

Competencias lingüísticas en niños de lengua italiana con aberraciones del cromosoma 14

Linguistic skills in Italian children with chromosome 14 aberrations

LAURA D'ODORICO*, SIMONA GIOVANNINI^o, MARINELLA MAJORANO**, PAOLA MARTINELLI***, LAURA ZAMPINI*

Resumen *El objetivo del presente estudio es ofrecer una descripción de las competencias comunicativas y lingüísticas en niños con aberraciones del cromosoma 14. Se prestará especial atención a los niños afectados de síndrome del cromosoma 14 en anillo. Pocos son los estudios que se han centrado en este síndrome, en el que subyacen una diversidad de variabilidades fenotípicas. No obstante, todavía no se ha ofrecido información sobre los posibles resultados lingüísticos de estos niños. Los participantes del presente estudio fueron 12 niños italianos (6 niños y 6 niñas) de edades comprendidas entre los 5 y los 15 años, pertenecientes a la «Asociación Internacional Ring 14». La producción lingüística espontánea de los participantes se ha obtenido durante una sesión libre donde han interactuado con un observador formado. El análisis de los datos sobre el desarrollo fonológico, léxico y sintáctico muestra una amplia variabilidad individual. Se debaten los resultados en relación con las diferencias genéticas y neurológicas entre los participantes.*

Palabras clave *síndrome del cromosoma 14 en anillo – aberraciones cromosómicas – desarrollo lingüístico – variabilidad individual.*

Introducción

El síndrome del cromosoma 14 en anillo: aspectos clínicos

El «síndrome del cromosoma 14 en anillo» es una enfermedad poco frecuente, descrita por primera vez por Gilgenkrantz et al., en 1971, y de la que solo recientemente se ha tratado de ofrecer una definición clínica y genética mejorada (Zollino et al., 2009). Los individuos afectados por esta enfermedad presentan una recolocación característica en anillo de un cromosoma 14, por lo general asociado a una delección variable del material genético específico del cromosoma 14, en particular, en la región 14q terminal (para consultar una reseña, véase Van Karnebeek et al., 2002; Zollino et al., 2009). Ya desde los primeros casos se ha reconocido de inmediato la asociación precisa entre la presencia de esta recolocación particular cromosómica y una condición sindrómica definida. Sin embargo, un estudio reciente de Zollino et al. (2009), desarrollado con 20 pacientes con síndrome del cromosoma 14 en anillo y 9 pacientes con delecciones del cromosoma 14, también ha demostrado la existencia de un amplio grado de variabilidad fenotípica, sobre todo, en el desarrollo de las competencias cognitivas, neuropsicológicas y relacionales.

Dicha variabilidad emerge también de la amplia bibliografía sobre los síndromes genéticos más difundidos, como el síndrome de Down (Jarrod, Baddeley y Hewes, 200; Seung y Chapman, 200), el síndrome de Williams (Klein y Mervis, 2000) y el síndrome de X frágil (Abbeduto y Hagerman, 1997), y resulta ligada a la complejidad de la interacción entre factores biológicos y contextuales. Esta variabilidad en la expresividad del daño genético es de especial importancia para comprender los distintos cuadros de gravedad, a menudo observados en condiciones etiológicas aparentemente homogéneas. En concreto, en lo relacionado con las personas con cromosoma 14 en anillo, los datos disponibles hasta la fecha demuestran que las manifestaciones clínicas más recurrentes son el retraso en el desarrollo psicomotriz y lingüístico

(Bowser Riley et al., 1981; Matalon et al., 1990), las crisis epilépticas, las anomalías oculares, a menudo en la retina, y la microcefalia (van Karnebeek et al., 2002).

La epilepsia es una señal clínica a menudo presente, que con frecuencia tiene un comienzo precoz (en los primeros meses de vida) y que se manifiesta con crisis generalizadas o parciales con semiología compleja, cuyo origen se sospecha que sea frontotemporal; no es fácil controlar farmacológicamente la epilepsia en estos niños, que puede asumir, también, un curso irregular de largos períodos con acontecimientos críticos frecuentes, a menudo agrupados, alternados por períodos sin crisis; además, son frecuentes los estados de mal epiléptico (Morimoto et al., 2003; Ono et al., 1999; Shirasaka et al., 1992; Zelante et al., 1991; Zollino et al., 2009).

Según recoge la bibliografía al respecto (Zollino et al., 2009), las características fenotípicas que se dan con más frecuencia incluyen occipital plano, frente alta y abombada con proyección de la sutura metópica, ptosis leve, epicanto, faz alargada, nariz con raíz alargada con extremidad redondeada y narinas antevervas, orejas de colocación baja y lóbulo voluminoso y antihélice prominente, microretrognatismo y cuello corto; con menor frecuencia se ha identificado linfedema del dorso de las manos y los pies. Los órganos endotorácicos e intraabdominales, por lo general, se desarrollan correctamente. Se encuentran a menudo discromías hiperpigmentadas del cutis, como manchas de café con leche. Un defecto inmunoglobulínico justifica el riesgo elevado de infecciones respiratorias y, probablemente, también de alteraciones gastrointestinales. Estos rasgos van acompañados, con frecuencias y entidades variables, de otras señales clínicas adicionales como la hipotonía y las anomalías esqueléticas.

Estos niños pueden presentar, además, de forma variable en el tiempo, hiperactividad, problemas conductuales y rasgos autísticos como tendencia al aislamiento, estereotipias motoras e intereses restringidos (Zollino et al., 2009).

La mayoría de las características fenotípicas se pueden encontrar también en niños con deleciones lineales terminales del cromosoma 14, a excepción hecha de la epilepsia y las anomalías pigmentarias de la retina, que parecen distintivas del síndrome del cromosoma 14 en anillo.

Por lo que se refiere al desarrollo del lenguaje, si bien se señala como un compromiso, junto a un retraso mental de entidad variable, no existen a fecha de hoy estudios que se hayan centrado específicamente en el análisis de las capacidades comunicativas y lingüísticas de los niños caracterizados por las dos formas prevalentes de anomalías del cromosoma 14 (deleción lineal y recolocación en anillo).

El objetivo del presente estudio es ofrecer una primera descripción de las características lingüísticas de los niños con aberraciones relacionadas con el cromosoma 14, un aspecto que, de acuerdo con la bibliografía al respecto, no se ha investigado antes con profundidad, ni a nivel nacional ni internacional. Dada la evidencia clínica sobre la amplia variabilidad en las manifestaciones fenotípicas, que hacen que la construcción y el correspondiente análisis de un grupo de niños homogéneo sean muy problemáticos, el presente trabajo pretende utilizar un método de análisis caso por caso, donde se describen las competencias en los distintos componentes del lenguaje en función de la edad de los niños y del tipo de aberración del cromosoma 14 que padezcan. Se puede hipotetizar, de hecho, que a dichas diferencias genéticas puedan corresponder distintas características lingüísticas y comunicativas (Zollino et al., 2009).

Método

Participantes

Han participado en el estudio 12 niños y adolescentes italianos, 6 de sexo masculino y 6 de sexo femenino, de edades comprendidas entre los 5 y los 15 años y 10 meses, con aberraciones del cromosoma 14 (8 con deleción y 4 con cromosoma 14 en anillo), pertenecientes a la *Associazione Ring 14*. Los resultados de la valoración clínica y genética, que ha incluido exámenes instrumentales (electroencefalograma, resonancia magnética encefálica [MRI], test genéticomolecular específico), y los resultados de la valoración a nivel de desarrollo cognitivo (CPM – Raven, 1947) y de la eventual presencia de rasgos autísticos (ADOS – Lord, Rutter, DiLavore y Risi, 1999) se encuentran en la Tabla 1.

Procedimiento

Las muestras de lenguaje espontáneo utilizadas en este estudio se han recabado utilizando las primeras 32 figuras del Test PFLI (Bortolini, 1995), es decir, cuatro conjuntos de juegos según el protocolo ALB (Olswang et al., 1987): a cada niño se le pidió que describiera qué veía en las figuras en el PFLI o se le proponía que jugara con «fábrica», «muñequitas», «ollitas» y «medios de transporte». Se observó a todos los niños en casa y la sesión se grababa en vídeo. El tiempo medio de las sesiones fue de 13 minutos. Cada sesión se ha transcrito según IPA.

Tabla 1. Descripción de los participantes

Nombre	Edad (años; meses)	Sexo	Genética	CPM edad mental (años; meses)	ADOS	Aspectos neurológicos asociados (Epilepsia /MRI)
DMR	05;00	M	Deleción	No valorable ^a	Autismo	Epilepsia ausente / MRI: sin datos
DMT	05;00	M	Deleción	No valorable ^a	Autismo	Epilepsia ausente / Amplia disminución del cuerpo caloso
LL	05;04	V	Deleción	No valorable ^a	No presenta señales clínicas de autismo ^b	Espasmos epilépticos bien controlados durante el primer año de vida / Ligera disminución del cuerpo caloso
BF	06;06	M	Deleción	No valorable ^a	No presenta señales clínicas de autismo ^b	Epilepsia ausente / Ligera hipoplasia del cuerpo caloso; déficit de opercularización dx

AS	07;00	V	Delección	07;00	No presenta señales clínicas de autismo ^b	Epilepsia ausente / MRI dentro de lo normal
CG	10;03	M	Delección	No valorable ^a	Señales clínicas de autismo ^c	Epilepsia ausente / Agenesia del cuerpo calloso; colpocefalia de los ventrículos laterales
SF	15;00	V	Delección	< 03;00	No presenta espectro autístico	Epilepsia ausente / MRI dentro de lo normal
FE	15;10	M	Delección	07;06	No presenta señales clínicas de autismo ^b	Epilepsia presente aunque difícilmente controlable farmacológicamente / MRI dentro de lo normal
RM	08;01	V	Anillo	No valorable ^a	Señales clínicas de autismo ^c	Epilepsia parcial con resistencia a los fármacos / MRI dentro de lo normal
GG	10;07	V	Anillo	04;03	Autismo	Epilepsia parcial con resistencia a los fármacos / Leve hipoplasia del vermis cerebeloso
FS	12;01	M	Anillo	06;00	No presenta señales clínicas de autismo ^b	Epilepsia parcial compleja hasta los 5 años; ausencia hasta los 10; actualmente sin crisis / Leve hipoplasia de la sustancia blanca
RJ	15;03	V	Anillo	03;06	Espectro autístico	Epilepsia parcial con crisis esporádicas en la adolescencia / Hipoplasia cerebral de la sustancia blanca; cuerpo calloso dismórfico

^a No comprende la tarea.

^b No se han detectado indicios clínicos que hagan pensar en la presencia de un trastorno del espectro autístico

^c Existen señales clínicas características de trastornos del espectro autístico. No obstante, no ha sido posible suministrar la ADOS.

Codificación

Se han codificado los indicios siguientes:

Área fonética y fonológica

- Inventario fonético: número de sonidos producidos con al menos tres ocurrencias en dos posiciones distintas.
- Corrección: número de palabras fonológicamente correctas.

Área léxica

- Número de signos: número de palabras totales producidas.
- Número de tipos: número de palabras con raíz diferente.

Área morfosintáctica

- Número de enunciados totales producidos por minuto.
- Longitud media del enunciado: número de signos/número de enunciados totales.

Resultados

Casos con delección del cromosoma 14

En estos casos no se presentan manifestaciones epilépticas salvo en los casos de LL y FE, en los que la epilepsia se ha podido controlar fácilmente gracias al uso de fármacos y donde la frecuencia de eventos críticos ha sido baja.

Las capacidades lingüísticas se limitan a enunciados preverbales en los tres niños de menor edad (BF y las gemelas DMT y DMR) y en CG, de una edad mayor (10 años), que presenta, no obstante, una agenesia completa del cuerpo caloso a nivel anatómico.

En los casos de AS y LL, en cambio, el lenguaje verbal sí está presente. En particular, durante la observación AS muestra una cierta facilidad de habla (9 enunciados/min.), y produce 76 palabras distintas; sus capacidades fonológicas son bastante buenas (pronuncia correctamente un 87% de las palabras producidas). Desde el punto de vista sintáctico, la longitud media del enunciado es de 2,7 palabras y las frases producidas muestran un inicio de construcción de la estructura argumentativa del verbo, con uso en dichos casos de funtor (ej. «*i signoe beve*»; «*bambina coglie i fiori*»), incluso si se encuentran presentes enunciados más primitivos formados por una sola palabra (ej. «*pesca*»; «*dorme*»).

También LL produce un buen número de enunciados verbales (10,2/min.), en los que incluye 63 palabras distintas. El desarrollo fonológico resulta menos avanzado con respecto a AS puesto que pronuncia correctamente solo un 1% de las palabras. Además, muchos tipos de consonantes no tienen presencia (fricativas, africadas y sonidos velares). La longitud media del enunciado es de 1,43 palabras. De hecho, las estructuras producidas son prevalentemente de tipo monotemático, construidas por nombres (ej. «*bimbo*», «*etta*» para «*forchetta*») o compuestas, como máximo, por dos elementos del tipo verbo+nombre (ej. «*ewe apa*» por «*beve l'acqua*»).

Los dos casos de edad mayor, FE y SF, ambos de 15 años, presentan dos cuadros opuestos. FE, que ha desarrollado un nivel de competencia lingüística aceptable, produce durante la observación 148 palabras distintas, todas correctas, y cuenta con un inventario

fonológico completo. La longitud media del enunciado de FE es de 3,64 palabras y las capacidades sintácticas, ya adquiridas, se ponen de manifiesto en la producción de frases del tipo sujeto+verbo+objeto (ej. «*la bambina sta chiedendo una mela* (la niña está pidiendo una manzana)»; «*il signore sta pescando un pesce* (el señor está pescando un pez)»). Al contrario, durante la observación SF produce solo 9 palabras distintas (ej. «*tata*», «*ado*» por «*siedo*» (me siento)). Su inventario fonológico está compuesto solo de oclusivas y nasales anteriores y no produce combinaciones de más palabras.

Casos con recolocación en anillo del cromosoma 14

Todos los casos que presentan este tipo de aberración han sufrido, como se desprende de la Tabla 1, episodios de epilepsia, más o menos prolongados en el tiempo.

El caso de FS ha tenido un inicio tumultuoso de epilepsia con crisis parciales agrupadas; en torno a los dos años de edad no sufrió crisis durante ocho meses, un período de tiempo en el que, según explican los familiares, produjo sus primeras palabras. Más o menos en edad escolar se pudieron controlar de forma óptima las crisis. El desarrollo del lenguaje en esta niña es el mejor de entre los de su grupo. Durante la sesión de observación produjo 140 palabras distintas, todas pronunciadas correctamente y el inventario fonológico era completo. La longitud media del enunciado es de 2,71 palabras y las frases producidas consisten en estructuras del tipo sujeto+verbo+objeto (ej. «*la bambina tiene in mano una scopa*» (la niña tienen una escoba en la mano)), aunque también en estructuras más complejas (ej. «*una bambina che compra la mela*» (una niña que compra manzana)).

El caso de RM, que presenta epilepsia con resistencia a los fármacos, muestra un desarrollo lingüístico más desacelerado. El número de palabras distintas producidas durante la sesión de observación es escaso (23), los enunciados están formados solo por una palabra y el desarrollo fonológico presenta muchos procesos de acomodamiento, con una corrección en las palabras pronunciadas del 41%. El otro caso de epilepsia parcial con resistencia a los fármacos, GG, presenta, no obstante, un cuadro de desarrollo mejor: durante la observación se pudieron transcribir 46 palabras distintas, el inventario fonológico fue completo, del mismo modo en que la pronunciación fue correcta en el 100% de los casos. Por último, la longitud media del enunciado es igual a 2, lo que demuestra un principio de capacidades combinatorias. El último caso de este grupo, RJ, produce un lenguaje prevalentemente no transcribible, del que, por tanto, no es posible realizar ninguna valoración fonológica. Cabe destacar que en este caso se han identificado alteraciones cuantitativas de la sustancia blanca asociadas a problemas morfológicos.

Conclusiones

En el presente estudio se han descrito y analizado las características del desarrollo lingüístico de niños con aberraciones del cromosoma 14. Dicho análisis no está presente en el marco de la bibliografía, donde sí existen distintas contribuciones sobre otros síndromes genéticos.

El objetivo principal del estudio es investigar la posible presencia de un desarrollo lingüístico homogéneo en niños con este cuadro genético, que demostrase una posible especificidad del grupo para dicho aspecto evolutivo. Del presente estudio, de acuerdo con otros aspectos clínicos descritos en la bibliografía, se desprende una no homogeneidad en las competencias lingüísticas: el grupo de participantes se coloca, de hecho, en un continuo que va

desde la ausencia total de lenguaje espontáneo a buenas habilidades en todas las áreas del lenguaje.

El segundo punto investigado está relacionado con la posible presencia de diferencias en el grupo de niños considerados en relación con el tipo de aberración (deleciones y cromosoma 14 en anillo). Los análisis ponen de manifiesto una diferencia de desarrollo en relación al tipo de aberración: aquellos niños con deleciones parecen tener un desarrollo del lenguaje, por lo general, mejor en comparación con aquellos niños con cromosoma 14 en anillo, incluso si entre los niños con deleciones existe un caso realmente grave, CG, que, no obstante su edad en el momento de la observación (10 años y 3 meses), no es capaz todavía de producir palabras. Se destaca, no obstante, para esta chica, en contraposición a los demás casos incluidos en el grupo, una agenesia completa del cuerpo caloso.

En los casos con cromosoma 14 en anillo, la gravedad de la patología lingüística, paralelamente a la entidad del retraso cognitivo, parece poderse relacionar, en parte, con la gravedad de las manifestaciones epilépticas, de acuerdo con un continuo que va desde la ausencia total de lenguaje al desarrollo de buenas competencias fonológicas, léxicas y sintácticas. De hecho, en el único caso (FS) en que la epilepsia se ha controlado mejor farmacológicamente, con una menor frecuencia de eventos críticos y ausencia de estados de mal epiléptico, la discapacidad cognitiva no es grave y el desarrollo lingüístico está dentro de lo normal. Es preciso subrayar, no obstante, que FS también es un caso único, entre los de cromosoma 14 en anillo, al no presentar rasgos autísticos.

Resulta difícil establecer el papel que desempeñan otros aspectos neurológicos, anatómicos y funcionales dada la heterogeneidad desde este punto de vista de la muestra investigada. Sin embargo, la presencia de agenesia del cuerpo caloso y de alteraciones cuantitativas de la sustancia blanca resulta estar asociada a resultados especialmente negativos en cuanto al desarrollo de las competencias lingüísticas.

Resumen. El objetivo de este estudio es poder ofrecer una descripción de las capacidades comunicativas y lingüísticas presentes en niños con ciertas aberraciones del cromosoma 14, prestando especial atención al síndrome del cromosoma 14 en anillo. Las pocas obras dedicadas a este síndrome, de hecho, han documentado la presencia de una amplia variabilidad a nivel fenotípico, aunque no han ofrecido informaciones específicas sobre los posibles resultados del desarrollo lingüístico. En este estudio han participado 13 niños (6 varones y 7 hembras) de nacionalidad italiana, de edades comprendidas entre los 5 y los 15 años, pertenecientes a la Asociación Internacional Ring 14. Se ha sometido a todos los participantes a una sesión de observación de interacción lúdica con el experimentador, organizada con el fin de recuperar muestras de lenguaje espontáneo. Los análisis del desarrollo fonológico, léxico y sintáctico efectuados sobre estas muestras ponen de manifiesto una amplia variabilidad entre los participantes. Los resultados se analizan en relación a las diferencias entre los participantes en cuanto a aspectos genéticos y neurológicos.

Palabras clave. Síndrome del cromosoma 14 en anillo – aberraciones cromosómicas – desarrollo del lenguaje – variabilidad individual.

Bibliografía

- ABBEDUTO L., HAGERMAN R.J. (1997), Lenguaje and communication of fragile X síndrome, *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 3: 313-322.
- BOWSER RILEY S., BUCKTON K.E. RATCLIFFE S.G., SYME J. (1981), Inheritance of a ring 14 chromosome, *J. Med. Genet.*, 18: 209-213.
- GILGENKRANTZ S., MORALI A., VIDAILHET M., SAURA R., SERVILLE F., FONTAN D., MORAINÉ C. (19684), The r(14) síndrome, 3 new observations. *Ann. Genet.*, 27: 73-78.
- JARROLD C., BADDELEY A.D., HEWES, A.K. (200), Verbal short-term memory deficit in Down's syndrome: A consequence of problems in rehearsal, *Journal of Child Psychology and Psychiatric*s, 40: 233-244.
- KLEIN B.P., MERVIS C.B. (1999), Contrasting patterns of cognitive abilities of 9 and 10-years old with Williams syndrome or Down syndrome, *Developmental Neuropsychology*, 16 (2): 177-196.
- LORD C., RUTTER M., DILAVORE P.C., RISI S. (1999), *Autism Diagnostic Observation Schedule – WPS (ADOS-WPS)*, Los Angeles, CA, Western Psychological Services.
- MATALON R., SUPPLE P., WYANDT H., ROSENTHAL I.M. (1990), Transmission of ring 14 chromosome from mother to two sons, *Am. J. Med. Genet.*, 36: 381-385.
- MORIMOTO M., USUKU T., TANAKA M., OTABE O., NISHIMURA A., OCHI M. TAKEUCHI Y., YOSHIOKA H., SUGIMOTO T. (2003), Ring chromosome 14 complicated with complex partial seizures and hypoplastic corpus callosum, *Pediatr. Neurol.* 20: 70-72.
- RAVEN J.C. (1947), *Progressive Matrices*, London, H.K. Lewis.
- SEUNG H.K., CHAPMAN R. (2000), Digit span in individuals with Down syndrome and in typically developing children: Temporal aspects, *Journal Of Speech, Language and Hearing Research*, 43: 609-20.
- SHIRASAKA Y., ITO M., OKUNO T., FUJII T., NOZAKI K., MIKAWA H. (1992), Ring 14 chromosome with complex partial seizures: A case report, *Brain Dev.*, 14: 257-260.
- VAN KARNEBEEK C.D.M., QUIK S., SLUIJETER S., HULSBEEK M.M.F., HOOVERS J.M.N., HENNEKAM R.C.M. (2002), Further delineation of the chromosome 14q terminal deletion syndrome, *Am. J. Med. Genet.*, 110: 65-72.
- ZELANTE L., TORRICELLI F., CALVANO S., MINGARELLI R., DALLA PICCOLA, B. (1991), Ring chromosome 14 syndrome, report of two cases, including extended evaluation of previously reported patients and review, *Ann. Genet.*, 34: 93-97.
- ZOLLINO M., SEMINARA L., ORTESCHI D., GOBBI G., GIOVANNINI S., DELLA GIUSTINA E., FRATTINI D., SCARANO A. NERI G. (2009), The Ring14 Syndrome: Clinical and Molecular Definition, *American Journal of Medical Genetics*, 6: 1116-1124.