

Fenotipos conductuales en el retraso mental de origen genético

J. Artigas-Pallarés^a, E. Gabau-Vila^b, M. Guitart-Feliubadaló^c

BEHAVIOURAL PHENOTYPES IN GENETIC MENTAL RETARDATION

Summary. Introduction. Based on clinical and genetic knowledge about certain syndromes, in recent decades the concept of behavioural phenotypes has been developed in an attempt to deal with the complex relations between genes and behaviour. The model is not linear but rather each type of behaviour is determined by the interaction of different genes and modulated by environmental factors. Development and conclusions. The aim of this review is to provide a global view concerning the concept of 'behavioural phenotypes' based on the description of the molecular mechanisms and clinical observations of some syndromes. There is clearly a need for geneticists, who work in a laboratory, and clinicians, who can offer qualitative and quantitative data about behaviour in certain genetic syndromes, to work in collaboration. For this reason this study describes the clinical instruments that make it possible to evaluate the core aspects of behaviour and hence undertake their scientific study in situations in which their genetic dysfunction is already known. [REV NEUROL 2006; 42 (Supl 1): S15-9]

Key words. Angelman syndrome. Autism. Behavioural phenotypes. Fragile X syndrome. Mental retardation. Prader-Willi syndrome. Williams syndrome.

¿QUÉ ES UN FENOTIPO CONDUCTUAL? PRIMEROS ESTUDIOS

La conducta humana siempre ha estado relacionada con influencias genéticas y ambientales; pero la importancia que se ha dado a uno u otro determinante ha sido muy distinta según la escuela científica que ha abordado el tema. El interés por esta cuestión no se limita, en modo alguno, al campo de la medicina y la psicología, sino que también abarca la sociología, la antropología y las ciencias políticas, entre otras disciplinas.

Durante el siglo XIX y los inicios del siglo XX las alteraciones de la conducta, que en la actualidad aborda la psiquiatría, se interpretaban partiendo de coordenadas biológicas. Dentro de esta línea, S. Freud publicó en 1895 el libro titulado *Proyecto de psicología científica (Entwurf einer Psychologie)*; en dicha obra afirmaba: 'Los mecanismos cognitivos de los fenómenos mentales, normales y anormales, pueden explicarse mediante el riguroso estudio de los sistemas cerebrales'. Sin embargo, en los tiempos de Freud aún no se había desarrollado la genética molecular, la neuroimagen funcional y el estudio de la bioquímica cerebral. Quizás si Freud hubiera tenido a su alcance estos medios, hubiera avanzado en las ideas que él mismo se proponía en su proyecto de psicología científica; y en consecuencia no se hubiera aventurado a adentrarse por los intrincados y espesos campos del psicoanálisis como vía de abordaje unitario de la psicopatología. Es razonable suponer que su pensamiento se hubiera aproximado a los conceptos actuales sobre los fenotipos conductuales, puesto que éstos representan la conducta entendida a partir de la biología.

La sospecha sobre la existencia de unos patrones de conducta genéticamente determinados fue planteada por primera vez por Money en 1963 al describir déficit visuoespaciales en el síndrome de Turner [1], constatación todavía vigente. En 1971, Belmont describió las características conductuales del síndrome de Down como específicas para dicho síndrome. Nyhan hizo

notar la conducta de automutilación como propia del síndrome de Lesch-Nyhan en 1976 [2]. Este autor fue el primero que utilizó el término 'fenotipo conductual' [3]. Quizás ésta es la única conducta 'genética' que ha ido manteniendo su reconocimiento desde su descripción inicial hasta la actualidad. Sin embargo, durante las décadas de 1970 y 1980 se extendió un desprestigio de la psiquiatría biológica, que llevó a minimizar o ignorar todos estos hallazgos. A partir de la década de 1990 se recuperó el concepto de fenotipo conductual, concomitantemente con el desarrollo de nuevas técnicas de investigación y la incorporación de neurólogos, pediatras, genetistas, psicólogos y padres de pacientes al estudio de las enfermedades genéticas.

Recientemente, se han propuesto distintas aproximaciones conceptuales para explicar el fenotipo conductual. Inicialmente se ha definido como la conducta en sentido amplio (aspectos cognitivos e interacción social) asociada a un síndrome específico con etiología genética, en el cual no existe duda de que el fenotipo es resultado de la lesión subyacente [4]. Un concepto mucho más amplio es el de Harris, que propone que se considere fenotipo conductual todo trastorno de conducta que no sea aprendido [5]. Una definición que sintetiza distintas aproximaciones al tema es la que recientemente ha propuesto O'Brien [6]. Según esta definición, el fenotipo conductual es un patrón característico de observaciones motoras, cognitivas, lingüísticas y sociales, que de forma consistente se asocia a un trastorno biológico. En algunos casos, además, puede conformar un trastorno psiquiátrico; en otros se pueden presentar conductas que habitualmente no se consideran un diagnóstico psiquiátrico.

El hecho de que se defina como un patrón característico informa de que nos vamos a encontrar con la presentación concomitante de ciertas conductas que en conjunto conforman una tipicidad propia de un síndrome. Sin embargo, determinada conducta casi nunca debe verse como patognomónica de un síndrome concreto, pues puede aparecer en distintos de ellos. Esto no excluye que alguna manifestación conductual pueda ser casi específica para determinado síndrome, como ocurre con la estereotipia de lavado de manos que presentan las niñas con el síndrome de Rett.

Otro aspecto incluido en la definición es que se basa en observaciones motoras, cognitivas, lingüísticas y sociales que de forma consistente se asocian a un trastorno biológico ('motor', 'cognitive',

Aceptado: 22.11.05.

^a Unidad de Neuropediatría. ^b Unidad de Genética. ^c Laboratorio de Genética. Hospital de Sabadell. Sabadell, Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. Josep Artigas. Apartado de Correos 379. E-08200 Sabadell (Barcelona). E-mail: 7280jap@comb.es

© 2006, REVISTA DE NEUROLOGÍA

linguistic and social observations’). La palabra clave en esta frase es ‘*observations*’ [7]. Se ha preferido este término al de ‘alteraciones’, ‘anomalías’ o cualquier otro que indique una disfunción. Se destaca, por lo tanto, que los fenotipos conductuales se basan en la observación en el medio natural, al margen de consideraciones teóricas o criterios homologados. Ello significa que a un niño se lo cataloga como tímido cuando sus padres o personas que están a su alrededor ‘observan’ que tiene dicha característica.

Las primeras aproximaciones a los fenotipos conductuales se hicieron de forma exclusiva a partir de enfermedades con una base genética. Sin embargo, se ha preferido relacionar los fenotipos conductuales con un ‘trastorno biológico’; el cual si bien puede ser genético, no lo debe ser de modo exclusivo. Se puede, por lo tanto, hablar también de un fenotipo conductual en entidades no genéticas, de las cuales podemos citar como ejemplo el síndrome alcohólico fetal.

No cabe duda de que a partir de la investigación centrada en entender las relaciones entre genes y conducta se descifrarán muchos enigmas –todavía ocultos– sobre las claves del comportamiento de la especie humana. En la medida en que van siendo identificados los genes implicados en determinadas enfermedades y se va descifrando cómo actúan, se desvelan modelos de estudio que permiten introducirse en el conocimiento de las relaciones entre las funciones de los genes y la conducta. Esta vía (síndrome-gen-conducta) también puede estudiarse en sentido inverso (conducta-gen-síndrome). Ello permite aproximarse a la comprensión de las bases genéticas de trastornos de amplio espectro como son, entre otros, el autismo, la dislexia, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y el síndrome de Tourette.

DEL GEN AL FENOTIPO CONDUCTUAL. CÓMO INFLUYEN LOS GENES EN LA CONDUCTA

Para determinar una conducta, el gen tiene un impacto, desde un punto de vista estructural o bioquímico, sobre el sistema nervioso central. Los cambios modulados por los genes repercuten en los mecanismos básicos de funcionamiento cognitivo, los cuales, a su vez, modelan las conductas.

Todos los genes están ubicados en las cadenas de ADN. Mediante un proceso llamado ‘transcripción’, el gen genera un ARN mensajero (ARNm), que representa la forma en que la información genética puede interpretarse. El ARNm atraviesa la membrana nuclear y, a partir de un nuevo proceso, que se denomina ‘traducción’ y que se desarrolla en los ribosomas, se sintetiza una proteína. Esta proteína es la que condiciona en el sistema nervioso central determinados aspectos funcionales (Fig. 1).

En relación con el funcionalismo del cerebro y la región afectada, pueden alterarse una o varias de las siguientes funciones: razonamiento verbal, relaciones visuoespaciales, atención, memoria auditiva y visual y las habilidades necesarias para comunicarse con los demás.

El planteamiento gen - disfunción neurológica - conducta, si bien resulta muy comprensible, es excesivamente simple, pues no incorpora las complejas interacciones entre los genes, ni toma en consideración que cada conducta no puede explicarse a partir de una disfunción cognitiva nuclear. Por ello proponemos el modelo elaborado por Bishop y Snowling [7], basado en los trabajos de Morton y Frith [8] y de Pennington [9], que establece una distinción entre la conducta observada, el proceso cognitivo, la neurobiología y la etiología (Fig. 2).

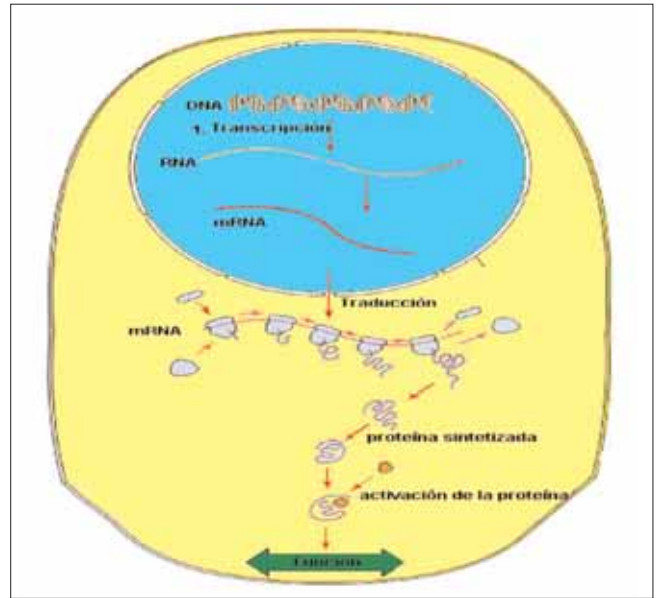


Figura 1. Esquema básico del funcionamiento celular de los genes.

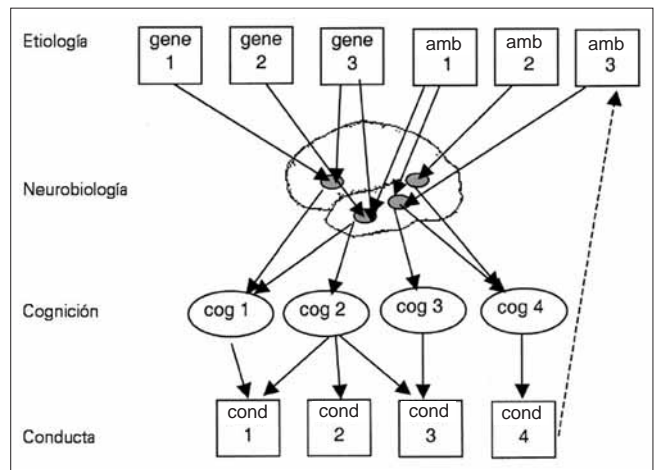


Figura 2. Niveles de causalidad para los trastornos del neurodesarrollo (modificado de [7]).

Este modelo enfatiza cómo cada una de las variaciones neurobiológicas está determinada por la interacción de varios genes. A su vez, las funciones cognitivas se ven influidas por diversas estructuras y mecanismos neurobiológicos. Una conducta concreta tampoco se puede atribuir a una función cognitiva determinada, pues las conductas también están condicionadas por la combinación de diversas funciones cognitivas. Por último, destacamos en este esquema la línea de puntos que pone en evidencia que la conducta del niño puede influir en la modulación del entorno. En definitiva, el modelo considera que los genes influyen sobre el entorno y que éste revierte sobre la conducta. Esta idea permite introducir los conceptos de influencia genética evocativa y activa.

La influencia evocativa significa que las características del niño condicionan el tipo de interacción con las personas de su entorno, las cuales a su vez revierten sobre el niño. Se puede poner el ejemplo de un niño autista. Sin duda, las primeras interacciones del niño con su madre se verán matizadas por la expresión de trastorno autista. El niño responde menos a los requerimientos interaccionales de la madre. Si el niño no res-

ponde a la sonrisa de la madre, esta conducta materna que facilita el desarrollo social del niño se producirá con menor frecuencia. En consecuencia, el niño recibirá menos estímulos sociales que un niño normal.

La influencia activa significa que el niño, de acuerdo con sus capacidades, selecciona las actividades que le facilitarán o limitarán su desarrollo cognitivo. Por ejemplo, un niño con retraso mental de base genética busca menos las experiencias que enriquecerían su desarrollo cognitivo. Es decir, el mismo retraso mental genera, a su vez, retraso mental. Estas influencias son un argumento en favor de la estimulación temprana que, si bien no puede modificar la influencia directa de los genes vinculada a la producción de una proteína, sí que podrá limitar la influencia genética evocativa y activa.

Otro aspecto interesante relacionado con la influencia genética evocativa y activa es el fenómeno aparentemente paradójico de que la influencia de los genes tiende a incrementarse con la edad. Tradicionalmente se pensaba que los genes influían en las primeras etapas de la vida y que posteriormente el entorno modelaba la conducta, alejándola de la influencia genética a medida que la persona alcanzaba la edad adulta. Sin embargo, ocurre todo lo contrario, es decir, el hijo se parece más a los padres según se va haciendo mayor. Ello se explica porque la combinación de características cognitivas del niño es cambiante durante los primeros años, hasta que alcanza una cierta estabilidad en la edad adulta. Esto prueba la relativa baja estabilidad de los resultados en los tests cognitivos en los primeros años. Pero, por otro lado, la modulación y selección de ambientes, que configuran una estructura cognitiva definitiva, está influida por las características genéticas del individuo. Además, las influencias de los genes intervienen de forma permanente, en tanto que los entornos van variando a lo largo del tiempo. Se produce, por tanto, un efecto acumulativo de la influencia genética durante todo el desarrollo.

TIPOS DE HERENCIA

La herencia se puede contemplar desde distintas categorías:

Herencia tradicional

- *Trastornos cromosómicos*. Todo el cromosoma o una parte de éste falta o está duplicado. Estos trastornos pueden identificarse mediante el estudio citogenético de los cromosomas (cariotipo). Un ejemplo es el síndrome de Down.
- *Trastornos monogénicos (mendelianos)*. La mutación (alteración en la estructura del ADN) de un gen simple o un par de genes es la causa de la enfermedad. Puede tratarse de un trastorno autosómico dominante, autosómico recesivo o ligado al cromosoma X. Un ejemplo es la neurofibromatosis I.
- *Trastornos multifactoriales o poligénicos*. Se trata de trastornos causados por la combinación de múltiples efectos, ya sean varios genes o la interacción entre genes y ambiente. En este modelo se ubican –además de ciertas malformaciones congénitas no sindrómicas, como el labio leporino y los defectos del tubo neural– diversos trastornos psiquiátricos, como el autismo, la esquizofrenia y el trastorno bipolar.

Herencia no tradicional

- *Mitocondrial*. Se refiere a un limitado número de enfermedades ocasionadas por una alteración en los cromosomas mitocondriales, en las que está alterado el metabolismo energético en cuanto a las células.

- *Mosaicismo*. Es la coexistencia en un individuo de dos o más líneas celulares con distinta constitución cromosómica.
- *Impronta genómica*. El defecto genético está ligado a la procedencia paterna o materna del gen. Es el caso del síndrome de Prader-Willi y del síndrome de Angelman.
- *Anticipación*. De generación en generación, las manifestaciones tienden a ser más graves, más precoces o ambas cosas a la vez. Ocurre en el síndrome X frágil (SXF) y en la enfermedad de Steinert.
- *Rasgos cualitativos y rasgos cuantitativos*. Es otra dimensión de la influencia genética que permite comprender alteraciones genéticas que no pueden abordarse según los modelos de herencia descritos.

Los rasgos cualitativos tienen una distribución que se agrupa en categorías discretas. En este modelo sólo uno o unos pocos genes poseen un gran efecto sobre un rasgo. El medio ambiente tiene generalmente un papel muy limitado. Un ejemplo de rasgo cualitativo es el grupo sanguíneo. Este tipo de rasgos han sido los más estudiados en medicina. La mayoría de enfermedades genéticas descritas corresponde a este modelo. Su carácter de todo o nada ha facilitado su estudio, al permitir descubrir de forma clara las reglas genéticas a partir de la identificación de individuos afectados y no afectados.

Los rasgos cuantitativos difieren de los cualitativos en dos importantes aspectos: a) Se ven determinados por muchos pares de genes; y b) La expresión fenotípica se ve influida más firmemente por el medio ambiente que en el caso de los rasgos cualitativos.

La influencia combinada de muchos genes y el efecto del medio ambiente en los rasgos cuantitativos hacen que sea mucho más difícil determinar el genotipo exacto que en el caso de la mayoría de los rasgos cualitativos. La mayor parte de características conductuales y cognitivas (por ejemplo, ansiedad o cociente intelectual [CI]), que tienen una base genética, viene determinada por rasgos genéticos cuantitativos. Su interés es decisivo para entender un gran número de trastornos del desarrollo. Se ha propuesto que se rigen por rasgos cuantitativos la dislexia, el TDAH, el síndrome de Tourette, la esquizofrenia y el autismo, por citar únicamente algunos de los más comunes.

ALGUNAS DE LAS REGLAS QUE SIGUEN LOS GENES

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

La expresividad se refiere a la variabilidad en la gravedad de un trastorno heredado. El ejemplo clásico es la neurofibromatosis I. En esta enfermedad, la gravedad y los síntomas pueden ser muy diferentes en los distintos miembros de la familia, a pesar de tener exactamente la misma mutación. Alrededor del 50-70% tiene sólo manchas café con leche, en tanto que el 30-50% presenta una o varias manifestaciones importantes, como el glioma óptico, escoliosis o retraso mental [10].

La penetrancia es la frecuencia con que se expresa un genotipo. En algunas enfermedades genéticas, puede haber individuos que, aun siendo portadores del gen, no presentan ningún rasgo de la enfermedad. Por el contrario, en otras enfermedades el 100% de los portadores presenta alguna manifestación relacionada con el gen. Este último caso es el de la neurofibromatosis I, si bien las manifestaciones de la enfermedad pueden ser sutiles debido a su expresividad.

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

La pleiotropía tiene lugar cuando diversas manifestaciones en distintos órganos pueden tener una causa genética simple. Puede servir de ejemplo el síndrome de Noonan, en el que existe una cara típica, una talla corta, *pectum excavatum* y estenosis pulmonar. El concepto subyacente es que un mismo gen tiene distintos cometidos en el desarrollo y en la biología celular.

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

La anticipación, como ya se ha dicho, significa que el trastorno se va haciendo más grave y precoz de generación en generación. Se debe a la expansión de la repetición de un trinucleótido del ADN.

¿CÓMO SE PUEDEN ESTUDIAR LOS FENOTIPOS CONDUCTUALES?

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

En algunos síndromes, existen variantes genéticas dentro del mismo síndrome. Tal es el caso del síndrome de Angelman, que admite las siguientes variantes: deleción intersticial (deleción de

origen materno de la región 15q11-13), mutación de la impronta, disomía uniparental (los dos cromosomas 15 derivan del padre) y microdeleción del gen *UBE3A*; o el síndrome de Prader-Willi, con las mismas variantes pero en el alelo de procedencia paterna. En el SXF puede variar el número de repeticiones del trinucleótido CGG en el gen *FMRI*, o bien pueden existir otras variantes, como deleción del gen o la mutación puntual. En los casos en que existen distintas formas genéticas del síndrome puede ser sumamente interesante valorar la relación fenotipo-genotipo.

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

La interpretación de los fenotipos conductuales no debe reducirse únicamente a la descripción estática de los síntomas, pues la evolución de éstos a lo largo del tiempo también está regulada por los genes. Un ejemplo fácil de comprender en este sentido es la evolución del CI. En condiciones normales, el CI tiende a mantenerse estable a lo largo de la vida. Sin embargo, esta regla puede verse alterada en función del síndrome genético. En el síndrome de Prader-Willi y en la neurofibromatosis I, el CI –aun permaneciendo en el rango de RM– tiende a aumentar ligeramente a lo largo de los años. Por el contrario, en el SXF y en el síndrome de Williams, el CI disminuye en la edad adulta, sin que ello signifique que se interrumpa o regrese la capacidad para adquirir nuevos conocimientos.

Por otra parte, se detecta una falta de instrumentos para valorar cuantitativamente y cualitativamente los aspectos conductuales, sobre todo si se tiene en cuenta que alguno de los parámetros que se intentan medir no están ni siquiera clínicamente definidos. Un ejemplo puede ser la evitación de la mirada o el lenguaje tangencial, típicos del SXF. Al no ser síntomas semiológicamente definidos, pasan inadvertidos fácilmente, y, aunque se constaten, resulta difícil medirlos cuantitativamente. Otras veces, los aspectos fenotípicos forman parte más del saber popular que del conocimiento científico. Tal es el caso de la tozudez o las rabietas.

Es por ello que en nuestro país no han proliferado los estudios sobre fenotipos conductuales. Incluso internacionalmente, su interés viene centrado en determinados grupos especialmente motivados por el tema. Estos grupos en general se agrupan dentro de la Society for the Study of Behavioural Phenotypes (SSBP).

Para salir al paso de las citadas dificultades se ha recurrido a fórmulas que han permitido abordar el conocimiento de los fenotipos conductuales de forma muy prolífica, si se toma en consideración que se trata de un campo relativamente nuevo.

Los cuestionarios son un instrumento muy útil, pues permite recoger la misma información, de un mismo modo, en un grupo amplio de pacientes. Actualmente existe un repertorio de cuestionarios con distintas orientaciones. Algunos se han diseñado para establecer el diagnóstico y las características de los

trastornos de espectro autista, como la escala australiana para el síndrome de Asperger, la *Childhood Autism Rating Scale* (CARS), el *Autism Diagnostic Interview-Revised* (ADI-R) y el *Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS). Otros cuestionarios se proponen la detección y el diagnóstico de diversos trastornos psiquiátricos. Entre ellos tenemos el *Child Behaviour Checklist* de Achenbach (CBCL), la *Conners' Parent Rating Scale*, la *Conners' Teacher Rating Scale* y el *Developmental Behaviour Checklist*. En tercer lugar, también se cuenta con cuestionarios orientados a la detección de conductas problemáticas, como el *Aberrant Behavior Checklist*, el *Society for the Study of Behavioural Phenotypes Postal Questionnaire* y las *Vineland Adaptive Behavior Scales*.

Sin embargo, a pesar de existir estos instrumentos –que en algunos casos reúnen buenas condiciones psicométricas–, no se puede abarcar con ellos aspectos muy peculiares para un determinado síndrome. Para obviar esta dificultad es preciso diseñar encuestas basadas en las características de cada síndrome, y para poder confeccionar estas encuestas es necesario revisar las aportaciones de otros estudios sobre la conducta y problemas asociados con el fin de incluir todos los aspectos propios del síndrome.

En algunos casos, es necesario disponer de un grupo de control. Si lo que se pretende valorar es la conducta, es preciso que el grupo de control tenga un RM de la misma magnitud que el grupo que se vaya a estudiar, con el fin de valorar las conductas que realmente son específicas de determinado síndrome y no

están vinculadas simplemente al RM. La magnitud del retraso debe ser igual en el grupo de control que en el grupo de estudio.

En el estudio de los fenotipos conductuales, al margen de que no existe una metodología acreditada científicamente, se plantean además diversas dificultades logísticas.

Por una parte, hay que enfrentarse a la realidad de que se intenta hacer un estudio a fondo sobre características muy específicas en enfermedades poco frecuentes. Esto condiciona que, para abordar una investigación de este tipo, si bien no es necesario disponer de una tecnología punta, sí que se requiere un equipo clínico, multidisciplinar, altamente especializado e interesado en los aspectos conductuales de uno o varios síndromes. A esto se une la dispersión geográfica de los pacientes, factor que limita la posibilidad de que el equipo investigador pueda acceder a un número importante de casos con un mismo síndrome. En general, se trata de pacientes que han sido diagnosticados en sus hospitales de referencia, por lo que –al no requerir, desde el punto de vista asistencial, la aplicación de técnicas diagnósticas o terapéuticas sofisticadas– difícilmente se va a conseguir que las familias se trasladen al lugar donde se intenta realizar un estudio. Esto se puede paliar mediante un equipo asistencial, experto en un determinado síndrome, que pueda ofrecer una orientación de alto nivel.

Las condiciones que permiten obviar, al menos en parte, las dificultades son los estudios multicéntricos, los cuestionarios y la colaboración de las asociaciones de padres.

BIBLIOGRAFÍA

1. Money J. Cytogenetic and psychosexual incongruities with a note on space-form blindness. *Am J Psychiat* 1963; 119: 820-7.
2. Nyhan WL. Behavior in the Lesch-Nyhan syndrome. *J Autism Child Schi* 1976; 6: 235-52.
3. Nyhan WL. Behavioral phenotypes in organic genetic disease. Presidential address to the Society for Pediatric Research 1971. *Pediatr Res* 1972; 6: 1-9.
4. O'Brien G, Yule W. Why behavioural phenotypes? In O'Brien G, Yule W, eds. *Behavioural phenotypes*. Clinics in Developmental Medicine n.º 138. London: Mac Keith Press; 1995. p. 1-23.
5. Harris J C. Behavioural phenotypes in mental retardation: unlearned behaviours. *Adv Dev Disord* 1987; 1: 77-106.
6. O'Brien G. The clinical relevance of behavioural phenotypes. In O'Brien G, ed. *Behavioural phenotypes in clinical practice*. Clinics in Developmental Medicine, n.º 157. London: Mac Keith Press; 2002. p. 1-12.
7. Bishop DV, Snowling MJ. Developmental dyslexia and specific language impairment: same or different? *Psychol Bull* 2004; 130: 858-6.
8. Morton J, Frith U. Causal modeling: a structural approach to developmental psychopathology. In Cicchetti D, Cohen DJ, eds. *Developmental psychopathology*. New York: Wiley; 1995. p. 357-90.
9. Pennington BF. *The development of psychopathology: nature and nurture*. New York: Guilford Press; 2002.
10. Nilson D, Bradford L W. Neurofibromatosis. In Goldstein S, Reynolds CR, eds. *Handbook of neurodevelopmental and genetic disorders in children*. New York: Guilford Press; 1999. p. 350-67.

FENOTIPOS CONDUCTUALES EN EL RETRASO MENTAL DE ORIGEN GENÉTICO

Resumen. Introducción. *A partir del conocimiento clínico y genético de determinados síndromes, en las últimas décadas se ha desarrollado el concepto de fenotipos conductuales, que pretende abordar las complejas relaciones entre los genes y la conducta. El modelo no es lineal, sino que cada conducta está determinada por la interacción de diversos genes, y modulada por factores ambientales. Desarrollo y conclusiones. Esta revisión pretende aportar una visión global sobre el concepto de 'fenotipos conductuales', a partir de la descripción de los mecanismos moleculares y las observaciones clínicas en algunos síndromes. Se pone en evidencia la necesidad de una colaboración entre genetistas que desarrollan su trabajo en el laboratorio y clínicos que pueden aportar valoraciones cualitativas y cuantitativas sobre la conducta en síndromes genéticos definidos. Con este objetivo se describen los instrumentos clínicos que hacen posible valorar los aspectos nucleares de la conducta, y de este modo abordar su estudio científico en situaciones en las cuales se ha llegado a conocer la disfunción genética.* [REV NEUROL 2006; 42 (Supl 1): S15-9]

Palabras clave. Autismo. Fenotipos conductuales. Retraso mental. Síndrome de Angelman. Síndrome de Prader-Willi. Síndrome de Williams. Síndrome X frágil.

FENÓTIPOS COMPORTAMENTAIS NO ATRASO MENTAL DE ORIGEM GENÉTICA

Resumo. Introdução. *A partir do conhecimento clínico e genético de determinados síndromas, nas últimas décadas, desenvolveu-se o conceito de fenótipos comportamentais, que pretende abordar as relações complexas entre os genes e o comportamento. O modelo não é linear, uma vez que cada comportamento é determinado pela interação de diversos genes, e modulado por fatores ambientais. Desenvolvimento e conclusões. Esta revisão pretende fornecer uma visão global sobre o conceito de 'fenótipos comportamentais', a partir da descrição dos mecanismos moleculares e das observações clínicas em alguns síndromas. Coloca-se em evidência a necessidade de uma colaboração entre os genéticos que desenvolvem o seu trabalho em laboratório e os clínicos que podem fornecer avaliações qualitativas e quantitativas sobre o comportamento em síndromas genéticos definidos. Com este objetivo descrevem-se os instrumentos clínicos que tornam possível avaliar os aspectos nucleares do comportamento, e deste modo fornecer o estudo científico em situações nas quais se venha a conhecer disfunção genética.* [REV NEUROL 2006; 42 (Supl 1): S15-9]

Palavras chave. Atraso mental. Autismo. Fenótipos comportamentais. Síndrome de Angelman. Síndrome de Prader-Willi. Síndrome de Williams. Síndrome do X frágil.