

ASPECTOS GENÉTICOS DE LA COGNICIÓN EN EL SÍNDROME DE WILLIAMS

CRISTINA BUSTOS SILVA³, VERÓNICA CEBALLOS NEUMANN², NATALIA SALGADO EWERTZ³, FRANCISCO ABOITIZ DOMÍNGUEZ⁴, JAVIER LÓPEZ CALDERÓN⁵.

GENETIC ASPECTS OF THE COGNITION IN THE WILLIAMS SYNDROME

Antecedents: The Williams Syndrome (WS) obeys a genetic disorder, characterized by variability in the yield of different domains of the cognitive operation in connection with normal individuals, what seeks to revise this article.

Methods: We had a group control and one proving. They were carried out taquistoscopies tests to both groups comparing attention and cognitive potential evoked (CPE).

Results: The tests of attention show an increase in the time of reaction in WS, mainly in the recognition of colors and objects; as well as the interference of the language when this appears in the left hemispheric, contrary to the thing it happens in controls. The PEC reveals an earlier more marked P300 in WS.

Conclusion: It was confirmed a high grade of attention deficit in WS, especially in the visual space area. It is also observed a possible investment of the dominant hemisphere for the language. The electroencephalography shows a high acting in recognition of faces.

Key words: Williams Syndrome, Cognition, Time of reaction, Language, P300.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Williams (SDW) es una alteración genética caracterizada por una deleción en la banda cromosómica 7q11.23 (1, 2, 3) que presenta una incidencia de 1 cada 20.000 nacidos vivos (4). El diagnóstico se realiza mediante la técnica FISH (Flourescent In Situ Hybridization), que utiliza sondas de DNA marcadas con fluorescencia para detectar o confirmar anomalías génicas o cromosómicas. (5)

Este síndrome presenta ciertas particularidades tanto físicas como cognitivas. En el aspecto físico destacan: puente nasal achatado, amplia boca con labios carnosos, zona periorbital abultada, región malar achatada, mandíbula pequeña y mejillas prominentes; presentan

estatura menor a lo normal producto de una pubertad precoz. A medida que transcurre el tiempo el tejido celular subcutáneo de estos individuos disminuye, dando la impresión de un envejecimiento prematuro (6). El SDW usualmente se acompaña de problemas cardiovasculares como la estenosis supraauricular aórtica (SVAS) y estenosis de arterias periféricas, que se relacionan, junto con las características antes mencionadas, con la disrupción del gen de la elastina (2, 7, FIG 1), que implica una destrucción e inactivación de genes específicos, que trae consigo esta serie de anomalías. La elastina es una proteína estructural que da elasticidad a órganos y tejidos, es por ello que una falla en su producción produce en los SDW alteraciones en los órganos que requieren elasticidad. Se sabe que una

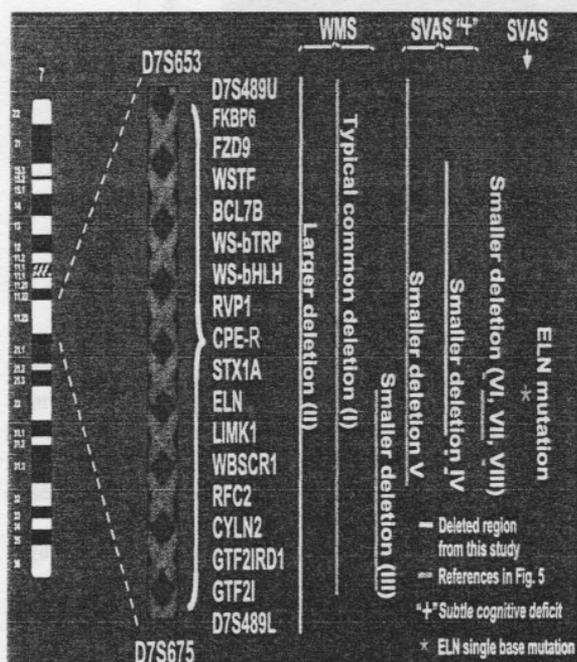
³ Estudiante 4º año Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ² Estudiante 4º año Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ³ Estudiante 4º año Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ⁴ Profesor, Biólogo, Dpto. de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. ⁵ Ingeniero Civil Electrónico, Dpto. de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

reducción en la elastina podría contribuir a varias de las características físicas del SDW (tales como SVAS, hernias y arrugas prematuras) pero no podría ser responsable, por sí misma, de las características conductuales, por lo que se investiga la participación de otros genes que invariablemente se delecionan con el gen de elastina.

Otras alteraciones presentes en estos individuos son: hipercalcemia, alteraciones renales, musculoesqueléticas y posturales.

Un aspecto que llama la atención es la hiperacusia y oído absoluto que se ha reportado en SDW (8), lo cual explicaría en parte sus habilidades musicales (9).

Figura 1. Alteraciones en el cromosoma 7 (gen de la elastina) en distintas patologías, mostrando los 3 patrones propios del SDW (WMS)



En cuanto al aspecto cognitivo los SDW presentan habilidades sociales, lingüísticas (3, 6, 10, 11, 12, 13) y sobresaliente capacidad de reconocimiento de caras (3, 12, 14, 15). Dentro de sus limitaciones se encuentran un déficit atencional (16) y visuoespacial (11, 12, 17, 18), este último tiene relación directa con el tamaño y la densidad neuronal en la corteza visual primaria (19).

Se ha descrito un volumen cerebral reducido en estos pacientes (20), sin embargo, estos estudios no toman en cuenta las diferencias en tamaño corporal, el que tiene alguna relación con el tamaño del cerebro. Por ello, se hace

necesario reconsiderar esta afirmación, es claro que la menor estatura de SDW determinaría un menor volumen cerebral que un control de la misma edad que presentará una mayor estatura. Además se observa que existe una conservación del volumen del cerebelo, incluso un aumento de su tamaño, el cual podría estar relacionado con algunos procesos utilizados en el lenguaje (20, 21).

El objetivo de esta investigación es profundizar en las características cognitivas de SDW y así estudiar posibles correlatos entre la genética de este síndrome y las habilidades y/o déficit que presentan. Se plantea como hipótesis la presencia de una habilidad lingüística y de reconocimiento de caras por sobre el grupo control, así como un claro déficit atencional, medidos en tiempo de reacción con o sin interferencia.

MATERIALES Y MÉTODOS

En el estudio se contó con un grupo control formado por 16 niños de sexo masculino y femenino, cuyas edades fluctuaron entre los 12 y 18 años. El grupo probando estuvo formado por dos pacientes de 18 años. La baja cantidad de probandos se explica por el escaso porcentaje de diagnósticos de SDW que se realiza en la actualidad, y la edad, debido a que niños menores con SDW no cumplieron con el requisito de conocer letras y números de manera apropiada. Todos los individuos debieron pasar por un proceso de selección realizado por un equipo multidisciplinario conformado por genetistas, neurólogos, y psicólogos para evaluar su competencia para el estudio. Los apoderados de los niños de ambos grupos firmaron un consentimiento informado donde se detalló cada una de las pruebas realizadas; este consentimiento se enmarca dentro del proyecto FONDECYT "Perfil Cognitivo, Neurobiología y Genética en los Síndromes de Williams y de Déficit Atencional", el que fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Chile.

Se realizaron pruebas de estimulación taquistoscópicas de atención y potencial evocado cognitivo (PEC); estas pruebas fueron realizadas en el programa MacProbe, en un computador Apple modelo Macintosh PowerPC 604e. Los sujetos fueron puestos frente a la pantalla con la cabeza apoyada sobre un atril a 45 cm de distancia, los estímulos aparecieron con una excentricidad de 5 grados con respecto a la línea media.

Las pruebas realizadas fueron:

RAN (rapid automatized naming): en esta prueba se presentan en pantalla durante 150 mseg cuatro categorías de estímulos: objetos, colores, letras y números; el probando debe nombrar rápidamente el estímulo en pantalla, para lo cual se utilizó un micrófono manos libres conectado al computador, encargado de detener un contador que permite evaluar de esta manera el tiempo de reacción. Paralelamente un observador supervisa el nombramiento correcto de estos estímulos, registrándolos en una planilla.

Stroop: se presentan en la pantalla dos estímulos simultáneos en forma lateralizada, uno de ellos corresponde a una barra de color (azul, rojo o verde) y el segundo corresponde a una palabra (AZUL, ROJO o VERDE) que pueden o no coincidir con la barra de color. De esta manera se intenta medir la interferencia originada por dicha palabra sobre el reconocimiento de colores. Esta prueba evalúa la atención (debe focalizar un solo estímulo, la barra de color) y desempeño lingüístico (mejor desempeño lingüístico, mayor interferencia). Para analizar los resultados de esta prueba se utilizó el índice de desempeño mediante la fórmula:

$$n = (1500 - \text{tiempo de reacción}) * \text{porcentaje de aciertos}$$

Para las pruebas que miden atención (RAN y Stroop) se observó a los sujetos con una cámara situada frente a ellos para monitorizar movimientos oculares que pudieran ocasionar una pérdida de atención.

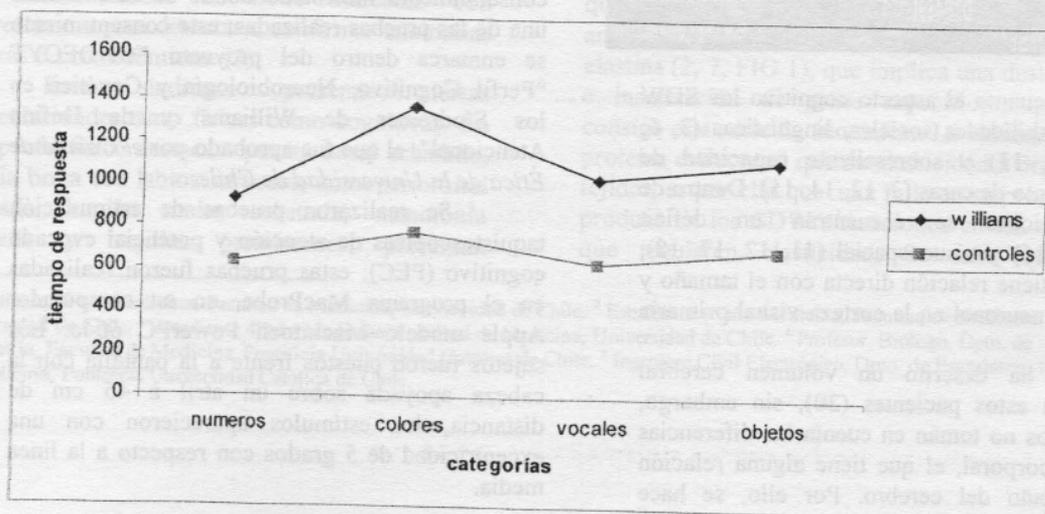
PEC (potencial evocado cognitivo): se realiza mediante el paradigma de estímulo raro

Odd-ball. Los electrodos se ubican en las posiciones FZ, PZ, y OZ según el sistema 10/20 y se utiliza un polígrafo digital marca INBEC con 12 bits de resolución para captura del electroencefalograma. Entonces, se presentan en pantalla dos estímulos, uno de ellos es frecuente y el otro ocasional. El estímulo frecuente es el rostro de un hombre y el ocasional el rostro de una mujer, el que deben identificar. Con esta prueba se intenta evaluar el P300, componente positivo del potencial evocado, de larga latencia, que no depende el tipo de estímulo, sino del reconocimiento del estímulo ocasional, cuya amplitud es inversamente proporcional a la probabilidad de aparición del mismo estímulo, refleja la velocidad de análisis del estímulo resultante de la discriminación de un evento de otro cuando la actualización del contexto de la memoria se produce.

RESULTADOS

En los resultados de la prueba RAN se observa, en general, un mayor tiempo de reacción en los pacientes con SDW en relación a controles, siendo el promedio de estos últimos de 683,60 mseg mientras que en los SDW es de casi doble, 1085,17 mseg. Se evalúa el tiempo de respuesta, tomando en cuenta las diferentes categorías de estímulos: números, colores, vocales y objetos, siendo este tiempo particularmente mayor cuando se trata del reconocimiento de colores y objetos (FIG 2).

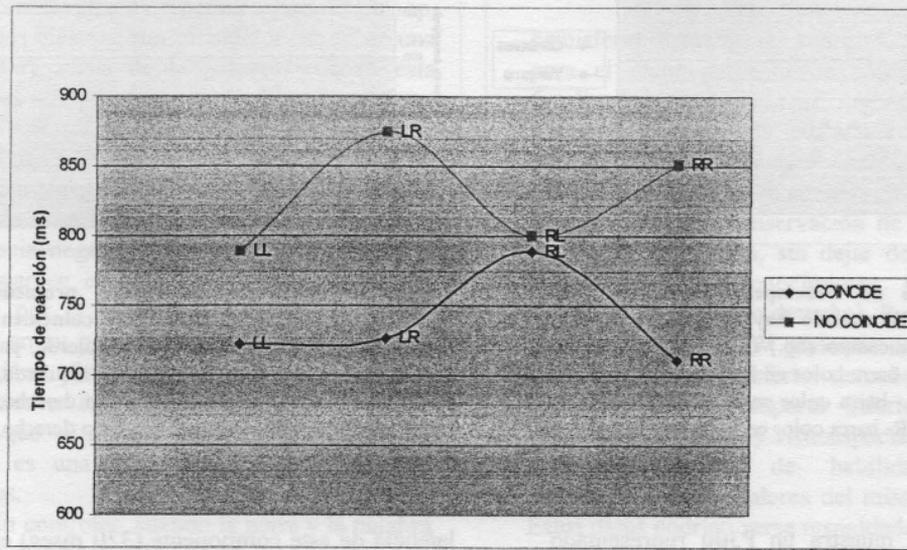
Figura 2. RAN: Tiempo de respuesta promedio tanto para SDW como para controles



El Stroop en controles muestra que cuando la palabra aparece en el hemisferio derecho (sin importar donde aparezca la barra) y no es coincidente con la barra de color, aumenta el

tiempo de reacción, en cambio cuando la palabra aparece en el hemisferio izquierdo, la barra en el derecho y no es coincidente, el tiempo de reacción es menor (FIG 3).

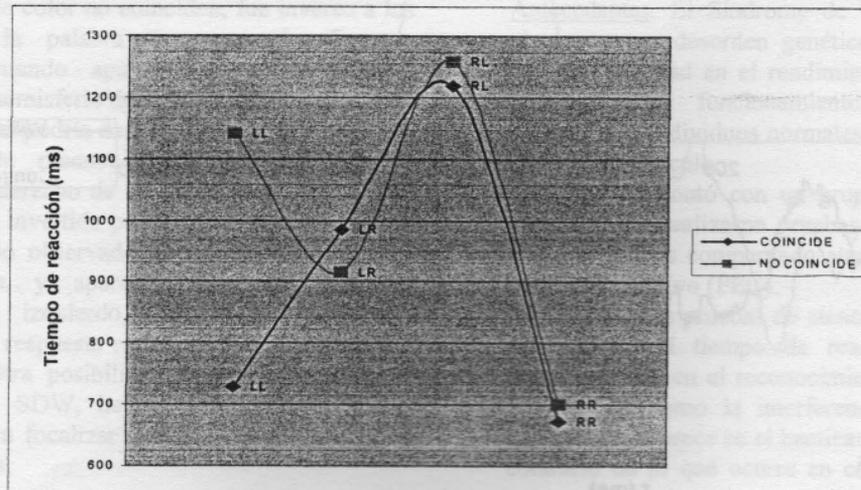
Figura 3. Stroop: Tiempo de reacción promedio en controles: LL-barra color en hemisferio (hp.) izquierdo, palabra en hp. izquierdo; LR- barra color en hp izquierdo, palabra en hp derecho; RL- barra color en hp derecho, palabra en hp izquierdo; RR- barra color en hp derecho, palabra en hp derecho.



En el caso de los SDW, cuando la palabra y la barra de color no coinciden y la palabra aparece en el hemisferio izquierdo, aumenta el tiempo de reacción; en el caso de coincidencia, sin importar la ubicación de la palabra, se mantiene el desempeño cuando la barra aparece en el

hemisferio derecho, sin embargo, cuando la barra aparece a la izquierda existen dos situaciones: mejora el tiempo de reacción cuando la palabra aparece a la izquierda y empeora cuando lo hace a la derecha (FIG 4).

Figura 4. Stroop: Tiempo de reacción promedio en Williams: LL-barra color en hemisferio (hp.) izquierdo, palabra en hp. izquierdo; LR- barra color en hp izquierdo, palabra en hp derecho; RL- barra color en hp derecho, palabra en hp izquierdo; RR- barra color en hp derecho, palabra en hp derecho.



En cuanto al índice de desempeño este es en caso de coincidencia como de no coincidencia, más alto cuando barra y palabra aparecen a

derecha y menor índice cuando la barra está a la derecha y la barra a la izquierda (FIG 5 y 6).

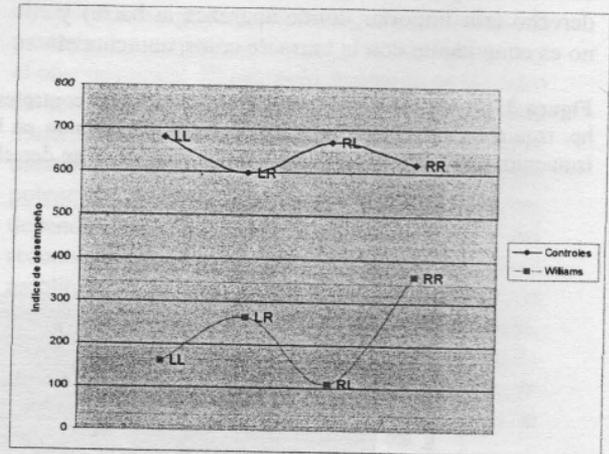
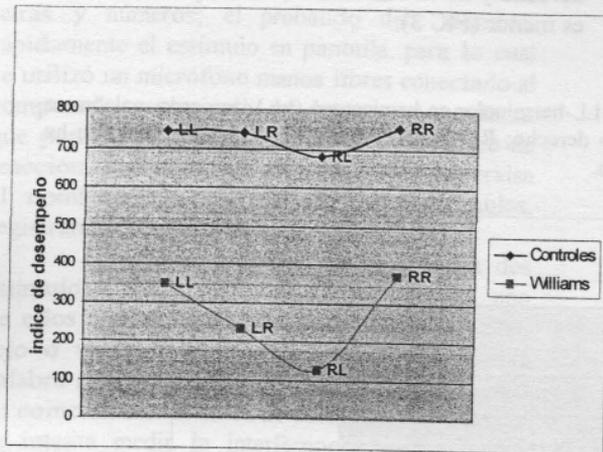


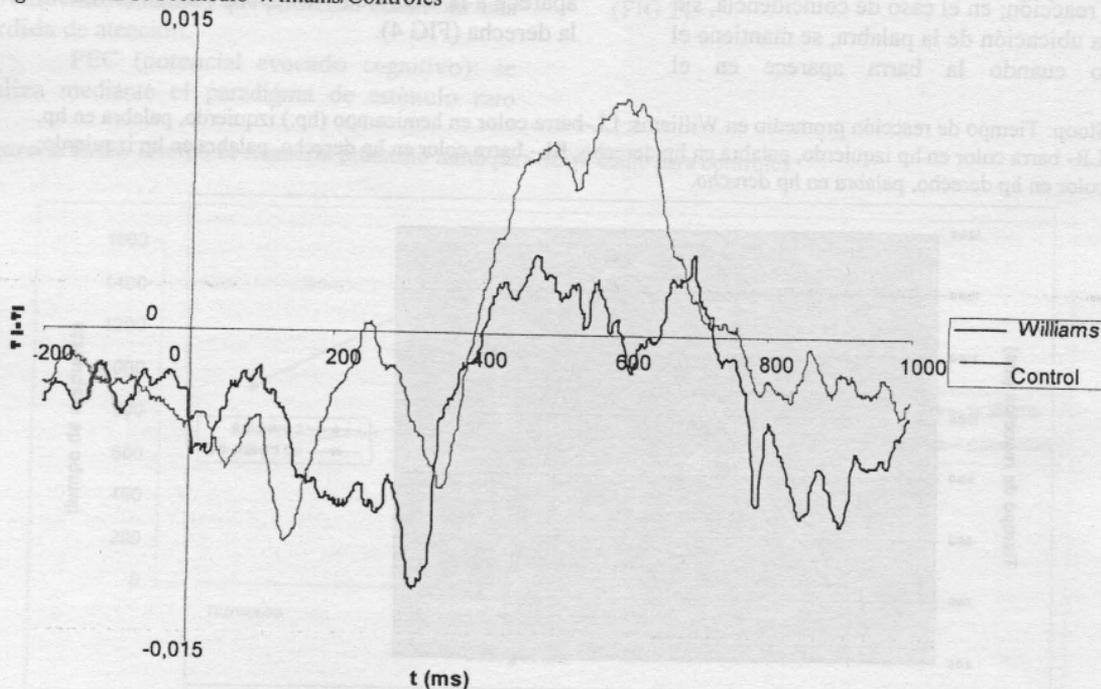
Figura 5. Índice de Desempeño promedio para controles vs SDW cuando hay coincidencia: LL- barra color en hemicampo (hp.) izquierdo, palabra en hp. izquierdo; LR- barra color en hp izquierdo, palabra en hp derecho; RL- barra color en hp derecho, palabra en hp izquierdo; RR- barra color en hp derecho, palabra en hp derecho

Figura 6. Índice de desempeño promedio para controles vs SDW cuando no hay coincidencia: LL- barra color en hemicampo (hp.) izquierdo, palabra en hp. izquierdo; LR- barra color en hp izquierdo, palabra en hp derecho; RL- barra color en hp derecho, palabra en hp izquierdo; RR- barra color en hp derecho, palabra en hp derecho.

El PEC muestra un P300 representado por una curva más pronunciada para los SDW que para los controles, además se observa un desfase temporal que se manifiesta con una temprana

latencia de este componente (320 msec) en SDW por sobre los normales (354 msec) (FIG 7)

Figura 7. PEC: Promedio Williams/Controles



DISCUSIÓN

Los resultados de la investigación confirman un alto grado de déficit atencional, lo cual se extrae de los resultados de la prueba de evaluación de atención RAN. Tanto en controles como en Williams se advierte un menor tiempo de respuesta en las categorías letras y números. Esto nos daría cuenta de la conservación de funciones destinada al lenguaje

Los resultados esperados para el Stroop, en controles diestros, son satisfactorios: existe una mayor interferencia de la palabra, cuando esta aparece en el hemicampo derecho y no es coincidente con la barra de color (FIG 3); esto se debería a que la palabra es procesada por el hemisferio izquierdo (dominante para el lenguaje) provocando un conflicto en la decisión (interferencia negativa). Por otro lado, cuando la palabra aparece en el hemicampo izquierdo, es procesada por el hemisferio derecho, perdiendo eficiencia en su procesamiento y prioridad sobre la decisión final, permitiendo un mejor reconocimiento de la barra de color. Se ha señalado que el reconocimiento de colores en normales, es una tarea compartida por ambos hemisferios.

En controles, cuando la barra y la palabra se refieren al mismo color, es decir coinciden, y la palabra aparece en el hemicampo derecho (hemisferio izquierdo) ocurre un efecto de refuerzo o interferencia positiva (FIG 3). Esto demuestra eficazmente una dominancia para el lenguaje del hemisferio izquierdo en individuos sanos diestros, proporcionando información sobre la focalización atencional, con el objeto de procesar la información lingüística por bajo la de un segundo estímulo.

Lo observado en SDW cuando la palabra y la barra de color no coinciden, fue inverso a los controles: la palabra tiene una interferencia negativa cuando aparece en el hemicampo izquierdo (hemisferio derecho) (FIG 4).

Esto podría dar cuenta de un desmedro en la tarea de reconocimiento de color en el hemisferio derecho de los probandos SDW y una dominancia invertida para el lenguaje, ya que de acuerdo a lo observado, se infiere que al haber coincidencia y aparecer la palabra en el hemicampo izquierdo, los SDW tienden a formular su respuesta en base a esta (interferencia positiva). Otra posibilidad es que el hemisferio derecho de SDW, hayan perdido la habilidad bilateral para focalizar atención, la que sí poseen los controles.

Mediante el potencial evocado cognitivo se comprueba electrofisiológicamente la sobresaliente capacidad de SDW a través de métodos psicométricos, con respecto a controles en el reconocimiento de caras, dando cuenta de una mayor velocidad de procesamiento para esta tarea, tal vez debido a procesos de plasticidad durante el desarrollo que hayan favorecido la vía parietal (¿Qué?), en compensación al deterioro de la vía temporal (¿Dónde?).

A la vez funciones atribuidas al hemisferio derecho se muestran alteradas tanto para el reconocimiento de colores como para focalizar la atención, lo que favorecería las posturas de que en SW habría una alteración en la lateralización cerebral. Sin embargo, la posibilidad de una dominancia invertida para el lenguaje con una conservación de este ponen en duda esta afirmación, sin dejar de mencionar la habilidades de reconocimiento de caras que mantienen (hemisferio derecho). Por lo anterior se propone que los SDW presentan un deterioro de funciones del hemisferio derecho de carácter fronto-parietal y temporal inferior, debido al desmedro atencional y visuoespacial, acompañado de una pérdida de habilidades en el reconocimiento de colores del mismo hemisferio. Estos datos podrían verse respaldados por estudios de Spect realizados anteriormente.

Si bien las conclusiones obtenidas suponen un avance alentador en cuanto al tema, estos datos deben ser confirmados por estudios que cuenten con poblaciones mas numerosas de probandos SDW, en la medida en que las técnicas diagnósticas y su uso masivo lo permitan.

RESUMEN

Antecedentes. El Síndrome de Williams (SDW) obedece a un desorden genético, caracterizado por variabilidad en el rendimiento de diferentes dominios del funcionamiento cognitivo en relación con individuos normales, lo que pretende revisar este artículo.

Métodos. Se contó con un grupo control y uno probando. Se realizaron pruebas taquistoscópicas a ambos grupos comparando atención y potencial evocado cognitivo (PEC).

Resultados. Las pruebas de atención muestran un aumento en el tiempo de reacción en SDW, principalmente en el reconocimiento de colores y objetos; así como la interferencia del lenguaje cuando este aparece en el hemicampo izquierdo, al contrario de lo que ocurre en controles. El PEC

revela un P300 más pronunciado y temprano en SDW.

Discusión. Se confirma un alto grado de déficit atencional en SDW, especialmente en el área visuoespacial. Se observa además una posible inversión del hemisferio dominante para el lenguaje. Electroencefalográficamente se comprueba alto desempeño en reconocimiento de caras.

Palabras claves: Síndrome de Williams, cognición, tiempo de reacción, lenguaje, P300.

BIBLIOGRAFÍA

1. WOUTERS CH, MEIJERS-HEIJBOER HJ, EUSSEN BJ, VAN DER HEIDE AA, VAN LUIJK RB, VAN DRUNEN E, et al. Deletions at chromosome regions 7q11.23 and 7q36 in a patient with Williams Syndrome. *Am J Med Genet* 2001; 102(3): 261-5
2. DUBA HC, DOLL A, NEYER M, ERDEL M, MANN C, HAMMERER I, et al. The elastin is disrupted in a family with a balanced translocation t 7;16 (q11.23; q13) associated with a variable expression of the Williams-Beuren Syndrome. *Eur J Hum Genet* 2002; 10(6): 351-61
3. KORENBERG JR, CHEN XN, HIROTA H, LAI Z, BELLUGI U, BURIAN D, et al. Genome structure and cognitive map of Williams Syndrome. *J Cogn Neurosci* 2000; 12: 89-107
4. MORRIS CA, DEMSEY SA, LEONARD CO, DILTS C, BLACKBURN BL. Natural history of Williams Syndrome physical characteristics. *J Pediatr* 1988; 113: 318-326
5. IQBAL MA, ULMER C, SAKATI N. Use of FISH technique in the diagnosis of chromosomal syndromes. *East Mediterr Health J* 1999; 5(6): 1218-24
6. DONNAI D, KARMILOFF-SMITH A. Williams Syndrome: from genotype through to the cognitive phenotype. *Am J Med Genet* 2000; 97: 164-171
7. LACOLLEY P, BOUTOUYRIE P, GLUKHOVA M, DANIEL LAMAZIERE JM, PLOUIN PF, BRUNEVAL P, et al. Disruption of the elastin gene in adult Williams Syndrome is accompanied by a paradoxical reduction in arterial stiffness. *Clin Sci (Lond)*; 103(1): 21-9
8. JOHNSON LB, COEAU M, CLARKE KD. Hiperacusis in Williams Syndrome. *J Otolaryngol* 2001; 30(2):90-2
9. HOPYAN T, DENNIS M, WEKSEBERG R, CYTRYNBAUM C. Music skills and the expressive interpretation of music in children with Williams-Beuren Syndrome: pitch, rhythm, melodic imagery, phrasing, and musical affect. *Neuropsychol Dev Cogn Sect C Child Neuropsychol* 2001; 7(1): 42-53
10. STOJANOVIC V, PERKINS M, HOWARD S. Lenguaje and conversational abilities in William Syndrome: how good is good?. *Int J Lang Commun disord* 2001; 36: 239-9
11. BELLUGI U, LICHTENBERGER L, MILLS D, GALABURDA A, KORBERG JR. Briding cognition, the brain and molecular genetics: evidence from Williams Syndrome. *Trends Neurosci* 1999; 22(5): 197-207
12. BELLUGI U, LICHTENBERGER L, JONES W, LAI Z, ST GEORGE M. The neurocognitive profile of Williams Syndrome: a complex pattern of strengths and Weaknesses. *J Cogn Neurosci* 2000; 12: 7-29
13. BELLUGI U, KORENBERG J, KLIMA E. Williams Syndrome: an exploration of neurocognitive and genetic features. *Clin Neurosci* 2001; 1: 217-229
14. MILLS D, ALVAREZ TD, ST GEORGE M, APPELBAUM LG, BELLUGI U, NEVILLE H. Electrophysiological studies of Face Processing in Williams syndrome. *J Cogn Neurosci* 2000; 12: 47-64
15. HANCOCK PJB, BRUCE V, BURTON AM. Recognition of unfamiliar faces. *Trends Cogn Sci* 2000; 4(9): 330-337
16. VICARI S, BELLUCCI S, CARLESIMO GA. Procedural learning deficit in children with Williams Syndrome. *Neuropsychologia* 2001; 39: 665-677
17. NAKAMURA M, WATANABE K, MATSUMOTO A, YAMANAKA T, KUMAGAI T, MIYAZAKI S, et al. Williams Syndrome and deficiency in visuospatial recognition. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43(9): 617-21
18. NAKAMURA M, KANEOKA Y, WATANABE K, KAKIG R. Visual information process in Williams Syndrome: intact motion detection accompanied by typical visuospatial dysfunctions. *Eur J Neurosci* 2002 Nov; 16(9): 1810-8
19. GALABURDA AM, HOLLINGER DP, BELLUGI U, SHERMAN GF. Williams Syndrome: neuronal size and neuronal-

- packing density in primary visual cortex.
Arch Neurol 2002; 59(9): 1461-7
20. SCHMITT JE, ELIEZ S, WARSOFSKY IS, BELLUGI U, REISS AL. Enlarged cerebellar vermis in Williams Syndrome. J Psychiatr Res 2001; 35: 225-229
21. JONES W, HESSELINK J, COURCHESNE E, DUNCAN T, MATSUDA K, BELLUGI U. Cerebellar abnormalities in infants and toddlers with Williams Syndrome. Dev Med Child Neurol 2002; 44(10): 688-94

Correspondencia:

Cristina Bustos Silva
crissbustos@msn.com