

HIPOTONÍA NEONATAL GENERALIZADA

Resumen. La hipotonía generalizada del recién nacido se caracteriza por un tono postural patológicamente disminuido que afecta, como mínimo, a las extremidades, el tronco y el cuello durante el primer mes de vida. La edad gestacional del recién nacido, su estado conductual en el momento del examen y la posibilidad de una pseudoparálisis (debido al dolor generalizado) son factores que deben tenerse en cuenta al evaluar la posible existencia de una hipotonía generalizada en el neonato. La evaluación de los recién nacidos con hipotonía debe guiarse por las características ofrecidas por los reflejos dinámicos musculares, los reflejos primitivos, la relación entre el grado de hipotonía y debilidad y los resultados de algunas maniobras (tracción, suspensión ventral y horizontal, respuesta plantar y respuesta a un desplazamiento hacia adelante con el paciente en decúbito supino). Algunas de las posibles localizaciones de la patología en los recién nacidos con hipotonía incluyen: 1) el cerebro, 2) el tronco encefálico, 3) la médula cervical, 4) el cerebelo, 5) las neuronas motrices inferiores del tronco encefálico y la médula espinal, 6) el nervio, 7) la unión neuromuscular, y 8) los músculos. [REV NEUROL 2003; 37: 228-39]

Palabras clave. Edad gestacional. Hipotonía neonatal. Tono postural.

HIPOTONIA NEONATAL GENERALIZADA

Resumo. A hipotonia generalizada do recém-nascido caracteriza-se por um tônus postural patologicamente diminuído que envolve pelo menos os membros, o tronco e o pescoço durante o primeiro mês de vida. A idade gestacional do recém-nascido, o seu estado comportamental no momento do exame e a possibilidade de uma pseudoparálisis (devida à dor generalizada) são factores a ter em conta no momento de se avaliar a possível existência de uma hipotonia generalizada no recém-nascido. A avaliação de recém-nascidos com hipotonia deve ser guiada pelas características oferecidas pelos reflexos dinâmicos musculares, os reflexos primitivos, a relação entre o grau de hipotonia e debilidade e os resultados de algumas manobras (tracção, suspensão ventral e horizontal, resposta plantar e a resposta a uma deslocação para a frente com o doente em decúbito ventral). Algumas das possíveis localizações da patologia nos recém nascidos com hipotonia incluem: (1) o cérebro, (2) o tronco cerebral; (3) a medula cervical; (4) o cerebelo, (5) os neurónios motores inferiores do tronco cerebral e a espinal-medula; (6) o nervo, (7) a união mioneural, e (8) os músculos. [REV NEUROL 2003; 37: 228-39]

Palavras chave. Hipotonia neonatal. Idade gestacional. Tônus postural.

Fenotipos conductuales. Patrones neuropsicológicos biológicamente determinados

V.L. Ruggieri, C.L. Arberas

BEHAVIOURAL PHENOTYPES. BIOLOGICALLY DETERMINED NEUROPSYCHOLOGICAL PATTERNS

Summary. Introduction and aims. A behavioural phenotype (BP) is a characteristic pattern of motor, cognitive, linguistic and social abnormalities that are associated in a way that is compatible with a biological disorder, while environmental factors are also known to be important in their development. Taking these concepts into account, we have analyzed several entities with acknowledged BP, which were selected according to the frequency of presentation, the compatibility of the association between BP and the underlying disease, and the importance of recognizing the entity, so as to enable suitable therapeutic guidance and proper genetic counselling. Development. They were organized by dividing them into three groups according to the biological characteristics recognized to date: a) BP associated to genetic diseases with an identified biological basis (syndromes such as Lesch-Nyhan, Rett, fragile X, tuberous sclerosis complex, Noonan, Sotos, Aicardi, Angelman, Prader Willi, Williams, Down, Smith Magenis, Di George, Pallister Killian and Turner, among others; b) BP associated to a genetic disease with an unidentified biological basis (Cornelia de Lange syndrome); and, c) BP with an as yet unidentified biological basis associated to diverse causations (autism). In all the entities phenotypic, clinical, cognitive, behavioural and biological aspects were analyzed from the way they are inherited to the molecular bases. [REV NEUROL 2003; 37: 239-53]

Key words. Autism. Behavioural phenotypes. Fragile X syndrome. Rett syndrome.

INTRODUCCIÓN

Down, en 1866 [1], describía conductualmente a los niños con el síndrome que más tarde llevaría su nombre, diciendo: 'Ellos son niños de buen humor, con sentido del ridículo, muchas veces se ruborizan, son obstinados y deben ser guiados con mucho tacto...' en lo que probablemente sería la primera descripción conductual clara en una entidad genética.

No obstante, fue Nyhan en 1972 [2] quien introdujo el criterio contemporáneo de fenotipo conductual, al enfocarse en

las conductas de automutilación presentes en los niños con déficit de hipoxantina guanina fosforil transferasa. Definió el cuadro como fenotipos conductuales (FC) en enfermedades orgánicas genéticas.

Harris en 1987 [3], al analizar las conductas de niños con síndrome de Prader Willi y Lesch Nyhan, propone definir los FC como 'trastornos de la conducta no aprendidos', es decir, no determinados por la educación o el entorno social.

En 1990, la Sociedad para el Estudio de Fenotipos Conductuales refiere que 'algunas de las conductas exhibidas por niños con enfermedades mentales de base biológica son orgánicamente determinadas' [4].

En nuestra opinión, la definición más clara de FC, probablemente sea la que propusieron Flint y Yale: 'El fenotipo conductual es un patrón característico de anomalías motoras, cognitivas, lingüísticas y sociales que se asocian de forma compatible con un trastorno biológico' [5].

El concepto que intentaremos transmitir en este trabajo es que

Recibido: 11.03.03. Aceptado: 17.03.03.

Servicio de Neurología. Hospital J.P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Dr. Víctor L. Ruggieri. Servicio de Neurología. Hospital J.P. Garrahan. Combate de los Pozos 1881. Buenos Aires 1245, Argentina. E-mail: vruggieri@intramed.net.ar

© 2003, REVISTADENEUROLOGÍA

los patrones conductuales, cognitivos, lingüísticos, sociales, e incluso motores, tienen una base biológica, sin desconocer que lo ambiental pueda tener influencia en su desarrollo. Incluso, evocaremos la posibilidad de que ciertas agresiones al sistema nervioso central (SNC) puedan desencadenar patrones conductuales similares a los determinados genéticamente. En el autismo, por ejemplo, observamos un claro síndrome de base biológica, aunque no responde a una única etiología; por el contrario, se ha asociado a enfermedades genéticas, agresiones del SNC (prenatales, perinatales y posnatales) o a causas multifactoriales o poligénicas.

Si bien el número de enfermedades genéticas con FC reconocidos es cada vez mayor, nosotros hemos elegido un número limitado de entidades, teniendo en cuenta los siguientes factores:

- Frecuencia de presentación.
- Importancia de su reconocimiento en la correcta orientación de las características evolutivas y el adecuado asesoramiento terapéutico y genético.
- Consistencia de presentación de ese fenotipo con la enfermedad.

Dada la dificultad de agrupar estas entidades, a modo organizativo las hemos clasificado de acuerdo con las características biológicas de cada una de ellas, jerarquizando sus aspectos conductuales y cognitivos, y las hemos dividido en tres grandes grupos. A cada una de las entidades la clasificamos de acuerdo con la identificación del cromosoma, el gen, la proteína, la enzima y el tóxico acumulado:

- *FC conductuales asociados a enfermedades genéticas con base biológica identificada:*
 - a) Fenotipo + locus identificado + gen reconocido + proteína identificada + tóxico acumulado aislado: síndrome de Lesch Nyhan, fenilcetonuria clásica.
 - b) Fenotipo + locus identificado + gen reconocido + proteína identificada: síndrome de Rett, síndrome X frágil, complejo esclerosis tuberosa, neurofibromatosis tipo 1, enfermedad de Duchenne, síndrome de Noonan, síndrome de Sotos, síndrome de Costello.
 - c) Fenotipo + locus identificado: síndrome de Aicardi, síndrome de Nance Horan.
 - d) Fenotipo + anomalía cromosómica reconocida: síndromes de genes contiguos -SGC- (síndromes de Angelman, de Prader Willi, de Williams, de Di George-CATCH 22), cromosopatías autosómicas (síndromes de Down, de Smith Magenis, de Pallister Killian), y cromosopatías de los cromosomas sexuales (síndromes de Turner, de Klinefelter, de XYY).
- *FC asociado a enfermedad genética con base biológica aún no identificada:* síndrome de Cornelia de Lange.
- *FC de base biológica aún no identificada asociado a etiologías diversas:* autismo

A continuación, analizaremos cada una de las entidades previamente referidas puntualizando sus aspectos fenotípicos, cognitivos, conductuales y su número de identificación en el catálogo de enfermedades mendelianas humanas de Víctor McKusick-MIM.

ENFERMEDAD DE LESCH NYHAN

Lig X; Xq 26-27; gen hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa (HPRT); deficiencia de HPRT + sobreproducción de xantina + acúmulo de ácido úrico; varones + encefalopatía evolutiva +

disonía + espasticidad + retraso mental + convulsiones + conductas compulsivas de automutilación; MIM 308000/308950

Descrita por Lesch y Nyhan en 1964, probablemente deba considerarse una de las enfermedades donde el síndrome conductual está más claramente definido [6].

Es una entidad recesiva ligada al X que afecta a los varones; sólo se han descrito algunos raros casos de mujeres afectadas. El gen se ha identificado en el brazo largo del cromosoma X (Xq 26-27) [7]. Existe una deficiencia de la hipoxantina fosforribosil-transferasa, con sobreproducción de xantina y ácido úrico.

Desde el punto de vista fisiopatológico, aún no es clara la relación entre el déficit enzimático y las manifestaciones neurológicas; no obstante, se sabe que la actividad de la HPRT es más alta en los ganglios basales que en otros tejidos.

Se ha demostrado en ratones que la deficiencia de HPRT ocasiona lesiones en el sistema dopaminérgico en períodos tempranos del desarrollo.

La ausencia en pacientes fallecidos de anomalías neuropatológicas y la disminución de los niveles de dopamina, ácido homovanílico, dopa descarboxilasa y acetilcolina hacen pensar más en una alteración funcional que estructural [8].

Neurológicamente, se caracteriza por presentarse como una encefalopatía progresiva de comienzo entre los 8 y 12 meses. Desarrolla coreoatetosis, distonía, espasticidad y convulsiones, y se asocia a una grave afectación cognitiva progresiva.

Desde el punto de vista conductual, se caracteriza por conductas autoagresivas compulsivas, presentes en general desde el primer año de vida, con graves lesiones en los labios, la lengua y las manos, e incluso genera mutilaciones [9]. Estas conductas no son voluntarias, sino que se producen por verdaderos fenómenos compulsivos. Los niños sienten dolor y son conscientes de ese fenómeno, pero no pueden impedirlo; incluso, en los casos que logran hablar, refieren que les gustaría evitar esas conductas [9].

Por el momento, no hay forma de suprimir la autoagresión, y las técnicas de modificación de conducta parecen aun empeorarlas [9], si bien es fundamental disminuir el estrés. Hay casos en que es precisa la extracción de piezas dentarias para evitar mayores mutilaciones.

No obstante, hay períodos en los que estas conductas pueden disminuir espontáneamente; incluso, se ha observado que, con la edad, puede aparecer un cierto grado de control sobre éstas (por ejemplo, sentándose sobre sus manos o poniéndolas en la espalda) [10]. También se ha descrito una mejoría espontánea entre los 10 y los 12 años.

En cuanto a los medicamentos, el alprazolam y la risperidona se utilizan para controlar la ansiedad, mientras que el diazepam, el sulpiride, la carbamacepina y la risperidona han demostrado su utilidad en la disminución de las conductas autolesivas [11].

En nuestra experiencia, uno de nuestros pacientes presentó una franca disminución de la automutilación con risperidona, 2 mg por día.

El diazepam y el baclofeno se han utilizado para el control de la hipertensión.

El acúmulo de ácido úrico puede llevar a la formación de cálculos renales, por lo que el control clínico urológico debe ser constante.

FENILCETONURIA CLÁSICA

AR; 12q22-24; deficiencia fenilalanina hidroxilasa; acumulación de fenilalanina; retraso mental + hiperkinesia + negativismo +

Tabla I. Criterios del diagnóstico del síndrome de Rett (tomado de [20]).

Criterios necesarios
1) Períodos prenatal y perinatal aparentemente normales
2) Desarrollo psicomotor aparentemente normal hasta aproximadamente los seis meses
3) Perímetro cefálico normal al nacer
4) Enlentecimiento del crecimiento cefálico entre los seis meses y los cuatro años
5) Pérdida del uso propositivo de las manos (entre los seis y los 30 meses), asociado a problemas de la comunicación y retirada social
6) Ausencia del desarrollo del lenguaje o desarrollo de lenguaje rudimentario asociado a un retardo psicomotor grave
7) Estereotipias manuales: movimientos de lavado de manos, palmeteo y postura compulsiva de manos en la boca
8) Desarrollo de apraxia de la marcha y ataxia/apraxia del tronco entre el año y los cuatro años
9) El diagnóstico, en general, no es posible hasta aproximadamente los dos años
Criterios de apoyo
1) Disfunción respiratoria – Episodios de apnea en vigilia – Hiperventilación intermitente – Expulsión forzada de aire o saliva
2) Anormalidades electroencefalográficas
3) Epilepsia
4) Espasticidad: atrofia muscular y a veces distonía
5) Problemas vasomotores
6) Escoliosis
7) Retraso del crecimiento
8) Hipotrofia de pies

autoagresión +/- Autismo +/- convulsiones +/- síndrome de West; MIM*261600

La fenilcetonuria es una enfermedad autosómica recesiva, cuyo gen se ha identificado en el brazo largo del cromosoma 12 [12]. Se produce por la deficiencia de la fenilalanina hidroxilasa, lo cual genera el acúmulo de fenilalanina. Su incidencia en la población general es de 1 en 10.000, y el reconocimiento de esta entidad a través del cribado neonatal puede evitar sus consecuencias a través de la implementación de una dieta adecuada sin fenilalanina. Desde el punto de vista patogénico, el aumento de fenilalanina altera la mielinización y la neurotransmisión. Los niños no tratados pueden ser normales durante los primeros meses de vida, para posteriormente manifestar un retraso en el desarrollo psicomotor, tendencia al aislamiento y desinterés, y a los tres años padecen un retraso mental importante e irreparable. Suelen presentar convulsiones, e incluso padecer síndrome de West. En general son hiperactivos, irritables, con conductas estereotipadas, negativistas, actitudes agresivas (autoagresión y heteroagresión), con trastornos de sueño; también se ha asociado al autismo.

Como referíamos previamente, el diagnóstico neonatal y la institución temprana de la dieta permitirá mantener los aspectos cognitivos dentro de parámetros normales. No obstante, existen evidencias de que, aun en aquellos casos tratados tempranamente, existen leves dificultades cognitivas y conductuales.

Smith, en 1990 [13], detectó en niños tratados tempranamente un cociente intelectual (CI) normal, pero ocho puntos por debajo de la población general, con dificultades en lectura y matemáticas.

También se han descrito trastornos en las funciones cognitivas (razonamiento, resolución de problemas y atención) e integrativas (visuoespaciales, visomotrices) [14].

Welsh, en 1990 [15], propuso que la disminución de dopamina en la fenilcetonuria causaría un déficit prefrontal, lo que explicaría las dificultades específicas de estos niños en resolución de problemas, planificación, atención y funciones perceptivo motoras.

En cuanto al comportamiento, los niños que se tratan tempranamente tienen dificultades de conducta en el colegio, son inquietos, dispersos, ansiosos y, muchas veces, solitarios [16].

Finalmente, sabemos que los niveles cognitivos y las dificultades conductuales van en relación directa con el tiempo de exposición a altos niveles de fenilalanina, al momento de iniciarse la dieta y al control de ésta [17].

SÍNDROME DE RETT

Xq28; mecp2; MIM*300005; Mecp2; mujeres + pérdida de uso propositivo de manos + estereotipias manuales + conductas autistas + microcefalia evolutiva + encefalopatía evolutiva + ataxia + espasticidad + convulsiones + escoliosis; MIM#312750

Descrito por Andreas Rett en 1966 [18], es probablemente, el mejor ejemplo de conductas autistas biológicamente determinadas, donde las niñas afectadas muestran el mismo patrón conductual y evolutivo sin importar aspectos sociales, ambientales o familiares.

Esta enfermedad afecta casi exclusivamente a las mujeres (en los varones son raros los casos) y su frecuencia es de 1/10.000 niñas [19].

Considerada como una encefalopatía degenerativa, actualmente se acepta como un trastorno global del desarrollo, debido a los hallazgos neuropatológicos y sus características evolutivas, con un período de deterioro rápido seguido por otro pseudoestacionario o de deterioro muy lento.

El patrón conductual es tan concluyente que en la mayoría de los casos permite el diagnóstico de esta entidad, aun sin realizar estudios moleculares específicos.

El curso de esta enfermedad puede dividirse en cuatro etapas, y existen criterios considerados necesarios para definir el diagnóstico (Tablas I y II) [20].

Los primeros síntomas clínicos pueden manifestarse entre los seis meses y los tres años; la edad habitual de inicio es a los 18 meses. Si bien se acepta un intervalo libre de síntomas, algunas niñas pueden ser ligeramente hipotónicas desde el nacimiento o tener un leve retraso en las adquisiciones motrices. Esta primera etapa dura varios meses y se caracteriza por la desaceleración del crecimiento cefálico y el estancamiento del desarrollo psicomotor, síntomas inespecíficos comunes a diversas encefalopatías evolutivas.

Entre los 12 meses y los tres años comienza un período de regresión rápida, que se caracteriza por conductas autistas, estereotipias manuales (movimientos de lavado de manos, palmeteo, golpeteo de manos en la boca) que son altamente orientadoras, junto a la pérdida del uso propositivo de manos. Episodios de ansiedad, pánico, gritos y terror o períodos de 'depresión' se han descrito en el 70% de los casos [21,22].

Los hallazgos electroencefalográficos son orientadores, tomándolos en el contexto del cuadro clínico, y se caracterizan por descargas paroxísticas generalizadas de ondas lentas. Se ha descrito un deterioro progresivo de la actividad eléctrica hasta presentar un patrón de actividad theta prácticamente constante, no reactivo. Más tarde, aparece un período pseudoestacionario, con progresión lenta de la enfermedad e instalación de ataxia, espasticidad, deterioro mental progresivo, convulsiones, escoliosis, trastornos respiratorios y bruxismo. Las convulsiones afectan al 75% de los casos y pueden ser generalizadas o focales. Se observan también episodios peculiares de pérdida de alerta con pausa respiratoria cuya etiología no es clara.

Finalmente, tras 10 años, la afectación, en general, es grave, con disminución de la movilidad, trastornos tróficos en pies y manos y una grave afectación motora y cognitiva.

Respecto a los aspectos fisiopatológicos, la proteína de unión a metil CpG 2 (Mecp2) es una proteína que se une a las zonas metiladas del ADN y parece ser indispensable en el desarrollo de los tejidos embrionarios, lo cual podría explicar la letalidad en los varones con la mutación [23]. Hasta el momento se han identificado más de 30 mutaciones diferentes en este gen en mujeres con este síndrome, lo que podría explicar la variabilidad de expresión clínica [24].

A modo de resumen, ante una niña con afectación psicomotora progresiva, detención del crecimiento cefálico, conductas autistas, pérdida del uso propositivo de las manos, estereotipias manuales, convulsiones y escoliosis, el diagnóstico de síndrome de Rett debe considerarse entre los diagnósticos diferenciales de las encefalopatías evolutivas.

SÍNDROME X FRÁGIL

Lig X; Xq27; gen FMRP1; proteína FMR1; varones; fenotipo orientador + retraso mental + hiperactividad + obsesividad + conductas autistas + perseveraciones + aleteos + rechazo del contacto visual + autoagresiones + trastorno en la comunicación verbal; mujeres afectadas; MIM 309550

Es la segunda causa de retraso mental reconocida después del síndrome de Down y la primera causa de trastorno de aprendizaje en los varones. Se calcula que afecta a 1/1.250 varones y 1/2.000 mujeres con retraso mental, y que un 8% de los niños con trastornos de aprendizaje están afectados [25].

Este síndrome, denominado así por la fragilidad del cromosoma X, y que se ha observado en cariotipos realizados en fibroblastos cultivados en medio libre de ácido fólico, cumple con un fenotipo cognitivo conductual homogéneo [26]. Es una entidad ligada al X, cuyo gen se encuentra en el brazo largo del cromosoma X (Xq27.3) y es un síndrome de expansión [26,27]. Desde el punto de vista fisiopatológico, este síndrome se debe a la existencia de una porción del ADN anormalmente metilada y de mayor tamaño (expandida) en el cromosoma X. La mutación responsable es una expansión del triplete CGG, que se localiza en el brazo largo del cromosoma X, la cual se amplía de una generación a otra. Dicha porción anormalmente metilada compromete la primera porción del gen FMR1, e inhibe de esta forma su transcripción; en consecuencia, falta el producto génico correspondiente, la proteína FMRP1, que estaría directamente vinculada con la conformación normal de la sinapsis; interviene en la sinaptogénesis, así como en el incremento de la actividad sinaptogénica resultado del aprendizaje y experimentación posnatal [28]. Justamente, la ausencia de dicha proteína sería la responsable de los defectos en la sinaptogénesis y en la estructuración sináptica posnatal que se observa en estos pacientes.

Tabla II. Etapas evolutivas del síndrome de Rett (modificado de Hagberg y Witt-Engerstrom).

Etapa 1. Signos de estancamiento (este periodo es inespecífico y puede ser común a diversas encefalopatías, por lo que serán necesarios diversos estudios para descartar otras enfermedades y no se podrá diagnosticar este síndrome)

Inicio entre los seis y los 18 meses
Duración: varios meses
Detención del desarrollo psicomotor
Disminución del interés por los juegos
Hipotonía
Enlentecimiento del crecimiento cefálico

Etapa 2. Periodo de regresión rápida (destrutivo)

Inicio entre uno y tres años
Duración: de uno a tres años
Regresión rápida: deterioro del comportamiento
Pérdida del uso de las manos
Crisis convulsivas
Esterotipias de manos
Conductas autistas y de autoestimulación
Pérdida del lenguaje
Torpeza motora
Insomnio

Etapa 3. Etapa de pseudoestabilización

Inicio entre los dos y los 10 años
Duración: de dos a 10 años
Retraso mental grave
Regresión de conductas autistas; mejoría del contacto
Crisis convulsivas
Esterotipias manuales características
Espasticidad; ataxia; apraxia
Disfunción respiratoria

Etapa 4. Deterioro motor tardío

Inicio después de los 10 años
Duración de varios años
Pérdida de la marcha: silla de ruedas
Escoliosis; espasticidad; atrofia muscular
Síndrome piramidal y extrapiramidal
Ausencia del lenguaje
Mejoría del contacto visual
Retraso del crecimiento
Epilepsia menos grave

Desde el punto de vista clínico, los varones presentan un fenotipo orientador, aunque no específico, con peso alto al nacimiento, macrocefalia, cara alargada, mentón prominente, frente alta, orejas grandes, laxitud ligamentosa y macroorquidismo de aparición en la pubertad.

Presentan retraso mental en la mayoría de los casos; el grado de retraso mental guarda una relación directa con el tamaño de la ampliación de la isla de CGG.

Entre los aspectos conductuales se incluyen hiperactividad, obsesividad y conductas autistas caracterizadas por estereotipias, perseveraciones, obsesiones, aleteos, conductas evitativas, impulsividad, contacto visual disperso, autoagresiones y trastorno en la comunicación verbal y no verbal.

Turk [29] y Brown et al [30] han descrito que hasta el 25% de los varones con X frágil pueden cumplir con criterios para el diagnóstico del autismo. Asimismo, se han descrito raros casos de síndrome de Asperger o autismo de alto rendimiento.

Las mujeres portadoras con la mutación completa presentan en el 50% de los casos trastornos cognitivos caracterizados por dificultades en el aprendizaje, en especial en matemáticas y lengua, y déficit de atención con hipercesnia [31]. Desde el punto de vista conductual, se ha detectado depresión en el 40% de los casos, y en el 33%, aislamiento social [31].

Como vemos, el síndrome de X frágil abarca una gama de aspectos cognitivos y conductuales entre los cuales ocupan un lugar preponderante las conductas autistas y el retraso mental en los hombres y los trastornos de aprendizaje o cuadros psiquiátricos en las mujeres, por los cuales debe pensarse en el mismo ante todo paciente con estos síntomas. Su reconocimiento será fundamental para el adecuado asesoramiento genético.

Se han identificado otros genes vecinos, como FRAXA, FRAXE y FRAXF, todos ellos vinculados con cuadros de déficit cognitivo variable, también ligados al X y mucho más raros.

COMPLEJO ESCLEROSIS TUBEROSA (CET)

AD; 9q34; CET1; hamartina; MIM*605284; 16p13; CET2; tuberina; MIM*191092; 12q; CET3; MIM191091; 11q23; CET4; MIM191090; manchas hipocrómicas + adenomas sebáceos + rabdomiomas cardíacos + hamartomas cerebrales + calcificaciones cerebrales +/- retraso mental +/- autismo +/- conductas disruptivas MIM#119100

Descrita por Bourneville en 1880, esta entidad tiene una herencia autosómica dominante con expresión variable y un alto grado de mutaciones *de novo* [32]. Es un cuadro genéticamente heterogéneo; es decir, puede ser producido por mutaciones en distintos genes, un *locus* en el brazo largo del cromosoma 9 (9q4), CET1, que codifica la proteína hamartina, un *locus* en el brazo corto del cromosoma 16 (16p13), CET2, el cual codifica una proteína denominada tuberina, y otros dos *loci* en los cromosomas 11 y 12, cuyo producto génico resta aún por identificar [33-35]. Desde el punto de vista clínico, todas ellas son indistinguibles. Como se ha referido previamente, tiene una gran variabilidad de expresión clínica; las manchas hipocrómicas, presentes en el 96% de los casos, constituyen la manifestación más frecuente. También tienen alta incidencia los hamartomas del cerebro (90%), riñón (60%), corazón (50%), ojos y dientes (47%) [36]. Los adenomas sebáceos aparecen más tardíamente, entre la pubertad y la adolescencia. El 80% de los casos padecen epilepsia, entre los cuales el síndrome de West es de las formas más graves, en general asociado a una mayor afectación cognitiva y conductual. Desde

el punto de vista intelectual, el rendimiento es variable, con cocientes que varían entre menos de 20 e inteligencia superior. Diversos autores han descrito que entre el 17 y el 61% de los pacientes con CET padecen autismo, y que entre el 0,4% y el 9% de los autistas tienen CET [37,38].

Los niños que tienen afectación cognitiva y conductual, en general, no pueden estar sin supervisión, son hipercinéticos, no aceptan límites, son destructivos y tienen graves conductas disruptivas. Les cuesta mucho adaptarse a cambios de rutina y pueden tener graves problemas de sueño. Diversos autores han analizado la relación entre las alteraciones estructurales del SNC, la epilepsia y la evolución cognitiva y conductual de estos pacientes. Gillberg [38] y Hunt y Denis [39] no relacionaron de forma directa los espasmos infantiles con el autismo; sin embargo, aceptan que las alteraciones estructurales son desencadenantes de los espasmos y de las conductas hiperactivas y autistas. Incluso hay casos aislados descritos de autismo sin espasmos infantiles [40]. Por otra parte, si bien el autismo se asocia a retraso mental, Smalley et al describen el caso de un niño autista con un alto CI [37].

Finalmente, se ha sugerido que las alteraciones estructurales (tubérculos) ubicadas en la región temporal posterior, occipital o parietooccipital que coexisten con lesiones bifrontales amplias pueden predisponer al autismo [41].

Sólo nos resta preguntarnos: ¿pueden sólo las alteraciones estructurales predisponer a estas conductas o éstas también están genéticamente determinadas?

NEUROFIBROMATOSIS 1

AD; 17q11; gen NF1; neurofibromina (proteína activadora de GTPasa), gen supresor de tumores; 50% mutaciones espontáneas; manchas café con leche + neurofibromas periféricos +/- tumores +/- trastorno de aprendizaje +/- retraso mental +/- ansiedad +/- depresión; MIM*162200

Descrita por Von Recklinghausen en 1882 [42], es una entidad AD con alta penetrancia (98%) y gran variabilidad de expresión, cuyo gen se encuentra en el brazo largo del cromosoma 17 (17q11). Su prevalencia es de 1/3.500 individuos, de los cuales un tercio es producto de mutaciones nuevas [43]. Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por manifestarse a diversos niveles del organismo. Presentan manifestaciones cutáneas como manchas café con leche en el 100% de los casos (deben ser más de seis, de más de 5 mm cada una en prepúberes y más de 15 mm en pospúberes). Otra manifestación casi constante es la presencia de pecas axilares, neurofibromas y neurinomas plexiformes [43].

Entre las manifestaciones neurológicas destacan los gliomas ópticos (15%), tumores intracerebrales e intramedulares, malformaciones vasculares tipo Moya Moya, hidrocefalia por estenosis de acueducto de Silvio o, menos frecuentemente, por tumores de fosa posterior y epilepsia.

Otras manifestaciones son macrocefalia, displasia craneofacial, anomalías vertebrales, escoliosis, glaucoma y enfermedades malignas [43].

Desde el punto de vista cognitivo, el 10% de las personas afectadas de NF1 tienen retraso mental, mientras que aproximadamente el 50% tiene problemas de aprendizaje, en especial en la memoria verbal y espacial, trastornos visuomotores y visuoespaciales, y en la concentración [43,44].

Desde el punto de vista conductual, se ha observado una mayor incidencia que en la población general de impulsividad,

ansiedad, baja autoestima, depresión y problemas laborales, y los afectados se ubican, en general, en una escala social más baja [44,45].

En definitiva, la NF1 tiene una gran variabilidad de expresión, desde los casos en los que se expresa sólo mediante manchas de café con leche hasta los que presentan una amplia afectación sistémica, cognitiva y conductual, lo que puede requerir el abordaje multidisciplinario.

ENFERMEDAD DE DUCHENNE

Recesiva Lig X; Xp21; gen distrofina MIM *300377; distrofina; varones + miopatía evolutiva + pérdida de la marcha + muerte aprox. 20 años +/- retraso mental +/- trastorno del aprendizaje en lectura, vocabulario, atención +/- depresión +/- ansiedad +/- aislamiento; MIM #310200

La distrofia muscular progresiva fue descrita por Duchenne en 1872 [46], y se caracteriza por ser una miopatía genéticamente determinada con herencia recesiva ligada al X, por lo que afecta especialmente a los varones; las mujeres portadoras son las que lo transmiten. Su frecuencia es de 1/3.000 a 1/4.000 recién nacidos vivos. El gen se encuentra en el brazo corto del cromosoma X y la proteína deficiente es la distrofina [47]. Desde el punto de vista clínico, estos niños tienen un retraso en las adquisiciones de las pautas motoras y caminan alrededor de los 18 meses; posteriormente, presentan debilidad muscular progresiva generalizada con predominio proximal; en general, dejan de caminar aproximadamente a los 13 años y fallecen en la segunda década.

Desde el punto de vista cognitivo, el 15% padece retraso mental, mientras que el 75% de los niños con CI normal tienen problemas de aprendizaje en lectura, dictado, aritmética y memoria verbal y no verbal [48].

Comparados con controles de la misma edad, se ha descrito mayor incidencia de caracteres ansiosos, pobre relación con sus pares, tendencia a ser solitarios y, en los mayores, tendencia a la depresión, aunque todos estos hallazgos podrían estar relacionados con la progresión de la enfermedad [49]. También se han descrito casos aislados de autismo. Uno de nuestros pacientes asociaba retraso mental y conductas compatibles con el trastorno profundo de desarrollo del espectro autista.

SÍNDROME DE NOONAN

AD; 12q22; proteína tirosina fosfatasa no receptora SHP2 MIM #176270; baja talla + cuello corto + cardiopatía +/- manchas café con leche +/- retraso mental +/- trastornos del lenguaje +/- trastornos de aprendizaje +/- dificultades en alimentación temprana + fobias + terquedad + perseveraciones + mala relación social; MIM #163950

Descrita por Noonan en 1968 [50], es una entidad con una herencia autosómica dominante, cuyo gen se ha identificado en el brazo largo del cromosoma 12 (12q22), con expresión y penetrancia variable [51,52]. Su incidencia se estima entre 1/1.000 y 1/2.500 nacidos vivos, y la transmisión materna es la más común. Su fenotipo clínico es reconocible y orientador; tienen facies peculiar, con cara larga, orejas prominentes, hipertelorismo con los ángulos externos de los ojos hacia abajo, pestañas arqueadas, cuello corto, baja talla, deformidad torácica y, en un 10%, manchas de café con leche. Aproximadamente 2/3 de los casos padecen cardiopatía congénita, y son comunes las deformidades esqueléticas, como escoliosis y cifosis [53]. Presentan retraso en el desarrollo del lenguaje, 2/3

padecen retraso mental, mientras que el resto tienen trastornos graves a moderados en el aprendizaje, con problemas visuoestructurales y de coordinación visuomotora. Una característica del lenguaje es la dificultad en encontrar las palabras adecuadas [54].

Las agudas dispraxias orales generan trastornos de la alimentación temprana. Las conductas fóbicas, perseveraciones y terquedad asociadas a la mala relación consus pares son características de esta entidad, aunque se han descrito casos de niños afables y sobrepreocupados por las relaciones interpersonales.

SÍNDROME DE SOTOS

AD; 5q35; gen NSD1; proteína NSD1; macrosomía + macrocefalia + facies peculiar + hipotonía + hiperlaxitud + torpeza motora + problemas de lenguaje en procesamiento verbal + retraso mental + agresividad + hipercinesia; MIM #117550

De presentación esporádica o con herencia AD, se trata de un síndrome fenotípicamente reconocible que se caracteriza por el excesivo crecimiento somático de comienzo intraútero, con crecimiento acelerado, sobre todo los primeros cinco años de vida, con maduración ósea avanzada [55].

Clínicamente se caracterizan por presentar macrocefalia, *facies* peculiar, frente prominente, fisuras palpebrales antimongoloides, narinas antevertidas, paladar alto, erupción temprana de los dientes, promentonismo y pelo esparcido. Sus manos y pies son, en general, más grandes que lo que corresponde a su tamaño. También pueden padecer ictericia, problemas alimentarios tempranos, menarquia precoz en las niñas y pubertad retardada en los varones. La hipotonía e hiperlaxitud son hallazgos presentes en el 85% de los casos.

Desde el punto de vista neurológico, en general tienen un retardo en el desarrollo psicomotor, en especial en la adquisición del lenguaje y la marcha, pobre coordinación y torpeza motora; también se han descrito convulsiones [56,57].

Intelectualmente, pueden presentar desde graves problemas de aprendizaje hasta retraso mental, que puede variar de leve a grave en el 85% de los pacientes. Las mayores dificultades se detectan en el procesamiento verbal, con problemas para encontrar la palabra adecuada y larga latencia para responder. También se han descrito dificultades en la memoria a corto plazo, en el razonamiento abstracto y en la escritura. Entre el 50 y el 75% de los niños concurren a escuelas comunes, pero un gran número de ellos requieren atención personalizada. Los principales problemas conductuales que se describen en estos niños son agresividad, entre el 40 y el 80% de los casos (dirigida en general a padres y hermanos), berrinches, temores, hiperactividad y trastornos de sueño [58,59]. Recientemente, Mauceri et al [57] describieron conductas agresivas en tres de seis niños con este síndrome, uno de los cuales llamaba la atención por tener conducta piromañaca. Se ha sugerido que las conductas agresivas serían muchas veces consecuencia de las frustraciones generadas en el niño por sus problemas intelectuales o sus dificultades de lenguaje y comunicación [56]. También se observa una pobre integración con sus pares, inmadurez emocional e incluso dificultades en la separación de sus padres.

En 1990 Cole y Hugues [56] propusieron que los problemas de desarrollo y conductuales de los niños con síndrome de Sotos podrían percibirse como más graves de lo que en realidad son, debido a que, por el tamaño de estos niños, en especial en los primeros años, las expectativas sobre ellos son mayores que las que corresponden a su edad. No obstante, si bien puede haber

tendencia a mejorar con los años, hay muchos adultos en los que persisten graves problemas cognitivos y conductuales [56].

SÍNDROME DE COSTELLO

Esporádico; 22q13; proteína EBP (proteína de unión a elastina); *facies* peculiar + piel redundante + baja talla + retraso mental + alegres + personalidad humorística + sociables; MIM *218040

Descrito por Costello en 1977, este síndrome tiene su *locus* en el brazo largo del cromosoma 22 (22q13) [60]. La deficiencia de la proteína EBP genera un trastorno en la producción de fibras elásticas, lo que explica las alteraciones en la piel [61]. Se caracterizan por ser niños de baja talla, con piel redundante en el cuello, los dedos, las palmas y las plantas, pelo rizado, papilomas periorificiales, labios gruesos, narinas antevertidas y una voz gruesa peculiar. En la primera etapa de su vida pueden padecer succión débil y trastornos alimentarios con pobre ganancia ponderal, la cual se ha denominado fase pseudomarásmica. Padecen retraso mental moderado y, desde el punto de vista conductual, se describen como apacibles, alegres, sociables y con una personalidad humorística [62].

SÍNDROME DE AICARDI

Dominante ligado al X; Xp22; agenesia de cuerpo calloso +/- heterotopías + coriorretinopatía + retraso mental +/- convulsiones espasmos en flexión +/- anomalías vertebrales; MIM *304050

Descrito por Aicardi en 1965 [63], este síndrome tiene una herencia dominante ligada al X; su *locus* se ha identificado en el brazo corto del cromosoma X, y se ha propuesto como una variante alélica del síndrome de Goltz, o se ha situado contiguo a éste [64]. Se trata de niñas con un agudo retraso del desarrollo psicomotor, con espasmos infantiles asimétricos, o incluso unilaterales. Presentan además coriorretinopatía, que puede comprometer la visión, y microftalmía. Tienen una grave afectación motora con cuadriparesia o hemiparesia espástica aguda, que en general no permite una marcha independiente. Las anomalías vertebrales, como hemivértebras, suelen desencadenar escoliosis graves [65]. El electroencefalograma se caracteriza por presentar descargas paroxísticas seguidas de intervalos de atenuación del voltaje, que puede llegar a ser isoeléctrico. Dichas descargas pueden ser unilaterales o completamente asincrónicas en ambos hemisferios [65]. Las malformaciones típicas del SNC son agenesia o hipoplasia de cuerpo calloso, heterotopías periventriculares, atrofia cortical y quistes intracerebrales, todos compatibles con el trastorno de la migración neuronal. Todas las niñas padecen retraso mental agudo. En general, no desarrollan el lenguaje; la mayoría de las niñas no son comunicativas, sino apáticas, con escasa actividad espontánea y totalmente dependientes. Talens et al describieron conductas autoagresivas en el 50%, y heteroagresivas en el 25% de las pacientes [66]. En general, mueren en la infancia, y raros casos llegan a la adolescencia.

SÍNDROME DE NANCE-HORAN

Recesivo ligado al X; Xp22.3-p.21; cataratas congénitas + anomalías dentales +/- retraso mental +/- conductas obsesivo compulsivas; MIM *302350

Descrito por Nance y Horan en 1974 [67,68], este síndrome tiene un patrón de herencia recesivo ligado al X; su gen se halla en el brazo corto del cromosoma X (Xp22p21) [69].

Clínicamente, se manifiesta por presentar un fenotipo peculiar con orejas grandes y prominentes, cataratas congénitas nucleares densas, microcórnea, anomalías dentales, incisivos en destornillador (dientes de Hutchinson) o cónicos, molares con crestas y mesiodientes. Un 20% de los casos presenta retraso mental. Toutain, en 1997 [70], describió un patrón conductual en aquellos pacientes con retraso mental, caracterizado por conductas motoras estereotipadas, tics motores múltiples, simples y complejos, estereotipias verbales, perseveraciones y conductas compatibles con trastornos obsesivos compulsivos. En las mujeres portadoras se han descrito cataratas suturales en Y posteriores, córneas pequeñas y afectación visual. Hemos descrito dos hermanos varones afectados con este síndrome que presentaban cataratas, anomalías dentales, retraso mental moderado y graves problemas conductuales que se caracterizaban por hiperactividad, trastorno de atención, baja tolerancia a la frustración, ideas obsesivas, tics motores múltiples que se exacerbaban ante el estrés, movimientos estereotipados de manos y actitudes compulsivas [71]. La madre tenía manifestaciones oculares, y si bien era normal intelectualmente, tenía conductas obsesivas y personalidad irascible que no se había descrito previamente [71]. Creemos que es interesante llamar la atención sobre las manifestaciones conductuales maternas, ya que éstas se presentaron en una portadora que no padece afectación intelectual. Sería importante evaluar el perfil conductual de todas las portadoras; si se confirmaran estos hallazgos, podrían sugerir que la afectación de la conducta estaría genéticamente determinada con independencia del nivel cognitivo.

SÍNDROME DE ANGELMAN

15q11; SGC; *facies* peculiar + retraso mental + risa inmotivada + torpeza motora + temblor + ataxia + dificultades tempranas de alimentación + reflujo gastroesofágico +/- 2/3 autismo + atracción por el agua y la música; MIM #105830

Descrito por Angelman en 1965 [72], también se denominó 'síndrome de la marioneta feliz', aunque esta denominación, descriptiva por las características de los afectados, ya no se utiliza por sus connotaciones peyorativas. Se trata de niños sonrientes con movimientos temblorosos atáxicos y *facies* similares en todos los casos identificados, con tendencia a la hipopigmentación. En general, su piel es más clara que la que corresponde a su familia. Es una entidad usualmente esporádica, en la que se identificó una delección *de novo* en el brazo largo del cromosoma 15 materno (15q11q13) en el 70% de los casos aproximadamente. Esta delección es la misma que la que se observa en el síndrome de Prader Willi en el 15 paterno [73]. Más raramente, este cuadro puede ser consecuencia de una disomía uniparental de origen paterno, o de mutaciones en el centro de impronta (IC). Éstas se transmiten como un carácter autosómico dominante, y en estos casos, su riesgo de recurrencia es del 50%, a diferencia de las previamente enunciadas, las cuales, por ser esporádicas, tendrán un riesgo de recurrencia del 1%, aproximadamente. Presentan retardo en el desarrollo psicomotor desde el nacimiento, retraso mental en el 100% de los casos, motricidad torpe con movimientos temblorosos tipo atáxicos y epilepsia en el 86% de los casos. La epilepsia tiene un pico de presentación aproximadamente entre los 18 y los 24 meses; puede ser de difícil control y alternar períodos de gran cantidad de crisis con varios meses sin episodios. En general, empeoran alrededor de los seis años y tienden a mejorar a los 10. Los hallazgos electroencefalográficos descritos son descargas de ondas lentas de gran amplitud generalizadas que persisten durante el sueño, acti-

vidad lenta con predominio en áreas anteriores y descargas de espigas o espigas onda con predominio en áreas posteriores, que aparecen o son facilitadas por el cierre palpebral [74].

En este síndrome podemos identificar varios elementos conductuales peculiares, como risa fácil, inmotivada, incluso carcajadas, ante leves estímulos. Asimismo, presentan serias dificultades tempranas en la alimentación, con problemas en la succión, deglución y regurgitación persistentes en un 70% de los casos [75]. Un 40% de los niños tienen un grave reflujo gastroesofágico. Tienen una tendencia a llevarse todo a la boca, con claro hábito de pica. Les gusta la música y el agua y son capaces de lanzarse vestidos a una piscina [75]. Los trastornos del sueño pueden ser un grave problema que afecte la calidad de vida de toda la familia. En 2/3 de los casos se han descrito conductas compatibles con autismo o trastorno generalizado del desarrollo (TGD): estereotipias manuales, aleteos, chupeteo, desinterés por el contacto social y agresividad, entre otras.

SÍNDROME DE PRADER WILLI

Esporádico; 15q11-13; SGC; lactantes hipotónicos + apetito insaciable a partir del año + obesidad + retraso mental + habilidad especial para rompecabezas + autoagresiones leves + trastornos de sueño + depresión; MIM #176270

Descrita en 1956 por Prader, Labhart y Willi [76], es una entidad de presentación esporádica cuya alteración genética se caracteriza por una delección en el brazo largo del cromosoma 15 (15q11-13). Si bien la mutación es la misma que la que se observa en el síndrome de Angelman, ésta es de origen paterno [77]. Se han identificado múltiples genes como responsables del fenotipo de este síndrome: SNRPN (MIM *182279), GABRB3 (MIM *137192), NECDIN (MIM *602117), PAR1 (MIM *600161), PAR5 (MIM *600162), PAR7 (MIM *601491), MAGEL2 (MIM *605283).

Son niños con una grave hipotonía en el período neonatal, con dificultades alimentarias en los primeros meses de vida, con manos y pies pequeños, hipogonadismo, afectación cognitiva, conducta alimentaria peculiar y obesidad a partir del primer año de vida. Presentan retraso mental de leve a moderado con déficit en aritmética, escritura, memoria visual y auditiva inmediata y afectación en la atención auditiva. Se ha observado que tienen gran capacidad en organización y percepción visual, lectura y vocabulario, y muestran una inusual habilidad para hacer rompecabezas [78].

Desde el punto de vista conductual, el elemento distintivo es su actitud alimentaria. A partir del primer año de vida muestran un apetito insaciable que rápidamente los lleva a la obesidad. Intentan obtener alimentos incluso a escondidas o robándolos. Ante la postura de límites con respecto a la alimentación, presentan ansiedad, berrinches e incluso autoagresión y heteroagresión. En cuanto a la autoagresión, una actitud característica es la de rascarse la piel. Otras de las características de este síndrome son los trastornos de sueño, la depresión y la tendencia al suicidio [78,79]

SÍNDROME DE WILLIAMS

AD; 7q11-23 + SGC: elastina, LIMK1, RFC2; *facies* de duendecillo + cardiopatía + retraso mental + trastorno del lenguaje semántico pragmático + sociabilidad, en especial con adultos; MIM #194050

Descrito por Williams en 1961, es probablemente uno de los síndromes con fenotipo cognitivo y conductual más homogéneo

y claramente definido [80]. Su *facies* evocadora de un 'duendecillo' lo hace en general fácilmente identificable, aunque con los años se hace más tosca. Su herencia es, probablemente, autosómica dominante. Se ha identificado una microdelección en el brazo largo del cromosoma 7 (7q11-23), donde está ubicado el gen de la elastina, lo que justifica la hiperlaxitud que tienen estos niños, y la *afección* vascular [81]. No obstante, es posible que haya otros genes comprometidos. La afectación cognitiva es constante y se manifiesta con retraso mental. El 55% de los casos tiene graves problemas de aprendizaje, el 40%, moderados, y un 5% de los niños alcanza un rendimiento limítrofe [82]. La mayoría de los afectados requieren un escolarización especializada. Tienen claros trastornos en la motricidad gruesa y fina y afectación en los aspectos visuoperceptuales. Por otra parte, demuestran ser hábiles en tareas de teoría de la mente. Su lenguaje expresivo es mejor que el comprensivo y se caracteriza por frases gramaticalmente correctas, fluidas e incluso complejas, pero superficiales, estereotipadas o fuera de contexto. Desarrollan un verdadero síndrome semántico pragmático. Conductualmente, se caracterizan por ser amistosos y sociables con los adultos, pero su relación con los padres es pobre. Justamente esa sociabilidad y el lenguaje hacen sobrestimar sus capacidades; debe tenerse en cuenta que la mayoría son incapaces de llevar una vida independiente [83]. La mayoría de los adultos están integrados en talleres protegidos o se quedan en su casa sin ocupación. Sólo un pequeño porcentaje llega a integrarse en trabajos supervisados. Su desinhibición social, su ansiedad y su tendencia a la distracción y a ser extremadamente amigables juegan, justamente, en contra de su independencia e inserción laboral [84]. A pesar de esta característica conductual de sociabilidad, hay raros casos asociados al autismo. En nuestra casuística, sobre 120 niños autistas evaluados en nuestro servicio, uno de ellos tiene síndrome de Williams.

SÍNDROME DE DIGEORGE / VCF / SHPRINTZEN / CATCH 22Q

22q11; SGC: PNU TL 1; GP1BB; WDR14; *facies* característica + defecto cardíaco conotruncal + hipoplasia de paratiroides + hipoplasia del timo + déficit atencional + trastornos psicóticos; MIM *18840 MIM #192430

Descrito por DiGeorge en 1965 [85], comparte elementos clínicos con otras entidades que muestran un mismo defecto citogenético estructural (delección del cromosoma 22q): el síndrome de Shprintzen o velocardi facial, el síndrome de Takao y el CATCH 22 [86]. Presenta una incidencia de 1 en 10.000 recién nacidos, aunque, por mostrar expresión variable, con formas de manifestación mínima, seguramente existe un subregistro. La anomalía básica se produce durante el desarrollo embrionario, por afectación de las crestas neurales, responsables en parte del desarrollo de las bolsas faríngeas, el cono de salida del ventrículo cardíaco embrionario, así como parte del macizo craneofacial [86]. En su forma clásica muestra hipocalcemia neonatal, que produce tetania o convulsiones, en un niño con déficit inmunitario por ausencia o hipoplasia de timo, paladar hendido o paresia del velo palatino y cardiopatía congénita. Las complicaciones neonatales son las propias de las malformaciones citadas. El cuadro clínico muestra retraso del crecimiento, microcefalia moderada, nariz tubular, hendiduras palpebrales cortas y micrognatia. El retraso madurativo es universal, con problemas de aprendizaje en todos los casos, déficit en la atención, afectación de la comprensión de la lectura y la aritmética. El CI verbal suele estar entre 69-87, y el CI de ejecución, entre 55 y 78 [87,88]. Muestran

dificultades en la articulación de la palabra, retraso en el desarrollo del lenguaje y fonación con voz gangosa o nasal.

Si bien este defecto citogenético suele ser esporádico, existen familias donde la transmisión de la deleción sigue un patrón dominante. Así, un individuo afectado presenta un riesgo del 50% de transmitir la anomalía a su descendencia.

Respecto a los aspectos conductuales, Golding-Kushner describió una alta incidencia de individuos con pobre interacción social (cuantitativa y cualitativa), desinhibición, muy afectuosos o serios y tímidos, comportamiento impulsivo, psicosis franca y respuestas fóbicas [87]. Sobre 50 adultos con síndrome de Shprintzen, el 30% presentaban desórdenes psicóticos, el 24% esquizofrenia y el 13% depresión.

Todo padre, aun sin signos físicos, debe estudiarse con las técnicas apropiadas, ya que existen formas asintomáticas de la deleción, o con los síntomas conductuales expuestos. Goldberg et al describieron respuestas fóbicas en una madre de cuatro niños con síndrome de Shprintzen [88].

SÍNDROME DE DOWN

Trisomía 21; fenotipo peculiar +/- cardiopatía + retraso mental + alegres + carácter difícil + obstinados + caprichosos + fugas + depresión + sentido del ridículo.

Es la causa cromosómica de retraso mental más común, producto en el 96% de los casos de una trisomía, en el 3% consecuencia de una traslocación, y en el 1% de un mosaicismo.

Su incidencia es de 1/6.000 nacidos vivos, y su riesgo aumenta con el aumento de la edad materna; llega a 1/32 a los 45 años de edad.

Son lactantes gravemente hipotónicos, con hiperlaxitud ligamentosa. Fenotípicamente, se caracterizan por presentar braquicefalia, microcefalia leve, perfil facial chato, orejas pequeñas, bajas y rotadas, ojos con el ángulo externo con inclinación hacia arriba, puente nasal chato y deprimido, boca entreabierta con protusión lingual y cuello corto con piel sobrante. En las manos observamos pliegue palmar único y clinodactilia de los quintos dedos. El 50% de los casos presentan cardiopatía [89].

Neurológicamente presentan retraso en el desarrollo psicomotor; el 90% tiene retraso mental, mientras el 10% restante tiene un CI límite. En general, la afectación cognitiva es mayor en los varones [90]. El 75% de los afectados puede aprender a leer en grados variables. Aunque puede variar en gravedad, la afectación del lenguaje es una constante que genera problemas en la socialización, ya que afecta a su interés en comunicarse y hablar [91]. Su lenguaje se caracteriza por tener trastornos sintácticos; en general, hablan en pequeñas sentencias o con palabra-frase.

Desde el punto de vista conductual, se los describe como niños alegres, sociables, con sentido del ridículo, que se ruborizan fácilmente; aunque son difíciles de manejar, ya que, en general, tienen un carácter difícil, son obstinados y caprichosos [92,93]. Llamam la atención las conductas de fuga y la tendencia a la depresión en la adolescencia. Si bien la sociabilidad es una de sus características, diversos autores han descrito conductas de pobre socialización y afectación en la mirada compartida [94].

Se reconoce la asociación entre el síndrome de Down y el autismo, y se estima que entre el 5 y el 9% de los pacientes con SD padecen autismo [95-97]. Rasmussen et al, en un interesante trabajo en el que analizan a 25 pacientes con SD y autismo, concluyen que el autismo es una rara asociación comórbida del SD y que en todo paciente con SD y autismo deben investigarse mecanismos patogénicos asociados, ya que ellos encontraron factores genéti-

cos en cinco de los 25 (familiares de primer y segundo grado autistas), epilepsia (espasmos infantiles) en cinco, hipotiroidismo en tres y una grave agresión temprana del SNC en dos [98].

El 100% de los estudios neuropatológicos en mayores de 35 años muestran cambios cerebrales idénticos a los de la enfermedad de Alzheimer, aunque se estima que sólo el 50% de los mayores de 45 años desarrollan esta enfermedad [89].

SÍNDROME DE SMITH MAGENIS

Esporádico; 17p11; fenotipo peculiar + retraso mental + conductas autistas + inquieto + irritable + autoagresiones + pobre contacto social +/- insensibilidad al dolor; MIM #182290

Se trata de un síndrome descrito en 1986, producto de una deleción parcial o completa en el brazo corto del cromosoma 17 (17p11.2) [99]. Estos marcadores lo relacionan con el gen de la neuropatía sensitivo motora hereditaria de tipo 1A (NSMH1A) [100]. Su fenotipo es peculiar; se caracteriza por presentar braquicefalia, hipoplasia mediofacial, prognatismo y retardo en el crecimiento. Se caracterizan por tener voz gruesa [101]. Todos estos niños presentan retraso mental, con un grave retraso en la adquisición del lenguaje, en el 50% de los casos asociado a hipoacusia.

Desde el punto de vista conductual son inquietos, irritables y con pobre contacto social. Algunos afectados, incluso, cumplen con los criterios diagnósticos de autismo [102,103]. Tienen graves problemas de sueño, con múltiples despertares nocturnos que afectan a la calidad de vida de la familia. Se ha observado una alteración en el ritmo circadiano de la melatonina, con una cinética errática que no pudo corregirse con un aporte de ésta [104]. Un serio problema es la autoagresión; golpean su cabeza con sacudidas bruscas, sus manos y sus muñecas, se colocan objetos extraños en los oídos (poliembolocoilomanía), se tiran de los dedos e, incluso, llegan a arrancarse las uñas [101]. Se ha observado cierta insensibilidad al dolor, que podría relacionarse con una afectación neuropática, teniendo en cuenta la relación del gen con el de la NSMH1A, aunque los estudios de velocidades de conducción nerviosa en estos niños no han mostrado alteraciones.

SÍNDROME DE PALLISTER KILLIAN

Tetrasomía 12p en mosaico; fenotipo específico + malformaciones múltiples + retraso mental +/- autismo +/- conductas peculiares con las manos.

Fue descrito por Pallister en 1977. Estos niños tienen un fenotipo reconocible caracterizado por facies tosca, frente alta, ptosis palpebral, hipertelorismo ocular, nariz con puente nasal chato, narinas antevertidas, boca abierta con comisuras hacia abajo, *filtrum* largo, labio superior fino con arco de cupido bien delineado, labio inferior protuido, macroglosia y micrognatia [105].

Su cuello es corto, con piel sobrante, y sus manos tienen pliegues palmares únicos. Se asocia a múltiples malformaciones congénitas, cardiopatía, hernia diafragmática y atresia anal. El 100% de los pacientes padece retraso mental profundo con una grave afectación neurocognitiva, sin llegar a desarrollar lenguaje.

Su contacto social es pobre. Hemos descrito dos casos no emparentados donde jerarquizamos los aspectos conductuales; se trataba de niños tranquilos, con un pobre interés por el entorno, con sonrisa infrecuente sin motivo aparente y sin reciprocidad [106]. Presentaban conductas autistas con balanceo, aleteos y movimientos peculiares de sus manos; se golpeaban con el dorso en su boca y se colocaban el pulgar en ella, con la palma hacia delante, exten-

diendo los dedos y con la cabeza lateralizada. Creemos que esta conducta podría ser una característica de este síndrome, ya que en nuestros pacientes se presentó en forma similar y persistió a pesar de diversos abordajes de modificación de conducta [106].

SÍNDROME DE TURNER

X0, X materna o paterna; fenotipo peculiar + baja talla + trastornos en matemáticas + déficit espaciales + hiperactividad + trastornos en socialización + conductas obsesivas; MIM 300082

Descrito por Turner en 1938, este síndrome tiene una incidencia de 1/2.500 mujeres nacidas vivas, aunque esta anomalía es más común, ya que el 99% de los afectados son abortos espontáneos [107]. La anomalía cromosómica se caracteriza por la ausencia o anomalía del cromosoma X, en el 75%, de origen materno. Aproximadamente el 35% de los casos presentan mosaicismos, en cuyo caso el fenotipo puede ser más leve. Clínicamente son mujeres de baja talla, con fenotipo peculiar—cuello ancho, implantación baja del pelo en la nuca, hipertelorismo mamario, uñas estrechas, manchas hiperpigmentadas—. Su rendimiento cognitivo se encuentra dentro de los parámetros normales.

Diversos autores han descrito déficit espaciales, y en el WISC, mayores problemas en aritmética e información [108, 109]. En general, son niñas inquietas, con alta tendencia a la distracción, dificultades en la socialización y en la comprensión de las normas sociales [109, 110].

También se han descrito conductas obsesivas, tendencia a repetir preguntas, palabras o frases y dificultades para seguir instrucciones [110].

Mc Cauley et al observaron que las niñas con síndrome de Turner, comparadas con otras niñas de baja estatura con la misma edad, tenían más problemas de socialización, menos amigos y más dificultades para comprender normas sociales [111].

Skuse, en 1994, concluye que estas niñas, comparadas también con niñas normales de baja estatura, tienen más problemas sociales y dificultades psiquiátricas que ameritan intervención terapéutica [112]. De la observación conductual de 80 niñas con síndrome de Turner, Skuse et al concluyeron que las que tenían el X paterno poseían mejor ajuste social y mejores habilidades en las funciones ejecutivas y verbales que las que poseían el X materno [113]. Teniendo en cuenta este hallazgo, es posible que exista en el cromosoma X un gen de la sociabilidad, que incluso podría explicar la mayor incidencia de autismo en los varones.

SÍNDROME DE KLINEFELTER

47 XXY, 48 XXXY... varones + desarrollo mamario + testículos pequeños + aspermia +/- retraso mental + trastornos del lenguaje + niños tranquilos + adolescentes impulsivos.

Jacobs y Strong identificaron la anomalía citogenética de los varones que padecían un síndrome descrito clínicamente por Klinefelter en 1942, caracterizado por trastornos endocrinológicos con desarrollo mamario, testículos pequeños, aspermia y altos niveles de gonadotropinas [114, 115]. Su incidencia es de aproximadamente 1/1.000 varones nacidos vivos. El fenotipo cognitivo es muy variable, desde retraso mental leve a CI normal alto, con afectación en el desarrollo del lenguaje, con mayor afectación expresiva, dificultades en encontrar las palabras, déficit en sintaxis, en procesamiento auditivo y en memoria auditiva corta [116]. En la infancia son, en general, niños tranquilos, pasivos, con bajos niveles de actividad.

Muchas veces se describen como niños torpes con características de niños con DAMP (déficit de atención, trastorno motor y problemas en la percepción visual, auditiva y táctil).

En general, tienen problemas de socialización leves a moderados, y se han descrito raros casos de autismo. En la adolescencia se observan cambios conductuales, comienzan con problemas de relación con la familia y sus padres, tienen dificultades en la aceptación de normas y en el control de sus impulsos. Todos ellos se han relacionado con los cambios hormonales y cambios puberales rápidos [117].

SÍNDROME XYY

47 XYY; varones + aumento de percentil pondoestatural en la primera década + trastornos del lenguaje +/- disfluencia + trastorno de aprendizaje en lectura-narración + trastorno de conducta-hipercinesia-distractibilidad +/- poco sociables-solitarios-agresivos.

Descrito en 1961 por Sadberg et al, este síndrome tiene una incidencia estimada de 1/1.000 varones nacidos vivos. Si bien su desarrollo pondoestatural al nacer es normal, posteriormente, entre los 4 y 9 años, es evidente el aumento en todos los patrones [118]. En general, el CI es normal, con un ligero descenso respecto a la media poblacional. Suelen tener trastornos del lenguaje, dificultades para encontrar las palabras, la narración, e incluso para comprender frases con estructuras complejas. También se han observado problemas en su aprendizaje por trastornos en la lectura y la pronunciación, lo que hace necesaria una educación personalizada [116]. En algunos pacientes se ha observado una marcada disfluencia en la palabra. Los hallazgos conductuales más claramente descritos por los padres son tendencia a la distracción, hiperactividad y temperamento irascible. Hagerman describió una pobre sociabilidad y un aumento del riesgo de padecer autismo [119]. En los adolescentes se ha descrito un alto grado de actividad en el aula; son temperamentales, irascibles, solitarios, muchas veces rechazados por sus compañeros [116]. Entre los adultos se ha sugerido una ligera tendencia a la agresividad y a las conductas sexuales con sadismo [120], aunque serán necesarios estudios prospectivos para confirmar esta observación.

SÍNDROME DE CORNELIA DE LANGE

AD; esporádico; fenotipo orientador + retraso mental + trastorno del lenguaje grave + rechazo social + agresividad (autoagresión y heteroagresión) + conductas autistas; MIM 122470.

Su identificación como síndrome la realizó Lange en 1933 [121]. En general, se presenta en forma esporádica, aunque se han descrito hermanos o padres afectados, por lo que se ha evocado incluso una herencia autosómica dominante. Desde el punto de vista fenotípico tienen facies características fácilmente reconocibles (tipo 1), aunque puede haber formas frustradas que pueden dificultar su reconocimiento (tipo 2) [122]. Algunos casos de defectos estructurales del cromosoma 3q muestran un fenotipo similar al Cornelia de Lange (tipo 3) [123]. La afectación cognitiva se manifiesta con retraso mental leve a grave, problemas visuoespaciales y visuomotores. Desde el punto de vista del lenguaje, tienen trastornos en la comunicación verbal, con mayor afectación expresiva verbal que comprensiva y grave afectación sintáctica. Como fenómeno peculiar, se ha descrito también que pueden utilizar una palabra o frase en una oportunidad y nunca más utilizarla. Son niños que hablan poco, incluso aquellos que han desarrollado

lenguaje. Si bien sus características conductuales pueden mostrar una gran variabilidad, las conductas autistas están claramente asociadas a este síndrome. Presentan rechazo al contacto social y físico, estereotipias manuales, autoestimulación (balanceo) y rigidez ante los cambios. La agresividad presente en el 49% de los casos puede ser un serio problema, y la autoagresión puede generar, incluso, graves lesiones, aunque mediante un buen abordaje terapéutico con técnicas de modificación de conducta, a diferencia de la enfermedad de Lesch Nyhan, pueden mejorar [124].

Otros trastornos conductuales asociados son hiperactividad en el 40% de los casos y trastornos del sueño, que afectan al 55% de los pacientes y pueden comprometer gravemente la calidad de vida familiar.

AUTISMO

El autismo, reconocido como un síndrome conductual de origen biológico asociado a diversas etiologías, es probablemente el cuadro conductual predominante en diversas entidades claramente identificadas. El síndrome autista se caracteriza por presentar trastorno en la comunicación verbal y no verbal, conductas estereotipadas e intereses restringidos.

Aproximadamente el 75% de los autistas tienen retraso mental, por lo cual muchas de las entidades asociadas al autismo son las que se relacionan con retraso mental. Si bien no vamos a analizar las conductas autistas, ya que no es el objetivo de este trabajo, definiremos algunos conceptos respecto a diferentes FC autistas (subgrupos autistas), que, en nuestra opinión, abren un nuevo concepto en FC autistas.

Enfermedad autista bipolar infantil

Son niños con un desarrollo normal que luego presentan un cuadro de regresión y cumplen los criterios clínicos de autismo [125]. En la infancia, van mostrando claros períodos cíclicos con menor interacción y momentos de mejoría. En la familia tienen antecedentes de enfermedad bipolar con depresión mayor. Estos niños no tienen dismorfias, disfunciones neurológicas ni convulsiones; tampoco se han identificado entidades asociadas [126]. Desde el punto de vista genético podría tratarse de un cuadro de anticipación respecto de los padres o de un fenómeno de expansión [127].

Síndrome de Zappella

También denominado síndrome dismaduracional, con tics familiares múltiples, se caracteriza por presentarse en niños que padecen una regresión a los 18 meses de vida, y que a partir de ese momento cumplen con los criterios de autismo asociados a tics múltiples [128]. No presentan dismorfias y los exámenes clínicos y neurológicos son normales. Tienen antecedentes familiares de tics múltiples. A partir de los 5 años, aproximadamente, estos niños comienzan a mejorar, y son normales a los 6 años.

Síndrome de purinas con autismo

Son niños que a su cuadro autista suman estreñimiento, megaheces, convulsiones, autoagresión significativa, retraso psicomotor y afectación cognitiva [129, 130]. Hay antecedentes de gota en la familia. El aumento de ácido úrico es el hallazgo que permite el diagnóstico. Nos parece interesante efectuar una correlación entre este síndrome, el aumento del ácido úrico, la autoagresión y el síndrome de Lesch-Nyhan, aunque está claro que no hay otros elementos biológicos de contacto entre ambos.

Síndrome de autismo esteatorrea

Diversos autores han descrito la asociación de autismo, episodios de dolor abdominal y esteatorrea [131, 132]. Teniendo en cuenta esas observaciones, Coleman et al evocaron en 1976 la posibilidad de una relación directa entre la enfermedad celíaca (EC) y el autismo, aunque dicha relación se desechó y hoy se acepta que la asociación entre la EC y el autismo es un hallazgo fortuito [133]. Wakefield et al encontraron anomalías intestinales en 12 niños autistas, caracterizadas en su mayoría por hiperplasia nodular linfoidea; 11 de ellos tenían parches de inflamación crónica de colon [134]. Observaron que los síntomas autistas comenzaron después de recibir la vacuna triple vírica (pertusis, rubéola, sarampión), aunque fueron muy cautos en su interpretación, al aclarar que no tenían pruebas de la importancia de esta asociación [134]. Creemos que hay que ser muy cuidadosos con estas aseveraciones, dado el gran riesgo que se corre generando desconfianza y dudas con las inmunizaciones. Por otra parte, múltiples autores han descartado la asociación de esta vacuna con la enfermedad inflamatoria intestinal o el autismo [135, 136].

Dobles síndromes

En este grupo se incluyen entidades específicas previamente descritas y reconocidas que, habitualmente, no se asocian al autismo, pero en las que éste tiene mayor incidencia que en la población normal. Teniendo en cuenta estas posibles asociaciones, se pueden evocar mediante sus características clínicas o a través de la presencia de autismo, al dividir las de acuerdo con la base biológica.

A continuación, haremos una breve enumeración de algunas de las entidades asociadas con mayor o menor frecuencia al autismo [137], y las clasificaremos de acuerdo con su base biológica.

- *Congénitas con base genética*: síndrome de Angelman, síndrome de Prader Willi, síndrome de Sotos, síndrome de Joubert, síndrome de Cornelia de Lange, síndrome de Williams, síndrome de X frágil, síndrome de Goldenhar, síndrome de Smith Magenis, síndrome septoóptico, anomalías cromosómicas (síndrome de Down, CATCH 22, síndrome de Pallister Killian, etc.), síndrome de Rett, hipomelanosis de Ito, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis I, entre otras.
- *Congénitas malformativas*: Dandy Walker, microcefalia.
- *Congénitas metabólicas*: fenilcetonuria, lipofuccinosis, histidinemia, hiperlacticoacidemia, trastornos del metabolismo de las purinas, adrenoleucodistrofia.
- *Congénitas adquiridas infecciosas*: toxoplasmosis, citomegalovirus, rubéola.
- *Congénitas adquiridas tóxicas*: síndrome de valproato, síndrome de alcoholismo fetal, síndrome de talidomida.
- *Congénitas vasculares*: síndrome de Moebius, agresiones vasculares del SNC.
- *Adquiridas perinatales*: hipoxia.
- *Posnatales*: postinfecciosas (por ejemplo, tras encefalitis herpética) y postintoxicaciones (por ejemplo, por plomo).

Esta lista no intenta ser completa, sino, simplemente, servir de orientación frente a la diversidad de entidades que pueden asociarse a este síndrome. Muchas de éstas se encuentran desarrolladas previamente en el texto.

En nuestra serie pudimos identificar una entidad clínica neurológica definida en el 22% de los casos, siendo el 10% de origen genético, alteraciones cromosómicas (síndrome de Down, delección del 22), entidades genéticas (esclerosis tuberosa, síndrome de

Lujan, síndrome de Joubert), y el 12% secundario a patologías adquiridas (encefalopatía postanóxica sin afectación motora y encefalopatía postencefalitis herpética) [137].

Como vemos, el autismo es un síndrome de clara base biológica, que puede asociarse a diversas entidades específicas. Al identificarlas, nos permitirán conocer las características evolutivas y realizar el correcto asesoramiento genético. Por otra parte, el reconocimiento del síndrome autista será fundamental para el adecuado abordaje terapéutico del niño.

CONCLUSIÓN

Hasta aquí hemos analizado diversas entidades asociadas a FC. Este análisis lo hicimos realizando una clasificación de acuerdo con las características biológicas identificadas hasta la actualidad. Es probable que, con el tiempo, se reconozcan nuevos síndromes, e incluso puede que se produzcan nuevos hallazgos biológicos en los síndromes ya reconocidos, que permitan una mejor comprensión fisiopatológica. Finalmente, si bien hoy

conocemos la base genética de muchos FC, esto no responde a todas las preguntas; al contrario, nos abre un amplio espectro de interrogantes:

- ¿Son el producto de la anomalía en el gen, la proteína comprometida, la enzima deficiente o el acúmulo del material tóxico no metabolizado?
- ¿Cuánto influye el resto de la carga genética?
- ¿Cuál es el grado de influencia ambiental?
- ¿Cuál es la importancia de la afectación conductual de los padres portadores?
- ¿Por qué entidades diferentes presentan afectaciones similares?

De momento, son preguntas sin respuestas claras. Es probable que mediante la profundización en el análisis cognitivo y conductual de los pacientes y familiares, con protocolos precisos y en trabajos colaborativos, logremos aclarar el panorama. El solo hecho de reconocer su existencia y hacernos estas preguntas ya puede ser considerado un primer gran paso en un tema tan difícil como apasionante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Down JL. Observations on an ethnic classification of idiots. London Hospital Reports 1866; 3: 259-62. Reprinted in Down JL. Mental afflictions of childhood and youth. London: Mc Keith Press; 1990. p. 127-31.
2. Nyhan WL. Behavioral phenotypes in organic genetics diseases. Presidential address to the Society for pediatric research. *Pediatr Res* 1972; 6: 1-9.
3. Harris JC. Behavioral phenotypes in mental retardation unlearned behaviours. *Adv Dev Disord* 1987; 1: 77-106.
4. SSBP Behavioural Phenotypes Study Group Symposium Abstracts and Syndrome Information. Available from Dr. Gregory O'Brian. Northgate Hospital Northumberland; 1990.
5. Flint J, Yale W. Behavioural phenotypes. In Rutter M, Taylor E, Hersov L, eds. *Child and adolescent psychiatry*. 3 ed. Oxford: Blackwell Scientific; 1994. p. 666-87.
6. Lesch M, Nyhan WL. A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *Am J Med* 1964; 63: 922-30.
7. Pai GS, Sprenke JA, Do TT, Maren CE, Migeon BR. Localization of loci for hypoxanthine phosphoribosyltransferase and glucose-6-phosphate dehydrogenase and biochemical evidence of non random X-chromosome expression from human X-autosomal translocation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980; 77: 2810-3.
8. Lloyd KG, Homykiewicz O, Davidson L. Biochemical evidence of dysfunction of brain neurotransmitters in the Lesch-Nyhan syndrome. *N Engl J Med* 1981; 305: 1106-11.
9. Nyhan WL. Behavior in the Lesch-Nyhan syndrome. *J Aut Child Schiz* 1976; 6: 235-52.
10. Christie R, Bay C, Kaufman LA, Bakay B, Borden M, Nyhan WL. Lesch-Nyhan disease clinical experience with nineteen patients. *Dev Med Child Neurol* 1982; 24: 293-306.
11. De Antonio I, Torres-Jiménez R, Verdú-Pérez A, Prior de Castro C, García-Puig J. Tratamiento del síndrome de Lesch-Nyhan. *Rev Neurol* 2002; 35: 877-83.
12. Lidsky AS, Law ML, Morse HG, Rabin M, Ruddle FH, Woo SLC. Regional mapping of the phenylalanine hydroxylase gene and the phenylketonuria locus in human genome. *Proc Nat Acad Sci U S A* 1985; 82: 6221-5.
13. Smith I, Ades AE. Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1990; 65: 472-8.
14. Fishler K, Azen CG, Friedman EG, Koch R. School achievement in treated PKU children. *J Ment Def Res* 1989; 33: 493-8.
15. Welsh MC, Pennington BF, Ozonoff S, Rouse B, McCabe ERB. Neuropsychology of early treated phenylketonuria: specific executive function deficits. *Child Dev* 1990; 61: 1697-713.
16. Smith I, Beasley MG, Wolf H, Ades AE. Behavior disturbance in 8 year old children with early treated phenylketonuria. Report from the MRC/DHSS Phenylketonuria Register. *J Pediatr* 1988; 112: 403-8.
17. Azen CG, Koch R, Fridman EG, Berlow S, Cladwell J, Krause W, et al. Intellectual development in 12 year old children treated for phenylketonuria. *Am J Dis Child* 1991; 145: 35-9.
18. Rett A. Ueber ein eigenartiges hirnatrophische syndrom bei hyperammoniamie in Kindesalter. *Wien Med Wschr* 1966; 116: 723-38.
19. Clayton-Smith J, Watson P, Ramsden S, Black GCM. Somatic mutation in MECP2 as a non-fatal neurodevelopmental disorder in males. *Lancet* 2000; 356: 830-2.
20. Hagberg B, Goutieres F, Hanefeld F, Rett A, Wilson J. Rett syndrome: criteria for inclusion and exclusion. *Brain Dev* 1985; 7: 372-3.
21. Coleman M, Brubaker J, Hunter K, Smith G. Rett syndrome – a survey of North American patients. *J Ment Def Res* 1988; 32: 117-24.
22. Sansom D, Krishnan VHR, Corbet J, Kerr A. Emotional and behavioural aspects of Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1993; 35: 340-5.
23. 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.
24. Bienvenu T, Carrie A, De Roux N, Vinet MC, Jonveaux P, Couvert P, et al. MECP2 mutations account for most cases of typical forms of Rett syndrome. *Hum Molec Genet* 2000; 9: 1377-84.
25. Wilson GN, Coole WC. Preventive management of children with congenital anomalies and syndromes. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. p. 174-8.
26. Lubs HA Jr. A marker X chromosome. *Am J Hum Genet* 1969; 21: 231-44.
27. Heitz D, Rousseau F, Devys D. Isolation of sequences that span the fragile X and identification of a fragile X related CpG island. *Science* 1991; 251: 1236-9.
28. Weiler JJ, Greenough WT. Synaptic synthesis of the fragile X protein: possible involvement in synapse maturation and elimination. *Am J Med Genet* 1999; 83: 248-52.
29. Turk J. The fragile X syndrome. On the way to a behavioural phenotype. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 24-35.
30. Brown WT, Jenkis EC, Cohen IL, Fisch GS, Wolf-Schein EG, Gross A, et al. Fragile X and autism: a multicenter survey. *Am J Med Genet* 1986; 23: 334-52.
31. Hagerman RJ, Jackson C, Amiri K, Silverman AC, O'Connor R, Sobesky W. Girls with fragile X syndrome: Physical and neurocognitive status and outcome. *Pediatrics* 1992; 89: 395-400.
32. Bourneville DM. Sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales: idiotie et épilepsie hémiplégique. *Arch Neurologie* 1880; 1: 81-91.
33. Povey S, Burley MW, Attwood J, Benham F, Hunt D, Jeremiah SJ, et al. Two loci for tuberous sclerosis: one on 9q34 and one on 16p13. *Ann Hum Genet* 1994; 58: 107-27.
34. Smith M, Smalley S, Cantor R, Pandolfo M, Gómez MI, Baumann R, et al. Mapping of a gene determining tuberous sclerosis to human chromosome 11q14-11q23. *Genomics* 1990; 6: 105-14.
35. Fahsold R, Rott HD, Lorenz P. A third gene locus for tuberous sclerosis is closely linked to the phenylalanine hydroxylase gene locus. *Hum Genet* 1991; 88: 85-90.
36. Gómez MR. Tuberous sclerosis. 2 ed. New York: Raven Press; 1988.

37. Smalley SL, Tanguay PE, Smith M, Gutiérrez G. Autism and tuberous sclerosis. *J Autism Develop Disord* 1992; 22: 339-55.
38. Gillberg IC, Gillberg C, Ahlsén G. Autistic behaviour and attention deficits in tuberous sclerosis: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 50-6.
39. Hunt A, Dennis J. Psychiatric disorder among children with tuberous sclerosis. *Dev Med Child Neurol* 1987; 29: 190-8.
40. Oliver BE. Tuberous sclerosis and the autistic syndrome. *Brit J Psychiat*. 1987; 151: 560 [letter].
41. Webb DW, Thomson JLG, Osborne JP. Cranial magnetic resonance imaging in patients with tuberous sclerosis and normal intellect. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1375-7.
42. Von Recklinghausen F. Ueber die multiplen der haut und ihre beziehung zu multiplen neuromen. Berlin; August Hirschwald (pub); 1882.
43. Riccardi V. Neurofibromatosis: phenotype. Natural history and pathogenesis. 2 ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1992.
44. Ferner RE. Intellect in Neurofibromatosis 1. In Huson SM, Hughes RAC, eds. The neurofibromatosis: a pathogenetic and clinical overview. London: Chapman and Hall; 1994. p. 233-52.
45. Spaepen A, Borghgraef M, Fryns JP. Von Recklinghausen neurofibromatosis: a study of the psychological profile. *Birth Defects* 1992; 28: 85-91.
46. Duchenne GB. De l'électrisation localisée et de son application à la thérapeutique par courants induits et par courants galvaniques interrompus et continus. 3 ed. Paris: Baillière; 1872.
47. Hoffman EP, Brown RH, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 1987; 51: 919-28.
48. Dorman C, Hurley AD, D'Avignon J. Language and learning disorders of older boys with Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 1988; 30: 316-27.
49. Fitzpatrick C, Barry C, Garvey C. Psychiatric disorder among boys with Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 1986; 28: 589-95.
50. Noonan JA. Hypertelorism with Turner phenotype. A new syndrome with associated congenital heart disease. *Am J Dis Child* 1968; 116: 373-80.
51. Brady AF, Jamieson CR, Van der Burgt I, Crosby A, Van Reen M, Kremer H, et al. Further delineation of the critical region for Noonan syndrome on the long arm of chromosome 12. *Europ J Hum Genet* 1997; 5: 336-7.
52. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2 cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2001; 29: 465-8.
53. Duncan WJ, Fowler RS, Farkas LG, Ross RB, Wright AW, Bloom KR, et al. A comprehensive scoring system for evaluating Noonan syndrome. *Am J Med Genet* 1981; 10: 37-50.
54. Sharland M, Burch M, McKenna WM, Paton MA. A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child* 1992; 67: 178-83.
55. Sotos JF, Dodge PR, Muirhead D, Crawford JB, Talbot NB. Cerebral gigantism in childhood. A syndrome of excessively rapid growth with acromegalic features and a non progressive neurologic disorder. *N Engl J Med* 1964; 271: 109-16.
56. Cole TRP, Hughes HE. Sotos syndrome. *J Med Genet* 1990; 27: 571-6.
57. Mauceri L, Sorge G, Baieli S, Rizzo R, Pavone L, Coleman M. Aggressive behavior in patients with Sotos syndrome. *Ped Neurol* 2000; 22: 64-7.
58. Rutter SC, Cole TRP. Psychological characteristics of Sotos syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33: 898-902.
59. Finegan JAK, Cole TRP, Kingwell E, Smith ML, Smith M, Sitarenios G. Language and behavior in children with Sotos syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr* 1994; 33: 1307-15.
60. Costello JM. A new syndrome: mental subnormality and nasal papillomata. *Aust Paediatr J* 1977; 13: 114-8.
61. Hinek A, Smit AC, Cutiongco EM, Callahan JW, Gripp KW, Weksberg R. Decreased elastin deposition and high proliferation of fibroblasts from Costello syndrome are related to functional deficiency in the 67-kD elastin-binding protein. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 859-72.
62. Fryns JP, Vogels A, Haegeman J, Eggermont E, Van Den Berghe H. Costello syndrome: a postnatal growth retardation syndrome with distinct phenotype. *Genet Counsel* 1994; 5: 337-43.
63. Aicardi J, Lefebvre J, Lericque-Koechlin A. A new syndrome: spasm in flexion, callosal agenesis, ocular abnormalities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1965; 19: 609-10.
64. Ballabio A, Andria G. Deletion and translocations involving in the distal short arm of the human X chromosome review and hypotheses. *Hum Molec Genet* 1992; 1: 221-7.
65. Aicardi J. The syndrome of callosal agenesis, choroidal lacunae and infantile spasms. Aicardi syndrome. In Wise, GB, Blaw ME, Procopis PG, eds. Topics in child neurology. New York: Medical and Scientific; 1982. p. 205-14.
66. Talens C, Andres M, Rebagliato M. Early stimulation psychomotor development of two girls with Aicardi syndrome. *Child Care Health Develop* 1987; 13: 101-9.
67. Nance WE, Warburg M, Bixler D, Helveston EM. Congenital X-linked cataract, dental anomalies and brachymetatarsalia. *Birth Defects Orig Art* 1974; Ser X: 285-91.
68. Horan MB, Billson FA. X-linked cataract and Hutchinsonian teeth. *Aust Paediatr J* 1974; 10: 98-102.
69. Stambolian D, Lewis RA, Buetow K, Bond A, Nussbaum R. Nance-Horan syndrome: localization within the region Xp21.1-Xp22.3 by linkage analysis. *Am J Hum Genet* 1990; 47: 13-9.
70. Toutain A, Ayrault AD, Moraine C. Mental retardation in Nance-Horan syndrome: clinical and neuropsychological assessment in four families. *Am J Med Genet* 1997; 3: 305-14.
71. Arberas C, Ruggieri V, Fernández M, Gamio S, Tello A. Síndrome de Nance-Horan (cataratas congénitas + anomalías dentarias + retraso mental + fenotipo conductual). Presentación de dos nuevos casos. *Rev Neurol* 2002; 34: 82 [abstract].
72. Angelman H. Puppert children: a report on the three cases. *Dev Med Child Neurol* 1965; 7: 681-3.
73. Magenis RE, Toth-Fejel S, Allen LJ, Black M, Brown MG, Budden S, et al. Comparison of the 15q deletions in Prader Willi and Angelman syndromes: specific regions, extent of deletions, parental origin, and clinical consequences. *Am J Med Genet* 1990; 35: 333-49.
74. Clayton-Smith J. Clinical research on Angelman syndrome in the United Kingdom: observations on 82 affected individuals. *Am J Med Genet* 1993; 46: 12-5.
75. Penner KA, Johnston J, Faircloth BH, Irish P, Williams CA. Communication, cognition, and social interaction in the Angelman syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 46: 34-9.
76. Prader A, Labhart A, Willi H. Ein Syndrom von adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und oligophrenie nach myatonieartigen Zustand im neugeborenenalter. *Schweiz Med Wochenschr* 1956; 86: 1260-1.
77. Ledbetter DH, Greenberg F, Holm VA, Cassidy SB. Conference report: second annual Prader Willi syndrome scientific conference. *Am J Med Genet* 1987; 28: 779-90.
78. Curfs LMG, Fryns JP. Prader Willi syndrome: A review with special attention to the cognitive and behavioral profile. *Birth Defects: Original Article Series* 1992; 28: 99-104.
79. Greenawald LR. Adults with Prader Willi syndrome: a survey of 232 cases. *Dev Med Child Neurol* 1987; 29: 145-52.
80. Williams JCP, Barratt-Boyes BG, Lowe JB. Supravalvular aortic stenosis. *Circulation* 1961; 24: 1311-8.
81. Ewart AK, Morris CA, Atkinson D, Jin W, Sternes K, Spallone P, et al. Hemizygoty at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nat Genet* 1993; 5: 11-6.
82. Udwin O, Martin N. Cognitive abilities and behavioural characteristics of children with idiopathic infantile hypercalcaemia. *J Child Psychol Psychiatry* 1987; 28: 297-309.
83. Udwin O, Yule W. A cognitive and behavioural phenotype in Williams syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol* 1990; 13: 232-44.
84. Udwin O. A survey of adults with Williams syndrome and idiopathic infantile hypercalcaemia. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32: 129-41.
85. DiGeorge AM. Congenital absence of the thymus and its immunologic consequences: concurrence with congenital hypoparathyroidism. *Birth Defects* 1968; 4: 116-21.
86. Gorlin R, Cohen M, Stefan LL. Syndromes of the head and neck. 3 ed. New York: Oxford University Press; 1990; p. 742.
87. Golding-Kushner K. Velo-cardio-facial syndrome: language and psychological profiles. *Journal of Craniofacial Genetics* 1985; 5: 259-64.
88. Goldberg R, Motzkin B, Marion R, Scambler PJ, Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: a review of 120 patients. *Am J Dis Child* 1992; 146: 1453-6.
89. Wilson GN, Coole WC. Preventive management of children with congenital anomalies and syndromes. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. p. 146-52.
90. Gath A, Gumley D. Down's syndrome and the family: follow-up of children first seen in infancy. *Dev Med Child Neurol* 1984; 26: 500-8.
91. Fowler AE. Language abilities in children with Down syndrome: Evidence for a specific syntactic delay. In Cicchetti D, Beeghly M, eds. Children with Down syndrome: a developmental perspective. Cambridge: Cambridge University Press; 1990. p. 302-28.
92. Carr J. Long-term outcome for people with Down syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 1994; 35: 425-39.
93. Harris S, Kasari C, Sigman M. Joint attention and language gains in children with Down syndrome. *Am J Mental Ret* 1996; 100: 608-19.
94. Sinson JC, Wetherick NE. Mutual gaze in pre-school Down's and normal children. *Am J Mental Def Res* 1982; 26: 123-9.
95. Ghaziuddin M. Autism in Down's syndrome: family history correlates. *J Intellect Disab Res* 1997; 41: 86-91.
96. Turk J. Children with Down's syndrome and fragile X syndrome: a

- comparison study. 2 ed. Oxford: Society for the Study of Behavioural Phenotypes (SSBP). Symposium abstracts.
97. Kent I, Evans J, Paul M, Sharp M. Comorbidity of autistic spectrum disorders in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 152-8.
 98. Rasmussen P, Bökesson O, Went E, Gillberg C. Autistic disorders in Down syndrome: Background factors and clinical correlates. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 750-4.
 99. Smith ACM, McGavran L, Robinson J, Waldstein G, Macfarlane J, Sonona J, et al. Interstitial deletion of (17) (p11.2p11.2) in nine patients. *Am J Med Genet* 1986; 24: 393-414.
 100. Greenberg F, Guzzetta V, Montes de Oca-Luna R, Magenis RE, Smith A, Richter SF, et al. Molecular analysis of the Smith Magenis syndrome: a possible contiguous-gene syndrome associated with del(17) (p11.2). *Am J Hum Genet* 1991; 49: 1207-18.
 101. Greenberg F, Lewis RA, Potocki L, Glaze D, Parke J, Killian J, et al. Multi-disciplinary clinical study of Smith-Magenis syndrome (deletion 17p11.2). *Am J Med Genet* 1996; 62: 247-54.
 102. Stratton RF, Dobyns WB, Greenberg F, DeSana JB, Moore C, Fidone G, et al. Interstitial deletion of (17)(p11.2p11.2): report of six additional patients with a new chromosome deletion syndrome. *Am J Med Genet* 1986; 24: 421-32.
 103. McNaught A, Turk J. Smith-Magenis syndrome mistaken for emotional abuse: a case report. Paper presented at the 4th Annual Meeting of the Society for the Study of Behavioural Phenotypes. London 1993 [abstract].
 104. Smith AC, Dyckens E, Greenberg E. Sleep disturbance in Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2). *Am J Med Genet* 1998; 81: 186-91.
 105. Pallister PD, Meisner LF, Elejalde BR, Francke U, Herrman J, Springer J, et al. The Pallister mosaic syndrome. *Birth Defects Original Article Series* 1977; 13: 103-10.
 106. Ruggieri V, Arberas C. Autismo en dos niños con síndrome de Pallister Killian ¿Configura un fenotipo conductual? *Rev Neurol* 1999; 29: 261 [abstract].
 107. Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and ctis valgus. *Endocrinology* 1938; 23: 566-74.
 108. Temple CM, Carney RA. Cognitive skills in Turner syndrome: specific deficits and talent. Paper presented at 2nd International Symposium of the Society for the Study of Behavioural Phenotypes. Welshpool 1992 [abstract].
 109. Swillen A, Fryns JP, Kleczkowska A, Massa G, Vanderschueren-Lodewickx M, Van den Berghe H. Intelligence behaviour psychosocial development in Turner syndrome. A cross-sectional study of 50 preadolescent and adolescents girls (4-20 years). *Genet Couns* 1993; 4: 7-18.
 110. Skuse D, Percy E, Stevenson J. Psychosocial functioning in the Turner syndrome. A national survey. Paper presented at 4th Annual Meeting of the Society for the Study of Behavioural Phenotypes. London 1993 [abstract].
 111. McCauley E, Ito J, Kay T. Psychosocial functioning in girls with Turner's syndrome and short stature: social skills, behavior problems, and self-concept. *J Am Acad Child Psychiatr* 1986; 25: 105-12.
 112. Skuse D, Percy E, Stevenson J. Psychosocial functioning in the Turner syndrome. A national survey. Paper presented at the 4th annual meeting of the Society for the Study of Behavioural Phenotypes. London, December 1993.
 113. Skuse DH, James RS, Bishop DVM, Coppin B, Dalton P, Aamodt-Leeper G. Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X linked locus affecting cognitive function. *Nature* 1997; 387: 705-8.
 114. Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex determining mechanism. *Nature* 1959; 183: 32-303.
 115. Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without A-leydigism and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol* 1942; 2: 615-27.
 116. Walzer S, Bashir AS, Silbert AR. Cognitive and behavioral factors in the learning disabilities of 47,XXY and 47,XYY boys. In Evans JA, Hamerton JL, Robinson A, eds. *Children and young adults with sex chromosome aneuploidy: follow up, clinical and molecular studies*. March of Dimes. Birth Defects Foundation. *Birth Defects: Original Article Series* 1991; 26: 45-58.
 117. Netley CT. Summary overview of behavioural development individuals with neonatally identified X and Y aneuploidy. In Ratcliffe SG, Paul N, eds. *Prospective Studies on children with sex chromosome aneuploidy*. March of Dimes. Birth Defects Foundation. *Birth Defects: Original Article Series* 1986; 22: 293-306.
 118. Sandberg AA, Koepf GF, Ishihara T, Hauschka TS. An XYY human male. *Lancet* 1961; 2: 488-9 [letter].
 119. Hagerman RJ. *Chromosome genes and autism*. In Gillberg C, ed. *Diagnosis and treatment of autism*. New York: MacKeith Press-Cambridge University Press; 1989; 105-32.
 120. Schiavi RC, Theilgaard A, Owen DR, Wite D. Sex chromosome anomalies, hormones, and sexuality. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 19-24.
 121. De Lange C. Sur un type nouveau de dégénération (typus Amstelodamensis). *Arch Med Enfants* 1933; 36: 713-9.
 122. Van Allen MI, Filippi G, Siegel-Bartelt J, Yong S-L, McGillivray B, Zucker EM, et al. Clinical variability within Brachmann-de Lange syndrome: a proposed classification system. *Am J Med Genet* 1993; 47: 947-58.
 123. Steinbach P, Adkins WN Jr, Caspar H, Dumas KW, Gebauer J, Gilbert EF, et al. The dup (3q) syndrome: report of eight cases and review of the literature. *Am J Med Genet* 1981; 10: 159-77.
 124. Schroeder SR, Rohahn J, Mulick JA, Schroeder CS. Self-injurious behavior. In Matson JL, ed. *Handbook of behavior modification with mentally retarded*. 2 ed. New York: Plenum Press; 1990. p. 141-80.
 125. De Long GR. Children with autistic spectrum disorder and a family history of affective disorder. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 674-8.
 126. De Long GR, Nothria C. Psychiatric family history and neurologic disease in autism spectrum disorder. *Dev Med Child Neurol* 1994; 6: 441-8.
 127. Ross CA, McInnis MG, Margolis RL, Li SH. Genes with triplet repeats: candidate mediators of neuropsychiatric disorders. *Trends Neurosci* 1993; 16: 254-60.
 128. Zappella M. Familial complex tics and autistic behavior favorable outcome in young children. *Infanto* 1999; 7: 61-6.
 129. Page T, Coleman M. De novo purine synthesis is increased in the fibroblasts of purine autism patients. *Adv Exp Med Biol* 1998; 431: 793-6.
 130. Page T, Coleman M. Purine metabolism abnormalities in a hiperuricouric subclass of autism. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1500: 291-6.
 131. Wiedel L, Coleman M. The autistic and control population of this study. In Coleman M, ed. *The autistics syndromes*. Amsterdam: North Holland; 1976.
 132. Horvath K, Papadimitriou JC, Rabsztyan A, Drachenberg C, Tildon JT. Gastrointestinal abnormalities in children with autistic disorder. *J Pediatr* 1999; 135: 559-63.
 133. Coleman M, Landgrebe MA, Landgrebe AR. Celiac autism. Calcium studies and their relationship to celiac disease in autistic patients. In Coleman M, ed. *The autistic syndromes*. New York: Elsevier; 1976. p. 197-208.
 134. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linell J, Casson DM, Malik M, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998; 351: 637-41.
 135. Peltola H, Patja A, Leinikki P, Valle M, Davidkin I, Paunio M. No evidence for measles, mumps, and rubella vaccine-associated inflammatory bowel disease or autism in a 14-year prospective study. *Lancet* 1998; 351: 1327-8.
 136. Taylor B, Miller E, Farrington CP, Petropoulos MC, Favot-Mayau I, Li J, et al. Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. *Lancet* 1999; 353: 2026-9.
 137. Ruggieri V. Neurobiología y autismo. In *Autismo: enfoques actuales para padres y profesionales de la salud y la educación*. Vol. 1. Buenos Aires: Fundec; 2001. p. 169-96.

FENOTIPOS CONDUCTUALES. PATRONES NEUROPSICOLÓGICOS BIOLÓGICAMENTE DETERMINADOS

Resumen. Introducción y objetivo. *El fenotipo conductual (FC) es un patrón característico de anomalías motoras, cognitivas, lingüísticas y sociales, que se asocian de forma compatible con un trastorno biológico, sin desestimar la importancia de lo ambiental en su desarrollo. Teniendo en cuenta estos conceptos, hemos analizado diversas entidades con FC reconocidos, seleccionadas de acuerdo a su*

FENÓTIPOS COMPORTAMENTAIS. PADRÕES NEUROPSICOLÓGICOS BIOLOGICAMENTE DETERMINADOS

Resumo. Introdução e objetivo. *O fenótipo comportamental (FC) é um padrão característico de anomalias motoras, cognitivas, lingüísticas e sociais, que se associam de forma compatível com uma perturbação biológica, sem desconhecer a importância do ambiente no seu desenvolvimento. Tendo em conta estes conceitos, analisámos diversas entidades com FC reconhecidos, selecionados de acordo*

frecuencia de presentación, la compatibilidad de la asociación del FC con la enfermedad de base y la importancia del reconocimiento de la entidad para la adecuada orientación terapéutica y el correcto asesoramiento genético. Desarrollo. A modo organizativo, las hemos dividido en tres grupos de acuerdo con las características biológicas que se reconocen hasta el momento: a) FC asociados a enfermedades genéticas con base biológica identificada (síndromes de Lesch-Nyhan, Rett, X frágil, complejo esclerose tuberosa, Noonan, Sotos, Aicardi, Angelman, Prader Willi, Williams, Down, Smith Magenis, Di George, Pallister Killian y Turner, entre otros; b) FC asociado a una enfermedad genética de base biológica aún no identificada (síndrome de Cornelia de Lange), y c) FC de base biológica aún no identificada asociado a etiologías diversas (autismo). En todas las entidades, analizamos los aspectos fenotípicos, clínicos, cognitivos, conductuales y biológicos, desde su modo de herencia hasta las bases moleculares. [REV NEUROL 2003; 37: 239-53]

Palabras clave. Autismo. Fenotipos conductuales. Síndrome de Rett. Síndrome X frágil.

com a sua frequência de apresentação, a compatibilidade da associação do FC com a doença de base e a importância do reconhecimento da entidade, para a adequada orientação terapêutica e o correcto aconselhamento genético. Desenvolvimento. Por motivos organizativos dividimo-las em três grupos de acordo com as características biológicas que se reconhecem até à data: a) FC associados a doenças genéticas com base biológica identificada (síndromas de Lesch-Nyhan, Rett, X-frágil, complexo esclerose tuberosa, Noonan, Sotos, Aicardi, Angelman, Prader Willi, Williams, Down, Smith Magenis, Di George, Pallister Killian e Turner, entre outros; b) FC associado a uma doença genética de base biológica ainda não identificada (síndrome de Cornélia de Lange); c) FC de base biológica ainda não identificado associado a etiologias diversas (autismo). Em todas as entidades analisamos os aspectos fenotípicos, clínicos, cognitivos, comportamentais e biológicos, desde o seu modo de hereditariedade até às bases moleculares. [REV NEUROL 2003; 37: 239-53]

Palavras chave. Autismo. Fenótipos comportamentais. Síndrome de Rett. Síndrome de X frágil.