

## El fenotipo conductual en el síndrome de Down

**Jesús Flórez**

Fundación Síndrome de Down de Cantabria  
Fundación Iberoamericana Down21

### Sumario

1. La realidad del fenotipo conductual
  2. La especificidad del fenotipo conductual en el síndrome de Down
  3. Funciones del lóbulo temporal medial
  4. Funciones prefrontales
  5. Funciones cerebelosas
  6. Funciones lingüísticas
- Bibliografía

### 1. La realidad del fenotipo conductual

Al considerar el modo en que los trastornos genéticos afectan a la conducta, nos vemos apremiados a introducir la realidad del 'fenotipo conductual', como la transición que hay desde la dotación genética de una persona, o genotipo, al resultado o la expresión observable de la conducta, el fenotipo. Siguiendo a Dykens (1995), los fenotipos conductuales significan que "las personas que tengan un determinado síndrome muestran ciertas consecuencias en su conducta y desarrollo con una mayor probabilidad o posibilidad que las personas que no tienen dicho síndrome". Esta definición pone de relieve ciertos temas que vamos a ir analizando, de la mano de Hodapp y Dykens (2004).

#### ***a) Muchos de los individuos con un determinado síndrome, pero no todos, mostrarán las conductas 'características' de ese síndrome***

A diferencia de otras definiciones, la de Dykens destaca su naturaleza probabilística. Es decir, aunque muchas personas con una discapacidad intelectual concreta de causa genética mostrarán la conducta o conductas 'características' de ese síndrome, raro será que la muestren todas y cada una de ellas. Como tampoco todas las que la muestren lo harán en el mismo grado o nivel de gravedad, o incluso en el mismo momento de su desarrollo. Porque existe una variabilidad 'intra-síndrome' dentro de cada síndrome de discapacidad intelectual de causa genética. Y esto lo vemos también en las consecuencias físicas o fenotipo físico de un síndrome determinado.

Si bien las razones de esta variabilidad intra-síndrome son sin duda complejas, el tema más importante se refiere a los medios por los que los efectos de los trastornos genéticos son probabilísticos. Y así, en lugar de que un trastorno genético determine de manera plena una consecuencia conductual –de modo que todas las personas con ese trastorno muestren una conducta o conjunto de conductas idénticas y provocadas genéticamente– se conceptualizan mejor los trastornos genéticos como elementos que predisponen a la persona a tener una u otra conducta relacionada con esa etiología. Por este motivo, una conducta o grupo de conductas concretas aparecerá con mayor frecuencia (o con mayor intensidad) en un trastorno genético específico, pero rara vez o nunca un trastorno genético provocará una particular conducta (o conductas) en *todas* las personas afectadas.

#### ***b) Algunas conductas relacionadas con la etiología serán propias de un único síndrome, pero otras serán comunes a dos o más síndromes***

El enfoque probabilístico de los fenotipos conductuales afirma que la conducta en cuestión se da más corrientemente en un síndrome genético específico que en los grupos con discapacidad intelectual en general. Deja sin aclarar el grado en el que la conducta o conductas aparece en sólo un síndrome o en más de uno.

Conexiones entre síndromes genéticos y consecuencias específicas a veces aparecen como algo único y otras no. En el primer caso, el de un patrón específico, el síndrome genético provoca frecuentemente un resultado particular que no se ve en otros síndromes genéticos. Hasta ahora, parecen ser específicas de un único síndrome y de sólo ése las siguientes conductas:

- la hiperfagia extrema (comer en exceso) en el síndrome de Prader-Willi
- el quejido de gato en el síndrome 5p-
- la automutilación intensa en el síndrome de Lesch-Nyhan
- el pellizqueo del propio cuerpo y la colocación de objetos en los orificios del cuerpo en el síndrome de Smith-Magenis.
- el retorcimiento de manos en el síndrome de Rett

En otros casos, sin embargo, dos o más trastornos genéticos comparten conductas relacionadas con la etiología. Para dar sólo unos ejemplos, se ha demostrado ahora en chicos con síndrome X-frágil y en niños con síndrome de Prader-Willi una peculiar forma ventajosa de procesar de manera simultánea (holística, tipo-Gestalt), en lugar de hacerlo de manera secuencial (paso a paso). Igualmente, si se compara con grupos de discapacidad intelectual en general, se aprecia la hiperactividad más frecuentemente en niños con síndrome 5p y en muchachos con síndrome X-frágil. En ambos casos, se encuentra un patrón de puntos débiles y puntos fuertes o un tipo particular de psicopatología de la *conducta* maladaptativa en unos pocos trastornos genéticos en mucho mayor grado (o en un porcentaje mayor de individuos) que lo que normalmente se aprecia en los demás casos de discapacidad intelectual.

Un mismo sistema cerebral puede verse afectado por síndromes genéticos diferentes, y en tal caso inducirán ciertas conductas similares.

Tal como lo demuestran estos ejemplos, la situación se complica por cuanto varias conductas únicas y varias conductas específicas coexisten dentro del mismo síndrome. En efecto, el síndrome de Prader-Willi muestra como algo único el que la mayoría de los individuos tengan hiperfagia, pero las personas con este síndrome comparten con los chicos con síndrome X-frágil el mostrar una forma de procesamiento simultáneo y no secuencial (algo que no se ve en grupos con discapacidad intelectual de causas heterogéneas).

Por último, efectos conductuales parcialmente específicos parecen estar más en línea con muchas áreas de la genética, la psiquiatría infantil y la psiquiatría. De forma transversal entre estas diferentes disciplinas, los investigadores están analizando ahora las muchas vías – genéticas y ambientales – por las que uno llega a adquirir un determinado trastorno psiquiátrico. De este modo, muchos y diferentes genes, ambientes y experiencias pueden predisponer a un individuo a sufrir depresión, o rasgos autistas, o esquizofrenia. Como señaló el genetista John Opitz (1985): 'Las causas son muchas, pero las vías habituales por las que se desarrollan son pocas'.

### ***c) Las conductas que guardan relación con la etiología aparecen en diversas áreas de la conducta***

Al considerar los fenotipos conductuales, la mayoría de los investigadores piensan principalmente en conductas maladaptativas tan evidentes como la hiperfagia del síndrome de Prader-Willi o la grave automutilación del síndrome de Lesch-Nyhan. Con la posible excepción del lenguaje propio de ciertos síndromes (por ejemplo, el síndrome de Williams o el síndrome de Down), la mayor parte de los estudios basados en la etiología se han concentrado en la conducta maladaptativa y en los diagnósticos psiquiátricos propios de uno u otro síndrome genético de la discapacidad intelectual. Pero se pueden encontrar fenotipos conductuales que estén en relación con otros muchos dominios o territorios del funcionamiento humano.

A lo largo y ancho de los diversos síndromes genéticos que ocasionan discapacidad intelectual, se han observado conductas relacionadas con la etiología en las áreas de:

- la cognición,
- la lingüística,
- la vida social,
- la capacidad adaptativa
- la mala adaptación.

En algunos casos, los trastornos genéticos muestran conductas que uno dudaría en llamarlas 'dominio' propiamente. Así, muchas personas con el síndrome de Smith-Magenis muestran la conducta de pellizcarse a sí mismas, y estudios recientes muestran que los niños con el síndrome de Prader-Willi (sobre todo los que tienen la forma de delección génica) ejecutan de forma excepcional los rompecabezas. Como quiera que se definan los dominios o áreas del funcionamiento psicológico, los fenotipos conductuales no tiene por qué limitarse a la conducta maladaptativa o a la psicopatología.

#### ***d) Los trastornos genéticos también generan efectos conductuales indirectos***

La mayoría de los análisis sobre los efectos de los trastornos genéticos se refieren al modo en que dichos trastornos influyen sobre la conducta de los individuos que los tienen. Pero esos trastornos pueden también producir 'efectos indirectos' que implican al modo en que otras personas responden ante esas conductas relacionadas con su etiología. Y es que los trastornos genéticos predisponen a los individuos con un síndrome determinado a mostrar conductas específicas (los efectos directos), las cuales, a su vez, provocan ciertas reacciones predecibles de otras personas (efectos indirectos): esta observación se ajusta al modelo interactivo de Bell (1968).

Para poner un ejemplo de cómo estos efectos indirectos pueden funcionar en los trastornos genéticos que cursan con discapacidad intelectual, los grupos de niños con síndrome de Down muestran por lo general menos problemas de conducta que otros con discapacidad intelectual. Al mismo tiempo, se considera que estos niños son sociables y alegres en las puntuaciones e informes que dan las madres y los padres. ¿No podría esta relativa falta de conductas maladaptativas que muestran estos niños, y sus personalidades más sociales y alegres influir positivamente sobre los demás? Admitamos que el síndrome de Down es un síndrome bastante común y bien conocido, para el que existe una extensa red de diversos grupos activos de padres, materiales y apoyo. En tal caso, los padres pueden ver más fácil criar a sus hijos simplemente por disponer de los apoyos que existen para el síndrome de Down. Aun así, parece lo más probable que las reacciones de los padres se vean parcialmente influenciadas por las conductas de sus hijos que son debidas a su etiología.

## **2. La especificidad del fenotipo conductual en el síndrome de Down**

La trisomía 21 origina perturbaciones concretas en el desarrollo y conformación del sistema nervioso central; perturbaciones que se inician ya en el período fetal y que se hacen crecientemente visibles conforme el desarrollo avanza en las etapas finales de la vida fetal y en los primeros meses/años de la vida postnatal. Estas alteraciones se expresan en la forma de presencia de un menor número de neuronas, de prolongaciones dendríticas, de espinas y de conexiones interneuronales; es decir, en una menor densidad y extensión de redes neuronales. Pero las alteraciones propias de la trisomía 21 no se extienden de manera indeterminada y difusa por todo el cerebro sino que se localizan en ciertas áreas o regiones del sistema nervioso, en particular el lóbulo temporal medial que incluye en su interior el hipocampo, la corteza prefrontal y el cerebelo.

Del hecho de que exista una especificidad en la distribución de la presencia de alteraciones morfológicas se deriva la posibilidad de que exista una especificidad del fenotipo cognitivo/conductual propio del síndrome de Down. Es decir, así como las personas con síndrome de Down muestran un fenotipo orgánico que las identifica —con toda la variabilidad interindividual que se quiera—, también poseen un fenotipo cognitivo/conductual que las diferencia de otros síndromes o situaciones que cursan con discapacidad intelectual (Flórez, 1992; Hodapp y Dykens, 2004; Flórez y Ruiz, 2006; Fidler y Nadel, 2007; Edgin et al., 2012).

Conocerlo en toda su extensión tiene el inmenso valor de proporcionar métodos de intervención ajustados a las necesidades de cada individuo.

Nyhan acuñó el término de fenotipo conductual. La Asociación para el estudio de los fenotipos conductuales propuso la siguiente definición consensuada: Un patrón característico de anomalías motoras, cognitivas, lingüísticas y sociales que se asocia de manera consecutiva con un trastorno biológico. Pero fue Dykens (2005), como antes se ha indicado, quien avanzó una definición clínica de fenotipo conductual: las personas con un determinado síndrome reflejan determinadas consecuencias en su conducta y desarrollo con mayor probabilidad que las personas que no tienen dicho síndrome. No es sencillo definir y describir el fenotipo cognitivo/conductual en un síndrome tan complejo como es el síndrome de Down. Porque, pese a que su diagnóstico y conocimiento de su etiología son simples, es extraordinaria la complejidad con que los genes en exceso interactúan, originando así una gran variabilidad en los síntomas orgánicos. A ello debe sumarse la marcada influencia de los factores ambientales —nutrición, educación, entorno— sobre el propio desarrollo cerebral, algo que aparece como elemento fundamental y único para cada individuo. Como afirma Silverman (2007), la actuación y ejecución de tareas de un concreto individuo se ven influenciadas por el desarrollo biológico, por un lado, y por la formación y experiencias, por otro; de modo que el aprendizaje no sólo afecta a los procesos cognitivos sino también a la propia función y estructura del cerebro.

Pero, y esto es de gran trascendencia, el perfil cognitivo de las personas con síndrome de Down no es una foto fija sino que evoluciona constantemente, con períodos de avance, interrupción e incluso declive a lo largo de la vida. Si no se tienen en cuenta, pueden cometerse errores de diagnóstico y de intervención. Pese a las alteraciones estructurales propias del síndrome de Down, el sistema nervioso muestra su plasticidad y sigue desarrollándose, especialmente en respuesta a las influencias del ambiente. Es decir, determinados fallos cognitivos o conductuales que apreciamos en las primeras edades —p. ej., escasa atención, falta de motivación, fallos de memoria operativa, poca orientación, escasa constancia— pueden ser sustancialmente mejorados si se aplica la apropiada intervención. El problema está en que, si no se ponen en marcha los programas de intervención para mejorar la motivación, la atención, la comunicación y la constancia, impedimos que el desarrollo cerebral evolucione positivamente, y eso va a penalizar ulteriores progresos en el aprendizaje.

El hecho de que las principales alteraciones cerebrales se ubiquen en la corteza prefrontal, lóbulo temporal medial y cerebelo, significa que el mayor problema reside en las estructuras de desarrollo más tardío. Son ahí donde se ven afectados los mecanismos de la neurogénesis, tanto prenatal como postnatal, la diferenciación neural y el establecimiento de conexiones y redes interneuronales. Desconocemos las razones por las que la sobreexpresión génica del cromosoma 21 afecta fundamentalmente a las fases más tardías del desarrollo neural. Analizaremos las consecuencias cognitivas y conductuales de la alteración de una determinada región cerebral de una manera general para marcar el fenotipo conductual de las personas con síndrome de Down. En otros capítulos profundizaremos las principales características afectadas.

Es preciso subrayar, sin embargo, que la etiología no es un destino (Schalock et al., 2011). Es decir, una persona con síndrome de Down puede mostrar, o puede que no muestre, alguna o todas las condiciones que habitualmente se asocian a este diagnóstico. Esto refleja la variabilidad inherente a una población de personas con el mismo genotipo y el grado en que la expresión del genotipo se ve influido por la epigenética y los factores ambientales.

### **3. Funciones del lóbulo temporal medial**

El lóbulo temporal medial (LTM) contiene varias áreas diferentes, cada una de las cuales puede desempeñar un papel especializado en el procesamiento de las diversas formas de memoria y determinados aspectos de la percepción. Se ha de distinguir el hipocampo, la corteza entorrinal, la corteza perirrinal y la corteza parahipocámpica. Y dentro del hipocampo, el giro dentado, el subículo y las áreas CA1, CA2 y CA3. El LTM conforma una estructura en la que convergen informaciones de muy diverso tipo que provienen de sus correspondientes áreas sensoriales.

Lógicamente, la información visual constituye un elemento sensorial de extraordinaria importancia. Esta información es particularmente compleja porque exige reconocer con nitidez un objeto, situarlo en el entorno en que se encuentre, percibir los colores, dotarlo de la cualidad tridimensional, distinguir su movimiento, etc. La información sobre el objeto viene procesada por la vía visual ventral que incluye la corteza perirrinal y proyecta preferentemente a la corteza entorrinal lateral y de allí al hipocampo. La corteza parahipocámpica codifica la localización espacial o las escenas visuales que acceden por la vía visual dorsal. Dentro del hipocampo, el giro dentado y CA3 están implicados en tareas de memoria que requieren separación espacial, mientras que CA1 y subículo lo están en la detección de estímulos novedosos y navegación espacial. En el síndrome de Down, el procesamiento de la información visual a lo largo de sus vías dorsal y ventral parecen estar indemnes; el problema surge cuando esta información ha de ser procesada en el propio hipocampo o en sus áreas circundantes. Como ya se ha indicado, los estudios de resonancia magnética muestran de manera constante una reducción de la densidad de sustancia gris en el hipocampo y alteración de su microestructura, con reducción de la neurogénesis, disminución de las ramificaciones dendríticas en la corteza temporal y áreas CA1, CA2 y CA3, y retraso de la mielinización. El giro dentado parece el más afectado.

Lógicamente, estas modificaciones estructurales en el LTM son responsables de ciertas alteraciones en la memoria, identificadas en los niños pequeños con síndrome de Down. Muestran problemas relacionados con el recuerdo de la ubicación de los objetos, o la memoria de acontecimientos, o de listas de objetos vistos, o el reconocimiento de objetos en distintos contextos. Algunas de estas tareas exigen la actividad del hipocampo, otras exigen además las de otras regiones limítrofes como la corteza perirrinal. La adecuada intervención consigue mejorar mediante ejercicios la memoria visual, hasta el punto de que se convierte en un relativo punto fuerte del fenotipo del síndrome de Down, especialmente si se compara con la memoria auditiva.

#### **4. Funciones prefrontales**

Los estudios de neuroimagen en personas con síndrome de Down, de todas las edades, muestran claramente reducciones de volumen en diversas áreas de la corteza prefrontal y de la corteza cingulada.

Las funciones de la corteza prefrontal y, en particular, la memoria operacional y la función ejecutiva tienen enorme importancia en la función cognitiva, en las adquisiciones académicas y en la conducta. La corteza prefrontal cumple diversas funciones como son nuestra capacidad para manipular la información tan diversa que nos llega, planificar las tareas de cada día y adaptarnos convenientemente a las exigencias cambiantes de nuestro entorno. Son funciones diversas, algunas de las cuales se agrupan bajo el término de funciones ejecutivas, que comprenden: 1) la capacidad de retener la información en la mente y manipularla (memoria operativa), 2) la capacidad de inhibir acciones para las que se hubiera establecido ya la tendencia a producir una determinada respuesta (control inhibitorio), y 3) la capacidad para cambiar con flexibilidad de un tipo de respuesta a otro. Posiblemente, estos tres factores de la función ejecutiva están interrelacionados pero son independientes. Es posible que en las primeras edades todos ellos se manifiesten unidos, y sólo con el desarrollo se vayan expresándose de manera independiente.

Las personas adultas en las que se han lesionado los lóbulos frontales pueden mostrar efectos diversos que se suelen agrupar en dos tipos de síndromes: el abúlico, en el que se aprecia una pérdida de iniciativa, creatividad y concentración, y el desinhibido en el que, por el contrario, surge un exceso en la conducta, impulsividad y falta de previsión. En los primeros, las lesiones se concentran en la corteza frontal anterior; en los segundos las lesiones están en la corteza orbital y medial. La memoria operativa está relacionada con la corteza prefrontal dorsolateral, y requiere también la actividad de la corteza cingulada anterior para tareas que exijan resolución de estímulos conflictivos (flexibilidad para cambiar).

En las personas con síndrome de Down, las alteraciones estructurales de la corteza prefrontal son probablemente más difusas, no están concentradas en una localización precisa. Por tanto, las consecuencias cognitivas y conductuales son también más imprecisas y, por supuesto,

muy variables entre un individuo y otro. De hecho, pueden adoptar ciertos rasgos o aspectos que comprendan matices tanto de índole "abúlico" como "desinhibido". Es constante el déficit que se aprecia en los distintos test que evalúan la memoria operativa, especialmente cuando la información progresa por la vía auditiva, la atención y la flexibilidad para el cambio (Brown et al., 2003; Edgin et al., 2010; Lanfranchi et al., 2004, 2010; Visu-Petra et al., 2007; Rowe et al., 2006; Zelazo et al., 1996). Más variable es el déficit en la capacidad de control inhibitorio.

Todo ello apunta a la necesidad de aplicar la adecuada intervención desde la infancia para ejercitar y mejorar todas estas funciones.

## 5. Funciones cerebelosas

El cerebelo es probablemente la estructura afectada de manera más constante en el síndrome de Down, como se ha comprobado repetidas veces tanto en autopsia como en los estudios de imagen por resonancia magnética. Lo mismo se ha observado en los modelos animales. Ya en la gestación, el volumen total del cerebelo es más reducido por la afectación de la sustancia gris, consiguiendo a la menor neurogénesis de la capa granular externa (Guidi et al., 2011). Esta reducción se mantiene en la niñez y en la edad adulta, por afectación preferente de las células granulares.

Tradicionalmente se ha relacionado al cerebelo con funciones motoras, como por ejemplo el equilibrio y el tono muscular. La frecuente hipotonía o las limitaciones en la agilidad y coordinación de los movimientos corporales y en especial de los dedos, observadas en el síndrome de Down, tendría su explicación en este menor desarrollo del cerebelo. Pero en la actualidad se considera que el cerebelo interviene también marcadamente en otras funciones de rango superior, como el lenguaje, la cognición visuoespacial y la memoria operativa. El cerebelo tiene una estructura claramente modular, formando bucles bien diferenciados entre sus diversos lóbulos y las regiones corticales y subcorticales. El desarrollo de los hemisferios cerebelosos no es homogéneo, siendo más retrasado el posterior que el anterior. El anterior parece estar relacionado con las funciones motoras y el posterior con las funciones cognitivas de rango superior.

Los estudios de Menghini et al. (2011) sobre la densidad de sustancia gris en el cerebelo de adolescentes con síndrome de Down es particularmente interesante. Observaron una reducción en la densidad de sustancia gris en la región posterior del cerebelo y, en cambio, un aumento en la región anterior. De hecho, comprobaron una correlación positiva entre la densidad regional de sustancia gris en el cerebelo posterior y las capacidades lingüísticas y de memoria operativa. De manera más específica, la densidad regional de sustancia gris en el cerebelo posterior izquierdo correlacionó positivamente con la capacidad de comprensión léxica; la de áreas bilaterales con las capacidades morfosintácticas; y la del cerebelo posterior izquierdo con la capacidad de memoria operativa. Los adolescentes con síndrome de Down que mostraron mejor capacidad de comprensión lingüística mostraban una mayor densidad de sustancia gris en el cerebelo posterior, y a la inversa, quienes tenían menor habilidad lingüística, mostraron valores más bajos de densidad de sustancia gris cerebelosa. Todo ello guarda relación con datos experimentales y clínicos que muestran cómo diversas lesiones del cerebelo posterior afectan en mayor o menor grado algunos aspectos de la capacidad lingüística y la memoria operativa.

El cerebelo participa de forma considerable en la expresión verbal del lenguaje, como se ha demostrado tanto a partir de las lesiones del cerebelo como mediante estudios con neuroimagen funcional. Ackerman (2008) dota al cerebelo de un doble papel dentro del dominio de la actividad verbal. En primer lugar, contribuye a marcar y facilitar la velocidad del lenguaje en la sucesión de fonemas y sílabas, y a señalar variaciones prosódicas en la emisión verbal gracias a las cuales se alargan o acentúan con cambios de tono las sílabas y palabras, dotando al fraseo del contenido emocional más apropiado. En conjunto, el cerebelo parece esculpir la organización temporal de las emisiones verbales, regulando la velocidad del fraseo y el énfasis de sus contenidos.

En segundo lugar, el cerebelo participa en la organización temporal del lenguaje en silencio o encubierto, el llamado lenguaje interno; se trata de un código verbal que es prearticulatorio,

necesario como elemento preparatorio de la actividad motora verbal. La longitud del fraseo, la intercalación de frases y paréntesis dentro del discurso verbal, exige una programación previa —por otra parte, muy personal— en la que la actividad del cerebelo parece jugar un destacado papel.

Dado que las personas con síndrome de Down muestran de manera constante una reducción del volumen y estructura del cerebelo, lo aquí señalado explica la relativa pobreza verbal que se aprecia en muchas de ellas. Su capacidad de programación verbal está reducida, como se deduce de la cortedad y brevedad de muchas de sus frases. No suelen modular las emisiones para destacar el perfil emocional de lo expresado, sino que prevalece la monotonía. Es frecuente que muestren la disartria atáxica que caracteriza a muchas lesiones cerebelosas. La dificultad que muestran a veces para iniciar las palabras, entre el atasco y el tartamudeo, es otro de los rasgos que les caracteriza.

Obviamente, en el lenguaje del síndrome de Down hay algo más que un déficit cerebeloso. Su insuficiencia se suma a la que deriva de los problemas funcionales de las demás estructuras cerebrales que dirigen la planificación y ejecución de la actividad motora verbal, como veremos a continuación.

También se ha comprobado en modelos murinos la reducción del desarrollo del cerebelo, si bien los resultados varían según el modelo concreto analizado. Especial interés tiene el hallazgo de que en el modelo Ts65Dn aparece un déficit concreto en la respuesta de los precursores de las células granulares a un factor mitogénico del cerebelo, el *Sonic hedgehog* (Shh), lo que lleva a una disminución del índice mitótico de las células progenitoras durante las primeras fases de la neurogénesis de este grupo de neuronas. La aplicación exógena de un producto que se comporta como activador agonista de la vía Shh, el SAG 1.1, estimula la división de los precursores de las células granulares en el cerebelo y mejora ampliamente la estructura del cerebelo. Esta normalización estructural corrige varios déficit cognitivos observados en el ratón trisómico relacionados con la memoria y el aprendizaje, no así funciones estrictamente relacionadas con el funcionalismo motor, como por ejemplo el reflejo óculo-vestibular.

## 6. Funciones lingüísticas

Los problemas de habla y lenguaje son rasgos particularmente característicos del fenotipo de las personas con síndrome de Down. Su compleja naturaleza y la diversa forma de manifestarse en cada individuo hacen particularmente difícil correlacionar causa cerebral con efecto funcional. Los problemas relacionados con la adquisición de vocabulario y el desarrollo de la gramática, la morfosintaxis y la pragmática del lenguaje, así como la variedad de fenómenos disártricos, aparecen con distinta intensidad en las personas con síndrome de Down.

Para empezar, los estudios de resonancia magnética funcional han comprobado algo que los estudios clínicos ya habían puesto de manifiesto: la variedad de regiones implicadas en el habla y lenguaje, superando con creces el sencillo modelo de los centros de Broca (circunvolución frontal inferior) y Wernicke (circunvolución temporal superior) como centros de la expresión y la comprensibilidad verbales, respectivamente. En la actualidad sabemos que son muchos más los centros y áreas cerebrales que participan en la recepción y expresión verbales: circunvolución angular, algunas regiones prefrontales, la corteza cingulada, algunas regiones temporo-parietales, y regiones del cerebelo y de los ganglios basales (Binder et al., 1997). El grado en que se encuentran afectada una o más de estas unidades cerebrales por la trisomía 21 es enormemente diverso y repercutirá con mayor o menor intensidad sobre una o más de las propiedades del habla. A ello ha de sumarse la alteración que puede haber —también diversa— en las estructuras "periféricas" que intervienen en el habla y lenguaje, como son los órganos que componen la función auditiva desde el oído externo al interno, la boca y la lengua, la estructura y función de las vías respiratorias superiores e inferiores, el tono, energía y sincronización de los músculos respiratorios.

Es muy posible que, por sus especiales características, las áreas nerviosas de las personas con síndrome de Down que intervienen en el procesamiento del lenguaje, tanto receptivo como

expresivo, no sean idénticas ni se comporten del mismo modo que las de las personas del resto de la población.

El grupo de Schapiro ya había demostrado esta posibilidad mediante estudios de resonancia magnética funcional en los que analizó la contribución de varias regiones cerebrales en una tarea que debía reconocer un objeto y clasificarlo semánticamente (Jacola et al., 2011), según se tratara de adolescentes con síndrome de Down o de adolescentes de desarrollo ordinario. El mismo grupo (Jacola et al., 2013) aplicó la misma metodología para comparar la activación producida en diversas áreas cerebrales durante el procesamiento de una sencilla tarea relacionada con el lenguaje: la escucha pasiva de un relato o cuento, en tres grupos de adolescentes; a) con síndrome de Down (edad cronológica media, 18,3 años; desarrollo mental entre 4 y 6 años) (grupo SD), b) adolescentes sin síndrome de Down (desarrollo ordinario) de edad cronológica similar (media de edad, 18,3 años) (grupo DO.EC); y c) niños sin síndrome de Down de edad mental similar a la de los del grupo SD (edad cronológica, 4-6 años) (grupo DO.EM). Durante la escucha, se observó en los tres grupos de adolescentes activación bilateral de las regiones que comprendían la corteza cerebral auditiva primaria, las circunvoluciones temporales superior e inferior [áreas de Broadmann (AB) 21, 22, 40 y 42, véase figura 1-17]. En el grupo DO.EC, se activaron además en el hemisferio izquierdo las circunvoluciones frontales inferior y media (AB 6, 9, 46) y lóbulo parietal inferior (AB 37, 39). En el grupo SD, se activaron además regiones de la línea media del lóbulo frontal (AB 9, 10) y el giro cingulado anterior (AB 24, 32).

El análisis cuantitativo de las respuestas de activación durante la escucha de los relatos mostró importantes diferencias en diversas áreas. En el grupo SD, el patrón de activación fue claramente menor en las circunvoluciones temporales superior y media bilaterales (AB 21, 22, 40, 42) que en los grupos DO.EC y DO.EM. Además, el grupo SD no mostró activación en el lóbulo frontal izquierdo, a diferencia de observado en los adolescentes sin síndrome de Down de la misma edad cronológica. En cambio, en el grupo SD el patrón de activación incluyó de manera adicional una más intensa activación en la línea media frontal (AB 9, 10) y el giro cingulado (AB 23, 24, 30, 32).

Estos resultados muestran que los patrones de activación neural durante el procesamiento del lenguaje en el síndrome de Down difieren cualitativa y cuantitativamente de los observados en el resto de la población; es decir, la organización neural funcional es distinta incluso en una tarea tan sencilla como es la escucha pasiva de un relato familiar. Algunas de las regiones cerebrales relacionadas con el procesamiento del lenguaje son menos activas, mientras que pueden aparecer regiones alternativas con mayor actividad. Son patrones atípicos que pueden asegurar el desarrollo del lenguaje pero que, al mismo tiempo, pueden ser responsables de las perturbaciones que observamos en su organización cerebral en el síndrome de Down. Si esto se ha comprobado en una tarea sencilla como es la escucha, y sabemos que el lenguaje comprensivo está mejor conservado, no será extraño que existan mayores problemas y dificultades en la organización neural funcional responsable del lenguaje expresivo.

Vemos, pues, que la plasticidad cerebral en el síndrome de Down es capaz de utilizar recursos capaces de comprometer a otras áreas cerebrales para la ejecución de una determinada función. Eso no significa que la sustitución sea perfecta pero al menos ayuda a conseguir un resultado funcionalmente aceptable.

## **Bibliografía**

- Ackerman H. Cerebellar contributions to speech production and speech perception: psycholinguistic and neurobiological perspectives. *Trends in Neurosciences* 2008; 31: 265-272.
- Bell RQ. A reinterpretation of direction of effects in studies of socialization. *Psychol Rev* 1968; 75: 81-95.
- Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Cox RW, Rao SM, Prieto T. Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 1997; 17: 353-362.



- Brown JH, Johnson MH, Patterson SJ, Gilmore R, Longhi E, Karmiloff-Smith A. Spatial representation and attention in toddlers with Williams syndrome and Down syndrome. *Neuropsychologia* 2003; 41: 1037–1046.
- Dykens EM. Measuring behavioral phenotypes: provocations from the "new genetics". *Am J Ment Retard* 1995; 99: 522-532.
- Edgin JO, Mason GM, Spanò G, Fernández A, Nadel L. Human and mouse model cognitive phenotypes in Down syndrome: implications for assessment. En: M Dierssen, de la Torre R (eds.). *Progr Brain Res* 2012; 197: 123-151.
- Edgin JO, Pennington BF, Mervis CB. Neuropsychological components of intellectual disability: The contributions of immediate, working, and associative memory. *J Intellect Disabil Res* 2010; 54: 406–417.
- Fidler DJ, Nadel L. Education and children with Down syndrome: neuroscience, development, and intervention. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2007; 13: 262-271.
- Flórez J, Ruiz E. El síndrome de Down. En: *Síndromes y apoyos. Panorámica desde la ciencia y desde las asociaciones*. FEAPS, ed.. Madrid 2006, pág. 47-76.
- Flórez J. Neurologic abnormalities. En: *Biomedical Concerns in Persons with Down Syndrome*. Pueschel SM, Pueschel JK, ed. Paul Brookes Pub., Baltimore 1992, pág. 159-173.
- Guidi S, Ciani E, Bonasoni P, Santini D, Bartesaghi R. Widespread proliferation impairment and hypocellularity in the cerebellum of fetuses with Down syndrome. *Brain Pathol* 2011; 21: 361-373.
- Hodapp RM, Dykens EM. Genetics and behavioral aspects: application to maladaptive behaviour and cognition. En: Rondal JA, Hodapp RM, Soresi S, Dykens EM, Nota L (eds). *Intellectual Disabilities; Genetics, Behaviour and Inclusion*. Whurr Publishers, London 2004.
- imaging of story listening in adolescents and young adults with Down syndrome: evidence for atypical neurodevelopment. *J Intellect Disabil Res* 2014; 58: 892-902.
- Jacola LM, Byars AW, Hickey F, Vannest J, Holland SK, Schapiro MB. Functional magnetic resonance
- Jacola LM, Byars AW, Chalfonte-Evans M, Schmithorst VJ, Hickey F, Patterson B, Hotze S, Vannest J, Chiu C-Y, Holland SK, Schapiro MB. Functional magnetic resonance imaging of cognitive processing in young adults with Down syndrome. *Am J Intellect Develop Disabil* 2011; 116: 344-359.
- Lanfranchi S, Cornoldi C, Vianello R. Verbal and visuospatial working memory deficits in children with Down syndrome. *A. J Ment Retard* 2004; 109, 456–466.
- Lanfranchi S, Jerman O, Dal Pont E, Alberti A, Vianello R. Executive function in adolescents with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2010; 54: 308–319.
- Menghini D, Costanzo F, Vicari S. Relationship between brain and cognitive processes in Down syndrome. *Behav Genet.* 2011; 41 :381-93.
- Opitz JM. Editorial comment: the developmental field concept. *Am J Med Genet* 1985; 21: 1-11.
- Rowe J, Lavender A, Turk V. Cognitive executive function in Down's syndrome. *Br J Clin Psychol* 2006; 45: 5-17.
- Schalock RL (ed.). *Discapacidad intelectual: definición, clasificación y sistemas de apoyo*. 11ª ed. Alianza Editorial, Madrid 2011.
- Silverman W. Down syndrome: cognitive phenotype. *Ment Retard Develp Disabil Res Rev* 2007; 13: 228-236.
- Visu-Petra L, Benga O, Tincas I, Miclea M. Visual-spatial processing in children and adolescents with Down's syndrome: a computerized assessment of memory skills. *J Intellect Disabil Res* 2007; 51: 942-952.
- Zelazo PD. The Dimensional Change Card Sort (DCCS): A method of assessing executive function in children. *Nature Protocols* 2006; 1: 297-301.

**Actualizado para *DownCiclopedia* en 2016**