

RASGOS CONDUCTALES Y COGNITIVOS DE LOS SÍNDROMES RETT, CRI-DU-CHAT, X-FRÁGIL Y WILLIAMS

COGNITIVE AND BEHAVIOURAL FEATURES OF THE DISEASES RETT, CRI-DU CHAT, X-FRAGIL AND WILLIAMS

M^a Paz Fernández Lozano*, Aníbal Puente Ferreras**,
M^a José Barahona Gomariz*** y Aurelio Palafox Bogdanovitch****.
Universidad Complutense de Madrid, España.

Recibido: 14 de abril de 2010

Aceptado: 24 de junio de 2010

RESUMEN

El objetivo del trabajo es analizar las características conductuales y cognitivas de cuatro enfermedades raras (Síndromes de Rett, Cri-du-Chat, Williams y X-Frágil) y su impacto en el ámbito educativo y clínico. En cada uno de los síndromes se examina los rasgos comunes y diferenciados siguiendo un esquema básico: breve historia de la enfermedad, etiología, prevalencia, instrumentos de diagnóstico, pronóstico, genotipo y fenotipo, discapacidades intelectuales-lingüísticas-psicomotoras y su repercusión en el contexto escolar y familiar. Recientemente se constata una gran producción científica de la comunidad médica en relación con el tema; sin embargo, no existe información rigurosa y adaptada para las familias, asociaciones y profesionales que trabajan con estas poblaciones tales como: maestros de educación especial, especialistas de lenguaje, terapeutas ocupacionales y psicólogos, etc. Existe una necesidad sentida entre estos profesionales de traducir los lenguajes científicos a actividades eficaces de intervención.

Palabras Clave: Síndromes, Rett, Cri-du-Chat, Williams, X-Frágil, Genotipo, Fenotipo.

ABSTRACT

The work aims to analyze the behavioural and cognitive characteristics of four rare diseases (Rett, Cri du Chat, Williams and X-Fragile syndromes) and its impact on education and clinical context. For each of the syndromes we explore common and distinct traits by following a basic scheme: a brief history of the disease, etiology, prevalence, diagnosis, prognosis, genotype and phenotype, intellectual-linguists-psychomotor disabilities, diagnosis instruments, and their impact within the school and family. Recently there is a large scientific production of the medical community related to the subject; however, there is not rigorous and adapted information for families, associations and professionals who work with these populations such as: occupational therapists special education teachers, language therapists, psychologists. There is a felt need among these professionals to translate scientific languages into effective intervention activities.

Key Words: Syndromes, Rett, Cri-du-Chat, Williams, X-Fragile, Genotype, Phenotype

Síndrome Rett

El Síndrome Rett (SR), descrito por Andreas Rett (1966) es un trastorno que se inicia en la primera infancia sin una razón evidente ni precedentes que lo justifiquen. Ocurre casi en exclusiva en las niñas y está presente en una amplia gama de grupos raciales y étnicos repartidos por todo el mundo. Es un trastorno del desarrollo pero no degenerativo (Percy, 2008). Se sospecha de una mutación genética como la causa principal que ocurre con más frecuencia en el esperma que en el óvulo. Tener una mutación en el gen del

SR significa que la persona padecerá la enfermedad, aunque no es probable encontrar casos familiares, ya que las mujeres con el SR normalmente no tienen hijos.

Prevalencia

El SR es una enfermedad relativamente frecuente, aunque los médicos no estén muy familiarizados con ella. La prevalencia en varios países oscila de 1/10.000 a 1/23.000 nacimientos de niñas vivas. A menudo se confunde con otras enfermedades como Parálisis Cerebral, síndromes

** apuente@psi.ucm.es

Angelman, Prader-Willi y Retraso Inespecífico del Desarrollo (Rondal & Edwards, 1997). El error más común ha sido con el Autismo, ya que en ambos casos hay una pérdida del habla y del contacto con las personas. Sin embargo existen unas diferencias importantes entre SR y Autismo: a) las niñas con SR casi siempre prefieren a las personas frente a los objetos, al contrario que en el autismo; b) las niñas con SR a menudo disfrutan con el afecto, a diferencia de los autistas (Asociación Rett Valencia España, 2010). Aunque los SR muestran con frecuencia tendencias autistas a edades tempranas, estos rasgos disminuyen o desaparecen con el tiempo.

Diagnóstico

No hay un test específico. El diagnóstico se hace después de descartar otros trastornos, que tienen «marcadores biológicos». En el protocolo de diagnóstico se definen una serie de criterios de inclusión y exclusión propuestos por la Asociación Internacional Síndrome de Rett (IRSA, por su sigla en inglés). Recientemente Kammoun, De Roux, Boespflug-Tanguy et al, (2004), propusieron cuatro criterios básicos: a) Retraso psicomotor grave visible a partir de los 6 meses-3 años, con deterioro del lenguaje receptor y expresivo; b) Perímetro cefálico inferior a la normalidad; c) Pérdida del empleo útil de la mano, asociado a una disfunción en la comunicación y a un anómalo contacto social; d) Aparición de movimientos estereotipados de las manos (de lavado, golpeteos, etc.). El diagnóstico del SR es básicamente clínico; es decir, basado en signos y síntomas que uno puede observar. Una niña SR puede pertenecer a una de las tres categorías siguientes: a) SR clásica (muestra al menos tres criterios primarios y otros de apoyo); b) SR provisional (encaja en algunos criterios diagnósticos, pero no los suficientes para coincidir plenamente); y c) SR atípicos (no se ajustan a los principales criterios del SR clásico) (Tejada, 2006).

Evolución de la Enfermedad

El inicio de la enfermedad, así como la severidad de los síntomas, puede variar. La niña SR normalmente nace sana y muestra un periodo inicial de desarrollo aparentemente normal o casi normal hasta los 6-18 meses aproximadamente de vida (Kerr & Corbitt, 1994), momento en se produce un lento retroceso o estancamiento evolutivo de las habilidades. Luego sucede un periodo de regresión con

pérdida de habilidades psicomotoras y comunicativas y el uso intencional de las manos. A partir de ahí, se vuelven más evidentes los movimientos estereotipados de las manos, los trastornos de la marcha y el ritmo normal de crecimiento de la cabeza se hace más lento.

Con el tiempo, los problemas motores e intelectuales pueden aumentar. A los 7 años de edad, las niñas con SR presentan un RM severo (Witt-Engerstrom, 1987). Muchas de ellas no llegan a expresar comportamientos que vayan más allá de intenciones de tipo elemental para poder comunicarse (por ejemplo, seguir las miradas y respetar los turnos de palabra). En la mayoría de los casos no desarrollan lenguaje o pierden todo lo adquirido al llegar a la fase de regresión (Coleman, Brudbaker, Hunter et al, 1988).

Perfil Clínico

El déficit más relevante es la apraxia o incapacidad de programar el cuerpo para realizar los movimientos motores (Hagberg, Aicardi, Dias et al 1983). La apraxia interfiere en cualquier movimiento del cuerpo, incluida la mirada y el habla, dificultando los intentos para «hacer» aquellas cosas que la niña quiere realizar (Ker, Montague, Tabs et al, 1987).

El déficit generalizado en el crecimiento es típico en las pacientes con SR. El primer indicio suele ser la desaceleración del crecimiento cefálico a partir de los 3 meses de edad. Durante el primer año de vida, también se produce una desaceleración en la tasa del aumento de peso. Después del año, comienza a notarse un descenso en la tasa de crecimiento de la talla y un menor crecimiento de las manos y los pies (Schultz, Glaze, Motil et al, 1998).

El sueño suele ser interrumpido por despertares nocturnos frecuentes. Estudios completos del sueño, evidencian que en el SR la etapa de sueño con movimiento rápido de los ojos (o REM) se reduce significativamente. En otras etapas del sueño también se presentan anomalías (Glaze, Frost & Percy, 1987). Las alteraciones gastrointestinales representan el cuadro clínico más complejo, ya que abarcan toda la gama (Motil, Schultz, Browning et al, 1999). En general, la masticación y la deglución se realizan en forma deficiente. Conforme la paciente va madurando, se observan cada vez con mayor frecuencia problemas cardíacos (Percy, Dragich & Schanen, 2003).

Intervención Psicológica

Hoy por hoy, los medicamentos tienen un papel muy limitado. Las terapias físicas son de una importancia capital para desarrollar el pleno potencial. Para ello conviene ofrecer un entorno tranquilo y un estilo de relación próximo y estructurado. A pesar de las alteraciones del tono y la restricción de movimientos, prácticamente todas las niñas pueden permanecer erguidas y muchas pueden andar con diversos grados de apoyo. Es importante mover las articulaciones regular y suavemente en toda su extensión, y esto puede ser más satisfactorio en agua caliente. La intervención ortopédica es generalmente moderada, con la distensión de los tendones sólo cuando es esencial. A veces se requiere cirugía para corregir rápidamente una escoliosis progresiva, sin embargo, tal cirugía es un proceso complejo que no debe acometerse con ligereza.

La comunicación y el aprendizaje parecen facilitarse con un estrecho contacto con un cuidador familiar. Se puede enseñar comunicación no verbal simple, usando la señalización con la mirada, gestos y sonidos, a partir del repertorio disponible. Las niñas con el Síndrome de Rett son receptivas y discriminan los sonidos musicales, por lo que la musicoterapia ha sido particularmente eficaz para captar su interés y proporcionar un medio de comunicación real para compartir un placer. El terapeuta capta el interés de la niña y produce un estado de alerta al encontrar ritmos y sonidos con los que jugar y por medio de los cuales se produce una reacción entusiasta. Responde a los propios sonidos de la niña musicalmente. Tras algunas sesiones la iniciativa puede pasarse a la niña, la cual aprende tanto a presentar como a cooperar en la interacción musical.

Conclusión

En los últimos años se ha realizado un gran trabajo de investigación con el propósito de aclarar y definir de un modo lo más preciso posible la gran variabilidad fenotípica que se presenta en esta enfermedad (Percy, 2008). Aunque hoy sabemos cuál es el gen responsable de la mayoría de los SR, todavía es necesario un esfuerzo adicional para definir mejor el mecanismo de actuación de las mutaciones en el gen MECP2 y su relación con el fenotipo que producen. La investigación también está en expansión para tratar de descubrir otros genes que puedan estar en el origen del SR y de las anomalías que pudieran ocurrir durante el proceso de maduración del sistema nervioso central y periférico.

Síndrome CRI-DU-CHAT

En 1963, el Dr. Lejeune et al, fundador de la moderna citogenética, presentó tres casos de lactantes con una anomalía cromosómica por supresión o eliminación parcial del brazo corto del cromosoma 5. Un rasgo común de los lactantes era un llanto inconfundible que recuerda el maullido de un gato pequeño, de ahí el término en francés Cri-du-Chat (CDC). Además del singular y llamativo llanto, se encontraron otras características clínicas y citogenéticas comunes consistentes como retraso psicomotor, microcefalia, dismorfias faciales.

Prevalencia y Diagnóstico

El síndrome es una entidad infrecuente que presenta un rango de incidencia de 1/15.000 a 1/50.000 en recién nacidos vivos (Cerruti Mainardi, 2006). La enfermedad predomina en niñas, aunque afecta a ambos sexos y a todas las razas. En el 85-90% de los casos, el síndrome se da por delección, translocación o pérdida parcial en el brazo corto del cromosoma 5 durante el desarrollo de un óvulo o de un espermatozoide (Cerruti Mainardi, 2006). El diagnóstico prenatal mediante ecografía es difícil y el CDC no tiene un tratamiento específico disponible, por lo tanto es fundamental que los padres se informen en profundidad lo antes posible respecto al síndrome y, de conocer antecedentes en la familia, los comuniquen a sus médicos.

En todos los casos el síndrome produce minusvalía psíquica o retraso mental y el impacto de esa anomalía depende de lo que suceda con los fragmentos anormales (Carlin, 1988a). Las principales características son: microcefalia, nariz nasal plana, paladar hendido, orejas bajas, pliegues simiescos, y los rasgos comunes a todos los casos van desde la peculiar forma de la cara al llanto característico de la primera infancia. Los niños se desarrollan lentamente y permanecen muy retrasados en cuanto a su estática y psicomotricidad (Cerruti Mainardi, Perfumo, Cali et al, 2001). Al aumentar la edad puede acentuarse el retraso de las capacidades intelectuales.

Evolución de la Enfermedad

Los neonatos frecuentemente presentan serios problemas de asfixia, crisis cianóticas e impedimentos para succionar. Este último inconveniente agrava el cuadro ya que estos niños suelen mostrar bajo peso al nacer. A lo

** apuente@psi.ucm.es

largo del primer año aparecen otros problemas con particular virulencia que afectan el desarrollo motor, aunque no sean excesivamente frecuentes: alteraciones cardíacas, neurológicas, renales y malformaciones en la base craneal (Niebuhr, 1978b). En relación con el maullido se conoce que su típica expresión tiene que ver con anomalías en la laringe (pequeña, estrecha y en forma de diamante) y en la epiglotis (pequeña, hipotónica y flácida) (Rizzi, 1997). A lo largo del desarrollo suelen presentarse otros problemas derivados de las limitaciones motoras como son: problemas respiratorios, de oído y también de la vista que necesitarán tratamiento por parte de los médicos especialistas (Choong, Watts, Little et al, 2003).

Las metas evolutivas que los afectados puedan alcanzar vendrán condicionadas por tres factores: 1) La magnitud de los daños estructurales en el brazo corto del Cromosoma 5 y en las zonas concretas afectadas. La magnitud del daño determinará el límite biológico y la posibilidad de alcanzar metas específicas de tipo físico, cognitivo, social y personal (Cerruti Mainardi, 2002). 2) La atención precoz suministrada así como el entrenamiento y/o enseñanza recibida por parte de profesionales especializados. 3) La respuesta del niño. Generalmente se asume que cuando el niño muestra interés por la interacción, curiosidad por el entorno y deseo de aprender, éstos son signos que hacen prever un mejor pronóstico y evolución (Choong et al, 2003).

Perfil Clínico

Si en el caso del desarrollo psicomotor de los CDC el conocimiento es muy limitado; en lo referido al desarrollo del lenguaje y la cognición todavía es más reducido. Las observaciones y los registros confirman que el lenguaje receptivo es mejor que el lenguaje expresivo, aunque en ambos casos observamos retrasos marcados. Al analizar la fonética y fonología utilizada por los pacientes, se observan frecuentes sustituciones, omisiones y distorsiones. El número de consonantes usadas es pequeño y la cantidad de sílabas empleada también es restringida. Sin embargo, recurren a variedad de vocales, aunque se solapan entre sí acústicamente. Se sabe poco acerca de sus habilidades sintácticas, aunque algunas personas pueden expresarse haciendo uso de dos o más palabras para comunicarse. En general, se puede afirmar que los conocimientos sobre el desarrollo del habla y el lenguaje en CDC son escasos, y apremia una necesidad considerable de aumentar las

investigaciones científicas (Cornish, Bramble, Munir et al. 1999).

En todos los individuos con CDC parecen existir déficits de atención, cognitivos y del lenguaje, pero hasta la fecha apenas se han estudiado estos aspectos. Según Carlin (1988b) el desarrollo de la palabra es posible en como mínimo el 50% de individuos educados a domicilio y sometidos a una intervención precoz bien organizada. A menudo resulta útil la introducción del lenguaje de gestos. Con el tiempo se puede observar un aumento de la utilización combinada del habla, los signos mediante gestos y medios para-verbales de comunicación.

En cuanto al desarrollo académico, se calcula que la mitad de los niños adquieren destrezas verbales suficientes para comunicarse; si bien, muy pocos lograrán competencias adecuadas en lectura y escritura y si las logran será a un nivel muy básico con frágil permanencia a lo largo del tiempo, necesitando un refuerzo continuado para su mantenimiento. Normalmente, el grado de retraso motor condiciona el desarrollo cognitivo: cuanto mayor es el retraso motor peor es el funcionamiento intelectual y lingüístico (Cornish & Pigram, 1996). Un fenómeno reiteradamente observado es que los signos fenotípicos se vuelven menos evidentes a media que los chicos se hacen mayores (Collins & Eaton-Evans, 2001).

El área de desarrollo social es un aspecto de preocupación de los maestros y pediatras. Se sabe que estos niños son capaces de establecer relaciones sociales con sus iguales, que disfrutan con las situaciones de juego, pero no tienen conciencia de los riesgos que implican estas situaciones y ejecutan acciones susceptibles de peligro y daño para su salud física. Cuando emiten juicios sobre las consecuencias de sus actos se observa que no son capaces de anticipar los riesgos y los resultados (Cornish, et al, 1999).

Cornish y Pigram (1996) describen otros rasgos clínicos negativos que conviene tener en cuenta a la hora de tratar a estos niños: a) Conducta hiperactiva muy frecuente (50% de casos), b) Hiperactividad acompañada de agresividad (arañar, morder y golpear objetos y personas); c) Conductas auto-lesivas; d) Movimientos repetitivos; e) Hipersensibilidad a los sonidos; y f) Apego obsesivo a objetos y personas; g) Conductas desafiantes;

h) Miedos injustificados; i) Reacciones anómalas ante extraños; y j) Timidez extrema.

Intervención Psicológica

Los CDC suelen mostrar algunas conductas muy disruptivas (Cerruti Mainardi, 2006) que deben ser intervenidas para dotar a los niños de modelos adecuados de comportamiento y comunicación (Dykens & Clarke, 1997). La intervención deberá ser multidisciplinar. A nivel conductual se recomienda el uso de técnicas de modificación de conducta para reducir y/o eliminar las conductas inadecuadas. En el terreno psico-educativo, el área principal de intervención será el abordaje del retraso mental asociado al síndrome (Chang, Lin, Lin et al. 2007). Las técnicas de estimulación cognitivas y logopédicas pueden aportar avances significativos, dentro de las limitaciones de cada caso (Cornish & Munir, 1998).

Un objetivo importante en la intervención psico-educativa es el de establecer un canal comunicativo eficaz con el niño, ello supone un paso importante para la prevención de las conductas disruptivas (agresión y autolesiones), ya que el niño consigue comunicarnos de forma eficaz sus necesidades o deseos, al tiempo que el educador también puede requerirle algunas cosas. Se aconseja (en ausencia de la expresión verbal), la confección de una libreta con imágenes o fotografías (mejor reales que abstractas), para la demanda o identificación de acciones o personas. El juego puede ser útil para estimular la realización de diferentes actividades y para manejar los problemas de atención sostenida como son los juegos visuales en el ordenador. Otro aspecto básico que debe intervenir es la adquisición de hábitos de autonomía personal (alimentación y autocuidado).

Conclusión

Los CDC rinden bajo en las pruebas de inteligencia. El índice de discapacidad intelectual no debe interpretarse como un proceso regresivo en la adquisición de las habilidades académicas. Algo que también se observa en los CDC es la limitada capacidad de atención, una variable a considerar cuando se diseña el contexto de aprendizaje. El retraso comunicativo es notable; sin embargo, pueden construir frases sencillas para expresar necesidades. La comprensión verbal es superior a la expresiva. Las dificultades de conducta

interactiva son de carácter instrumental. En este sentido, se observan movimientos estereotipados e incluso comportamientos autodestructivos. En cuanto a la personalidad, algunos CDC son intranquilos, nerviosos y con escasa capacidad de autocontrol emocional. La emoción suele ser lábil y muy afectada por las reacciones del entorno hacia él. También se observa una cierta tendencia al aislamiento, por lo que hay que estimular su integración y participación.

Síndrome X-FRÁGIL

El síndrome del cromosoma X frágil (SXF) es la segunda causa genética de retraso mental hereditario. El síndrome, además del RM, está asociado a retrasos severos en el lenguaje, problemas de conducta, comportamiento tipo autista, testículos agrandados, orejas prominentes, hiperactividad, retraso en el desarrollo motor y deficiente integración sensorial (Hagerman, 1998).

El defecto molecular consiste en una cantidad aumentada de repeticiones de la tripleta CGG (citosina guanina guanina) en una región del cromosoma X (Hagerman, 2002a). El hecho de que el SXF sea hereditario es sumamente importante puesto que implica un riesgo para los demás miembros de la familia del individuo afectado. Inicialmente se pensó que la hipótesis más probable era el de la herencia dominante ligada al cromosoma X. Esta hipótesis posteriormente fue rechazada (Fu, Kuhl, Pizutti et al, 1991). El grado de afectación física y mental de los X frágil guarda correlación con el número de repeticiones del gen (Muñoz, 2004)

Prevalencia y Diagnóstico

La prevalencia estimada es de 1/4.000 varones y 1/6.000 mujeres. Los estudios de prevalencia iniciales fueron algo imprecisos. Las pruebas moleculares hoy permiten ajustar los índices de prevalencia en diversas poblaciones. El X frágil ha sido detectado en todos los grupos étnicos mayoritarios y se ha observado que un efecto fundador puede ocurrir en algunas poblaciones; por ejemplo, la población judía de Túnez presenta una incidencia diez veces mayor que otras poblaciones israelitas (Falik-Zaccai, Shachak, Yalon et al., 1997).

Las causas del SXF han sido desconocidas durante mucho tiempo por varias razones: la gran variabilidad clínica,

** apuente@psi.ucm.es

la carencia de métodos adecuados de estudio genético y la escasa sintomatología específica, salvo el retraso mental y no en todos los casos. Algunas veces estos niños son clasificados como afectados de otras enfermedades. Actualmente existen diferentes sondas para hacer diagnóstico directo de la mutación mediante la Hibridación de Southern, que sirve para amplificar fragmentos de ADN. El test FMRP en sangre es 'ideal' para el diagnóstico en varones porque discrimina sin ningún solapamiento entre varones normales y afectados (mutación completa y retraso mental) (Ramos, 2001). Sin embargo, en mujeres existe un cierto solapamiento entre los porcentajes de los grupos control y las afectadas, aunque ello no invalida la utilidad diagnóstica intrínseca del test. La principal aplicación del test FMRP en sangre es el cribado (*screening*) del SXF (varones) en poblaciones de riesgo o incluso en la población general (por ejemplo, recién nacidos).

Evolución de la Enfermedad

Casi la totalidad de los niños afectados y un 30% de las niñas presentan retraso psicomotor desde el primer año de vida. A nivel psicomotor el retraso de los patrones motrices básicos como arrastrarse, gatear, andar, correr, etc., y su posterior inhabilidad motriz, son causados principalmente por la hipersensibilidad de las vías sensoriales y la dificultad en el procesamiento sensorial, disfunción del tono muscular, hiperlaxitud o rigidez de las articulaciones, dificultad en la planificación o coordinación del movimiento, ineficaz control motriz, baja integración del esquema corporal, de la organización espacio-tiempo y la falta de equilibrio. Otras características psicomotrices del niño son la hiperactividad y los movimientos estereotipados.

Perfil Clínico

No es posible hablar de diagnóstico clínico, sino sólo de sospecha clínica, que debe ser confirmada mediante estudios moleculares. El cuadro clínico a menudo difiere según el género del paciente. Las características físicas pueden no ser evidentes en afectados jóvenes y suelen ir apareciendo conforme van creciendo. Antes de la pubertad los varones con el síndrome pueden mostrar orejas protuberantes, paladar ojival, puente nasal aplastado, macrocefalia, pliegues epicánticos, un único pliegue palmar, mala coordinación de sus movimientos, articulaciones muy flexibles e hipotonía (Hagerman, 1996; Zeeman,

Zwaigenbaum, Whelan et al, 2004). Después de la pubertad se pueden incluir otros rasgos como cara larga y angosta con mentón prominente, orejas grandes, macro-orquidismo y prolapsos de la válvula mitral.

El fenotipo neurocognitivo también depende del sexo. Los varones, mayoritariamente, muestran predisposición a presentar desde la infancia un conjunto de problemas cognitivos, conductuales y emocionales, que en términos generales incluye: retraso cognitivo, alteraciones de lenguaje y comunicación, inadaptación social, hiperactividad, impulsividad y ansiedad social (Cornish, Munir & Cross, 2001; Scerif, Karmiloff-Smith, Campos et al, 2005). A la hora de examinar el fenotipo por sexo, conviene considerar la variabilidad de los casos. Las mujeres con mutación completa son usualmente de mejor funcionamiento que los varones. Aproximadamente el 70% de las mujeres con mutación completa presentan un déficit cognitivo en el límite de retraso mental (Cornish, Swainson, Cunnington et al, 2004). Mientras que aproximadamente el 85% de los varones tiene retraso mental moderado o severo (Hagerman, 1999).

Las madres de bebés afectados, casi siempre varones, pueden observar en los bebés de nueve meses que algo falla en lo relativo a tonicidad y coordinación motora. En la edad pre-escolar su tasa de desarrollo suele equivaler a un 1/3 o un 1/2 de la esperada en niños similares con desarrollo típico. El lenguaje expresivo está más afectado que el receptivo (Sudhalter & Belser, 2001; Ferrando & Puente, 2008;). Las curvas de desarrollo cognitivo y adaptativo crecen a un ritmo relativamente adecuado hasta los cinco años, después se vuelven más lentas entre los cinco y los diez, y a partir de aquí se estancan. Desde la edad pre-escolar hasta la adolescencia las discrepancias son cada vez mayores entre lenguaje y EC.

También se observa, desde temprana edad, el comportamiento autista, probablemente asociado a un sistema nervioso mal modulado, con aumento de la excitabilidad y problemas con la inhibición de la conducta (Kau, Tierney, Bukelis et al. 2004). Las niñas muestran un desarrollo muy variable, con anomalías cuantitativa y cualitativamente menos severas. La presencia de ansiedad social, timidez y conducta de evitación en la edad escolar y pre-escolar, parece ser un factor de riesgo para la aparición de depresión en niñas de mayor edad. Las niñas además suelen tener baja autoestima y varios problemas emocionales.

En ambos sexos, al llegar a la adolescencia, las destrezas de adaptación y cognitivas declinan, lo mismo que el funcionamiento de ejecución, particularmente en lo que atañe a memoria de trabajo, inhibición y planeación (Hagerman, 1998; Reiss & Dant, 2003; Ferrando, Banús & López, 2004). Las dificultades con el procesamiento auditivo es uno de los rasgos más deficitarios de los SXF, conjuntamente con otras deficiencias relacionadas con el pensamiento abstracto y las habilidades de aritmética, lectura y escritura (Wilson, Stackhouse, O'Connors, Schafermaker & Hagerman, 1999).

Intervención Psicológica

Debido a las numerosas necesidades de los niños con el síndrome X Frágil, requieren casi siempre servicios especializados en la escuela. Éstos incluyen terapia del habla y del lenguaje, terapia ocupacional, terapia física, educación física adaptada y formación en habilidades sociales. Los puntos fuertes y débiles de cada estudiante con el síndrome X Frágil pueden orientar la planificación del programa. Los objetivos de un programa de intervención educativa no tienen por qué estar condicionados estrictamente por la respuesta del niño en pruebas estándar. Más bien, los padres y profesionales tienen que tener en cuenta el comportamiento diario del niño, las habilidades que muestra en otras áreas y los logros sociales y académicos.

La forma en que el niño recibe estos servicios también puede variar, dependiendo de su edad y capacidad de atención, de los objetivos del tratamiento, de los recursos disponibles, etc. Por ejemplo, el logopeda, el terapeuta ocupacional y el maestro de la clase pueden desarrollar una serie de actividades o técnicas comunes para trabajar en clase con un estudiante que tiene el síndrome. Estos profesionales podrían ir al aula durante periodos programados y trabajar directamente con el niño, o bien supervisar la labor del maestro. También podrían realizar estos profesionales su trabajo de forma separada.

Los maestros han encontrado que, a menudo, emparejar a un niño con el X Frágil con un compañero con capacidad verbal da mejores resultados que trabajar con terapias uno a uno con el instructor. Como las preguntas o lecciones pueden dirigirse al compañero, el niño con X Frágil no está bajo la presión constante de tener que dar una respuesta verbal. Esto puede disminuir su nerviosismo y permitirle aprender la materia de manera más eficiente. En ocasiones,

puede ser que se sienta más a gusto respondiendo verbalmente. Esta estrategia hace hincapié en el punto fuerte que suponen las habilidades de imitación de los niños con X Frágil, en vez de hacerlo en su punto débil que es responder preguntas o su lentitud en hacerlo.

Conclusión

Mientras no se pueda remediar la condición de portador de la mutación, la prevención primaria de la ocurrencia de esta patología se basa en la asesoría genética, adecuada y oportuna, a los miembros de la familia afectada. La prevención basada en el consejo genético es la forma más efectiva de enfrentar este síndrome. En Nueva Gales del Sur, Australia, (con una población de 6,5 millones de habitantes) por ejemplo, la tasa de incidencia ha bajado diez veces, de 4,3/10.000 a 0,5/10.000 como consecuencia del programa de consejo genético, apoyado en diagnóstico prenatal e interrupción del embarazo (Turner, Robinson, Wake et al, 1997). La prevención secundaria o post-concepción se logra en los países donde se permite la interrupción del embarazo, mediante diagnóstico precoz, embrionario o fetal (Sutherland, Gedeon, Korman et al., 1991). En cuanto a prevención terciaria, el estudio a fondo de los pacientes con éste síndrome ha permitido plantear estrategias específicas para mejorar su funcionamiento intelectual y su adaptación social (Spiridigliozzi, Lachiewicz,, MacMurdo et al., 1994), de ahí la importancia de la confirmación molecular del diagnóstico clínico.

Síndrome WILLIAMS

En la literatura especializada existe un síndrome no específico denominado «Síndrome de Dificultades de Aprendizaje No Verbales» (SDANV), caracterizado por mantener intacta la mayor parte de la conducta verbal, mientras que la conducta no verbal puede estar seriamente afectada (Garayzábal, 2003). Uno de esos SDANV es el síndrome Williams (SW) (Williams, Barrat-Boyes & Lowe, 1961).

Prevalencia y Diagnóstico

El Síndrome de Williams es una afección genética presente en 1/20.000 nacimientos vivos. Dada esta baja prevalencia, forma parte de las llamadas enfermedades raras. Se trata de una alteración de tipo genético debida a una microdeleción en el cromosoma 7 (banda 7q11.23). Aunque

el cromosoma responsable está identificado, el mecanismo etiológico responsable sigue siendo desconocido. Se sospecha una anomalía genética relacionada con una excesiva producción de calcio y un péptido asociado que afectarían el desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso central (Peréz, 1997; Sotillo & Navarro, 1998). El perfil físico es insuficiente para el diagnóstico de los SW. Necesitamos pruebas de naturaleza molecular para estar seguros de que el diagnóstico es seguro. El síndrome puede estar presente tanto en niños como en niñas. El SW está presente desde el momento de nacimiento; sin embargo, algunos no reciben el diagnóstico hasta más tarde, cuando han perdido algunos de los hitos fundamentales de desarrollo (Schiber, 2000). La urgencia de un diagnóstico precoz se justifica pues determinadas habilidades motoras y visoespaciales se deterioran de forma severa con el paso del tiempo.

Evolución de la Enfermedad

Durante la primera infancia, la apariencia de los niños con SW es la de niños que tuvieran una menor edad. Estos niños típicamente nacen con bajo peso y su crecimiento suele ser muy lento. En la infancia intermedia suelen desarrollar elevados índices de calcio en sangre (hipercalcemia) (Tarjan, Balaton, Balaton et al, 2003). El aparato digestivo es delicado con manifestaciones tales como vómitos, estreñimiento y dificultades al succionar y alimentarse. Tampoco muestran un patrón de sueño regular debido a la hipersensibilidad a los ruidos, agitación o angustia ante sonidos altos, como los ruidos de un motor, etc.

Perfil Físico y Médico

El síndrome presenta un fenotipo característico en el que se observa una determinada fisonomía (denominada «cara de duende») cuyos rasgos principales son: una cara fina y alargada, un dibujo en estrella del iris en algunos individuos con ojos verdes o azules, hinchazón alrededor de los ojos, frente ancha, nariz chata, escaso mentón, labios abultados, insuficiencia cardiaca grave (Eronen, Peippo, Hippala et al, 2002), insuficiencia pulmonar en el 80% de casos, hiperacusia selectiva en el 95% de los casos (Blomberg, Rosander, & Anderson, 2006), malformaciones dentarias con repercusión en la fonación (Oncag, Gunbay & Parlar, 1995). También suelen presentar pobre tono muscular y problemas en las articulaciones esqueléticas,

observables sobre todo cuando los niños pasan de la infancia a la adolescencia. A medida que los niños crecen también se hacen evidentes los problemas de hipertensión.

Perfil Psicológico

En las décadas de los 80' - 90' se iniciaron una serie de investigaciones en relación al perfil psicológico de los SW (Bellugi, Marks, Bihle et al, 1988). A grandes rasgos, se observa con frecuencia (1) una disociación notable entre el lenguaje y las aptitudes cognitivas generales, (2) la existencia de un déficit severo a nivel de la cognición espacial y, (3) importantes problemas relacionados con la motricidad «gruesa» y fina.

Recientemente se han cuestionado algunas de estas afirmaciones. Uno de los aspectos más críticos con los estudios de Bellugi es que no examinaron las capacidades pragmáticas de la lengua en los SW (Kelley, 1990). Estas dificultades se relacionan con la participación en los intercambios conversacionales y el mantenimiento del contacto ocular en la interacción diádica con el interlocutor. Los estudios de Bellugi proceden de la lengua anglosajona, pero existen otros estudios en lengua alemana, italiana, francesa, húngara y española que no convergen en los resultados (Garayzába, 2002). El debate es interesante, pero sobrepasa el objetivo de nuestro trabajo.

La mayor especificidad de este síndrome se encuentra en su perfil neuropsicológico, caracterizado por una asimetría cerebral (Van Strien, Lagers-van Haselen, Van Hagen et al, 2005) en la que los aspectos visoespaciales están severamente dañados. Las lesiones en el hemisferio derecho repercuten en la interacción comunicativa y en el reconocimiento de las intenciones comunicativas; por ejemplo, la incomprensión de bromas e ironías y la literalidad del lenguaje desde el punto de vista productivo y comprensivo (Garayzábal, 2002).

Retraso mental y psicomotor

Desde el punto de vista psicológico, los SW presentan retraso mental, con un CI entre 40 y 70 (Arnold, Yuke & Martín, 1985), siendo este criterio inexcusable y genérico para el diagnóstico. También aparecen dificultades en la motricidad gruesa y fina (Pagón, Bennet, LaVeck, Steward et al, 1987). Estos resultados están en la línea de los de Bennett, LaVeck y Selles (1987) quienes aplicando las

escalas de McCarthy, observaron que los chicos con SW obtenían peores resultados que los de un grupo control en la subescala de aspectos motores. En cuanto al perfil conductual exhiben entre otros los siguientes rasgos: hiperactividad, impulsividad, escasa concentración, dificultades de aprendizaje, locuacidad, sociabilidad y comportamiento perseverante, semejante al de los autistas (Dilts, Morris & Leonard, 1990; Schiber, 2000).

Cognición espacial

Sistemáticamente se encuentra un déficit en la cognición espacial (Wang & Bellugi, 1993) y un patrón contrapuesto entre sus aptitudes cognitivas generales y sus habilidades lingüísticas específicas, que no quedan bien reflejadas por las evaluaciones globales, como el CI verbal (Bellugi, Sabo & Vaid, 1988).

Memoria

Cuando se compara la memoria de los SW y Down (SD) en una escala Weschler con dígitos, los resultados muestran una mejor memoria a corto plazo en todos los casos con SW frente a los SD (Vicari, Carlesimo, Brizzolara et al, 1996b). A partir de los resultados de ambos grupos puede interpretarse que los niños con SW tienen mecanismos de codificación fonológica adecuados (buena memoria fonológica); sin embargo, manifiestan dificultades para acceder al conocimiento semántico. Vicari, Brizzolara, Carlesimo, Pezzini y Volterra (1996a) encontraron problemas en la memoria visoespacial en los SW tanto a corto como a largo plazo y una disociación en la memoria verbal, normal a corto plazo y deficiente a largo plazo.

Lectura y escritura

Las destrezas lectoras de los SW son bastante buenas (Morris, Lenhoff & Wang, 2006), fundamentalmente porque realizan adecuadamente la lectura de palabras simples usando los mecanismos automáticos de traducción grafema-fonema. Algunos estudios no confirman esta aseveración y encuentran que determinados SW presentan dificultades notables, particularmente en tareas de segmentación fonológica (Menghini, Verucci & Vicari, 2004), lo que dificultaría el desarrollo de la vía subléxica, pero las dificultades también se extienden a la ruta semántica (Temple, Almazan & Sherwood, 2002). Garayzabal y Cuetos (2008) examinaron la lectura de 12 niños SW y sus resultados

confirman algunas de las dificultades de estos niños: decodifican bien las palabras pero muestran ciertas deficiencias en el desarrollo de la lectura léxica.

Intervención Psicológica

Un aspecto cognitivo que conviene tomar en cuenta a la hora de intervenir es el déficit de atención que estos niños presentan, de un modo predominante durante su infancia. La dificultad de atender repercute negativamente en muchas tareas escolares y lúdicas; de modo especial se asocia con la impulsividad, la escasa motivación para aprender, y con ciertos trastornos de conducta y/o adaptación debido al «roce» con el ambiente. Como ya se ha señalado, muchos de estos niños son muy sensibles a los sonidos que los distraen y alteran, por lo que es importante evitar la presencia de ruidos perturbadores y, en caso de que no puedan evitarse, advertirlos con tiempo de su presencia. No conviene, tampoco, someterlos a cambios bruscos y frecuentes de actividades que puedan producir en ellos incremento de la ansiedad y problemas de atención.

Uno de los problemas más destacados de los SW se relaciona con la percepción visual o comprensión de imágenes, sobre todo cuando se presentan tareas con demasiada información; por ejemplo cuando en una misma lámina existen recuadros, texto y dibujos o cuando se presentan imágenes incompletas y tienen que realizar una tarea de síntesis. Otro aspecto que debe cuidar son las imágenes abstractas, los SW tienen muchos problemas con esta clase de materiales escolares. Por tanto, conviene simplificar la cantidad de información visual cuando se trabaja con imágenes complejas y/o abstractas y cuando se usen, conviene animar a los niños a que reconozcan los detalles presentes como forma de estimular la atención visual y la captación de la imagen global.

Los SW se benefician de tareas rutinarias, repetitivas y con un horario altamente estructurado. Un rasgo que diferencia a los SW de otros trastornos, como Autismo y el Síndrome de Rett, es que los SW atienden bastante mejor cuando la tarea tiene un componente social y cuando la tarea incluye habilidades verbales expresivas. Sin embargo, los problemas de atención pueden incrementarse cuando la tarea es manipulativa, y cuando exigen un grado de complejidad organizativa. Las personas con SW, con el

tiempo, desarrollan una buena percepción visual, o comprensión de imágenes. Los problemas surgen cuando se presentan con mucha información o cuando las imágenes se muestran de forma incompleta y, por ende, es necesario realizar una labor de síntesis. Igualmente, cuanto más abstractas sean las imágenes, mayores problemas presentarán a la hora de establecer relaciones adecuadas.

Conclusión

Es cierto que las personas afectadas con SW tienden a mostrar un patrón característico de habilidades y deficiencias cognitivas que consiste en una cierta ventaja en el desarrollo del lenguaje frente a importantes trastornos visoespaciales y psicomotrices. Sin embargo, es necesario tener muy presente que estas personas pueden presentar un grado muy variable de deficiencia: desde una deficiencia mental severa, hasta una deficiencia mental ligera, incluso algunos pocos casos sólo muestran déficits cognitivos específicos sin deficiencia mental.

Referencias

- Arnold, R., Yule, W. & Martin, N. (1985). The psychological characteristics of infantile hypercalcaemia: A preliminary investigation. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 27, 49-59.
- Asociación Rett de Valencia (Descargado 03,04, 2010), España: <http://www.rettvalenciana.es>
- Bellugi, U., Marks, S., Bihrl, A. & Sabo, H. (1988). Dissociation between language and cognitive functions in Williams syndrome. En Bishop, D. y Mogford, K. (Eds), *Language development in exceptional circumstances* (pp. 177-189). London: Churchill Livingstone.
- Bellugi, U., Sabo, H. & Vald, J. (1988). Spatial deficits in children with Williams syndrome. En J. Stiles-Davis, M. Kritchevsky y U. Bellugi (Eds), *Spacial cognition: brain bases and development* (pp. 273-298). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Bennett, F. C., La Veck, B. & Sells, (1978). The Williams elfin facies syndrome: The psychological profile as an aid in syndrome identification. *Pediatrics*, 61, 303-306.
- Blomberg, S., Rosander, M. & Anderson, G. (2006). Fears, hyperacusis and musicality in Williams syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, 27(6), 668-680.
- Carlin, M. (1988a). Longitudinal data shows improved prognosis in Cri-du-chat syndrome. *American Journal of Human Genetics*, 41, A50.
- Carlin, M. (1988b). The improved prognosis in Cri-du-cha (5p-) syndrome. En W. Fraser (Ed), *Key issues in mental retardation research* (pp. 64-73). London: Routledge.
- Ceruti Mainardi, P., Medolago, M. & Pedrinazzi, C. (2002). *La syndrome del Cri-du-chat*. Grafide Borri, S. Casciano V. P. (firenza).
- Cerruti Mainardi, P. (2006). Cri-du-chat syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 1:33 doi: 10.1186/1750-1172-1-33.
- Cerruti Mainardi, P., Perfumo, C., Calí, A., Coucourde, G., Pastore, G., Cavani, S. et al. (2001). Clinical and molecular characterization of 80 patients with 5p deletion: genotype-phenotype correlation. *Journal of Medical Genetics*, 38, 151-8.
- Coleman, M., Brudbaker, J., Hunter, K. & Smith, G. (1988). Rett syndrome: A survey of North American patients. *Journal of Mental Deficiency Research*, 32, 117-124.
- Collins, M. S. & Eaton-Evans, J. (2001). Growth study of Cri-du-chat syndrome. *Archives of Diseases in Child*, 85, 337-338.
- Cornish, K. M., Bramble, D., Munir, F. & Pigram, J. (1999). Cognitive functioning in children with typical Cri du chat (5p-) syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 41(4), 263-266.
- Cornish, K. M. & Munir, F. (1998). Receptive and expressive speech skills in children with Cri-du-chat syndrome. *Journal of Communication Disorders*, 31:73-80.
- Cornish, K. M. & Pigram, J. (1996). Developmental and behavioural characteristics of Cri du chat syndrome. *Archive of Diseases in Childhood*, 75, 448-450 doi:10.1136/adc.75.5.448.
- Cornish, K., Swainson, R., Cunnington, R., Wilding, J., Morris, P. & Jackson, G. (2004). Do woman with fragile X syndrome have problems in swiching attention: Preliminary findings from ERP and fMRI. *Brain and Cognition*, 54(3), 235-239.
- Cornish, K. M., Munir, F. G. & Cross, G. (2001). Differential impact of the FMR-1 full mutation on memory and attention functioning: A neuropsychological perspective. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 13(1), 144-150.
- Chang, C. Y., Lin, S. P., Lin, H. Y., Chen, Y. J., Kao, H. A., Yeung, C. Y., et al. (2007). Cri du chat syndrome. *Acta Paediatr Taiwan*, 48, 328-31.
- Choong, Y. F., Watts, P., Little, E. & Beck, L. (2003). Goldenhar and Cri-du-chat syndromes: a contiguous gene deletion syndrome? *Journal of AAPOS*, 7, 226-227.
- Dilts, C. V., Morris, C. A. & Leonard, C. O. (1990). Hypothesis for development of behavioural phenotype in Williams syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 6, 126-131.
- Dykens, E. M. & Clarke, D. J. (1997). Correlates of maladaptive behaviour in individuals with 5p- (cri du chat) syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 39, 752-756.
- Eronen, M., Peippo, M., Hippala, A. & Raatikka, M. (2002). Cardiovascular manifestations in 175 patients with Williams syndrome. *Journal of Medical Genetics*. 39(8):554.

- Falik-Zaccai, T. C., Shachak, E., Yalon, M., Lis, Z., Borochoowitz, Z., MacPherson, J. N. et al. (1997). Predisposition to the fragile X syndrome in Jews of Tunisian descent is due to the absence of AGG interruptions on a rare Mediterranean haplotype. *American Journal of Human Genetics*, 60, 103-112.
- Ferrando-Lucas, M. T., Banús-Gómez, P. & López-Pérez G. (2004). Aspectos cognitivos en niñas con síndrome X frágil. *Revista de Neurología*, 38 (Supl 1): S53-S57.
- Ferrando, M. T. & Puente, A. (2008). Niñas con X frágil: Un modelo para los trastornos específicos del desarrollo. *Revista de Neurología*, 46(Supl. 1), 17S-19S.
- Fu, Y. H., Kuhl, D. P. A., Pizutti, A., Pieretti, M., Sutcliffe, J. S., Richards, S. et al. (1991). Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: resolution of the Sherman paradox. *Cell* 67, 1047-1058.
- Gazayzábal, E. & Cuetos, F. (2008). Aprendizaje de la lectura en los niños con síndrome de Williams. *Psicothema*, 29(4), 672-677.
- Garayzábal, E. (2002). Tipología de lenguas y lingüística clínica: La importancia de los estudios interlingüísticos en la descripción del lenguaje patológico ¿Son válidos los planteamientos?. *Revista de Investigación Lingüística*, 5(1), 121-134.
- Garayzábal, E. (2003). Comunicación no verbal en un síndrome de dificultades de aprendizaje no verbal con disfasia. *Interlingüística*, 14, 413-424.
- Glaze, D., Frost, J., Zoghbi, H. & Percy, A. (1987). Rett's syndrome: characterization of respiratory patterns and sleep. *Annal of Neurology*, 21, 377-382.
- Hagberg, B., Aicardi, J., Dias, K. & Ramos, O. (1983). A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. *Annals of Neurology*, 14: 471-9.
- Hagerman, R. (1998). Clinical and diagnostic aspects of fragile X syndrome. En R. Wells, S. T. Warren, M. Sarmiento (Eds), *Genetic instabilities and hereditary neurological diseases* (pp. 15-25). New York: Ed. Academic Press.
- Hagerman, R. (1999). *Fragile X syndrome: In neurodevelopmental disorder: Diagnosis and treatment* (pp. 61-130). New Cork: Oxford University Press.
- Hagerman, R. (1996). Physical and behavioural phenotype. En R. J. Hagerman y P. J. Hagerman (Eds), *Fragile X syndrome: Diagnosis, treatment, and research* (pp. 3-87). Baltimore: The Johns Hopkins University Press.
- Hagerman, R. (2002a). Medical follow-up and pharmacotherapy. En R. J. Hagerman y P. J. Hagerman (Eds), *Fragile X syndrome: Diagnosis, treatment, and research* (pp. 287-338). Baltimore: The Johns Hopkins University Press.
- Kammoun, F., De Roux, N., Boespflug-Tanguy, O., Vallée, L., Seng, R., Tardieu, M. et al. (2004). Screening of MECP2 coding sequence in patients with phenotypes of decreasing likelihood for Rett syndrome: a cohort of 171 cases. *Journal of Medical Genetics*, 41, e85.
- Kau, A. S. M., Tierney, E., Bukelis, I., Stump, M. H., Kates, W. R., Trescher, W. H. et al. (2004). Social behavior profile in young males with fragile X syndrome: Characteristics and specificity. *American Journal of Medical Genetics*, 126A, 9-17.
- Kelley, K. (1990). *Language intervention for children with Williams syndrome*. Communication, presented at the Meeting of the National Williams Syndrome Conference. Boston, M.A.
- Kerr, A. & Corbitt, J. (1994). Rett syndrome: From gene to gesture. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 87, 562-566.
- Ker, A., Montague, J., Tabs, B., Ther, D. & Stephenson, J. (1987). The hands and the mind, pro- and post-regression in Rett syndrome. *Orals and Development*, 9, 487-490.
- Lejeune, J., Lafourcade, J., Berger, R., Vialatte, J., Boeswillwald, M., Seringe, P. et al. (1963). Trois cas de deletion partielle du bras court d' un chromosome 5. *C R Hebd Seances Acad Sci*, 257, 3098-102.
- Menghini, D., Verucci, L. & Vicari, S. (2004). Reading and phonological awareness in Williams syndrome. *Neuropsychology*, 18, 29-37.
- Morris, C. A., Lenhoff, H. & Wang, P. (2006). *Williams-Beuren syndrome: Research, evaluation and treatment*, John Hopkins. Baltimore.
- Motil, K. J., Schultz, R. J., Browning, K. & Trautwein, L. (1999). Oropharyngeal dysfunction and gastroesophageal dysmotility are present in girls and women with Rett syndrome. *Journal of Pediatrics Gastroenterology and Nutrition*, 9, 31-37.
- Muñoz Ruata, J. (2004). Enfermedades Raras y Discapacidad: aspectos psicopatológicos. *Anales de Discapacidad y Salud Mental*, 3(1), 45-57.
- Niebuhr, E. (1978b). The Cri du chat syndrome. Epidemiology, cytogenetics and clinical features. *Human Genetics*, 44, 227-275.
- Oncag, A., Gunbay, S. & Palar, A. (1995). Williams syndrome. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry* 19, 301-304.
- Pagón, R. A., Bennet, F. C., La Veck, B., Steward, K. B. & Johnson, J. (1987). Williams syndrome: Features in late childhood and adolescent. *Pediatrics*, 80, 85-91.
- Percy, A. K. (2008). Síndrome de Rett: Del reconocimiento al diagnóstico y la intervención terapéutica. *Expert Review of Endocrinology and Metabolism*, 3(3):327-336. (Descargado el día 01, 04, 2010).
- Percy, A., Dragich, J. & Schanen, N. (2003). Rett syndrome: clinical-molecular correlates. En G. Fisch (Ed), *Genetics and Genomics of Neurobehavioral Disorders* (pp 391-418). Humana Press Inc., NJ, USA.
- Pérez, L. A. (1997). Síndrome de Williams, de fenotipo al genotipo. *Anales Españoles de Pediatría*, 47, 212-227.

- Ramos, F. J. (2001). Nuevos métodos de diagnóstico del síndrome X frágil: Estudio de la FMRP en sangre y pelo. *Revista de Neurología*, 33 (supl 1), 9-13.
- Reiss, A. L. & Dant, C. C. (2003). The behavioural neurogenetics of fragile X syndrome: Analyzing gene-brain-behaviour relationships in child developmental psychopathologies. *Developmental Psychopathology* 15:927-968.
- Rett, A. (1996). Cerebral atrophy associated with hyperammonaemia. En P. J. Vinken, G. W. Bruyn y H. L. Klawans, H. L. (Eds), *Metabolic and deficiency diseases of the nervous system III. Handbook of clinical neurology*. Vol. 26. Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical Press.
- Rizzi, M. (1997). *Valutazione immunologica in pazienti affetti dalla sindrome del Cri du chat 5p-*. In Tesi di Laurea. Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano, Anno Accademico.
- Rondal, J. A. & Edwards, S. (1997). *Language in mental retardation*. London: Whurr.
- Schiber, B. (2000). *Fulfilling dreams: A handbook for parents of children with Williams syndrome*. Clawson, MI: Williams syndrome Association.
- Scerif, G., Karmiloff-Smith, A., Campos, R., Elsabbagh, M., Driver, J. & Cornish, K. (2005). To look or not to look? Typical and atypical development of oculomotor control. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17(4), 591-604.
- Schultz, R., Glaze, D., Motil, K., Hebert, D. & Percy, A. (1998). Hand and foot growth failure in Rett syndrome. *Journal of Child Neurology*, 13, 71-74.
- Sotillo, M. & Navarro, J. F. (1999). Aspectos psicológicos y cognitivos del síndrome de Williams. *Escritos de Psicología*, 3, 38-52.
- Spiridigliozzi, G. A., Lachiewicz, M., MacMurdo, C. S., Vizoso, A. D., O'Donnel, C.M., McConkie-Rossel, A. et al. (1994). Educating boys with fragile X syndrome. A Guide for parents and professionals. *Duke University Medical Center*, 20, 1-20.
- Sudharter, V. & Belter, R. C. (2001). Conversational characteristics of children with X syndrome: Tangencial language. *American Journal on Mental Retardation*, 106(5), 389-400.
- Sutherland, G. R., Gedeon, A., Korman, L., Donnelly, A., Byard, R. W., Mulley, J. C. et al. (1991). Prenatal diagnosis of fragile X syndrome by direct detection of unstable DNA sequence. *The New England Journal of Medicine* 325, 1720-1722.
- Tarjan, I., Balaton, G., Balaton, P., Varbiro, S. & Vajo, Z. (2003). Facial and dental appearance of Williams syndrome. *American Journal on Mental Retardation*, 39, 336-338.
- Tejada, M. I. (2006). Síndrome de Rett: Actualización diagnóstica, clínica y molecular. *Revista de Neurología*, 42 (Supl 1): S55-S59 S55.
- Temple, C., Almazan, M. & Sherwood, S. (2002). Lexical skills in Williams syndrome: A cognitive neuropsychological analysis. *Journal of Neurolinguistics*, 15, 463-495.
- Turner, G., Robinson, H., Wake, S., Laing, S. & Partington, M. (1997). Cases finding for the fragile syndrome and its consequences. *BMJ*, 315, 1223-1226.
- Van Strien, J. W., Lagers-van Haselen, G. C., Van Hagen, J. M., De Co, I. F., Frens, M. A. & Van Der Geest, J. N. (2005). Increased prevalence of left-handedness and left-eye sighting dominance in individuals with Williams-Beuren syndrome. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27(8), 967-976.
- Vicari, S., Brizzolara, D., Caelesimo, G. A., Pezzini, G. & Volterra, V. (1996a). Memory abilities in children with Williams syndrome. *Cortex*, 32, 503-514.
- Vicari, S., Carlesime, G., Brizzolara, D. & Pezzini, G. (1996b). Short-term memory in children with Williams syndrome: A reduced contribution of lexical-semantic knowledge to word span. *Neuropsychologia*, 34, 919-925.
- Wang, P. & Bellugi, U. (1993). Williams syndrome, Down syndrome, and cognitive neuroscience. *American Journal of Diseases of Children*, 147, 1246-1261.
- Williams, J. C. P., Barrat-Boyes, B. G. & Lowe, J. B. (1961). Supravalvular aortic stenosis. *Circulation*, 24, 1311-1318.
- Wilson, P., Stackhouse, T., O'Connors, R., Schafernak, S. & Hagerman, R. (1999). Terapia del habla y del lenguaje (Logopedia). En J. Ramos Fuentes (Ed.), *Evaluación cognitiva de niños con X Frágil* (pp. 105-113). Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales.
- Witt-Engerstrom, I. (1987). Rett syndrome: A retrospective pilot study on potential early predictive symptomatology. *Brain and Development*, 9, 481-486.
- Zeesman, S., Zwaigenbaum, L., Whelan, D. T., Hagerman, R. J., Tassone, F. & Taylor, S. A. (2004). Paternal transmission of fragile X syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 129A, 2, 184-189.

* Facultad de Psicología, Departamento de Psicología Básica (Procesos Cognitivos), Universidad Complutense de Madrid

** Facultad de Psicología, Departamento de Psicología Básica (Procesos Cognitivos), Universidad Complutense de Madrid

*** Facultad de Trabajo Social, Departamento de Trabajo Social y Servicios Sociales, Universidad Complutense de Madrid

**** Facultad de Medicina, Departamento de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

