

25. Corbett B, Khan K, Czapansky-Beilman D, Brady N, Dropik P, Goldman DZ, et al. A double-blind, placebo-controlled crossover study investigating the effect of porcine secretin in children with autism. *Clin Pediatr (Phila)* 2001; 40: 327-31.
26. Dunn-Geier J, Ho HH, Auersperg E, Doyle D, Eaves L, Matsuba C, et al. Effect of secretin on children with autism: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 796-802.
27. Owley T, McMahon W, Cook EH, Laulhere T, South M, Mays LZ, et al. Multisite, double-blind, placebo-controlled trial of porcine se-

cretin in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 1293-9.

28. Coniglio SJ, Lewis JD, Lang C, Burns TG, Subhani-Siddique R, Weintraub A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of single-dose intravenous secretin as treatment for children with autism. *J Pediatr* 2001; 138: 649-55.
29. Allen DA. Developmental language disorders in preschool children: clinical subtypes and syndromes. *School Psychol Rev* 1989; 18: 442-51.

TRASTORNOS DE LA COMUNICACIÓN

Resumen. Introducción. Se presenta una mesa redonda sobre los trastornos de la comunicación, que analiza los retos diagnósticos y terapéuticos, y llega a la consideración del autismo como un síndrome de amplio significado clínico, que combina, en diferente grado de intensidad, los trastornos de la conducta, las alteraciones del lenguaje y el déficit de interacción social; existe, por tanto, un fenotipo semejante, pero con algunas matizaciones diferenciales, lo que se considera consecuencia de un genotipo diferente para cada grupo clínico, es decir, de una evidente heterogeneidad genética. Desarrollo. Se hace una consideración a los protocolos diagnósticos más recomendables, necesarios para completar adecuadamente el diagnóstico diferencial, pero siempre basado en un previo e imprescindible análisis clínico de cada caso. Finalmente, se hace un examen de los retos terapéuticos existentes. [REV NEUROL 2002; 35: 29-32]

Palabras clave. Autismo. Comunicación. Interacción social. Lenguaje.

PERTURBAÇÕES DA COMUNICAÇÃO

Resumo. Introdução. Apresenta-se uma mesa redonda sobre as perturbações da comunicação, analisando os desafios diagnósticos e terapêuticos, chegando-se à consideração do autismo como síndrome de amplo significado clínico. Combina em diferente grau de intensidade as perturbações do comportamento, as alterações da linguagem e o déficit de interação social, existindo, portanto, um fenótipo semelhante embora com algumas matizações diferenciais, o que se considera consequência de um genótipo diferente para cada grupo clínico, isto é, de uma evidente heterogeneidade genética. Desenvolvimento. Faz-se uma consideração sobre os protocolos diagnósticos mais recomendáveis, necessários para completar adequadamente o diagnóstico diferencial, mas sempre baseado numa análise clínica prévia e imprescindível de cada caso. Finalmente, faz-se um exame dos desafios terapêuticos existentes. [REV NEUROL 2002; 35: 29-32]

Palavras chave. Autismo. Comunicação. Interação social. Linguagem.

Estudios genéticos de los trastornos de la comunicación

J. Narbona, A. Patiño

GENETIC STUDIES IN COMMUNICATION DISORDERS

Summary. Objectives. To review current literature on population, cytogenetic and molecular studies of specific language disorders (SLD) and pervasive developmental disorders (PDD). Development. Clinical concordance studies in twins and in vertical familial groups suggest polygenic multifactorial modes of inheritance, but in some families an autosomal dominant model may be present. The data favour not a modular, but rather a molar model of the relationship between genes and neural abilities for communicative behaviors. Several extensive genome screenings have demonstrated linkage to specific markers on 7q for SLD, and on 7q and 2q for PDD. The strong evidence of linkage on 7q for both disorders has led to the hypothesis that this region contains several separate quantitative trait loci (QTL) related to different communicative abilities. Mutations in different QTL would facilitate the different disabilities and stereotyped behaviors associated with the phenotypic spectrum of PDD. There are other candidate regions for QTLs but the linkage is weaker and there is little agreement between studies; due, in part, to over-extensive inclusion criteria and small sizes of familial groups. Conclusions. To enhance linkage research in further molecular genetic studies, clinicians must refine behavioral target traits when selecting familial groups and enlarge the size of familial groups by including non-handicapped members with related behavioral traits. At present, a chromosome region in 7q shows the strongest evidence for communication-related QTL, but other QTL need to be identified elsewhere in the genome in order to explain the genetic contribution to the large spectrum of language and autistic disorders. [REV NEUROL 2002; 35: 32-6]

Key words. Autistic spectrum. Chromosome 7q. Dysphasia. Language disorder. Linkage. Molecular genetics. Neurogenetics. Pervasive developmental disorder.

INTRODUCCIÓN

Estudios poblacionales han evidenciado que en los trastornos del desarrollo de la comunicación desempeña un importante

papel la predisposición genética. Esto es cierto, tanto en referencia a los trastornos específicos del lenguaje (TEL) como a los trastornos globales del desarrollo (TGD). También diver-

Recibido: 11.03.02. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 15.03.02.

Departamento de Pediatría. Clínica Universitaria y Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona, Navarra, España.

Correspondencia: Dr. Juan Narbona. Dpto. de Pediatría. Clínica Universi-

taria. Apdo. 4209. E-31080 Pamplona (Navarra). E-mail: jnarbona@unav.es

Trabajo del programa de investigación en Neurología del Desarrollo de la Clínica Universitaria de Navarra, subvencionado por Fundación Fuentes (Pamplona).

© 2002, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Los estudios han señalado la influencia de factores adquiridos: desnutrición intrauterina, prematuridad, anoxo-isquemia perinatal, otitis serosa recurrente en los primeros años, privación psicosocial y modelos distorsionados de lenguaje en el entorno familiar [1-3]. Con todo, los factores genéticos parecen cumplir un papel preponderante, y los datos recientes al respecto se revisan en este artículo.

GENÉTICA DE POBLACIONES

El índice de concordancia para los TEL entre gemelos [4-6] se ha mostrado superior en los monocigóticos (60-95%) frente a los dicigóticos (0-23%). Bishop et al [5,6] sugieren que esta diferente concordancia se pone de manifiesto especialmente cuando se trata de trastornos moderados de las competencias verbales, pero no en lo referente a los trastornos más específicos, graves y persistentes del lenguaje; ello hace suponer que en estos últimos ejercen un papel importante los factores adquiridos, unidos a la predisposición genética. Los estudios verticales de familias con recurrencia de TEL en varias generaciones hacen suponer una predisposición poligénica multifactorial [7,8], si bien en algunas familias se ha observado un patrón autosómico dominante, con cierta heterogeneidad de expresión fenotípica, como se detalla más adelante.

En lo que respecta a los TGD, un estudio de gemelos en Gran Bretaña [9] ha mostrado tasas de concordancia altas entre monocigóticos (60%) frente a concordancia nula entre dicigóticos, para el autismo infantil; si se incluye la presencia de rasgos sutiles de incompetencia cognitiva o social, la concordancia aumenta a 92% entre monocigóticos, frente a 10% entre dicigóticos. Estos resultados concuerdan con los de otro estudio previo de gemelos en EE.UU. [10]. Por otra parte, en un estudio de 25 amplias familias con dos hermanos afectados de autismo se encontró una tasa significativamente alta de miembros con conductas estereotipadas, trastornos de la comunicación y de las competencias sociales, en comparación con 30 familias que tenían algún miembro afecto de síndrome de Down [11]. Se estima un riesgo empírico de recurrencia en la misma fratría no gemelar del 3-6%; es decir, 75 veces superior al de la población general [12].

FENOTIPOS CONDUCTUALES CON TRASTORNO DE LENGUAJE

En ciertos síndromes de retraso mental con base genética conocida destaca una conducta verbal característica. Remitimos a revisiones recientes y accesibles sobre fenotipos conductuales [13,14] y obviamos repetir aquí su catalogación. Tan sólo destacaremos algunos datos útiles para el tópico que nos interesa. En varones con síndrome del frágil X –por repetición de tripletes en Xq27.3– se observa trastorno fonológico y dificultad pragmática [15,16]; conviene destacar que en un par de gemelos monocigóticos varones con frágil X educados en el mismo medio se han observado diferencias sustanciales de desempeño psicolingüístico [17]. El fenotipo del síndrome de Williams –por delección en 7q11.2– incluye conducta hiperverbal con déficit semanticopragmático, buen nivel lexical, capacidad gramatical sólo ligeramente afectada y torpeza psicomotriz notable [18,19]. Los sujetos con síndrome de Angelman –por delección en 15q11-q13 de origen materno o, raramente, por disomía uniparental– carecen por completo de expresión verbal, si bien consiguen comprender enunciados de forma proporcionada a su

bajo nivel intelectual [20,21]. Recientemente, se han comunicado varias observaciones de inversión y duplicación del 15q11-q13 con origen materno, cuyas características fenotípicas incluyen retraso mental grave, autismo, hipotonía y epilepsia [22,23]. A partir de estos datos se han multiplicado las investigaciones de genética molecular en autismo, y se han concentrado con particular interés en las regiones cromosómicas alteradas en estos síndromes bien conocidos.

DISFASIA Y CROMOSOMA 7Q: MODULARIDAD FRENTE A MULARIDAD EN NEUROGENÉTICA DEL LENGUAJE

Merece la pena analizar detenidamente los estudios de correlación clinicomolecular llevados a cabo entre 1991 y 2001 sobre la extensa familia KE, que comprende 22 miembros de tres generaciones, 15 de los cuales presentan anomalías graves y persistentes del desarrollo del lenguaje [24-27]. La descripción inicial se debe a Gopnik y Crago [24], quienes delimitaban el trastorno a una incompetencia específica para el manejo de las marcas gramaticales, transmitida según un patrón autosómico y dominante. Ésta y otra observación familiar [28] supusieron un impulso para la especulación sobre los modelos neurocognitivos modulares: conocida una discapacidad de origen genético para adquirir un aspecto concreto del procesamiento lingüístico, debería existir normalmente un módulo cerebral para esta habilidad –en este caso, la gramática–, y dicho módulo se configuraría a partir de uno o varios genes identificables. Con la misma lógica, habría módulos neurocognitivos también para la fonología, para la competencia lexical, etc.

Pero un estudio ulterior de la misma familia KE [25] ha precisado que el fenotipo de los sujetos afectados es bastante heterogéneo: todos tienen en común una disfunción prominente del lenguaje, pero las dificultades de cada sujeto recaen sobre aspectos diferentes de la gramática y, además, presentan un importante trastorno fonológico; el cociente intelectual total varía ampliamente entre 63 y 101. A la vista de tales datos, parece menos plausible que el defecto transmitido genéticamente recaiga sobre un módulo funcional específico.

Años después, se llevó a cabo un estudio genético molecular [26] de esta familia con marcadores altamente polimórficos. Se identificó una región de susceptibilidad en el brazo largo del cromosoma 7 –intervalo de 5,6 cM en la región 7q31, que han denominado *locus* SPCH1, por *speech*–. Muy recientemente, el mismo equipo [27] ha identificado una translocación cromosómica que implica a la misma región que contiene el *locus* SPCH1 en un individuo no perteneciente a la familia en cuestión, pero afecto, a su vez, de una disfasia. El punto de rotura de la translocación afecta directamente al gen *FOXP2*, que codifica un potencial factor de transcripción que contiene un dominio de unión al ADN, con estructura de horquilla (*forkhead*), y un dominio de poliglutamina. Al mismo tiempo, en la citada familia KE se ha identificado una mutación puntual que afecta al dominio en horquilla. Existe una familia de genes con este tipo de estructura que se implican en la embriogénesis, y diversas mutaciones de genes *FOX* se han identificado en enfermedades humanas.

En definitiva, parece ser que una mutación en el gen *FOXP2*, situado en la región SPCH1 del cromosoma 7q31, es responsable de un trastorno específico del lenguaje, que se transmite de forma autosómica y dominante. También parece claro que la

interacción de esta mutación con el resto del genoma origina fenotipos heterogéneos en la misma familia, con variados déficits lingüísticos y de otras habilidades cognitivas no verbales, que incluyen bajo nivel de inteligencia en algunos portadores de la mutación.

Así pues, ésta sería la demostración del primer gen autosómico relacionado con las habilidades lingüísticas y con sus patologías de desarrollo. Pero la heterogeneidad fenotípica comentada contradice las hipótesis modulares del lenguaje y conduce más bien a una concepción molar (compuesta). Según ésta, cada uno de los diversos genes implicados en el desarrollo de las habilidades comunicativas influiría, a la vez, en varias subhabilidades verbales que, a su vez, se influirían recíprocamente para expresar, bajo las variables influencias del entorno, los grandes aspectos formales y funcionales del comportamiento psicolingüístico individual. El proceso de investigación en la familia KE es un excelente punto de referencia para estudios ulteriores que traten de demostrar qué otras mutaciones del genoma pueden contribuir al amplio espectro de los trastornos específicos del lenguaje.

GENÉTICA MOLECULAR DEL AUTISMO

Al igual que en el caso de los trastornos específicos del lenguaje, en el caso del autismo el modelo genético más probable parece el de tipo epistático y controlado por múltiples genes. La búsqueda de las mutaciones potencialmente implicadas en el espectro autista se ha acometido desde diferentes puntos de vista: con el aislamiento de los genes que se localizan en los puntos de rotura, en aquellos pacientes que presentan un cariotipo con aberraciones cromosómicas, o bien a través de estudios cooperativos en consorcios internacionales, que analizan marcadores en todo el genoma y estudian el grado de ligamiento de cada uno de ellos al fenotipo en estudio.

Los estudios de ligamiento con utilización de marcadores altamente polimórficos, en un alto número de familias con varios miembros afectados [29-34], han hallado regiones de susceptibilidad en 1p, 2q, 6q, 7q, 13q, 16p, 18q y 19p. Pero la replicación de los hallazgos en las diversas publicaciones escasea, lo que puede deberse a la variabilidad de fenotipos incluidos y a los distintos marcadores genéticos empleados por cada equipo. El *locus* implicado de forma más constante en los diferentes estudios se localiza en el brazo largo del cromosoma 7 (7q32.3-q33). Aunque no se ha determinado exactamente la localización del gen, se trata de una región que confiere susceptibilidad a padecer el fenotipo patológico [35]. Le siguen, en importancia, los hallazgos de ligamiento en 2q [29,31,34], en 13q [30,32] y en 19p [29,31].

En cambio, no se ha obtenido ningún resultado consistente de los estudios de ligamiento centrados en 15q11-13, cuyas conocidas anomalías estructurales se traducen en el síndrome de Angelman cuando provienen de la madre [36]. Igualmente, fueron infructuosos los estudios centrados en Xq27.3, que se consideraba un buen candidato por la bibliografía precedente acerca de trastornos de la comunicación en sujetos con síndrome del frágil X [31,37]. Se postula que la mayor incidencia de TEL y de TGD en varones se deba a que, en efecto, el cromosoma X contiene muchos genes relacionados con las habilidades lingüísticas; dichos genes no han de alterarse para que surja el fenotipo anómalo, sino que esto ocurre a través de su relación funcional con otros genes gonosómicos, en donde puede recaer la anomalía genética.

Los fenotipos conductuales de los TEL y de los TGD se solapan en muchos rasgos referidos a las habilidades verbales. En los sujetos autistas, de hecho, se dan todos los tipos de TEL conocidos [38]; también la práctica clínica muestra que sujetos inicialmente afectados de TEL fonologicosintáctico o anomicosintáctico, tras mejorar sustancialmente en los aspectos formales del lenguaje, pueden mostrar grados diversos de discapacidad pragmática [39]. Por ello, es lógico que una determinada mutación, o la constelación de varias de ellas, puedan favorecer un espectro de trastornos de comunicación, que va desde las habilidades formales más básicas –fonología– hasta las funciones psicolingüísticas cognitivas y pragmáticas.

CONCLUSIONES

Para mejorar los resultados de las investigaciones en genética molecular de los TEL y de los TGD es preciso seleccionar grupos familiares homogéneos con arreglo a marcadores conductuales precisos, y también aumentar el tamaño de los grupos mediante la inclusión de miembros no discapacitados, pero que posean rasgos de conducta relacionables con el fenotipo diana [34,40].

El afán por hallar buenos marcadores fenotípicos de los TEL permitirá superar su tradicional definición por exclusión [41,42]: por el momento, se conoce con la denominación genérica de trastornos específicos del lenguaje a aquellos que no se deben a déficit sensoriales, ni a retraso mental, ni a trastorno motor, ni de la interacción social. En consecuencia, se podrán seleccionar grupos familiares suficientemente bien caracterizados como para que sean útiles en los estudios de ligamiento genético. Son ejemplos de marcadores fenotípicos: la edad a la que se emitió la primera palabra, la longitud media de enunciados a los 30 meses, la habilidad para repetir logogramas, la utilización de las conjugaciones verbales y la habilidad para repetir frases de longitud creciente. Se dispone de claves precisas para describir la semiología de las dificultades de lenguaje en cada individuo [43].

En cuanto a los TGD, se han perfeccionado considerablemente los instrumentos para codificar y diferenciar los espectros comportamentales de los sujetos afectados y de sus familiares. Creemos conveniente destacar la *Autism Diagnostic Interview-Revised*, de Lord et al [44,45], el Inventario de espectro autista, de Rivière [46,47], y la *Child Communication Checklist*, de Bishop y Baird [48]; esta última se construyó especialmente para poner de manifiesto las dificultades pragmáticas en el uso del lenguaje. Estos instrumentos contienen subescalas de rasgos comportamentales específicos, que permiten seleccionar los grupos familiares con fenotipo similar.

Por el momento, los estudios geneticomoleculares sólo han arrojado resultados consistentes sobre una región de susceptibilidad en 7q, que se solapa para los TEL y para los TGD. Las investigaciones deben aclarar, en un futuro próximo, el papel de otras regiones del genoma probablemente implicadas en los trastornos de las habilidades comunicativas. En las afecciones del comportamiento humano no se da el esquema de un gen, una enzima y una enfermedad metabólica de expresión obligada, como sucede en tantas otras afecciones de herencia monogénica y mendeliana. El desarrollo de las conductas humanas se regula por las leyes de la genética de los rasgos de expresión cuantitativa (en inglés, *quantitative trait loci*), que sólo determinan por efecto umbral sumatorio o interactivo [40]. Una gran parte de la variabilidad queda sujeta a las influencias del entorno familiar y de la educación reglada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lindahl E, Michelsson K, Helenius M, Parre M. Neonatal risk factors and later neurodevelopmental disturbances. *Dev Med Child Neurol* 1988; 30: 571-89.
2. Teele DW. Otitis media with effusion during the first three years of life and development of speech and language. (Greater Boston Otitis Media Study Group). *Pediatrics* 1984; 74: 282-7.
3. Schiff NB. The influence of deviant maternal input on the development of language during the preschool years. *J Speech Hearing Res* 1979; 22: 581-93.
4. Pembrey M. Genetics and language disorders. In Fletcher P, Hall D, eds. *Specific speech and language disorders in children: correlates, characteristics and outcomes*. London: AFASIC-Whurr Publishers; 1992. p. 51-62.
5. Bishop DVM, North T, Donlan C. Genetic basis of specific language impairment: evidence from a twin study. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37: 56-71.
6. Bishop DV. Genetic and environmental risks for specific language impairment in children. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001; 356: 369-80.
7. Tallal P, Ross R, Curtiss S. Familial aggregation in specific language impairment. *J Speech Hearing Disord* 1989; 54: 167-73.
8. Billard C, Toutain A, Loisel ML, Gillet P, Duvelloyer-Hommet C, Barthez-Carpentier MA, et al. Dysphasies de développement familiales. Onze cas rapportés dans six familles. *ANAE Approche Neuropsychologique des Apprentissages chez l'Enfant* 1994; 6: 155-62.
9. Bayley A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 1995; 25: 63-77.
10. Ritvo ER, Freeman BJ, Mason-Brothers AM, Mo A, Ritvo AM. Concordance for the syndrome of autism in 40 pairs of affected twins. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 74-7.
11. Piven J, Palmer P, Jacobi D, Childress D, Arndt S. Broader autism phenotype: evidence from a family history study of multiple-incidence autism families. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 185-90.
12. Bolton P, Macdonald H, Pickles A, Rios P, Goode S, Crowson M, et al. A case-control family history study of autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1994; 35: 877-900.
13. Finegan JA. Study of behavioral phenotypes: goals and methodological considerations. *Am J Med Genet* 1998; 81: 148-55.
14. Moldavsky M, Lev D, Lerman-Sagie T. Behavioral phenotypes of genetic syndromes: a reference guide for psychiatrists. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 749-61.
15. Sudhalter V, Scarborough HS, Cohen IL. Syntactic delay and pragmatic deviance in language of fragile-X males. *Am J Med Genet* 1993; 38: 493-7.
16. Brun-Gasca C, Artigas-Pallarés J. Aspectos psicolingüísticos del síndrome del cromosoma X frágil. *Rev Neurol* 2001; 33: S29-32.
17. Sheldon L, Turk J. Monozygotic boys with fragile X syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 768-74.
18. Bellugi U, Bihle A, Jernigan T, Trauner D, Doherty S. Neuropsychological and neuroanatomical profile of Williams syndrome. *Am J Med Genet* 1990; (Suppl 6): 115-25.
19. Karmiloff-Smith A, Grant J, Bertoud I, Davies M, Howlin P, Udwin O. Language and Williams syndrome: how intact is 'intact'? *Child Dev* 1997; 68: 246-62.
20. Penner KA, Johnston J, Faircloth BH, Irish P, Williams CA. Communication, cognition, and social interaction in the Angelman syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 46: 34-9.
21. Leonard CM, Williams CH, Nicholls RD, Agee OF, Voeller KK, Honeyman JC, et al. Angelman and Prader-Willi syndromes: a magnetic resonance imaging study of differences in brain structure. *Am J Med Genet* 1993; 46: 26-33.
22. Repetto GM, White LM, Bader PJ, Johnson D, Knoll JHM. Interstitial duplications of chromosome region 15q11-q13: clinical and molecular characterization. *Am J Med Genet* 1998; 79: 82-9.
23. Borgatti R, Piccinelli P, Passone D, Dalprà L, Miozzo M, Micheli R, et al. Relationship between clinical and genetic features in 'inverted-duplicated chromosome 15' patients. *Pediatr Neurol* 2001; 24: 111-6.
24. Gopnik M, Crago MB. Familial aggregation of a developmental language disorder. *Cognition* 1991; 39: 1-50.
25. Vargha-Khadem F, Watkins K, Alcock K, Fletcher P, Passingham R. Praxic and nonverbal cognitive deficits in a large family with a genetically transmitted speech and language disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 930-3.
26. Fisher SE, Vargha-Khadem F, Watkins KE, Monaco AP, Pembrey ME. Localisation of a gene implicated in a severe speech and language disorder (Letter). *Nat Genet* 1998; 18: 168-70.
27. Lai C, Fisher SE, Hurst JA, Vargha-Khadem F, Monaco AP. A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. *Nature* 2001; 413: 519-23.
28. Van der Lely HK, Stollwerk L. A grammatical specific language impairment in children: an autosomal dominant inheritance? *Brain Lang* 1996; 52: 484-504.
29. International Molecular Genetic Study of Autism Consortium. A full genome screen for autism with evidence for linkage to a region on chromosome 7q. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 571-8.
30. Barrett S, Beck JC, Bernier R, Bisson E, Braun TA, Casavant TL, et al. An autosomal genomic screen for autism. Collaborative Linkage Study of Autism. *Am J Med Genet* 1999; 88: 609-15.
31. Philippe A, Martínez M, Guilloud-Bataille M, Gillberg C, Rastam M, Sponheim E, et al. Genome-wide scan for autism susceptibility genes. Paris Autism Research International Sibpair Study. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 805-12.
32. Risch N, Spiker D, Lotspeich L, Nouri N, Hinds D, Hallmayer J, et al. A genomic screen of autism: evidence for a multilocus etiology. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 493-507.
33. Ashley-Koch A, Wolpert CM, Menold MM, Zaem L, Basu S, Donnelly SL, et al. Genetic studies of autistic disorder and chromosome 7. *Genomics* 1999; 61: 227-36.
34. Buxbaum JD, Silverman JM, Smith CJ, Kilifarski M, Reichert J, Hollander E, et al. Evidence for a susceptibility gene for autism on chromosome 2 and for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1514-20. Note: Erratum: *Am J Hum Genet* 2001; 69: 470.
35. International Molecular Genetic Study of Autism Consortium. Further characterization of the autism susceptibility locus AUTS1 on chromosome 7q. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 973-82.
36. Salmon B, Hallmayer J, Rogers T, Kalaydjeva L, Petersen PB, Nicholas P, et al. Absence of linkage and linkage disequilibrium to chromosome 15q11-q13 markers in 139 multiplex families with autism. *Am J Med Genet* 1999; 88: 551-6.
37. Klauk SM, Munstermann E, Bieber-Martig B, Ruhl D, Lisch S, Schmotzer G, et al. Molecular genetic analysis of the FRM-1 gene in a large collection of autistic patients. *Hum Genet* 1997; 100: 224-9.
38. Rapin I. Trastornos de la comunicación en el autismo infantil. In Narbona J, Chevrie-Muller C, eds. *El lenguaje del niño. Desarrollo normal, evaluación y trastornos*. 2 ed. Barcelona: Masson; 2001. p. 357-72.
39. Bishop DVM. Pragmatic language impairment: A correlate of SLI, a distinct subgroup, or part of the autistic continuum? In Bishop DVM, Leonard LB, eds. *Speech and language impairments in children. Causes, characteristics, intervention and outcome*. Hove: Psychology Press; 2000. p. 99-113.
40. Alarcón M, Cantor RM, Liu J, Gilliam TC, Autism Genetic Resource Exchange Consortium, Geshwind DH. Evidence for a language quantitative trait locus on chromosome 7q in multiplex autism families. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 60-71.
41. Belinchón M. Las disfasias como dificultades específicas de la adquisición del lenguaje: supuestos, usos y dificultades de un supuesto equívoco. In García JN, ed. *Instrucción, aprendizaje y dificultades*. Barcelona: Librería Universidad de Barcelona; 1997. p. 231-91.
42. Aguado G. Trastorno específico del lenguaje. Archidona: Aljibe; 1999.
43. Chevrie-Muller C. Semiología de los trastornos del lenguaje en el niño. In Narbona J, Chevrie-Muller C, eds. *El lenguaje del niño. Desarrollo normal, evaluación y trastornos*. 2 ed. Barcelona: Masson. 2001. p. 189-94.
44. Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview- Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 1994; 24: 659-85.
45. Lord C, Leventhal BL, Cook EH. Quantifying the phenotype in autism spectrum disorders. *Am J Med Genet* 2001; 105: 36-8.
46. Rivière A. Tratamiento y definición del espectro autista I: Relaciones sociales y comunicación. In Rivière A, Martos, eds. *El tratamiento del autismo. Nuevas perspectivas*. Madrid: MTAS-IMSER-SO; 1997. p. 61-107.
47. Rivière A. Tratamiento y definición del espectro autista II: Anticipación, flexibilidad y capacidades simbólicas. In Rivière A, Martos, eds. *El tratamiento del autismo. Nuevas perspectivas*. Madrid: MTAS-IMSER-SO; 1997. p. 107-60.
48. Bishop DVM, Baird G. Parent and teacher report of pragmatic aspects of communication: use of the Children's Communication Checklist in a clinical setting. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 809-18.

ESTUDIOS GENÉTICOS DE LOS TRASTORNOS DE LA COMUNICACIÓN

Resumen. *Objetivos.* Revisar los estudios poblacionales, citogenéticos y moleculares sobre trastornos específicos del lenguaje (TEL) y trastornos globales del desarrollo (TGD). *Desarrollo.* Los estudios de concordancia clínica sobre gemelos mono y dicigóticos, y sobre grupos familiares afectados en varias generaciones, señalan la presencia de una predisposición poligénica multifactorial, aunque, en algún estudio, se ha sugerido un modo de herencia autosómico dominante. Los datos existentes hablan a favor de una relación no tanto modular, sino más bien molar, entre genes y habilidades comunicativas. Mediante marcadores altamente polimórficos, los rastreos extensivos del genoma en grupos familiares han mostrado regiones de susceptibilidad en 7q para los TEL y en 2q y 7q para los TGD. Se supone que en 7q existen varios rasgos de expresión cuantitativa relacionados con las habilidades de comunicación. Son heterogéneos y poco consistentes los resultados de los diversos grupos de trabajo en referencia a otras regiones de susceptibilidad genómica; ello se debe, en parte, a la variabilidad de los fenotipos incluidos y al pequeño tamaño de los grupos familiares. *Conclusiones.* Para mejorar los resultados de las investigaciones genéticas moleculares futuras es necesario seleccionar grupos familiares homogéneos con arreglo a marcadores conductuales precisos, y también aumentar el tamaño de los grupos mediante la inclusión de miembros no discapacitados, pero que posean rasgos de conducta relacionables con el fenotipo diana. En el brazo largo del cromosoma 7 residen las anomalías más consistentes, halladas hasta el momento por los diferentes grupos de investigación sobre genética molecular de TEL y TGD. [REV NEUROL 2002; 35: 32-6]

Palabras clave. Autismo. Cromosoma 7q. Disfasia. Genética molecular. Ligamiento. Neurogenética. Trastorno específico del lenguaje. Trastorno global del desarrollo.

ESTUDOS GENÉTICOS DAS PERTURBAÇÕES DA COMUNICAÇÃO

Resumo. *Objetivos.* Rever os estudos populacionais, citogenéticos e moleculares sobre perturbações específicas da linguagem (PEL) e perturbações globais do desenvolvimento (PGD). *Desenvolvimento.* Os estudos de concordância clínica sobre gémeos mono e dizigóticos, e sobre grupos familiares com envolvimento em várias gerações, assinalam a presença de uma predisposição poligénica multifactorial, embora, em alguns estudos, tenha sido sugerido um modo de hereditariedade autossómico dominante. Os dados existentes falam a favor de uma relação não tanto modular, como molar, entre genes e capacidades comunicativas. Através de marcadores altamente polimórficos, os rastreios extensos do genoma em grupos familiares mostraram regiões de susceptibilidade no 7q para os TEL e no 2q para os TGD. Supõe-se que no 7q existam vários traços de expressão quantitativa relacionados com a capacidade de comunicação. São heterogéneos e pouco consistentes os resultados dos diversos grupos de trabalho em referência a outras regiões de susceptibilidade genómica; isso deve-se, em parte, à variabilidade dos fenotipos incluídos e ao tamanho reduzido dos grupos familiares. *Conclusões.* Para melhorar os resultados das investigações genéticas moleculares futuras é necessário seleccionar grupos familiares homogéneos de acordo com marcadores comportamentais precisos, e aumentar também o tamanho dos grupos, através da inclusão de membros não incapacitados, mas que possuam traços de conduta relacionáveis com o fenótipo alvo. No braço longo do cromossoma 7 residem as anomalias mais consistentes achadas até ao momento pelos diferentes grupos de investigação sobre genética molecular de TEL e TGD. [REV NEUROL 2002; 35: 32-6]

Palavras chave. Autismo. Cromossoma 7q. Disfasia. Genética molecular. Ligamento. Neurogenética. Perturbação específica da linguagem. Perturbação global do desenvolvimento.