

BASES GENÉTICAS DEL TRASTORNO ESPECÍFICO DEL LENGUAJE¹

Luis Martínez²
Escuela de Fonoaudiología
Facultad de Medicina
Universidad de Chile

Hernan M Palomino
Facultad de Odontología
Universidad de Chile

Zulema de Barbieri
Escuela de Fonoaudiología
Facultad de Medicina
Universidad de Chile

Pía Villanueva
Escuela de Fonoaudiología
Facultad de Medicina
Universidad de Chile

y
Facultad de Odontología
Universidad de Chile

¹ Este artículo aparece en: Revista Chilena de Fonoaudiología, 4(1), 2003, pp 37-49.

² Dirección actual: Prof Dr Luis Martínez, Programa de Magíster en Trastornos del Lenguaje, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca, Chile. Email: lmartinez@utalca.cl
<http://mtl.fonoaud.utalca.cl>

RESUMEN

El propósito del presente trabajo es ofrecer una revisión de la evidencia existente sobre las bases genéticas del trastorno específico del lenguaje (TEL). Estudios de afiliación, de comparación en mellizos monocigóticos y dicigóticos con TEL, y de genealogía indican que esta condición presenta una alta heredabilidad o transmisión genética. Además, estudios de ligamiento y análisis molecular aportan evidencia sobre la localización de algunos genes involucrados en la condición. Regiones de los cromosomas 7, 13, 16 y 19 parecen ser los mejores candidatos. Estos últimos hallazgos han sido posibles gracias a avances en el diagnóstico del TEL. El mejor criterio parece ser la búsqueda de marcadores fenotípicos o indicadores clínicos precisos del TEL. De acuerdo con lo anterior, se discuten las proyecciones de los hallazgos señalados.

Palabras claves: Trastorno específico del lenguaje, genética.

ABSTRACT

This article reviews the current evidence on the genetic basis of specific language impairment (SLI). Familial aggregation studies, concordance studies in monozygotic and dizygotic twins, and pedigree analysis demonstrate this trait is highly inherited. Moreover, linkage and molecular analysis provide evidence regarding where some genes related to the condition are located. Locus on chromosomes 7, 13, 16, and 19 seem to be the more suitable candidates. Advances in diagnostic criteria of SLI have made possible the above findings. The best criteria seems to be looking for key phenotypic markers of SLI. According to the above, clinical implications are discussed.

Key terms: Specific Language Impairment, genetics.

INTRODUCCIÓN.

La naturaleza del TEL.

El trastorno específico del lenguaje (TEL) se presenta en el 4%-7% de los niños de habla inglesa (Bishop, 1997). Sin embargo, se carece aún de información definitiva sobre su naturaleza así como tampoco hay consenso respecto a los criterios usados para su caracterización y definición.

Uno de los criterios básicos usados para la determinación de la presencia de TEL es el criterio de exclusión (Tallal y Benasich, 2002). De acuerdo con este criterio, los niños con TEL presentan dificultades notorias en diversos aspectos del lenguaje, especialmente la morfología y la sintaxis, sin anormalidades o lesiones neurológicas evidentes, audición normal, cociente intelectual de 85 o superior, sin deficiencias sensoriales, otros (para una revisión, véase Leonard, 1998).

De uno de los criterios de exclusión anteriores, el desempeño intelectual, surge otro criterio general. Es el criterio de la discrepancia. De acuerdo con éste, y a partir de la idea implícita de que el TEL es una alteración en la que está afectado sólo el módulo lingüístico, se postula que la cognición no verbal se encuentra dentro de rangos normales. Precisamente, se requiere que haya una discrepancia entre las habilidades lingüísticas y las habilidades cognitivas no verbales. Respecto a las habilidades lingüísticas, el punto de corte varía entre los diversos especialistas. Para algunos, el TEL se manifiesta cuando el desempeño se encuentra bajo 2 desviaciones estándares (DE) bajo la norma correspondiente al rango de edad, otros consideran que 1.5 DE es adecuada y aún otros determinan la presencia de TEL 1 DE bajo la norma. Respecto a la cognición no verbal, se requiere que un niño con TEL presente un cociente de 85 o superior o un nivel de madurez mental equivalente, aunque algunos autores aceptan un CI de 80. Finalmente, algunos pocos autores proponen simplemente que la discrepancia entre las pruebas de lenguaje y las de cognición no verbal sea de 10 puntos o más en los puntajes brutos correspondientes (para una revisión de estos aspectos, véase Bishop, 1997, y Leonard, 1998).

Otra característica del TEL es su heterogeneidad. La mayoría de los especialistas considera que el TEL no puede ser considerado como una sola entidad. En consecuencia, existen diversas propuestas para la clasificación de distintos tipos de TEL. Los criterios de clasificación suelen ser muy variados. Existen clasificaciones de base clínica. La más divulgada actualmente es la de Rapin y Allen (Allen, 1989). Encontramos también

clasificaciones basadas en criterios psicométricos y lingüísticos. Un intento reciente en esta última línea es el de Conti-Ramsden, Crutchley y Botting (1997), aunque también combina criterios clínicos, pues en última instancia los subtipos de TEL identificados por estas autoras corresponden, salvo un caso, a los de Rapin y Allen.

Las dificultades surgidas para el diagnóstico mediante el uso de los criterios de exclusión y discrepancia han llevado a postular la necesidad de identificar marcadores o indicadores clínicos más precisos que permitan diferenciar claramente entre niños con TEL y niños sin TEL. La identificación de tales marcadores fenotípicos constituiría una alternativa al uso de pruebas psicométricas. Un marcador clínico es un aspecto o rasgo que se manifiesta en todos los sujetos afectados con TEL. Se han propuesto marcadores lingüísticos (Rice y Wexler, 1996; Conti-Ramsden, Botting y Faragher, 2001) y marcadores psicolingüísticos (Bishop, North y Donlan, 1996; Conti-Ramsden, Botting y Faragher, 2001). Así, Rice y Wexler (1996) proponen que el uso optativo del infinitivo en niños con TEL, en una misma edad en que los niños con desarrollo normal del lenguaje lo usan permanentemente, constituiría un marcador clínico gramatical del TEL. Por otra parte, Conti-Ramsden, Botting y Faragher (2001) señalan que marcadores psicolingüísticos como la repetición de oraciones y la repetición de logotomas son mejores candidatos como marcadores. Ambas tareas son psicolingüísticas puesto que requieren de la memoria de trabajo de corto plazo. En otras palabras, deficiencias en estas tareas implican limitaciones en el procesamiento de la información.

La sensibilidad y la especificidad son dos conceptos importantes respecto a la identificación de los marcadores o indicadores clínicos del TEL. La sensibilidad refiere a la probabilidad de que un sujeto con trastorno del lenguaje sea correctamente identificado mediante el uso de una prueba determinada. Conti-Ramsden, Botting y Faragher (2001) encontraron que las dos pruebas psicolingüísticas usadas - repetición de oraciones y repetición de logotomas – presentaban una alta sensibilidad (90%). La especificidad refiere a la probabilidad de que una prueba identifique correctamente a los sujetos que no presentan trastorno del lenguaje. Los autores señalados encontraron que ambas pruebas psicolingüísticas son sensibles (85% de sensibilidad). En otras palabras, ambas pruebas son excelentes candidatos como marcadores clínicos dado que permiten identificar a los niños con TEL y a los niños sin TEL. En una línea similar, incluso aún más clínica, Dolloghan y Campbell (1998) proponen el uso exclusivo de pruebas de repetición de logotomas para el diagnóstico del TEL como una forma de minimizar al máximo influencias culturales, las cuales son evidentes en el léxico.

Interrogantes sobre el lenguaje y la genética en el TEL.

Tal como se ha señalado, el TEL se caracteriza por su complejidad y heterogeneidad tanto en su manifestación como en su causalidad lo que dificulta su diagnóstico y la determinación de su naturaleza. La búsqueda de factores genéticos implicados en el TEL es difícil debido a la falta de consenso en su definición y por los datos contradictorios en los diagnósticos que no aseguran que los sujetos estudiados presenten efectivamente TEL. Este es el caso de los integrantes de la familia KE. Esta es una familia estudiada profusamente en Inglaterra dado que presenta una alta incidencia de trastornos del lenguaje. Sin embargo, los problemas que presentan parecen ser especialmente articulatorios (Vargha-Khadem et al, 1998).

No obstante las dificultades conceptuales sobre el TEL, la genética puede contribuir enormemente a la elucidación de los problemas del diagnóstico debido especialmente a los avances generados en el campo de la genética conductual y de la genética molecular.

Una revisión general de los estudios realizados en las últimas décadas demuestra que desde los primeros trabajos sobre el tema hasta los últimos se han producido notorios avances. Los primeros estudios consistían especialmente en estudios de afiliación familiar en base a cuestionarios y, en algunos de ellos, con requerimientos metodológicos y conceptuales sobre el TEL muy poco exigentes (para una revisión, véase, Leonard, 1998, y Stromswold, 2000 y 2001). Por el contrario, estudios recientes intentan profundizar en la base genética del TEL mediante el uso de técnicas más sofisticadas de análisis molecular y conceptualizaciones más precisas sobre el TEL (e.g. The SLI Consortium, 2002).

Cada vez es mayor el reconocimiento del papel de los factores genéticos y medioambientales en la conducta. El objetivo de la genética conductual es dar cuenta de la interacción entre ambos factores. Esta interacción es la que da cuenta cómo los genotipos (información genética presente en el ADN de cada individuo) se convierte o se manifiesta en fenotipos (conductas y características físicas observables) (Plomin y Dale, 2000). En el caso de los trastornos conductuales, el genotipo presenta algún tipo de defecto o mutación. En otras palabras, la conducta observable, por ejemplo, un trastorno del lenguaje, es la manifestación de un defecto genético. En consecuencia, surgen muchas interrogantes respecto al TEL: ¿El TEL es genético?. Si es así, ¿En que lugar del genoma se encuentran los genes responsables de tal condición?. ¿Cómo sería el defecto genético subyacente al TEL?.

El propósito del presente trabajo es realizar una revisión del estado actual en la agenda de los estudios sobre la genética en TEL. Para ello, se revisa y discute bibliografía pertinente. Sin embargo, por razones de espacio, se han seleccionado aquellos trabajos que constituyen hitos importantes. Por razones de claridad, los estudios se revisan en el contexto de los distintos métodos de análisis genético.

MÉTODOS DE ANÁLISIS GENÉTICO Y SU PROYECCIÓN AL ESTUDIO DE LA GENÉTICA EN EL TEL.

Existen diversos métodos en genética para determinar si una condición o trastorno es genético. Estos métodos van desde estudios de afiliación en base a cuestionarios hasta el uso de sofisticadas técnicas de análisis molecular. El primer paso es determinar si una condición es genética, es decir, si está presente o se transmite dentro de una familia o grupo de familias. Luego, se determina el modo de transmisión, es decir, si es una característica autosómica o ligada a los cromosomas sexuales, si es dominante o recesiva. Finalmente, se determinan los genes responsables del trastorno y los defectos genéticos correspondientes (Brzustowicz, 1996). En el cuadro 1 se describen los distintos métodos genéticos y las respuestas que aportan. La descripción se realiza en referencia al TEL.

Tabla 1. Métodos de análisis genético para el estudio del TEL.

Pregunta	Método
¿El TEL es familiar?	Estudios de afiliación
¿El TEL se transmite genéticamente?	Estudios de mellizos y de adopción
¿Cómo se transmite genéticamente el TEL?	Análisis segregacional y genealógico
¿Dónde se localizan los genes alterados?	Análisis de ligamiento genético
¿Cuál es el defecto genético en el TEL?	Análisis molecular

Basado en Brzustowicz (1996) y Ginger (1996).

Método de afiliación o agregación familiar: Se determina la tasa de presencia de un trastorno en un grupo de familias de sujetos que presentan el trastorno (probandos) y se

la compara con la tasa de la población general representada por un grupo control. En el caso del TEL, si se encuentra que una alta cantidad de parientes (padre, madre, hermanos) del probando presentan la misma condición habría evidencia de que el TEL es familiar. Se considera que éste es un primer paso para demostrar que una condición, en este caso el TEL o algún fenotipo asociado al TEL, es genético.

Estudios de comparación de mellizos monocigóticos y dicigóticos. Los mellizos monocigóticos (Mc) son genéticamente idénticos por provenir de un solo ovocito fecundado y por lo tanto sus diferencias se deberían exclusivamente a efectos mediambientales. Los mellizos dicigóticos deben tener diferencias mediambientales similares a las de los monocigóticos, pero sus diferencias genéticas son similares a las encontradas entre dos hermanos ya que comparten sólo el 50% de sus genes. El método analiza el grado de concordancia entre estas parejas de mellizos, siendo concordantes si el par de mellizos comparte el rasgo, por ejemplo TEL, y discordantes si no lo comparten.

Las comparaciones de las tasas de concordancia y de correlaciones entre estos dos tipos de mellizos ayudan a determinar en qué grado un rasgo es influido por los genes. Por otra parte, estas comparaciones permiten estimar la heredabilidad, que es el porcentaje de la variación poblacional debido a los genes.

A modo de ejemplo, Ando, Ono y Wright (2001) examinaron el grado de transmisión genética de la memoria de trabajo visual y la memoria de trabajo verbal en Mc/Dc normales. En la medición de la primera usaron tareas de rotación de imágenes y en la medición de la segunda usaron una tarea dual (decidir si una oración es correcta/incorrecta y luego recordar palabras presentadas a continuación de la oración). En cada caso, se presentaban series de estímulos que aumentaban progresivamente en cantidad. Los sujetos debían responder al término de cada serie. Al examinar el grado de similitud o transmisión genética en las respuestas de las parejas de mellizos los autores encontraron que el grado de similitud o transmisión genética en estos sujetos era relativamente alto (11-43%) tanto en la modalidad visuoespacial como en la verbal. En otras palabras, habría un factor genético común a ambas tareas. Por otro lado, un 7-30% de varianza en los sujetos correspondía a factores para cada una de las dos modalidades por separado. De acuerdo con tales resultados, el análisis genético indica que la memoria de trabajo es muticomponencial, es decir, diferentes factores genéticos subyacen a diferentes aspectos del procesamiento de la información (Ando, Ono y Wright, 2001).

Este método ofrece enormes expectativas para el estudio de los trastornos del lenguaje. En el caso del TEL, se selecciona un par (o grupos de pares) de sujetos Mc y un par (o grupos de pares) Dc. En cada par de Mc y de Dc se selecciona un sujeto como probando (sujeto con diagnóstico de TEL) y otro que funciona como elemento de comparación. Si el TEL es genético cada sujeto Mc con TEL y su par deben manifestar más similitud respecto a un fenotipo. Por el contrario, la tasa de similitud entre sujetos Dc y sus pares debe ser menor. Por ejemplo, Bishop et al (1996) encontraron que los Mc con TEL y sus pares presentaban una alta concordancia o desempeño similar en una prueba de repetición de logotomas. En cambio, los sujetos Dc se asemejaban menos.

Análisis segregacional y genealógico. Son métodos que tratan de determinar en base al registro de la patología en la familia nuclear (padres e hijos) o en la familia extendida (multigeneracional) el patrón de transmisión hereditaria más factible. En ambos casos, se parte del supuesto de que todas las familias comparten el mismo patrón de transmisión. Un caso famoso es la familia KE, en la cual una alta cantidad de integrantes presenta dificultades de habla, y tal vez de lenguaje (Varga-Khadem et al, 1998). Una información importante que se obtiene con este método es el tipo de transmisión hereditaria. Ésta puede ser autosómica (a través de genes no ligados al sexo) o ligada al sexo (ligada al cromosoma X).

Análisis de ligamiento genético. El objetivo es identificar una región cromosómica o conjunto de regiones cromosómicas relacionadas con una condición (enfermedad u otra característica) transmitida genéticamente, con el objetivo final de aislar los genes responsables. Se compara dentro de varias familias la presencia o ausencia de una(s) característica(s) con el patrón de transmisión hereditaria de diferentes regiones cromosómicas. Si se observa que una determinada característica cosegrega con una determinada región cromosómica, entonces es probable que el gen responsable de tal rasgo o condición se encuentre en tal región. Este método incluye sofisticados métodos de análisis molecular, así como sofisticados métodos de análisis estadístico y de simulación con métodos de probabilidades.

En el caso del TEL, se selecciona una característica o fenotipo, por ejemplo, la repetición de oraciones de distinta longitud. Luego, mediante métodos de análisis molecular, se determina si cosegrega o no con una determinada región cromosómica (loci marcador). Si hay cosegregación, entonces es posible postular un gen responsable del

fenotipo asociado al TEL. Recientemente se ha propuesto que una región del cromosoma 16, particularmente en el locus entre las regiones D16S515 y D16S520, estaría implicada en la dificultad de los niños con TEL para repetir logotomas (The SLI Consortium, 2002).

ESTUDIOS SOBRE GENÉTICA EN EL TEL.

Estudios sobre genética en el TEL en base al método de afiliación.

Existen diversos trabajos sobre afiliación genética en familias de niños con TEL y en familias control sin niños con TEL. En los primeros trabajos se obtenía información sobre la incidencia de trastornos del lenguaje en parientes de niños con TEL. Sin embargo, es necesario señalar que en muchos de estos trabajos no es claro el diagnóstico de TEL ni los criterios de clasificación usados.

De acuerdo con revisiones sobre el tema y con estudios de metanálisis, existe evidencia de que la prevalencia de TEL en parientes de niños con TEL es alta. La prevalencia varía en diversos estudios y revisiones: entre 24 y 78% (media:46%) de familiares de probandos, frente a 3-46% (media (18%) en familiares de niños control (Stromswold, 2001). Sin embargo, hay trabajos en los que se ha encontrado una incidencia menor. A modo de ejemplo, Rice, Haney y Wexler (1998) estudiaron familias de 31 niños con TEL y familias de 67 niños control. Encontraron que la tasa de prevalencia de TEL en familiares de los probandos (niños con TEL) era un 15%, mientras que en los parientes de sujetos control era un 6%.

No obstante los datos aportados por los estudios de prevalencia, no es posible afirmar que siempre algún familiar de niños con TEL presentará dificultades en el lenguaje. En realidad, hay familias en las cuales la tasa de afectados en los parientes de los probandos es nula, mientras que en otras es posible encontrar dos o más parientes afectados (Tomblin, 1996).

Estudios de afiliación más recientes han empezado a combinar el uso de cuestionarios con la evaluación directa de los probandos y de sus familiares. Lo anterior implica un desafío metodológico puesto que se requiere diseñar pruebas de lenguaje y cognitivas que se puedan aplicar tanto a los niños (probandos y control) así como a los familiares adultos. Tomblin, Freese y Record (1992) han adaptado pruebas con este fin. Concretamente, han elaborado un protocolo que incluye una serie de pruebas - algunas para niños, otras para adolescentes y otras para adultos- con el fin de aplicarlas a sujetos

de distintas edades. Del total obtenido luego de la aplicación de todas las pruebas se obtiene un índice compuesto que permite arribar a un diagnóstico para todos los integrantes de una familia (Tomblin, 1996). La evaluación demuestra que el 21% de los familiares de sujetos con TEL presenta un desempeño similar al de los probandos, aunque con una proporción mayor en varones (40% padres, 24% hermanos) que en mujeres (15% madres, 6% hermanas) (Tomblin y Buckwalter, 1994).

Tallal et al (2001) fueron un paso más allá. Aplicaron una serie de cuestionarios y de pruebas de desarrollo del lenguaje y cognitivas a un grupo de probandos (niños con TEL), un grupo de niños control y los correspondientes familiares en primer grado (padre, madre y hermanos). Revisemos sus hallazgos. Primero, los probandos presentaron un desempeño significativamente inferior al de los niños control tanto en las pruebas de lenguaje como cognitivas. Segundo, los hermanos de los niños con TEL exhibieron un desempeño significativamente inferior al de los hermanos de los niños control tanto en lenguaje como en cognición. Tercero, el desempeño lingüístico y cognitivo de los padres de los probandos fue también significativamente inferior al de los padres de los niños control. Para descartar que en cada uno de los tres casos anteriores las diferencias en el lenguaje pudieran atribuirse a las diferencias cognitivas se realizó un análisis de covarianza. El análisis no arrojó un índice significativo en ningún caso, es decir, las variaciones en el lenguaje no se relacionaban con las variaciones en la cognición.

Por otro lado, Tallal et al (2001) realizaron un análisis de afiliación con los datos obtenidos en la evaluación. Encontraron que un 31% de los parientes de los probandos presentaba TEL a diferencia del 7.1% de los parientes de los niños control. La diferencia fue significativa, $p < 0.01$. Finalmente, encontraron que las tasas de prevalencia proporcionadas por los cuestionarios y la evaluación directa era muy similar, sin diferencias significativas.

Estudios sobre genética en el TEL en base a la comparación entre Mc y Dc.

Como se señaló más arriba, los mellizos Mc surgen a partir de la división de un mismo huevo fecundado. Comparten, por lo tanto, el mismo material genético. Los mellizos Dc, en cambio, comparten la mitad de los genes. El estudio de ambos tipos de niños es importante para determinar si los genes son responsables de una condición determinada, como el TEL. El método consiste en seleccionar parejas de mellizos Mc y Dc. En cada pareja, se establece que uno de los niños está afectado, en el caso que nos

interesa, que presenta TEL, mientras que el otro niño no presenta tal condición. Si la concordancia entre los Mc es más alta que entre los Dc, es decir, que la tasa de trastorno del lenguaje es más alta en los hermanos de los Mc que en los hermanos de los Dc, entonces habría evidencia de que los genes están involucrados en el TEL. Los estudios realizados al respecto indican una mayor tasa de concordancia entre Mc que entre Dc.

Estudios de revisión de trabajos sobre el tema señalan que la tasa de concordancia va desde el 51% al 84% en Mc y desde el 20% al 32% en Dc. Estudios de metanálisis³ encuentran una tasa de concordancia total de 72.9% en todas las parejas de Mc y de 35.3% en todas las parejas de Dc. Igualmente, se ha obtenido una tasa de concordancia total centrada sólo en probandos de 84.3% en Mc y de 52% sólo en Dc control (véase Stromswold, 2000 y 2001 para más detalles sobre estos procedimientos). Sin embargo, en muchos de estos trabajos no es claro el criterio diagnóstico del TEL. Estudios con mayor solidez metodológica se han realizado a partir de 1995.

Bishop, North y Donlan (1995) encontraron una tasa de concordancia de 70% en Mc y de 46% en Dc. A la vez, el efecto fue mayor en las mujeres que en los hombres. Estos autores separaron las parejas de Mc y Dc en subgrupos de acuerdo con el tipo de trastorno que presentaban. Formaron cuatro grupos: trastornos de articulación con/sin problemas receptivos, trastornos de articulación y expresivos con/sin problemas receptivos, trastornos expresivos con/sin problemas receptivos y trastornos receptivos. La tasa de concordancia para Mc y para Dc fue de 100%-50% respectivamente sólo en los grupos 2 y 3. En el grupo 4 la tasa fue de 71%-75%. Lo anterior significa que la influencia genética se manifestaría especialmente en las dificultades expresivas.

Tomblin y Buckwalter (1998) encontraron una concordancia mayor: 96% en Mc y 69% en Dc. En otras palabras, una alta cantidad de hermanos mellizos monocigóticos coincidía en un desempeño lingüístico bajo.

Estudios sobre genética en el TEL en base al método genealógico.

Este método requiere disponer de una familia extensa compuesta de varias generaciones y con una condición o rasgo particular. Esto no es muy común. Un caso

³ El metanálisis consiste en seleccionar una gran cantidad de artículos sobre un mismo tema con el propósito de determinar el "tamaño del efecto", es decir, si una variable estudiada en tales trabajos presenta diferencias en todos ellos. Mientras mayor sea el tamaño del efecto, mayor la diferencia observada en el parámetro de interés en los diversos estudios sobre el mismo tema. Por ejemplo,

excepcional es el de la familia KE. Es una familia de tres generaciones compuesta de 37 personas. 15 de ellas están afectadas con un déficit expresivo en el lenguaje acompañado por dificultades articulatorias, 16 personas no están afectadas. Otras 6 personas, casadas con miembros de la familia, tampoco están afectadas. El rasgo más notorio de las personas afectadas es un impedimento en la articulación secuencial (dispraxia verbal). También presentan dificultades en el lenguaje expresivo (Vargha-Khadem et al, 1998). Lo anterior coincide con hallazgos en Mc que señalan que la tasa de concordancia entre Mc con TEL y sus hermanos es más alta en los tipos expresivo sin dificultades articulatorias y expresivo con dificultades articulatorias (Bishop et al 1995; véase más arriba). Por otro lado, la mitad de los miembros afectados (7 de 13 evaluados), a diferencia de todos los no afectados, presenta una cognición no verbal bajo el rango esperado.

Vargha-Khadem et al (1998) evaluaron algunos aspectos del lenguaje expresivo y del habla en miembros afectados y no afectados, según estudios previos, de esta familia. Concretamente, aplicaron pruebas de repetición de palabras y logotomas entre dos y cinco sílabas. El desempeño en ambas tareas fue inferior al de los sujetos no afectados. También aplicaron una prueba de movimientos orofaciales secuenciales (por ejemplo, "Primero abra su boca, junte los labios suavemente y luego diga el sonido "ah"). Igualmente, el desempeño fue más bajo en los sujetos afectados en comparación con un grupo control de personas ajenas a la familia. Además, obtuvieron imágenes de tomografías de positrones y de resonancia magnética funcional en dos sujetos afectados y en cuatro sujetos control durante la audición y repetición en voz alta de palabras en orden estándar e inverso. Encontraron anormalidades funcionales en áreas corticales y subcorticales del lóbulo frontal relacionadas con funciones motoras, particularmente un menor volumen en el núcleo caudado. De acuerdo con lo anterior, y con la ubicación del gen SPCH1 en la banda 7q31 (véase más adelante), postulan que una mutación genética en tal zona sería responsable de las anormalidades cerebrales en aquellas áreas corticales críticas para la articulación, lo cual lleva a una alteración en el lenguaje expresivo.

El método de segregación permite estudiar el tipo de transmisión hereditaria. En el caso de la familia KE, los modelos de transmisión parecerían ser autosómico recesivo o multifactorial. Esto indicaría que el TEL es genéticamente heterogéneo, es decir, no se

si el tamaño del efecto en diversos trabajos sobre concordancia entre gemelos es alta significa que el poder estadístico de dichos hallazgos es alto (cfr. Silverman, 1998).

relaciona con un sólo gen, sino con varios (Plomin y Dale, 2000; Stromswold, 2001), lo cual parece ser corroborado con estudios de ligamiento genético (véase a continuación).

Estudios sobre genética en el TEL en base al método de ligamiento y análisis molecular.

Fisher et al (1998) realizaron un estudio de ligamiento genético en la familia KE. Es el primer estudio sobre la genética del lenguaje que combina los métodos de ligamiento y de análisis molecular. Encontraron una región -locus SPCH1- en el cromosoma 7q que cosegrega con la condición de los miembros afectados de la familia. Sin embargo, el fenotipo, es decir, las características lingüísticas de las personas estudiadas no está claro.

Tomblin et al (1999) realizaron un estudio de ligamiento genético en 434 niños de segundo básico con el propósito de corroborar el hallazgo de Fisher et al, pero usando un fenotipo más preciso. Usaron pruebas de lenguaje oral, memoria fonológica y lectura. Corroboraron un ligamiento del gen SPCH1 con el lenguaje, pero no con el habla. Postularon que un marcador de esta zona, el CFTR, estaría asociado con habilidades pobres de lenguaje en la población general. Esto último merece un análisis confirmatorio.

Lai et al (2001) realizaron un nuevo estudio molecular en la familia KE. Identificaron el primer gen que estaría involucrado en el desarrollo del lenguaje y del habla, el FOXP2 en el cromosoma 7q. Las dificultades lingüísticas en la familia KE cosegregan con una mutación en un punto del dominio del gen FOXP2. Es conveniente señalar que los genes de la familia FOX se relacionan con el desarrollo embrionario. Esto significaría que en etapas tempranas del desarrollo se producirían alteraciones en aquellas estructuras involucradas en el habla.

Un trabajo reciente aporta datos más sólidos sobre la genética molecular en el TEL (The SLI Consortium, 2002⁴). Este trabajo combina sólidos criterios de diagnóstico del TEL y sofisticados procedimientos de análisis genético, tales como el ligamiento multifactorial (QTL= genomewide quantitative traits locus) y de simulación en base a probabilidades, tales como el método Haseman-Elston (HE) multipoint o single point y el método VC. Encontraron que dos cromosomas, el 16 y el 19 estaban ligados a dos fenotipos asociados al TEL. Concretamente el locus o región cromosómica 16q24 estaría ligado al marcador fenotípico “repetición de logotomas” y el locus 19q13 estaría asociado

⁴ Equipo multidisciplinario compuesto por genetistas, psicólogos, especialistas en trastornos de la comunicación y otros profesionales de distintas universidades británicas.

al lenguaje expresivo, según prueba CELF-R (Semel, Wiig y Secord, 1992). Ésta es una prueba que mide lenguaje, de amplio uso en el medio anglosajón. Ambos locus con un LOD mayor a 2.2. Se considera que el LOD es el método multifactorial más poderoso para la localización de genes. UN LOD mayor a 2.2. sugiere ligamiento genético (véase Smith, Pennington y DeFries, 1996, para una descripción de los métodos señalados).

En el caso del 16q24 (ligado a la repetición deficiente de logotomas), los marcadores más próximos al gen candidato son el D16S516, el D16S3040 y el D16S3091. En el caso del 19q13 (ligado a la dificultad expresiva) los marcadores próximos van desde el D19S220 al D19S418 (The SLI Consortium, 2002).

En un trabajo publicado casi simultáneamente al del SLI Consortium, Bartlett et al (2002) realizan un estudio similar al anterior. Los fenotipos en este caso fueron también el impedimento en el lenguaje oral (un cociente menor a 85) y la discrepancia en la lectura de logotomas (una discrepancia de 15 puntos entre el CI no verbal y la lectura de logotomas). Obtuvieron un LOD de 3.92 en la zona q21 del cromosoma 13 para el fenotipo lectura de logotomas, con una P empírica < .01. Particularmente, el marcador o región específica del cromosoma 13 que aparece como mejor candidato para la ubicación del gen implicado en la lectura de no palabras parece ser el D13S1317.

Se confirma así que las tareas que implican el procesamiento de logotomas son críticas en los niños con TEL. Sin embargo, la posibilidad de que diferentes regiones en distintos cromosomas estén involucradas en el TEL admite dos alternativas. Primero, la necesidad de nuevos trabajos que corroboren las distintas sugerencias propuestas ante potenciales dificultades metodológicas en los estudios realizados. Segundo, la presencia de diversos marcadores, es decir, de varias regiones cromosómicas en distintos cromosomas, sería una prueba a favor de la heterogeneidad del TEL.

CONCLUSIÓN.

Al final de la introducción se formularon diversas interrogantes: ¿El TEL posee una base genética?, ¿cómo se transmite?, ¿hay un gen o varios implicados en la condición?, ¿dónde se localizan estos?, ¿qué forma adopta la mutación genética subyacente?.

En términos generales, los diversos estudios sobre genética en TEL, independientemente de la técnica que se utilice, demuestran que esta condición presenta una alta susceptibilidad genética.

Estudios de afiliación familiar permiten responder la primera pregunta. Estos indican la presencia de factores genéticos subyacentes en el contexto de la familia. Esto se manifiesta especialmente en los siguientes dos aspectos: los niños con TEL poseen una mayor cantidad de parientes en primer grado con habilidades lingüísticas deficientes en comparación a niños control y los integrantes de familias de niños con TEL exhiben habilidades lingüísticas más pobres en comparación a familias control. Esto ocurre tanto cuando se usan cuestionarios como durante la evaluación directa con pruebas específicas.

Estudios comparativos entre Mc y Dc, en los cuales uno o ambos integrantes de cada par, según diagnóstico previo, estaban afectados con TEL, demuestran que la heredabilidad o grado de transmisión genética entre sujetos afectados con la condición es alta. Se sabe que los Mc comparten el 100% del material genético. Por lo tanto, dada la alta concordancia fenotípica en Mc con TEL, se puede postular la presencia de influencias genéticas subyacentes a las habilidades lingüísticas pobres de los sujetos con TEL.

El análisis generacional, como los realizados en la familia KE, permiten determinar el modo de transmisión de un genotipo. Al parecer, el modo en esta familia sería autosómico multifactorial, es decir, no estaría ligado al sexo e implicaría un sistema de genes.

El análisis de ligamiento y el análisis molecular permiten responder las últimas preguntas. Primero, existe ya alguna evidencia de genes específicos involucrados en el TEL. El SPCH1, presente en el cromosoma 7, sería uno de estos. El gen FOXP2 en el mismo cromosoma sería otro candidato. Sin embargo, estudios recientes no encuentran ligamiento en la zona SPCH1, por lo cual ésta no desempeñaría un papel importante en el TEL (The SLI Consortium, 2002). Al parecer otros tres genes serían mejores candidatos. Uno es una región (loci marcador) en el cromosoma 16. El segundo es una región en el cromosoma 19 (The SLI Consortium). El tercero es una región en el cromosoma 13 (Bartlett et al, 2002).

La gran mayoría de los estudiosos considera que el TEL es una condición heterogénea. Esta impresión es corroborada por la evidencia genética que indica que el TEL es multifactorial. Precisamente, los análisis de ligamiento y de análisis molecular revisados demostrarían la presencia de más de un gen subyacente en la condición.

Los estudios genéticos sobre el TEL demuestran la imperiosa necesidad del diagnóstico preciso. En este punto, el diagnóstico del TEL mediante el uso de pruebas psicométricas generales no parece ser la mejor opción. Más bien, la búsqueda de

marcadores o indicadores clínicos característicos del TEL es una alternativa más plausible. Precisamente, estudios recientes sobre la base genética de marcadores fenotípicos del TEL ha llevado al hallazgo de genes involucrados en el trastorno (The SLI Consortium, 2002). Es indudable que uno de los grandes aportes de los estudios sobre la genética del TEL reside en este punto. Desde hace algún tiempo existe evidencia de que el desempeño en tareas psicolingüísticas constituye un indicador de la presencia de TEL (Gathercole y Baddeley, 1990; Conti-Ramsden, Botting y Faragher, 2001; para algunas experiencias en español véase Martínez et al, 2001, y Martínez et al, 2002). Un diagnóstico basado en marcadores clínicos contribuiría a precisar el problema de criterios tan discutidos como el de la exclusión y el de la discrepancia así como también el problema de la heterogenidad en el TEL (véase la introducción).

Por otro lado, la mayor sensibilidad y especificidad (véase la introducción) de los marcadores clínicos psicolingüísticos frente a la de los marcadores lingüísticos parece ser apoyada por los estudios genéticos. Estudios genéticos basados en marcadores psicolingüísticos (The SLI Consortium, 2002) parecen ser más exitosos que los estudios basados en marcadores lingüísticos (Rice, Haney y Wexler, 1998). Estos últimos autores estudiaron el grado de heredabilidad de un marcador gramatical, el uso del infinitivo optativo en niños con TEL hablantes de inglés, y encontraron que la transmisión genética era sólo de un 15%. Es necesario señalar que una crítica permanente a la propuesta de que los niños con TEL usen el infinitivo en forma optativa en una etapa en que los niños sin TEL ya no lo hacen, es que ésta es una peculiaridad típica de la lengua inglesa, y parcial en otras lenguas (Conti-Ramsden, 1997). Los marcadores clínicos deben estar libres de factores interlingüísticos, es decir, deberían manifestarse independientemente de las peculiaridades de cada lengua (Conti-Ramsden, comunicación personal). Los resultados del estudio de Rice, Haney y Wexler (1998) se podrían interpretar también en el sentido de que la baja heredabilidad indicaría la alta influencia de factores ambientales, es decir, la influencia de las peculiaridades de la lengua inglesa. En consecuencia, se podría postular la siguiente ecuación:

marcadores psicolingüísticos = indicadores universales del TEL

marcadores lingüísticos = indicadores del TEL en lenguas específicas

Estudios como el de Vargha-Khadem y cols (1998) demuestran la utilidad de combinar estudios genéticos con estudios de neuroimagen. Recordemos que, según

estos autores, estudios de tomografía de positrones y de resonancia nuclear magnética indican que una zona subcortical implicada en el habla - el núcleo caudado - presentaba anomalías en sujetos de una familia con un alto grado de heredabilidad para el lenguaje. De esta manera, sería posible relacionar factores neurobiológicos y genéticos. Los autores señalados especulan que las anomalías en el núcleo caudado estarían relacionadas con una alteración en el gen *SPSCH1*. En palabras simples, alteraciones neurobiológicas estarían relacionadas con alteraciones genéticas.

En la línea recién señalada, estudios que combinen análisis genéticos y análisis neurofisiológicos mediante la medición de potenciales corticales son también promisorios. Los potenciales corticales reflejan la actividad eléctrica en el cerebro durante la realización de actividades cognitivas tales como la repetición de palabras (para una revisión, véase Martínez, 2001b). Se han realizado algunas experiencias con mellizos sin trastornos del lenguaje sobre medición de la heredabilidad de potenciales corticales o marcadores electrofisiológicos que se manifiestan típicamente frente a tareas de memoria de trabajo. Estos marcadores son el P300 y la onda lenta (slow wave) (Hansell y cols, 2001). Estos indican la presencia de una alta influencia genética en la memoria de trabajo visual prefrontal (35%-37%) y parietal derecha (51%-52%) al analizar la onda lenta. En otras palabras, el patrón de la onda lenta que se produce frente a las tareas de memoria de trabajo fue similar en una alta cantidad de parejas de Mc y Dc. Es especialmente notorio que la onda lenta generada en la zona parietal era similar en casi más de la mitad de los sujetos, es decir, este marcador electrofisiológico de la memoria de trabajo sería afectado por factores genéticos y medioambientales en la misma proporción. En este punto surge la siguiente interrogante: ¿Cuál es el papel de los factores genéticos y medioambientales sobre los mecanismos funcionales y biológicos involucrados en la memoria de trabajo verbal en niños con TEL, por ejemplo durante la repetición de logotomas?. Consideramos que el estudio del grado de transmisión genética de los distintos patrones electrofisiológicos o potenciales corticales que se generan frente a tareas de memoria de trabajo verbal en niños con TEL puede contribuir a aclarar la naturaleza de esta condición.

Es indudable que la conducta humana es afectada por factores genéticos y medioambientales. Los estudios sobre genética en TEL lo corroboran. Precisamente, de acuerdo con estudios de metanálisis sobre el grado de afiliación genética en familiares con TEL, el grado de heredabilidad o transmisión genética del TEL sería de un 50% aproximadamente (Stromswold, 2001). En otras palabras, una mitad de los factores que

indican la transmisión de la condición serían genéticos y la otra mitad se deberían a factores ambientales⁵.

Referencias.

- Allen, D (1989) Developmental language disorders in preschool children: clinical subtypes and syndromes. *School Psychology Review*. 18 (4), 442-451.
- Ando, J; Ono, Y & Wriqth, M (2001) Genetic structure of spatial and verbal working memory. *Behavior Genetics*. 31 (6), 615-624.
- Barttlet, C; Flax, J; Logue, M; Vieland, V; Bassett, A; Tallal, P & Brzustowicz, L (2002) A major susceptibility locus for specific language impairment is located on 13q21. *American Journal of Human Genetics*. 71, 45-55.
- Bishop, D; North, T & Donlan, C. (1995) Genetic basis of specific language impairment. Evidence from a twin study. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 37, 56-71.
- Bishop, D; North, T & Donlan, C. (1996) Nonword repetition as a behavioural marker for inherited language impairment: evidence from a twin study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 37, 391-403.
- Bishop D (1997) *Uncommon understanding. Development and disorders of language comprehension in children*. Hove: Psychology Press.
- Brzustowics, L (1996) Looking for language genes: lessons from complex disorder studies. En M. Rice (Ed.) *Toward a genetics of language*. Mahwah, LEA. 3-25.
- Conti-Ramsden, G. (1997) Genes, language and specific language impairment. *Essay Review de Toward a Genetics of Language*, M. Rice (Ed.) *First Language*. 17, 321-332.
- Conti-Ramsden, G; Crutchley, A & Botting, N (2001) The extent to which psychometric tests differentiate subgroups of children with specific language impairment. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 40, 765-777.
- Conti-Ramsden, G; Botting, N & Faragher, B. (2001) Psycholinguistic Markers for Specific Language Impairment (SLI). *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 42, 741-748.
- Conti-Ramsden, G. (comunicación personal).
- Dollaghan, C. & Campbell, T. (1998) Nonword repetition and child language impairment. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 41, 1136-1146.
- Gathercole, S. & Baddeley, A. (1990) Phonological memory deficits in language disordered children: Is there a causal connection?. *Journal of Memory and Language*. 29, 336-360.
- Ginger, J. (1996) How can behavioral genetic research can help us to understand language development and disorders. En M. Rice (Ed.) *Toward a genetics of language*. Mahwah, LEA. 77-110.
- Hansell, N; Wriqth, M; Geffen, G, Geffen, L & Smith, G (2001) Genetic influence on ERP slow wave measures of working memory. *Behavior Genetics*. 31 (6), 603-614.
- Lai, C; Fisher, S; Hurst, J; Varga-Khadem, F y Monaco, A (2001) A novel forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. *Nature*, 413, 465-466.
- Leonard, L. (1998) *Children with Specific Language Impairment*. Cambrigde, The MIT Press.

⁵ Una investigación sobre las bases genéticas en niños con TEL se encuentra en ejecución en la Isla de Juan Fernández (conocida popularmente como la isla Robinson Crusoe), Chile, por los autores del presente artículo.

- Martínez, L; Bruna, A; Guzmán, M; Herrera, C; Valle, V. & Vásquez, M (2001) El efecto de recencia y el efecto de metría en la memoria de trabajo fonológica en niños con trastorno específico moderado del lenguaje. *Revista Chilena de Fonoaudiología*. 2 (2), 19-30.
- Martínez, L (2001b) El procesamiento de anáforos a través de la medición de potenciales corticales. *SIGNOS*. 34 (49-50), 127-138.
- Martínez, L; Bruna, A.; Guzmán, M.; Herrera, C; Valle, V & Vásquez, M (2002) Alteraciones en las representaciones fonológicas en la memoria de trabajo en niños preescolares con TEL. *Revista de Logopedia, Foniatría y Audiología*. 22 (4), 181-189.
- Plomin, R. & Dale, P. (2000) Genetics and early language development: a UK study of twins. En D. Bishop y L. Leonard (Eds.) *Speech and language impairments in children*. Hove, Psychology Press. 35-51.
- Rice, M y Wexler K. (1996) A phenotype of specific language impairment. Extended optional infinitives. En M. Rice (Ed.) *Toward a genetics of language*. Mahwah, LEA. 215-242.
- Rice, M; Haney, K & Wexler, K (1998) Family histories of children with SLI who show extended optional infinitives. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 41, 419-432.
- Semel, E; Wiig, E & Secord, W (1992) *Clinical evaluation of language-fundamentals-revised*. San Antonio, Psychological Corporation.
- Silverman, F (1998) *Research design an evaluation in speech-language pathology and audiology*. Needham Heights, Allyn&Bacon,
- Smith, S; Pennington, B & DeFries, J (1996) Linkage analysis with complex behavioral traits. En M. Rice (Ed.) *Toward a genetics of language*. Mahwah, LEA. 29- 44.
- Stromswold, K. (2000) Specific language impairments. En M. Farah y T. Funberg (Eds.) *Patient-based approaches to cognitive neuroscience*. The MIT Press. 217-233.
- Stromswold, K. (2001) The heritability of language: a review and metaanalysis of twins, adoption, and linkage studies. *Language*. 77 (4), 647-723.
- Tallal, P; Hirsch, L; Realpe-Bonilla, T; Miller, S; Brzustowics, L; Bartlett & Flax, J. (2001) Familial aggregation in specific language impairment. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 44, 1172-1182.
- Tallal, P & Benasich, A (2002) Developmental language learning impairments. *Development and Psychopathology*. 14, 559-579.
- The SLI Consortium (2002) A genomewide identifies two novel loci involved in specific language impairment. *American Journal of Human Genetics*. 70, 384-398.
- Tomblin, B; Freese, P & Record, N (1992) Diagnosing specific language impairments in adults for the purpose of pedigree analysis. *Journal of Speech and Hearing Research*. 35, 832-843.
- Tomblin, B & Buckwalter, P (1994) Studies of genetics of specific language impairment. En R. Watkins y M. Rice (Eds.) *Specific Language Impairments in Children*. Baltimore, P.H. Brookes Pub. 17-34.
- Tomblin, B (1996) En M. Rice (Ed.) *Genetic and enviromental contributions to the risk for specific language impairment*. *Toward a genetics of language*. Mahwah, LEA. 191-210.
- Tomblin, B & Buckwalter, P (1998) Heritability of poor language achievement among twins. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 41. 188-199.
- Tomblin, B; Shriberg, L; Nishimura, C; Zhang, X & Murray, J. (1999) Association of specific language impairment with loci at 7q3. Poster presented at the Symposium on Research in Child Language Disorders, Wisconsin.
- Vargha-Khadem, F; Watkins, K; Price, C; Ashburner, J; Alcock, K; Connely, A; Frackowiak, R; Friston, K; Pembrey, M; Mishkin, M; Gadian, D & Passingham, R (1998) Neural basis of an inherited speech and language disorders. *Proceedings of the National Academic of Sciences USA*. 95, 12695-12700, Octubre.