las adquisiciones motoras. Se adquiere la sedestación hacia los 12-13 meses, y la deambulación, alrededor de los 2 años de edad. En el ámbito endocrino aparece hipogonadismo/hipogonadismo, criptorquidia, obesidad, talla baja, retraso en la edad ósea y problemas menstruales. Las manifestaciones del sistema nervioso, junto a la obesidad, son los problemas más importantes de SPW. El 97% de casos presentan deficiencia mental, que oscila de leve a media. Es relativamente común la existencia de trastornos del sueño que pueden relacionarse con la obesidad y generar apneas del sueño. También pueden relacionarse con la disfunción hipotalámica y ocasionar alteraciones del ciclo sueño/vigilia o generar crisis de cataplejía. El fenotipo conductual del SPW se caracteriza por: alteración de la conducta alimentaria, irritabilidad, baja tolerancia a la frustración, tozudez, tendencia a mentir, robos de comida, pellizcarse la piel, comerse las uñas, arrancarse cabellos, morderse los labios y tantrums.

En cuanto al perfil cognitivo, existen una buenas capacidades perceptivas visuoespaciales, pero la memoria a corto plazo, visual, motora y auditiva suele ser débil. Son niños con buenas

aptitudes domésticas, como cocinar y hacer la limpieza. Sus habilidades sociales son escasas, sobre todo por su poco espíritu de cooperación. En lo referente al lenguaje, tienen problemas de articulación, por lo que puede ser difícil entenderlos cuando hablan, especialmente en los primeros años. Acostumbran a ser muy habladores, con mucha tendencia a ser perseverativos y llevar la conversación a temas limitados, respecto a los cuales son muy reiterativos.

En un estudio que realizamos con 27 pacientes afectos de SPW valorando el cuestionario de Achenbach, los comparamos con una muestra de 30 niños con retraso mental no genético, de edades comparables, y con un grupo de 110 niños [49]. Los resultados se exponen en la tabla III.

Algunas de las conductas que manifiestan los niños con SPW pueden explicarse por el retraso mental; sin embargo, una parte de ellas son específicas del síndrome. Comparando las respuestas al cuestionario de Achenbach de una muestra de pacientes con retraso mental, con una muestra de pacientes con SPW de la misma edad y nivel intelectual, se mostraron como conductas más frecuentes en el grupo SPW las que se refieren en la tabla IV [49].

Por lo menos, una parte del fenotipo conductual del SPW, podría explicarse por una alteración en el metabolismo de la oxitocina. Se conoce que la región crítica del SPW del cromosoma 15 podría relacionarse con algunas formas de trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) [50]. Por otro lado, los pacientes con TOC tienen niveles más altos de oxitocina que la población normal. A su vez, la oxitocina se relaciona con la limpieza obsesiva, la agresividad, la regulación del apetito y el apego. Se ha visto que en el SPW están disminuidas las neuronas secretoras de oxitocina en el núcleo paraventricular del hipotálamo [51]. También se ha podido comprobar que en el SPW existe un elevado nivel de oxitocina en el líquido cefalorraquídeo (LCR). De ello se concluye que los niveles alterados de oxitocina pueden relacionarse con falta de saciedad, compulsión, pellizcamiento de la piel y otras conductas dentro del espectro de manifestaciones obsesivo-compulsivas.

SÍNDROME DE RETT

El síndrome de Rett (RTT), descrito por Andreas Rett en 1966 [52], es un trastorno del desarrollo del sistema nervioso. Es progresivo y afecta casi exclusivamente a las mujeres. Se caracteriza por regresión psicomotora, movimientos estereotipados, marcha atáxica y conducta autística.

Su incidencia se estima entre 1/10.000 y 1/20.000 recién nacidos [53-55], y representa una de las causas más comunes de retraso mental profundo en mujeres. Los individuos con RTT se desarrollan de forma aparentemente normal hasta la edad de 6 a 18 meses, cuando inician una pérdida del uso propositivo de las manos y del lenguaje. Los individuos afectos muestran también hipotonía, movimientos de lavado de manos, conductas de tipo autista y convulsiones. Muchas niñas afectas muestran problemas conductuales y emocionales, incluyendo ansiedad, bajo estado anímico y conducta autoagresiva. Prácticamente no existe lenguaje comunicativo.

El gen causante del RTT, MeCP2, hallado en el año 1999 [56], se ubica en el brazo largo del cromosoma X (Xq28). Puesto que las mujeres tienen dos cromosomas X, parece que no tendrían que estar afectadas. Una explicación posible es que la ausencia de una copia funcional del MeCP2 es letal para el feto

Tabla III. Conductas más frecuentes en el síndrome de Prader-Willi.

Problemas con la pronunciación y el habla	89%
Testarudo, malhumorado, irritable	89%
Exige mucha atención	86%
No puede concentrarse	86%
Grita mucho	86%
Rabietas, mal genio	86%
Habla demasiado	82%
Inmaduro para su edad	82%
Se enfurruña o incomoda fácilmente	82%
Come demasiado	79%
Apegado a los adultos	79%
Prefiere jugar con los más jóvenes	79%
Repite ciertos actos una y otra vez	79%
Discute mucho	79%
Dice mentiras, hace trampas	75%
Le gusta llamar la atención	75%
Le gusta estar solo	71%
Nervioso, sensible, tenso	68%
Demasiado gordo	68%
Duerme más que otros niños	68%
Cambios bruscos de humor	68%
Fácilmente celoso	68%
Siempre está cansado	68%
Incoordinado o torpe	68%
Se pellizca la piel	64%
Impulsivo	64%
No puede apartar pensamientos de la mente	61%
Trabajo escolar deficiente	61%
Poco activo	61%
Desobediente en casa	61%

Tabla IV. Conductas más frecuentes en el grupo con síndrome de Prader-Willi que en el grupo con retraso mental.

Demasiado gordo	
Come demasiado	
Roba en casa	
Le gusta estar solo	
Roba fuera de casa	
Se preocupa demasiado por el orden y la limpieza	

Tabla V. Manifestaciones neurológicas del síndrome de Rett.

Inicio entre los 5-18 meses de edad
Regresión inicial rápida
Pérdida de las capacidades motoras gruesas
Pérdida del movimiento propositivo de las manos entre 6-30 meses
Temblor leve de las manos
Ataxia
Pérdida de la capacidad de comunicarse
Pérdida de las capacidades lingüísticas
Conducta autística
Microcefalia
Convulsiones entre los 2-4 años de edad
Disfunción respiratoria periódica
Trastornos de alimentación
Retraso del crecimiento
Estreñimiento
Distonia
Escoliosis

Tabla VI. Síntomas del trastorno de Rett (según el DSM-IV).

A. Tienen que darse todas estas características
1. Desarrollo prenatal y perinatal aparentemente normales
2. Desarrollo psicomotor aparentemente normal en los cinco primeros meses de vida
3. Perímetro cefálico normal en el nacimiento
B. Aparición de las características siguientes tras un primer desarrollo normal
1. Desaceleración del crecimiento cefálico de los 5 a los 48 meses
2. Pérdida, entre los 5 y 30 meses, de acciones propositivas adquiridas previamente, con desarrollo subsiguiente de estereotipias (lavado o retorcimiento de manos)
3. Pérdida de relación social al principio del trastorno (aunque luego pueden desarrollarse algunas capacidades de relación)
4. Aparición de movimientos poco coordinados de tronco en la deambulación
5. Deficiencia grave del lenguaje expresivo y receptivo, y retraso psicomotor grave

masculino antes del nacimiento. Otra cuestión es por qué las mujeres están afectadas, a pesar de que uno de sus cromosomas X es normal. Esto se debe a la inactivación del cromosoma X, un proceso normal según el cual el cromosoma X se inactiva aleatoriamente en cada célula. Esta deficiencia parcial permite a las mujeres sobrevivir y desarrollarse normalmente durante la primera infancia. A pesar de que puede heredarse, más del 95% de casos son mutaciones *de novo*.

El gen MeCP2 codifica una proteína que inhibe la función de

otros genes, los cuales deben dejar de actuar de forma sincronizada para regular el desarrollo del cerebro. La actuación de otros genes fuera del tiempo que les corresponde genera alteraciones en el desarrollo del cerebro.

La tabla V resume las manifestaciones neurológicas del RTT.

El período de regresión rápida es seguido de un *plateau* con persistencia de las conductas autísticas y el trastorno motor.

En el DSM-IV se han establecido unos criterios que permiten hacer el diagnóstico de RTT (Tabla VI).

SÍNDROME DE WILLIAMS

Es un trastorno congénito caracterizado por problemas físicos y un fenotipo conductual característico. Los rasgos físicos comunes incluyen: cara de duende, problemas cardíacos y vasculares, irritabilidad, anomalías renales y dentales, hiperacusia y problemas musculoesqueléticos. En 1993 se descubrió que el síndrome de Williams (SW) lo causa una microdelección del gen de la elastina y del gen de una enzima (LIM cinasa) [57]. Ambos genes se ubican en la pequeña zona 7q11.23. En las células normales, la elastina es un componente clave del tejido conectivo, al cual le confiere las propiedades elásticas. La mutación o delección de la elastina conduce a la enfermedad vascular observada en el SW. Por otro lado, se piensa que la enzima LIM cinasa es responsable de la alteración de la capacidad visuoespacial observada en el SW [58].

La prevalencia es de 1/20.000 recién nacidos. En el período neonatal son frecuentes los problemas de alimentación, que suelen acompañarse de vómitos y escaso aumento de peso. Es habitual que lloren mucho, tengan dificultades para dormir y padezcan estreñimiento. Un 10% pueden tener prolapso rectal y una tercera parte presentan hernias inguinales. Algunos padecen hipercalcemia idiopática, que debe tratarse con restricción de calcio y de vitamina D. Se desconoce el mecanismo hormonal de la hipercalcemia, si bien se sabe que existe una respuesta retardada de la calcitonina en la prueba de sobrecarga de calcio. Entre los 18 y 24 meses de edad suele resolverse la hipercalcemia.

La adquisición de la sedestación autónoma y la marcha suele estar retrasada, a los 13 y 28 meses, respectivamente. Superado un período de retraso en el inicio del lenguaje, los niños con SW suelen ser muy habladores, con una voz nasal característica. Su discurso es muy típico por sus deficiencias pragmáticas (que se ha denominado *cocktail party*).

Es muy típica la hipersensibilidad a determinados sonidos, especialmente a los de los aparatos eléctricos, aspiradoras, fuegos artificiales y explosión de globos.

A pesar de que los individuos con SW son competentes en algunas áreas como lenguaje, música y relaciones interpersonales, su CI es bajo (entre 40-85) y tienen serias dificultades visuoespaciales [59]. La notable aptitud musical y verbal de los individuos con SW sugiere que los niños con SW han servido de inspiración para cuentos y leyendas.

La tabla VII resume los síntomas propios del SW.

El fenotipo conductual se caracteriza por falta de concentración y fácil distracción, lo cual ocurre prácticamente en todos los pacientes. La mayoría de niños con SW tienen una relación bastante pobre con sus compañeros, lo cual les hace buscar la compañía y relación con los adultos. Tienen a ser muy habladores, extravertidos y socialmente desinhibidos. Pueden estar muy preocupados, incluso obsesionados por objetos, personas o ciertas actividades. Tienen una excesiva ansiedad por los problemas de

Tabla VII. Síntomas del síndrome de Williams.

Retraso mental
Perfil cognitivo
Perfil conductual
Características faciales
Enfermedad cardiovascular
Anomalías del tejido conectivo
Alteraciones endocrinas y de crecimiento

Tabla VIII. Fenotipo conductual del síndrome de Williams.

Hipersociable, ausencia de miedo a los extraños
Carácter amistoso, charlatán
Problemas de atención
Ansiedad
Perseveración
Dificultades para dormir
Prefiere los adultos a sus compañeros
Aprensivo a las nuevas ideas, resistencia al cambio
Le gusta coleccionar pequeños objetos
Sensible a los sentimientos de los demás

Tabla IX. Fenotipo cognitivo del síndrome de Williams.

Buena memoria para lugares y personas
Buena memoria auditiva (nombres, letras de canciones)
Poca capacidad de atención
Poca habilidad para la motricidad precisa (escritura, recortar)
CI verbal > CI manipulativo
Buena lectura
Dificultades visuoespaciales
Dificultades de aprendizaje, de leves a graves
Expresiones poéticas, buenos contadores de cuentos e historias
Dificultades para escribir, el dibujo y las matemáticas

salud y por lo que va a ocurrir. Son muy lábiles emocionalmente. Las familias suelen describirlos como amigables, cariñosos y pendientes de los sentimientos de los demás

La tabla VIII resume los datos más significativos referentes al fenotipo conductual, y la tabla IX, el fenotipo cognitivo.

SÍNDROME DE ANGELMAN

El síndrome de Angelman tiene una gran similitud genética con el SPW, aunque ambos síndromes son clínicamente muy distintos. Las tres alteraciones genéticas descritas para el SPW pueden

Tabla X. Tipos de defecto genético para el síndrome de Angelman.

Delección intersticial (delección de origen materno del cromosoma 15q11-13)	75-80%
Mutación del <i>imprinting</i>	6%
Disomía uniparental (ambos cromosomas 15 derivan del padre)	3%
Microdelección del gen UBE3A	? %

Tabla XI. Dismorfias faciales en el síndrome de Angelman.

Prognatismo	95%
Braquicefalia con aplanamiento occipital	90%
Ojos azules	88%
Macrostomía	75%
Protrusión de la lengua	70%
Pelo rubio	65%
Dientes separados	60%
Estrabismo	40%
Otras: microcefalia (<25%), labio superior delgado, hipoplasia facial, poca pigmentación del iris.	

Tabla XII. Características conductuales en el síndrome de Angelman.

Hiperactividad
Baja capacidad de atención
Conducta impulsiva
Pellizcar a los demás
Morder
Arañar
Dificultad para interpretar las expresiones faciales de los demás
Fascinación por el agua
Fascinación por los espejos u objetos brillantes
Poca sensibilidad al dolor
Tendencia a lamer todo lo que está a su alcance

generar el síndrome de Angelman cuando la alteración ocurre en el gen de procedencia materna. Por tanto, el síndrome de Angelman puede producirse por delección 15q11-q13 en el cromosoma de origen materno, por disomía uniparental paterna y por mutación del *imprinting* materno. Al igual que para el SPW, la forma más frecuente –que ocurre en el 70% de los casos– es la delección 15q11-q13, pero en el síndrome de Angelman también es posible la existencia de una mutación en un solo gen, llamado UBE3A/E6-AP [60]. La tabla X muestra los cuatro tipos de defecto genético del síndrome de Angelman.

Los períodos prenatal y perinatal suelen ser normales, aunque a veces existe una ligera hipotonía neonatal, pero en modo alguno tan marcada como en el SPW. El peso y la talla suelen ser normales. Son frecuentes las dificultades para la alimenta-

ción, la succión débil y el reflujo gastroesofágico. El retraso en el desarrollo es evidente de forma precoz. La sedestación autónoma ocurre entre los 12 y 20 meses. La marcha autónoma aparece entre los 3 y 5 años, y el control de esfínteres, hacia los 3-4 años [61]. El lenguaje está mucho más retrasado. La mayoría de niños con síndrome de Angelman pronuncian apenas algunas palabras simples. A partir del año suelen mostrarse cariñosos, con frecuente risa y apariencia feliz, sin que exista un estímulo apropiado. El retraso es importante.

Las alteraciones neurológicas también son muy típicas. Hay hipotonía de tronco con hipertonia de extremidades, tendencia a caminar con las piernas rígidas, amplia base de sustentación y brazos flexionados. La falta de equilibrio es habitual y suele haber temblor. La apariencia feliz, junto con la marcha rígida, fue el motivo por el cual el síndrome de Angelman se describió inicialmente como 'síndrome de la muñeca feliz' [62]. Este término es mal aceptado por los padres, por lo que no resulta correcto utilizarlo. Suelen ser hiperactivos, fácilmente excitables, y es carac-

terístico el movimiento de aleteo de las manos. Es común el estereotipismo. También resulta frecuente la existencia de convulsiones, a veces de muy difícil control. El perímetro craneal suele estancarse. En la boca se observa protusión lingual, babeo y movimientos masticatorios. Uno de los problemas del síndrome de Angelman que suele causar mayor distorsión en la familia es el trastorno del sueño, caracterizado por una irregularidad en la estructuración de los períodos de sueño y vigilia. La causa es una alteración en la regulación del sueño a través de la melatonina. Los niños con síndrome de Angelman acostumbra a sentir una fascinación por el agua y por la música. A veces, la conducta puede parecer agresiva por su tendencia a tirar de los cabellos, pegar y pellizcar.

Los niños con síndrome de Angelman suelen ser fáciles de reconocer, tanto por sus características físicas como conductuales. El fenotipo físico les confiere una cara muy típica, cuyos rasgos se resumen en la tabla XI. La tabla XII resume las características conductuales.

BIBLIOGRAFÍA

- Harris JC. Behavioural phenotypes in mental retardation: unlearned behaviours. *Adv Dev Disord* 1987; 1: 77-106.
- Flint J, Yule W. Behavioural phenotypes. In Rutter M, Taylor E, Hersov L, eds. *Child and adolescent psychiatry*. 3 ed. Oxford: Blackwell Scientific; 1994. p. 666-87.
- Money J. Cytogenetic and psychosexual incongruities with a note on space-form blindness. *Am J Psychiatry* 1963; 119: 820-7.
- Nyhan WL. Behavior in the Lesch-Nyhan syndrome. *J Autism Child Schizophr* 1976; 6: 235-52.
- Nyhan WL. Behavioral phenotypes in organic genetic disease. Presidential address to the Society for Pediatric Research 1971. *Pediatr Res* 1972; 6: 1-9.
- Nilson D, Bradford LW. Neurofibromatosis. In Goldstein S, Reynolds CR, eds. *Handbook of neurodevelopmental and genetic disorders in children*. New York: Guilford Press; 1999. p. 350-67.
- Rousseau F, Rouillard P, Morel ML, Khandjian EW, Morgan K. Prevalence of carriers of premutation-size alleles of the FMR1 gene and implications for the population genetics of the fragile X syndrome. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1006-18.
- Rousseau F, Morel ML, Rouillard P, Khandjian EW, Morgan K. Surprisingly low prevalence of FMR1 premutation among males from the general population. *Am J Hum Genet* 1996; 59 (Suppl): 1069.
- Turner G, Webb T, Wake S, Robinson H. Prevalence of fragile X syndrome. *Am J Hum Genet* 1996; 64: 196-7.
- Artigas J, Brun C, Gabau E. Aspectos médicos y neuropsicológicos del síndrome X frágil. *Rev Neurol Clin* 2001; 2: 42-54.
- Brun C, Artigas J, Dorado M. ¿Se puede explicar el fenotipo conductual del síndrome X frágil por el retraso mental y el trastorno por déficit de atención/hiperactividad? *Rev Neurol* 2001; 33: 250.
- Wisbeck JM, Huffman LC, Freund L, Gunnar MR, Davis EP, Reiss AL. Cortisol and social stressors in children with fragile X: a pilot study. *J Dev Behav Pediatr* 2000; 21: 278-82.
- Reiss AL, Freund L, Abrams MT, Boehm C, Kazazian H. Neurobehavioral effects of the fragile X premutation in adult women: a controlled study. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 884-94.
- Mazzocco MM, Pennington BF, Hagerman RJ. The neurocognitive phenotype of female carriers of fragile X: additional evidence for specificity. *J Dev Behav Pediatr* 1993; 14: 328-35.
- Taylor AK, Safanda JF, Fall MZ, Quince C, Lang KA, Hull CE, et al. Molecular predictors of cognitive involvement in female carriers of fragile X syndrome. *JAMA* 1994; 271: 507-14.
- Mazzocco MM, Holden JJ. Neuropsychological profiles of three sisters homozygous for the fragile X permutation. *Am J Med Genet* 1996; 64: 323-8.
- Riddle JE, Cheema A, Sobesky WE, Gardner SC, Taylor AK, Pennington BF, et al. Phenotypic involvement in females with the FMR1 gene mutation. *Am J Ment Retard* 1998; 102: 590-601.
- McConkie-Rosell A, Lachiewicz AM, Spiridigliozzi GA, Tarleton J, Schoenwald S, Phelan MC, et al. Evidence that methylation of the FMR-I locus is responsible for variable phenotypic expression of the fragile X syndrome. *Am J Hum Genet* 1993; 53: 800-9.
- Hagerman RJ, Staley LW, O'Conner R, Lugenbeel K, Nelson D, McLean SD, et al. Learning-disabled males with a fragile X CGG expansion in the upper premutation size range. *Pediatrics* 1996; 97: 122-6.
- Kaufmann WE, Abrams MT, Chen W, Reiss AL. Genotype, molecular phenotype, and cognitive phenotype: correlations in fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1999; 83: 286-95.
- Tassone F, Hagerman RJ, Taylor AK, Mills JB, Harris SW, Gane LW, et al. Clinical involvement and protein expression in individuals with the FMR1 premutation. *Am J Med Genet* 2000; 91: 144-52.
- Lachiewicz AM, Dawson DV, McConkie-Rosell A, Spiridigliozzi GA. Mathematics weakness in premutation females with the fragile X syndrome. 7th International Fragile X Conference, July 2000, Los Angeles.
- Hills JL, Wilson R, Sobesky W, Harris SW, Grigsby J, Butler E, et al. Executive functioning deficits in adult males with the fragile X premutation: an emerging phenotype. 7th International Fragile X Conference, July 2000, Los Angeles.
- Franke P, Maier W, Hautzinger M, Weiffenbach O, Gänsicke M, Iwers B, et al. Fragile-X carrier females: evidence for a distinct psychopathological phenotype? *Am J Med Genet* 1996; 64: 334-9.
- Franke P, Leboyer M, Gänsicke M, Weiffenbach O, Biancalana V, Cornillet-Lefebvre P, et al. Genotype-phenotype relationship in female carriers of the premutation and full mutation of FMR-1. *Psychiatry Res* 1998; 80: 113-27.
- Vianna-Morgante AM, Costa SS, Pares AS, Verreschi IT. FRAXA premutation associated with premature ovarian failure. *Am J Med Genet* 1996; 64: 373-5.
- Conway GS, Payne NN, Webb J, Murray A, Jacobs PA. Fragile X premutation screening in women with premature ovarian failure. *Hum Reprod* 1998; 13: 1184-7.
- Allingham-Hawkins DJ, Babul-Hirji R, Chitayat D, Holden JJ, Yang KT, Lee C, et al. Fragile X premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: the International Collaborative POF in fragile X study: preliminary data. *Am J Med Genet* 1999; 83: 322-5.
- Murray A, Webb J, MacSwiney F, Shipley EL, Morton NE, Conway GS. Serum concentrations of follicle stimulating hormone may predict premature ovarian failure in FRAXA premutation women. *Hum Reprod* 1999; 14: 1217-8.
- Hagerman RJ, Tassone F, Leehey M, Hills J, Wilson R, Landau W, et al. Cerebellar tremor and cerebellar cortical atrophy in older males with the fragile X premutation. 7th International Fragile X Conference, July 2000, Los Angeles.
- Tassone F, Hagerman RJ, Taylor AK, Mills JB, Harris SW, Gane LW, et al. Clinical involvement and protein expression in individuals with the FMR1 premutation. *Am J Med Genet* 2000; 91: 144-52.
- Tassone F, Hagerman RJ, Taylor AK, Gane LW, Godfrey TE, Hagerman PJ. Elevated levels of FMR1 mRNA in carrier males: a new mechanism of involvement in the fragile-X syndrome. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 6-15.
- Tassone F, Hagerman RJ, Taylor AK, Hagerman PJ. Transcriptional activity in fragile X males with full mutation alleles. 7th International Fragile X Conference, July 2000, Los Angeles.
- Daly ED, Moore CJ, Schmitz N, Jacobs P, Davis K, Murphy KC, et al. Premutation expansion of CGG triplet repeats affects brain; a study of

- male carriers of fragile X syndrome. 9th Annual Scientific Meeting. Society for the Study of Behavioural Phenotypes, November 2001, Oxford.
35. Moore CJ, Daly ED, Tassone F, Jacobs P, Davis K, Murphy KC, et al. Neuroanatomical effect of FMR1 gene mRNA in premutation carriers of fragile-X syndrome. 9th Annual Scientific Meeting. Society for the Study of Behavioural Phenotypes, November 2001, Oxford.
 36. Vantrappen G, Rommel N, Devriendt K, Cremers CW, Feenstra L, Fryns JP. Clinical features in 130 patients with the velo-cardio-facial syndrome. The Leuven experience. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2001; 55:43-8.
 37. Van Amelsvoort T, Daly E, Robertson D, Suckling J, Ng V, Critchley H, et al. Structural brain abnormalities associated with deletion at chromosome 22q11: quantitative neuroimaging study of adults with velo-cardio-facial syndrome. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 412-9.
 38. Swillen A, Vandeputte L, Cracco J, Maes B, Ghesquiere P, Devriendt K, et al. Neuropsychological, learning and psychosocial profile of primary school aged children with the velo-cardio-facial syndrome (22q11 deletion): evidence for a nonverbal learning disability? *Child Neuropsychol* 1999; 5: 230-41.
 39. Swillen A, Devriendt K, Ghesquiere P, Fryns JP. The behavioural phenotype in child and adolescents with VCFS (del22q11). 9th Annual Scientific Meeting. Society for the Study of Behavioural Phenotypes, November 2001, Oxford.
 40. Bird LM, Scambler P. Cortical dysgenesis in two patients with chromosome 22q11 deletion. *Clin Genet* 2000; 58: 64-8.
 41. Jurewicz I, Owen RJ, O'Donovan MC, Owen MJ. Searching for susceptibility genes in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11: 395-8.
 42. Murphy KC, Owen MJ. Velo-cardio-facial syndrome: a model for understanding the genetics and pathogenesis of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 397-402.
 43. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 1993; 91: 398-402.
 44. Ledbetter DH, Riccardi VM, Airhart SD, Strobel RJ, Keenan BS, Crawford JD. Deletions of chromosome 15 as a cause of the Prader-Willi syndrome. *N Engl J Med* 1981; 304: 325-9.
 45. Nicholls RD, Knoll JHM, Butler MG, Karam S, Lalonde M. Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in non-deletion Prader-Willi syndrome. *Nature* 1989; 342: 281-5.
 46. Buiting K, Saitoh S, Gross S, Ditttrich B, Schwartz S, Nicholls RD, et al. Inherited microdeletions in the Angelman and Prader-Willi syndromes define an imprinting centre on human chromosome 15. *Nat Genet* 1994; 9: 395-400.
 47. Reed ML, Leff SE. Maternal imprinting of human SNRPN, a gene deleted in Prader-Willi syndrome. *Nat Genet* 1994; 6: 163-7.
 48. Glenn CC, Saitoh S, Jong MT, Filbrandt MM, Surti U, Driscoll DJ, et al. Gene structure, DNA methylation, and imprinted expression of the human SNRPN gene. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 335-6.
 49. Artigas J, Gabau E. Estudio del fenotipo conductual del síndrome de Prader-Willi mediante el cuestionario CBCL 4-18 de Achenbach. *Rev Neurol* 2001; 33: 262.
 50. Leckman JF, Goodman WK, North WG, Chappell PB, Price LH, Pauls D, et al. The role of central oxytocin in obsessive compulsive disorder and related normal behavior. *Psychoneuroendocrinology* 1994; 19: 723-49.
 51. Swaab DF, Purba JS, Hofman MA. Alterations in the hypothalamic paraventricular nucleus and its oxytocin neurons (putative satiety cells) in Prader-Willi syndrome: a study of five cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 573-9.
 52. Rett A. Cerebral atrophy associated with hyperammonaemia. In Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, eds. *Metabolic and deficiency diseases of the nervous system III. Handbook of clinical neurology*. Vol. 26. Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical Press; 1977.
 53. Kerr AM, Stephenson JBP. Rett's syndrome in the west of Scotland. *Br Med J* 1985; 291: 579-82.
 54. Hagberg B. Rett syndrome: Swedish approach to analysis of prevalence and cause. *Brain Dev* 1985; 7: 277-80.
 55. Burd L, Vesley B, Martsof J, Kerbeshian J. Prevalence study of Rett syndrome in North Dakota children. *Am J Med Genet* 1991; 38: 565-8.
 56. Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CPG-binding protein 2. *Nat Genet* 1999; 23: 185-8.
 57. Ewart AK, Morris CA, Atkinson D, Jin W, Sternes K, Spallone P, et al. Hemizyosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nat Genet* 1993; 5: 11-6.
 58. Frangiskakis JM, Ewart AK, Morris CA, Mervis CB, Bertrand J, Robinson BF, et al. LIM-kinase1 hemizyosity implicated in impaired visuospatial constructive cognition. *Cell* 1996; 86: 59-69.
 59. Udwin O, Yule W. A cognitive and behavioural phenotype in Williams syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol* 1991; 13: 232-44.
 60. Kishino T, Lalonde M, Wagstaff J. UBE3A/E6-AP mutations cause Angelman syndrome. *Nat Genet* 1997; 15: 70-3.
 61. Buntinx IM, Hennekam CM, Brouwer OF, Stroink H, Beuten J, Mangelschots K, et al. Clinical profile of Angelman syndrome at different ages. *Am J Med Genet* 1995; 56: 176-83.
 62. Angelman H. Puppet children. A report on three cases. *Dev Med Child Neurol* 1965; 7: 681-8.

FENOTIPOS CONDUCTUALES

Resumen. Introducción. En la medida que se están desvelando las bases genéticas de las enfermedades y trastornos del desarrollo que tienen manifestaciones conductuales y cognitivas se está abriendo la oportunidad de estudiar de qué modo los genes influyen en la conducta, tanto en situaciones disfuncionales, como dentro de la normalidad. Desarrollo. Los modelos más útiles para este abordaje son las enfermedades genéticas en las cuales se ha descubierto, o se está en vías de hacerlo, el defecto genético. Paralelamente a los avances genéticos se ha definido cuáles son los patrones de conducta propios de cada enfermedad, llamados también fenotipos conductuales. Conclusiones. En este artículo se pretende ilustrar la información que se dispone actualmente dentro del campo de los fenotipos conductuales. Se describen a tal efecto las características conductuales y cognitivas de los síndromes: X frágil, premutación del síndrome X frágil, velo-cardiofacial, Prader-Willi, Rett, Angelman y Williams. [REV NEUROL 2002; 34 (Supl 1): S38-48]

Palabras clave. Fenotipos conductuales. Premutación del síndrome X frágil. Síndrome de Angelman. Síndrome de Prader-Willi. Síndrome de Rett. Síndrome velocardiofacial. Síndrome de Williams. Síndrome X frágil.

FENÓTIPOS COMPORTAMENTAIS

Resumo. Introdução. À medida que estão a ser desvendadas as bases genéticas das doenças e perturbações do desenvolvimento que têm manifestações comportamentais e cognitivas, está também a surgir a oportunidade de estudar de que forma os genes influem na conduta, tanto em situações disfuncionais, como dentro da normalidade. Desenvolvimento. Os modelos mais úteis para esta abordagem são as doenças genéticas em que se descobriu, ou se está em vias de descobrir o defeito genético. Paralelamente aos avanços genéticos definiu-se quais os padrões de conduta próprios de cada doença, chamados também fenótipos comportamentais. Conclusões. Neste artigo pretende-se ilustrar a informação de que actualmente se dispõe dentro do campo dos fenótipos comportamentais. Para o efeito, são descritas as características comportamentais e cognitivas das síndromas X frágil, permutação do síndrome X frágil, síndrome velocardiofacial, Prader-Willi, Rett, Angelman e Williams. [REV NEUROL 2002; 34 (Supl 1): S38-48]

Palavras chave. Fenótipos comportamentais. Permutação do síndrome X frágil. Síndrome de Angelman. Síndrome de Prader-Willi. Síndrome de Rett. Síndrome velocardiofacial. Síndrome de Williams. Síndrome X frágil.