

## Correlación fenotipo neuroanatómico y neurocognitivo en el síndrome de Williams

Adriana Sampaio 1,2, Ana Osorio 1, Montse Fernández 2,3, Ángel Carracedo 2, 3, Elena Garayzábal 4, Catarina Fernandes 1, Cristiana Vasconcelos 5 y Óscar F. Gonçalves 1

*1Laboratório de Neuropsicofisiologia, CIPsi, Escola de Psicologia, Universidade do Minho, Portugal.*

*2Grupo de Medicina Xenómica, Universidad de Santiago de Compostela. España.*

*3Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica (SERGAS).*

*4 Departamento de Lingüística, Universidad Autónoma de Madrid, España*

*5 Departamento de Neurorradiología, CHP-Hospital Santo António, Porto, Portugal*

### Resumen

El Síndrome de Williams (SW) es un trastorno genético del neurodesarrollo que se caracteriza por una arquitectura de disociación cognitiva, en la cual importantes déficits de cognición visuo-espacial contrastan con un lenguaje relativamente preservado, buen reconocimiento de caras y buenas habilidades auditivas de memoria a corto plazo. Esta disociación cognitiva ha sido propuesta también para caracterizar la estructura cerebral en el SW. En este estudio, analizamos el fenotipo neurocognitivo y estructural en un grupo con SW y con desarrollo típico. Concretamente, analizamos la relación entre volumetría cerebral de sustancia blanca, sustancia gris y áreas de interés específico (circunvolución temporal superior e hipocampo) con el funcionamiento neurocognitivo. Los resultados de este estudio muestran diferencias entre el SW y el grupo control, con respecto al tipo de correlaciones encontradas. Estas diferencias en el patrón de asociación entre variables cerebrales y cognitivas sugieren patrones alterados de desarrollo en el SW.

*Palabras clave:* Estructura cerebral; Neurocognición; MRI; Síndrome de Williams.

### Neuroanatomic and neurocognitive phenotype in Williams syndrome

#### Abstract

Williams syndrome (WS) is a neurodevelopmental genetic disorder characterized by a dissociation in their cognitive architecture, in which severe visuospatial cognition deficits contrast with relatively preserved language, face recognition, and short-term auditory skills. This cognitive dissociation has also been proposed to characterize their brain structure. In this study, we analysed the structural and neurocognitive phenotype in WS and typically developing groups. Therefore, we analysed the relationship between brain white matter, grey matter and regions of interest (superior temporal gyrus and hippocampus) with neurocognitive functioning. The results of this study showed differences between with respect to the type of correlations observed for WS and typically developing groups. These differences in the pattern of association between cognitive and brain measures suggest altered neurodevelopmental patterns in WS.

*Keywords:* Brain Structure; MRI; Neurocognition; Williams syndrome.

## Introducción

La localización de las bases neuroanatómicas que subyacen al comportamiento y a los procesos cognitivos superiores es una tarea difícil. Los trastornos del desarrollo, especialmente aquellos con una base genética clara, proporcionan una oportunidad para comprender las relaciones genes – cerebro - comportamiento. Distintos aspectos de los fenotipos cognitivos y socio-emocionales se pueden asociar con fundamentos neurofuncionales (Schultz, Grelotti, & Pober, 2001). Además, los avances en las técnicas de neuroimagen contribuyen significativamente a una mejor comprensión de la relación entre las funciones mentales y la organización cerebral.

El síndrome de Williams (SW) es un trastorno del neurodesarrollo, con una prevalencia de 1 en 7500 (Strømme, Bjørnstad, & Ramstad, 2002), que se caracteriza por una delección submicroscópica en el cromosoma 7 q11.23 (Korenberg et al., 2000). Las personas con SW presentan un fenotipo peculiar que incluye un perfil físico, médico, neurocognitivo y neuroanatómico característico. Las características físicas tienen que ver fundamentalmente con anomalías craneofaciales, de nivel cardíaco/pulmonar, retraso en el crecimiento, hipercalcemia, hiperacusia y problemas de alimentación (Metcalf, 1999). Otro componente principal de la descripción clásica del fenotipo del SW es un perfil cognitivo y del neurodesarrollo alterado de destrezas y limitaciones. En concreto, las primeras descripciones del SW señalaban profundos déficits en el procesamiento visoespacial junto a un rendimiento superior en lenguaje (“*linguistic savant*”) (Bellugi, Bihle, Jernigan, Trauner, & Doherty, 1990). De hecho, muchos investigadores encontraron interesante y atractiva la investigación en el SW por el aparente modelo disociativo del neurodesarrollo (Bellugi et al., 1990). Sin embargo en las últimas dos décadas se han observado déficits en el dominio del lenguaje, tanto en los aspectos narrativos y sintácticos como en los morfológicos, fonológicos y pragmáticos (Brock, 2007; Gonçalves et al., 2004; Karmiloff-Smith, Brown, Grice, & Paterson, 2003; Rossi, Garayzábal, Giacheti, Goncalves, & Sampaio, 2012; Rossi, Sampaio, Goncalves, & Giacheti, 2011).

Este fenotipo cognitivo/comportamental se ha asociado con varios aspectos neuroanatómicos que incluyen cambios volumétricos y morfológicos, así como alteraciones en la asimetría cerebral (Chiang et al., 2007; Holinger et al., 2005; Sampaio et al., 2008). De forma general, los estudios de neuroimagen en SW muestran una hipoplasia cerebral general (Chiang et al., 2007; Jernigan & Bellugi, 1990; Jernigan, Bellugi, Sowell, Doherty, & Hesselink, 1993; Reiss et al., 2004; Reiss et al., 2000) con

reducción de la sustancia gris en los lóbulos parietal y occipital (Boddaert et al., 2006; Eckert et al., 2005), lo que contrasta con una relativa conservación de las estructura cerebelares y frontales y con un volumen preservado de estructuras como la amígdala, el lóbulo temporal superior, el córtex orbitofrontal y el hipocampo (Capitao et al., 2011; Chiang et al., 2007; Meyer-Lindenberg et al., 2005; Reiss et al., 2004; Reiss et al., 2000; Sampaio et al., 2010). Varios estudios han mostrado también la pérdida volumétrica de sustancia blanca en el corpus callosum (Luders et al., 2007; Sampaio et al., 2013; Schmitt, Eliez, Bellugi, & Reiss, 2001; Schmitt, Eliez, Warsofsky, Bellugi, & Reiss, 2001; Tomaiuolo et al., 2002). Igualmente, se han descrito anomalías en la volumetría cortical (Kippenhan et al., 2005; Thompson et al., 2005), con cambios morfológicos en el surco central y en la cisura de Silvio (Eckert et al., 2006; Jackowski & Schultz, 2005). También se han observado en el SW modelos anormales de simetría cortical (Sampaio et al., 2008; Van Essen et al., 2006).

En este sentido, este estudio tiene como objetivo un análisis del fenotipo neurocognitivo y estructural que subyace al desarrollo típico y al SW. A través de una metodología de tipo correlacional, se pretende relacionar la volumetría de sustancia blanca, sustancia gris y áreas de interés específico (circunvolución temporal superior e hipocampo) con el funcionamiento neurocognitivo en estas dos poblaciones.

## **Método**

### **Participantes**

En este estudio participaron dos grupos: un grupo de participantes con diagnóstico de SW (4 varones y 3 mujeres), con edades comprendidas entre 11 y 29 años ( $M = 19.43$ ;  $DP = 6.88$ ) y Cociente Intelectual Escala Completa (CIEC) medio de 52.00 ( $DP = 5.13$ ). Los participantes con SW se reclutaron a través de las bases de datos del Instituto de Genética Médica Prof. Jacinto de Magalhães de Porto - Portugal ( $n = 6$ ) y de la Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica de Santiago de Compostela ( $n = 1$ ). Los pacientes fueron previamente confirmados como positivos en el test de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) para la delección del gen de elastina en el cromosoma 7, un gen que consistentemente se encuentra en la delección crítica asociada al SW (Ewart et al., 1993).

Como criterios de exclusión se establecieron la existencia de algún trastorno severo sensorial o del habla, así como situaciones de co-morbilidad con situaciones psicopatológicas severas no asociadas al síndrome.

El grupo control se eligió entre individuos de la población normal, sin ninguna historia de diagnóstico de trastorno del neurodesarrollo. Los elementos de este grupo se emparejaron caso a caso con la muestra de SW, teniendo en cuenta las siguientes variables: sexo, edad ( $M = 19.71$ ;  $DP = 7.75$ ); escolaridad ( $Mdn = 12$ ) y nivel socio-económico ( $Mdn = 3$ ).

Se controló la lateralidad de los sujetos con SW y el grupo control, y se constató la dominancia hemisférica derecha de uno de los participantes que pertenecía al grupo control.

Los resultados del test  $t$  para muestras independientes confirman la ausencia de diferencias significativas entre los grupos con respecto a la edad ( $t(12) = -0.78$ ,  $p > 0.05$ ). Además, tests U de Mann Whitney confirmaron que los grupos no diferían entre sí en la variable escolaridad ( $Z = -1.891$ ,  $p > 0.05$ ) y nivel socioeconómico ( $Z = -0.417$ ;  $p > 0.05$ ). Las características de ambos grupos se presentan en la tabla 1.

Tabla 1 - Características socio-demográficas de la muestra

	Síndrome de Williams		Grupo Control	
	<i>M (DP)</i>	<i>Variación</i>	<i>M (DP)</i>	<i>Variación</i>
Edad	19.43 (6.88)	11-29	19.71 (7.75)	11-29
CIEC	52.00 (5.13)	47-61	110 (12.98)	90-124
	<i>Mdn</i>		<i>Mdn</i>	
Escolaridad	9	6-9	12	6-15
Nivel socio-económico	3	1-4	3	1-4
Género				
Masculino	3	42.9%	3	42.9%
Femenino	4	57.1%	4	57.1%

### Procedimiento

Después de haber obtenido los datos volumétricos generales y de las regiones de interés específico, se procedió a un estudio correlacional entre esos datos y los resultados de la evaluación neurocognitiva. Considerando las diferencias del volumen del parénquima encefálico y CIEC en ambos grupos, se realizó un análisis de cada uno de los grupos por

separado. Esta opción permitía un análisis de los patrones de correlación entre el SW y el grupo control, permitiendo diferenciarlos.

### **Instrumentos**

Se utilizaron las escalas de Inteligencia de Wechsler (medidas compuestas, índices factoriales y rendimiento en cada uno de los dos subtest), el test de vocabulario receptivo *Peabody* (PPVS-R), el test de Fluencia Fonémica y Semántica, el *California Verbal Learning Test*, los cubos de Corsi y la Figura Compleja de Rey (ensayo de copia y memoria).

En el *California Verbal Learning Test* (CVLT) sólo se tuvieron en cuenta los siguientes índices: Total de palabras evocadas en los 5 ensayos, Recuerdo Libre a Corto Plazo, Recuerdo Libre a Largo Plazo, Reconocimiento y Curva de Aprendizaje. En la Figura Compleja de Rey (copia y memoria) se presentan los valores relacionados con la precisión (cuantificación del número de elementos estructurales e incidentales correctamente reproducidos).

### *Estudios de neuroimagen*

Los estudios de neuroimagen se realizaron en un sistema 1.5T General Electric en el Departamento de Neurorradiología, CHP-Hospital Santo António, Porto - Portugal. El protocolo de adquisición de neuroimagen por resonancia magnética estructural consistió en una adquisición coronal T1 (SPGR – matriz 256x192), de grosor de 1.5 mm y una secuencia axial PD/T2 alineada, filtrada, normalizada y posteriormente combinada con un atlas para el *background*, sustancia blanca, sustancia gris y líquido cefalorraquídeo, para obtener una segmentación automática (de acuerdo con el algoritmo Kilian).

### *Post-procesamiento de la neuroimagen*

Realineamiento y Redistribución – Después de haber obtenido la imagen por resonancia magnética estructural, los datos fueron alineados y redistribuidos con el fin de permitir una comparación adecuada entre las estructuras cerebrales posteriores-anteriores y hemisferio derecho-izquierdo. Este proceso se inicia con la localización de la comisura anterior (CA) y la comisura posterior (CP). Después de identificadas la CA y CP, se sitúan las coordenadas referenciales tridimensionales. El proceso de realineamiento ajusta, además, el plano sagital medio a cero grados en el eje vertical y horizontal. Posteriormente, el SPGR se transforma de acuerdo a una matriz. Después de estar

alineado el cerebro, los cortes se ajustan a la nueva orientación (proceso de redistribución), siendo preciso un cambio en el grosor de los cortes, de forma que los voxels queden isotrópicos (0.9375x0.9375x0.9375).

#### *Segmentación automática*

El canal de procesamiento de datos del programa 3D Slicer divide las imágenes de resonancia magnética estructural en sustancia blanca, sustancia gris y fluido cerebroespinal. A continuación, a través de un algoritmo de registro no rígido, un atlas prototipo (que combina información de 80 segmentaciones previas) se ajusta al resonancia que se va a segmentar. Así, usando la información del SPGR, T2 y el volumen del atlas, el algoritmo de Expectation-Maximization Segmentation (Pohl, Bouix, & Kikinis, 2004) segmenta el cerebro a través de un proceso de estimación y corrección repetida – (véase Figura 1). El volumen obtenido es un mapa de referencia del cerebro y cerebelo, donde diferentes tejidos están representados en diferentes colores. El volumen de sustancia gris presentado en los resultados incluye el volumen del hipocampo, amígdala, tálamo, cuerpo estriado y cerebelo. El volumen de sustancia blanca supra e infratentorial se contabilizan como formando parte del volumen total de sustancia blanca. El volumen obtenido se realinea y redistribuye de acuerdo con la matriz descrita anteriormente.

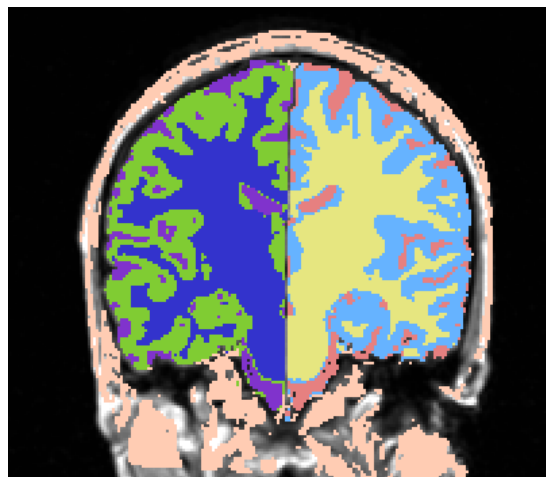


Figura 1 – EM Segmentación

### *Regiones de interés específico*

La formación hipocampal (FH) fue delineada de forma manual utilizando el 3D Software Slicer (<http://www.slicer.org/>), un paquete de software gratuito que permite la visualización tridimensional de los datos, segmentación y análisis de imagen avanzado (véase Sampaio et al., 2010). La formación hipocampal fue segmentada utilizando el Duvernoy Atlas (Duvernoy, 2005) (véase Figura 2) y el método de Pantel et al. (2000). Después de realineado y re-muestreado, segmentamos la HF en el SPGR con imágenes del plano coronal (con una guía auxiliar de trazados en la vista sagital). En el borde anterior se perfila el alveus y el receso uncal (separando hipocampo de amígdala; este *slice* es cuidadosamente analizado); en el lateral, el LCR va desde el asta temporal de los ventrículos laterales (y en la cola de la FH, el borde lateral está definido por los pilares ascendentes del fornix y el LCR de los ventrículos laterales); el borde ventral se define por la sustancia blanca del lóbulo temporal; el tálamo pulvinar limita la cola del hipocampo. Dos evaluadores ciegos midieron la formación hipocampal de todos los sujetos. La fiabilidad entre evaluadores fue  $r_i > 0.90$  para ambas estructuras. El índice de asimetría para FH fue calculado de acuerdo a la siguiente fórmula:  $(L-R)/0.5(L+R)$ , donde L y R se refieren a los volúmenes absolutos en el hemisferio derecho e izquierdo.

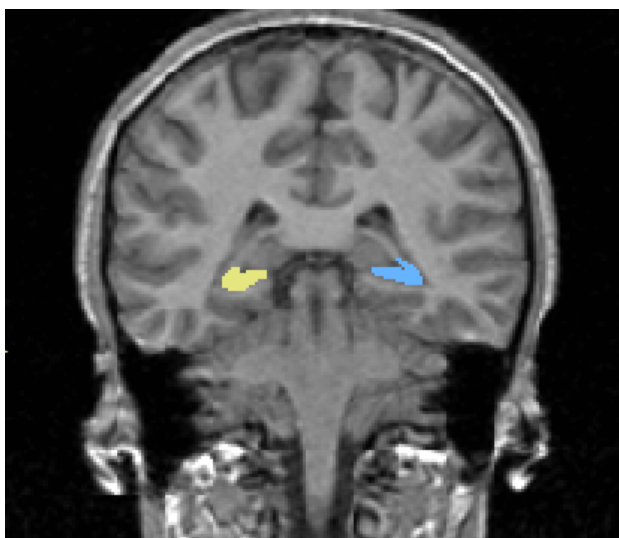


Figura 2 - Segmentación en el Plano Coronal de la Formación Hipocampal Derecha (amarillo) y Izquierda (azul).

La corteza de la circunvolución temporal superior se perfiló de forma manual usando el software 3D Slicer (<http://www.slicer.org/>) en las imágenes realineadas (véase Sampaio et al. 2008). Para definir esta circunvolución (en los hemisferios

derecho e izquierdo), se utilizaron los mismos métodos y puntos de referencia anteriormente usados (Shenton et al., 1992). Así, el límite anterior de la circunvolución temporal superior se identificó como el primer *slice* mostrando el tracto de sustancia blanca que conecta el lóbulo temporal con la base del cerebro. El límite posterior de la circunvolución temporal superior se define como el corte donde aparecen las últimas fibras de los pilares del fornix (véase Figura 3). Dos evaluadores ciegos a la hipótesis del estudio y al grupo diagnosticado midieron ambas circunvoluciones para todos los sujetos con una fiabilidad entre evaluadores  $r_i > 0.90$ . La medida relativa de la circunvolución del temporal superior se calculó como la relación entre el temporal superior y el volumen total de la materia gris. El índice de asimetría de la circunvolución temporal superior se calculó de acuerdo a la siguiente fórmula:  $(L-R)/0.5(L+R)$ , donde L y R se refiere al hemisferio izquierdo y derecho.

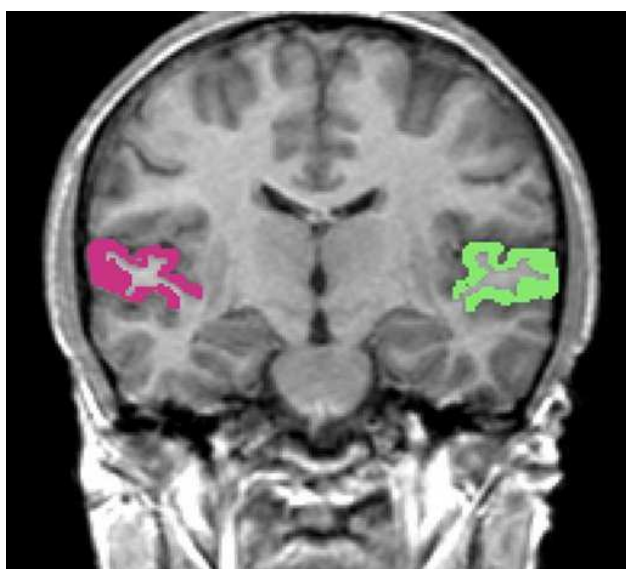


Figura 3 – Segmentación Manual en el Plano Coronal de la Circunvolución Temporal Superior Derecha (rosa) y Izquierda (verde).

#### *Análisis estadístico*

Se utilizaron análisis descriptivos (media, desviación típica y mediana) para caracterizar el grupo de participantes. Se comprobó la normalidad de distribución de la variable dependiente mediante dos tests de Kolmogorov-Smirnov con la corrección del test Shapiro-Wilk. En este sentido se utilizó el coeficiente de correlación *r de Pearson* como medida de asociación entre variables.



## Resultados

Los principales resultados mostraron diferencias entre SW y grupo control en cuanto a las medidas de asociación obtenidas. En el SW, el volumen de sustancia gris se correlacionó positivamente con la puntuación en el subtest de Información de la Escala de Inteligencia de Wechsler ( $r = .904$ ;  $p < 0.01$ ) y negativamente con el Índice de Organización Perceptiva - IOP ( $r = -.831$ ,  $p < 0.05$ ). Sin embargo, en el grupo control, la correlación entre el IOP y el volumen de sustancia gris fue positiva ( $r = .950$ ,  $p < 0.05$ ). Además, en el grupo control, el volumen de sustancia blanca ( $r = .891$ ,  $p < 0.01$ ) y del parénquima encefálico total ( $r = .926$ ,  $p < 0.01$ ) correlacionaron de forma positiva con el rendimiento en el subtest de Semejanzas, en este grupo. En la población clínica, las correlaciones encontradas para el volumen de sustancia blanca fueron en sentido inverso, correlacionando negativamente con el rendimiento en el subtest de Comprensión ( $r = -.770$ ,  $p < 0.05$ ) y CI Verbal ( $r = -.874$ ,  $p < 0.05$ ). El volumen total estaba también significativamente asociado con el rendimiento en el subtest de Historietas ( $r = .908$ ,  $p < 0.05$ ) y Rompecabezas ( $r = .800$ ,  $p < 0.05$ ). También se encontraron diferencias en términos de correlaciones obtenidas para ambos grupos, con respecto a las áreas de interés específico -la formación hipocampal y la circunvolución temporal superior. En el SW, el hipocampo izquierdo y derecho correlacionaban con el rendimiento en el subtest de Historietas [ $r = .913$ ,  $p < 0.05$  (izquierda);  $r = .911$ ,  $p < 0.05$  (derecha)], Aritmética [ $r = .897$ ,  $p < 0.01$  (izquierda);  $r = .871$ ,  $p < 0.05$  (derecha)] y Búsqueda de Símbolos [ $r = .760$ ,  $p < 0.05$  (izquierda);  $r = .812$ ,  $p < 0.05$  (derecha)].

En el grupo control el rendimiento en el subtest de Semejanzas correlacionó con la formación hipocampal [ $r = .890$ ,  $p < 0.01$  (izquierda);  $r = .809$ ,  $p < 0.05$  (derecha)]; sin embargo, mientras la formación hipocampal del hemisferio derecho estaba correlacionada con el test de Búsqueda de Símbolos ( $r = .883$ ,  $p < 0.05$ ), el rendimiento en el subtest de Comprensión estaba correlacionada con la formación hipocampal del hemisferio izquierdo ( $r = .941$ ,  $p < 0.05$ ).

En el SW se verificó una asociación significativa entre la circunvolución temporal superior y el rendimiento en el subtest de Claves [ $r = .866$ ,  $p < 0.05$  (izquierda);  $r = .841$ ,  $p < 0.05$  (derecha)], Aritmética [ $r = .868$ ,  $p < 0.05$  (izquierda);  $r = .866$ ,  $p < 0.05$  (derecha)], Memoria de Dígitos [ $r = .862$ ,  $p < 0.05$  (izquierda);  $r = .863$ ,  $p < 0.05$  (derecha)] y en el Índice de Recuerdo Libre a Corto Plazo del CVLT [ $r = .885$ ,  $p < 0.05$  (izquierda);  $r = .890$ ,  $p < 0.05$  (derecha)].

El rendimiento en los Cubos de Corsi correlacionaba negativamente con la circunvolución temporal superior izquierda ( $r = -.901, p < 0.05$ ). Curiosamente, el mayor grado de asimetría hemisférica de la circunvolución superior se asociaba con el rendimiento en los subtest de Información ( $r = .911, p < 0.01$ ), Comprensión ( $r = .803; p < 0.05$ ), Historietas ( $r = .883, p < 0.01$ ) y Claves ( $r = .844, p < 0.05$ ).

En el grupo control el volumen de la circunvolución temporal superior estaba correlacionado con el rendimiento en el subtest de Comprensión [ $r = .976, p < 0.01$  (izquierda);  $r = .905, p < 0.05$  (derecha)] y Memoria de Dígitos [ $r = .926, p < 0.01$  (izquierda);  $r = .903, p < 0.01$  (derecha)]. Además, el IOP ( $r = .903, p < 0.05$ ) y el rendimiento en la Figura Compleja de Rey – ensayo de memoria ( $r = .760, p < 0.05$ ) estaban asociados positivamente con el volumen de la circunvolución temporal izquierda.

## **Discusión**

Los resultados de este estudio demostraron diferencias entre el SW y el grupo control con respecto al tipo de correlaciones encontradas. De hecho, se observaron algunas correlaciones inversas en el grupo clínico, cuyo patrón no se presentó en el grupo con desarrollo normal. Así, mientras que en el grupo control los valores superiores de volumetría cerebral están asociados a un mejor rendimiento en test cognitivos, en el grupo SW se observa una relación negativa entre el rendimiento en algunas tareas y un mayor volumen de sustancia gris, sustancia blanca y asimetría de la circunvolución temporal superior. De manera semejante a otros estudios previos de nuestro equipo de investigación (Capitao et al., 2011; Sampaio et al., 2008, 2010), las alteraciones volumétricas de sustancia gris y sustancia blanca que se encontraron en el SW parecen reflejar trayectorias de desarrollo distintas de las que suceden en el desarrollo normal. Este estudio proporciona, una vez más, evidencia de que en el SW niveles superiores de volumen cerebral no están necesariamente relacionados con un mejor rendimiento neurocognitivo, lo que sugiere que la delección genética del SW tiene importantes implicaciones en el neurodesarrollo y en la cognición.

Otro aspecto que merece ser destacado es la comparación de las correlaciones obtenidas entre la formación hipocampal en el SW y el grupo control. En el SW, la formación hipocampal izquierda y derecha está relacionada con los mismos tests cognitivos (Historietas, Aritmética y Búsqueda de Símbolos). Sin embargo, en el grupo control la formación hipocampal derecha está correlacionada con el rendimiento en el

subtest de Búsqueda de Símbolos (tarea que involucra capacidades de discriminación visuo-perceptiva y de la memoria) y la formación hipocampal izquierda, con el rendimiento en tareas más verbales (Semejanzas y Comprensión). De hecho, la formación hipocampal está lateralizada para funciones cognitivas diferentes. Un buen rendimiento en test de reconocimiento de ítems verbales estaba asociado con la activación de las estructuras temporales mediales en el hemisferio izquierdo (Casasanto et al., 2002), mientras que un bajo rendimiento en la misma tarea estaba asociada con una activación de las estructuras temporales mediales del hemisferio derecho. Además, otros estudios han señalado una doble disociación en el grado de actividad neurofisiológica del lóbulo temporal medial, en función del tipo de estímulo presentado. Específicamente, se observó una activación superior del hipocampo izquierdo para material verbal (palabras) y una activación superior del hipocampo derecho para material no verbal (dibujos o figuras) (Schultz et al., 2001).

El hipocampo constituye una estructura importante para tareas tanto espaciales como no espaciales, donde la nueva información debe ser adquirida y asociada de manera que pueda ser utilizada de forma flexible (Squire, Stark, & Clark, 2004). En el presente estudio parece observarse una especialización de la formación hipocampal para el procesamiento mnésico de ítems verbales y pictóricos en los sujetos con desarrollo normal. Sin embargo, esta lateralidad y especialización funcional no se observan en el SW. De hecho, a pesar de que en términos relativos los sujetos con SW presentaron volúmenes significativamente superiores de la formación hipocampal comparado con los del grupo control, su papel funcional parece ser redundante e inespecífico. Otro dato que apoya esta hipótesis deriva de las correlaciones negativas obtenidas entre asimetría de la formación hipocampal y los subtests de información y comprensión. Esta ausencia de especialización se observa también cuando se analizan los patrones de correlación de la circunvolución temporal superior en el SW y en el grupo control. En el grupo control la circunvolución temporal superior (izquierda y derecha) se asocia con el rendimiento en la Comprensión y la Memoria de Dígitos. Sin embargo, la circunvolución temporal superior izquierda está relacionada con el IOP y el rendimiento en el ensayo de memoria en la Figura Compleja de Rey. En el grupo con SW, la circunvolución temporal superior izquierda y derecha se asocia con el rendimiento en los mismos subtests, en concreto, el rendimiento en el subtest de Claves, Aritmética, Memoria de Dígitos y Recuerdo Libre a Corto Plazo en el CVLT.

La circunvolución temporal superior izquierda parece ser una estructura cerebral funcionalmente heterogénea, que se activa con una variedad de condiciones experimentales como la percepción fonológica, percepción del discurso, acceso a las representaciones del léxico y recuperación de palabras a partir de la memoria semántica y la comprensión (Demonet, Thierry, & Cardebat, 2005; Vigneau et al., 2006); además, también se ha relacionado con el componente fonológico de la memoria de trabajo (Demonet et al., 2005). Así, en ambos grupos, la circunvolución temporal está relacionada, de forma bilateral, con el procesamiento fonológico de los dígitos y con procesos de integración semántica, lo cual es consistente con otros estudios (Constable et al., 2004; Vigneau et al., 2006). En el SW también existe una asociación bilateral de la circunvolución temporal superior con tareas más visuales y de aritmética. De hecho, esta asociación parece sugerir que las personas con SW utilizan estrategias de mediación verbal en la realización de tareas que les resultan particularmente difíciles.

La trayectoria asimétrica de las áreas perisilvianas fue una de las primeras en ser descritas (Toga & Thompson, 2003), acentuándose a lo largo del desarrollo (Sowell et al., 2004). Resulta particularmente interesante que en el SW un aumento de asimetría esté positivamente correlacionado con el rendimiento en test de Información y Comprensión. Este dato corrobora la importancia de un patrón asimétrico en el rendimiento de las funciones cognitivas.

En este estudio no se encontró correlación entre las medidas de CIEC con el volumen de sustancia gris, descrita por estudios previos (Reiss, Abrams, Singer, Ross, & Denckla, 1996; Wilke, Sohn, Byars, & Holland, 2003). No obstante, el reducido número de sujetos analizados no ha permitido obtener una medida de asociación positiva. Estudios futuros utilizando un mayor número de participantes y controlando variables como el género y edad permitirán reforzar estos datos.

Los principales resultados de este estudio resaltan la existencia de una correlación inversa entre la volumetría general del SW y el rendimiento en algunas tareas cognitivas. Estos datos son consistentes con la hipótesis anteriormente formulada de que en este trastorno del neurodesarrollo, el aumento desproporcionado de volúmenes cerebrales y una disminución de la asimetría parecen estar asociados a una afectación de las funciones cognitivas y un papel funcional redundante. Estos datos se oponen así a la hipótesis de una modularidad cognitiva en el SW y apuntan a un neurodesarrollo cerebral alterado con importantes implicaciones a nivel del fenotipo neurocognitivo.

## Referencias

- Bellugi, U., Bihrlé, A., Jernigan, T., Trauner, D., y Doherty, S. (1990). Neuropsychological, neurological, and neuroanatomical profile of Williams syndrome. *American Journal Medical Genetics Suppl*, 6, 115-125.
- Boddaert, N., Mochel, F., Meresse, I., Seidenwurm, D., Cachia, A., Brunelle, F., et al. (2006). Parieto-occipital grey matter abnormalities in children with Williams syndrome. *Neuroimage*, 30, 721-725.
- Brock, J. (2007). Language abilities in Williams syndrome: A critical review. *Developmental Psychopathology*, 19, 97-127.
- Capitao, L., Sampaio, A., Sampaio, C., Vasconcelos, C., Fernandez, M., Garayzabal, E., et al. (2011). MRI amygdala volume in Williams Syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, 32, 2767-2772.
- Casasanto, D. J., Killgore, W. D., Maldjian, J. A., Glosser, G., Alsop, D. C., Cooke, A. M., et al. (2002). Neural correlates of successful and unsuccessful verbal memory encoding. *Brain and Language*, 80, 287-295.
- Chiang, M. C., Reiss, A. L., Lee, A. D., Bellugi, U., Galaburda, A. M., Korenberg, J. R., et al. (2007). 3D pattern of brain abnormalities in Williams syndrome visualized using tensor-based morphometry. *Neuroimage*, 36, 1096-1109.
- Constable, R. T., Pugh, K. R., Berroya, E., Mencl, W. E., Westerveld, M., Ni, W., et al. (2004). Sentence complexity and input modality effects in sentence comprehension: an fMRI study. *Neuroimage*, 22, 11-21.
- Demonet, J. F., Thierry, G., y Cardebat, D. (2005). Renewal of the neurophysiology of language: functional neuroimaging. *Physiology Review*, 85, 49-95.
- Duvernoy, H. M. (2005). *The human hippocampus. Functional anatomy, vascularization and serial sections with MRI*. (3rd Edition ed.). Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Eckert, M. A., Galaburda, A. M., Karchemskiy, A., Liang, A., Thompson, P., Dutton, R. A., et al. (2006). Anomalous sylvian fissure morphology in Williams syndrome. *Neuroimage*, 33, 39-45.
- Eckert, M. A., Hu, D., Eliez, S., Bellugi, U., Galaburda, A., Korenberg, J., et al. (2005). Evidence for superior parietal impairment in Williams syndrome. *Neurology*, 64, 152-153.

- Ewart, A. K., Morris, C. A., Atkinson, D., Jin, W., Sternes, K., Spallone, P., et al. (1993). Hemizyosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nature Genetics*, 5, 11-16.
- Gonçalves, O. F., Pérez, A., Henriques, M., Prieto, M., Lima, M., Siebert, M., et al. (2004). Funcionamento Cognitivo e Produção Narrativa no Síndrome de Williams: Congruência ou Dissociação Neurocognitiva? . *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 4, 623-638.
- Holinger, D. P., Bellugi, U., Mills, D. L., Korenberg, J. R., Reiss, A. L., Sherman, G. F., et al. (2005). Relative sparing of primary auditory cortex in Williams Syndrome. *Brain Research*, 1037, 35-42.
- Jackowski, A. P., y Schultz, R. T. (2005). Foreshortened dorsal extension of the central sulcus in Williams syndrome. *Cortex*, 41, 282-290.
- Jernigan, T. L., y Bellugi, U. (1990). Anomalous brain morphology on magnetic resonance images in Williams syndrome and Down syndrome. *Archives of Neurology*, 47, 529-533.
- Jernigan, T. L., Bellugi, U., Sowell, E., Doherty, S., y Hesselink, J. R. (1993). Cerebral morphologic distinctions between Williams and Down syndromes. *Archives of Neurology*, 50, 186-191.
- Karmiloff-Smith, A., Brown, J. H., Grice, S., y Paterson, S. (2003). Dethroning the myth: cognitive dissociations and innate modularity in Williams syndrome. *Development Neuropsychology*, 23, 227-242.
- Kippenhan, J. S., Olsen, R. K., Mervis, C. B., Morris, C. A., Kohn, P., Meyer-Lindenberg, A., et al. (2005). Genetic contributions to human gyrification: sulcal morphometry in Williams syndrome. *Journal of Neuroscience*, 25, 7840-7846.
- Korenberg, J. R., Chen, X. N., Hirota, H., Lai, Z., Bellugi, U., Burian, D., et al. (2000). VI. Genome structure and cognitive map of Williams syndrome. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 89-107.
- Luders, E., Di Paola, M., Tomaiuolo, F., Thompson, P. M., Toga, A. W., Vicari, S., et al. (2007). Callosal morphology in Williams syndrome: A new evaluation of shape and thickness. *Neuroreport*, 18, 203-207.
- Metcalfe, K. (1999). Williams syndrome: an update on clinical and molecular aspects. *Archives of Disease Childhood*, 81, 198-200.
- Meyer-Lindenberg, A., Mervis, C. B., Sarpal, D., Koch, P., Steele, S., Kohn, P., et al. (2005). Functional, structural, and metabolic abnormalities of the hippocampal

- formation in Williams syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, 115, 1888-1895.
- Pohl, K., Bouix, S., y Kikinis, R. (2004). Anatomical guided segmentation with nonstationary tissue class distributions in an expectation-maximization framework. *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging*, 81-84.
- Reiss, A. L., Abrams, M. T., Singer, H. S., Ross, J. L., y Denckla, M. B. (1996). Brain development, gender and IQ in children. A volumetric imaging study. *Brain*, 119, 1763-1774.
- Reiss, A. L., Eckert, M. A., Rose, F. E., Karchemskiy, A., Kesler, S., Chang, M., et al. (2004). An experiment of nature: brain anatomy parallels cognition and behavior in Williams syndrome. *Journal of Neuroscience*, 24, 5009-5015.
- Reiss, A. L., Eliez, S., Schmitt, J. E., Straus, E., Lai, Z., Jones, W., et al. (2000). IV. Neuroanatomy of Williams syndrome: a high-resolution MRI study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 65-73.
- Rossi, N. F., Garayzabal Heinze, E., Giacheti, C. M., Goncalves, O. F., y Sampaio, A. (2012). Psycholinguistic abilities of children with Williams syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, 33, 819-824.
- Rossi, N. F., Sampaio, A., Goncalves, O. F., y Giacheti, C. M. (2011). Analysis of speech fluency in Williams syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, 32, 2957-2962.
- Sampaio, A., Bouix, S., Sousa, N., Vasconcelos, C., Fernandez, M., Shenton, M. E., et al. (2013). Morphometry of corpus callosum in Williams syndrome: shape as an index of neural development. *Brain Structure and Function*, 218, 711-720.
- Sampaio, A., Sousa, N., Fernandez, M., Vasconcelos, C., Shenton, M. E., y Goncalves, O. F. (2008). MRI assessment of superior temporal gyrus in Williams syndrome. *Cognitive & Behavioral Neurology*, 21, 150-156.
- Sampaio, A., Sousa, N., Fernandez, M., Vasconcelos, C., Shenton, M. E., y Goncalves, O. F. (2010). Williams syndrome and memory: a neuroanatomic and cognitive approach. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 40, 870-877.
- Schmitt, J. E., Eliez, S., Bellugi, U., y Reiss, A. L. (2001). Analysis of cerebral shape in Williams syndrome. *Archives of Neurology*, 58, 283-287.
- Schmitt, J. E., Eliez, S., Warsofsky, I. S., Bellugi, U., y Reiss, A. L. (2001). Corpus callosum morphology of Williams syndrome: relation to genetics and behavior. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 43, 155-159.

- Schultz, R. T., Grelotti, D. J., y Pober, B. (2001). Genetics of childhood disorders: XXVI. Williams syndrome and brain-behavior relationships. *Journal American Academy Child Adolescence Psychiatry*, 40, 606-609.
- Shenton, M. E., Kikinis, R., Jolesz, F. A., Pollak, S. D., Lemay, M., Wible, C. G., et al. (1992). Left-lateralized temporal lobe abnormalities in schizophrenia and their relationship to thought disorder: a computerized, quantitative MRI study. *New England Journal Medicine*, 327, 604-612.
- Sowell, E. R., Thompson, P. M., Leonard, C. M., Welcome, S. E., Kan, E., y Toga, A. W. (2004). Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children. *Journal of Neuroscience*, 24, 8223-8231.
- Squire, L. R., Stark, C. E., y Clark, R. E. (2004). The medial temporal lobe. *Annual Review Neuroscience*, 27, 279-306.
- Strømme, P., Bjørnstad, P., y Ramstad, K. (2002). Prevalence estimation of Williams syndrome. *Journal of Child Neurology*, 17, 269.
- Thompson, P. M., Lee, A. D., Dutton, R. A., Geaga, J. A., Hayashi, K. M., Eckert, M. A., et al. (2005). Abnormal cortical complexity and thickness profiles mapped in Williams syndrome. *Journal of Neuroscience*, 25(16), 4146-4158.
- Toga, A. W., y Thompson, P. M. (2003). Mapping brain asymmetry. *Nature Reviews Neuroscience*, 4, 37-48.
- Tomaiuolo, F., Di Paola, M., Caravale, B., Vicari, S., Petrides, M., y Caltagirone, C. (2002). Morphology and morphometry of the corpus callosum in Williams syndrome: a T1-weighted MRI study. *Neuroreport*, 13, 2281-2284.
- Van Essen, D. C., Dierker, D., Snyder, A. Z., Raichle, M. E., Reiss, A. L., y Korenberg, J. (2006). Symmetry of cortical folding abnormalities in Williams syndrome revealed by surface-based analyses. *Journal of Neuroscience*, 26, 5470-5483.
- Vigneau, M., Beaucousin, V., Herve, P. Y., Duffau, H., Crivello, F., Houde, O., et al. (2006). Meta-analyzing left hemisphere language areas: phonology, semantics, and sentence processing. *Neuroimage*, 30, 1414-1432.
- Wilke, M., Sohn, J. H., Byars, A. W., y Holland, S. K. (2003). Bright spots: correlations of gray matter volume with IQ in a normal pediatric population. *Neuroimage*, 20, 202-215.