



**MÁSTER UNIVERSITARIO EN PSICOLOGÍA GENERAL
SANITARIA**

Curso 2019-2020

Trabajo Fin de Máster

**Evaluación neuropsicológica en un caso de
encefalopatía crónica no progresiva de origen genético.**

Autora: Lorena Sánchez Martínez

Tutora: Olga Pellicer Porcar

Convocatoria: Febrero.

Resumen

La encefalopatía crónica no progresiva por delección en la citobanda 7q31.1 del cromosoma 7 con una afectación parcial del gen FOXP2, constituye un diagnóstico neurológico poco común que implica una alteración a nivel cognitivo a día de hoy todavía controversial. La evaluación neuropsicológica pretende indagar a través de la exploración de sistemas y dominios cognitivos, en la semiología y funcionamiento cerebral, alcanzando conclusiones para un diagnóstico e intervención dirigida a la compensación y/o recuperación del daño. Asimismo, el presente estudio tiene como finalidad el obtener hallazgos clínicamente relevantes sobre las consecuencias de esta alteración genética a través de la exploración neuropsicológica, ampliando los conocimientos que se tienen hasta el momento, dando una explicación a la cognición y permitiendo la elaboración de un diagnóstico y propuesta de intervención adaptada a las características del sujeto. No obstante, al ser un caso único N=1, sería necesaria la ampliación de la muestra con características similares, para hacer una mejor comparativa y aumentar la relevancia de las conclusiones alcanzadas.

Palabras clave: Encefalopatía crónica no progresiva, delección 7q31.1, FOXP2, evaluación neuropsicológica, propuesta de intervención.

Abstract

Chronic non-progressive encephalopathy due to deletion in the cytoband 7q31.1 of chromosome 7 with a partial involvement of the FOXP2 gene constitutes a rare neurological diagnosis that implies a cognitive alteration still controversial nowadays. The neuropsychological evaluation aims to investigate through the exploration of cognitive systems and domains, in semiology and cerebral functioning, reaching

conclusions for a diagnosis and intervention aimed at compensation and / or recovery of the damage. Likewise, the present study aims to obtain clinically relevant findings about the consequences of this genetic alteration through neuropsychological exploration, expanding the knowledge currently available, giving an explanation to cognition and allowing the elaboration of a diagnosis and proposal of intervention adapted to the characteristics of the individual. However, being a unique case $N = 1$, it would be necessary to expand the sample with similar characteristics, to make a better comparison and increase the relevance of the conclusions reached.

Key words: Chronic non-progressive encephalopathy, 7q31.1 deletion, FOXP2, neuropsychological evaluation, intervention proposal.

1. Introducción

El término encefalopatía hace referencia a un desorden o enfermedad del encéfalo, la cual puede ser causada por diversos factores y presentando posibles daños tanto en su estructura como en su función. Asimismo, la encefalopatía crónica no progresiva consiste en un grupo variado y no claramente delimitado de trastornos neurológicos producidos por lesiones no progresivas en el encéfalo, las cuales pueden ser ocasionadas por múltiples etiologías, ya sea antes, durante o después del nacimiento, provocando posibles daños a nivel estructural o funcional, variando en función del caso e interfiriendo en el correcto desarrollo del niño (Ferrarini, González, Olguín y Ormeño, 2018). Esta lesión no evoluciona, no obstante, las consecuencias varían según sea el caso. Las células nerviosas que han sido lesionadas no afectan a otras células sanas, no obstante, no crecen ni tampoco se mielinizan (López et al., 2011).

Dentro del gran abanico de posibles etiológicas asociadas a este daño, se encuentran las producidas por alteración genética, pudiendo diferenciarse entre la mutación molecular, genómica y cromosómica. Asimismo, el ADN está compuesto por 46 cromosomas formados por genes, de los cuales se estima que hay aproximadamente entre 20.000 y 25.000, conteniendo instrucciones para la síntesis de proteínas. Es por ello que cualquier variación del genoma humano puede estar asociado a múltiples enfermedades, siendo muchas de ellas todavía desconocidas (Castillo et al., 1994).

Con respecto al cromosoma 7, en la citobanda 7q31.1 del brazo largo, se haya un gen denominado FOXP2 el cual proporciona instrucciones para realizar o sintetizar la proteína Forkhead box 2. Esta proteína es un factor de transcripción, lo que significa que controla la actividad de otros genes. La proteína P2 puede regular cientos de genes, aunque sólo algunos de sus objetivos han sido identificados. La proteína P2 está activa en varios tejidos, incluyendo el cerebro, tanto antes como después del nacimiento, desempeñando un papel muy importante en el desarrollo del mismo, incluyendo el crecimiento de células nerviosas, la transmisión de señales entre ellas, así como su implicación en la plasticidad sináptica (Knott y Bailey, 1998).

Dicha proteína, ha sido considerada como un factor determinante en la aparición de trastornos relacionados con el habla y del lenguaje. A su vez, deleciones en este gen han sido relacionados con el Trastorno del Espectro Autista (TEA) y con el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) (Knott y Bailey, 1998; Maestrini et al., 2010).

En 1990, Hurst, Baraitser, Auger, Graham y Norell, informaron de un caso único de un gran árbol genealógico de tres generaciones, la mitad de cuyos miembros tenían dispraxia verbal del desarrollo, ubicando el gen en el brazo largo del cromosoma 7, donde se encuentra el FOXP2, encontrando a su vez similitudes en formas comunes de Trastorno Específico del Lenguaje (TEL) y Trastorno del Espectro Autista (TEA), resaltando la importancia en la asociación y detección de mutaciones en los análisis del gen FOXP2 dado que ha sido considerado como un locus de susceptibilidad para la aparición de déficits del lenguaje en dichas patologías. (Hurst et al., 1990).

Por otro lado, estudio realizado con 188 niños afectados con Síndrome de Tourette encontraron una deleción similar al presente caso en el 3'72% de los niños estudiados, significativamente superior a lo encontrado en población control, siendo este porcentaje de 0'8-0'9%. A su vez, la deleción parece no tener una penetrancia completa puesto que se ha encontrado en padres de niños afectados, con genotipo normal y en población general (Bertelsen et al., 2014).

A través de bases de datos DECIPHER (2009) en donde se comparan informes fenotípicos y genotípicos de un amplio número de pacientes con distintas patologías, se han encontrado dos de ellos, los cuales comparten una alteración muy parecida a la expuesta a continuación con fenotipos relacionados con la Discapacidad Intelectual Moderada y el Retraso Global del Desarrollo.

Cabe destacar que la caracterización fenotípica de esta alteración genética ha sido uno de los puntos de mayor controversia entre investigadores. Las primeras definiciones describían un trastorno de semiología exclusivamente lingüística,

incluyéndose posteriormente a un déficit motor que dificultaba la articulación, es decir, en términos de dispraxia orofacial (Vargha-Khadem, Watkins, Alcock, Fletcher y Passingham, 1995; Benítez-Burraco, 2005). Más tarde, se contempló la posibilidad de que este último no fuera el rasgo nuclear de la patología ya que las dificultades observadas en la repetición y el deletreo de palabras, reales o no, y en la manipulación de fonemas, se detectaban también a nivel escrito (Watkins, Dronkers y Vargha-Khadem, 2002; Benítez-Burraco, 2005). Además, los individuos afectados no sólo manifestaban problemas en la producción lingüística, sino también en la comprensión. Y esto sucedía a su vez a nivel morfosintáctico, de forma que los pacientes presentaban dificultades tanto en la generación de estructuras, como en su comprensión, principalmente en lo que atañe a oraciones complejas (Fisher, Lai y Monaco, 2003; Benítez-Burraco, 2005).

Finalmente, se terminó expandiendo el alcance de la caracterización fenotípica más allá del componente lingüístico, al concluir que deben ser varias las funciones cerebrales afectadas. Asimismo, interpretaciones acerca de esta variante indican que su causa se encuentra seguramente en un problema en la capacidad de secuenciación de eventos o en el aprendizaje procedimental, que afectaría tanto al movimiento como a la cognición (Watkins, et al., 2002; Benítez-Burraco, 2005).

Cabe añadir que entre los hallazgos clínicos adicionales asociados al gen FOXP2 se destacan además de los ya mencionados, un retraso en el desarrollo del habla, disartria, trastornos del lenguaje receptivo y expresivo, componente no verbal mayormente conservado que el verbal, habilidades motoras finas afectadas y motoras gruesas normales, además de retraso en escritura y lectura (Morgan, Fisher, Scheffer

y Hildebrand, 2017).

Por último, en base a la revisión bibliográfica y al tratarse de una enfermedad poco delimitada, el objetivo del presente estudio es realizar una evaluación neuropsicológica que aporte más datos sobre las consecuencias que esta alteración genética puede provocar a nivel cognitivo, ayudando a la obtención de un diagnóstico lo más preciso posible. En adicción, se formula como hipótesis que el caso único expuesto a continuación presentará una semiología disejectiva, con afectación motora y retraso del lenguaje, teniendo como causa común un déficit en el sistema atencional. No obstante, debido a la falta de concordancia en estudios previos, no se considera posible predecir el diagnóstico clínico final.

2. Método

2.1. Participante

El caso clínico expuesto a continuación presenta a “S”, una niña de 5 años de edad, nacida en Alicante, la cual fue diagnosticada hace dos años, tras realizarse un estudio genético, de una encefalopatía crónica no progresiva de origen genético por delección en la citobanda 7q31.1 del cromosoma 7 con una afectación parcial del gen FOXP2, así como una dotación homóloga para los cromosomas sexuales, teniendo dos copias del cromosoma X.

2.2. Instrumentos

En base a las características de la paciente y su variable diagnóstica, se empleará en primer lugar una entrevista semi-estructurada dirigida a los padres de “S” en donde se pedirá información relativa a antecedentes familiares y personales, así como su

historia clínica, recogiendo datos y signos clínicamente relevantes que puedan afectar a la cognición, empezando desde lo más actual y siguiendo por una cronología a partir de su nacimiento, además de aprovechar la entrevista para comenzar la exploración neuropsicológica.

Seguidamente, tras la elaboración de la anamnesis, basada en la información recogida hasta el momento sobre dificultades y problemáticas observadas, adquisición de hitos del desarrollo, afectación en su vida diaria y funcionalidad, pruebas o informes previos, bloqueos o retrocesos de habilidades adquiridas entre otras, se procederá a la exploración clínica, constituida por dos partes, una de ellas a nivel cualitativo y la otra a nivel cuantitativo.

Primeramente, respecto a la exploración cualitativa, esta irá enfocada a poner de manifiesto como están cada uno de los dominios y sistemas cognitivos, es decir, observar a través del juego y la interacción con la paciente, si el sistema atencional, dominios informativos compuestos por la percepción, cognición espacial y memoria, además de sistemas ejecutivos como las praxias, funciones ejecutivas, memoria de trabajo y lenguaje, se dan de manera adecuada frente a la norma funcional, no centrándose en el resultado o puntuación de tareas estandarizadas sino en la ejecución y desarrollo de la misma.

Tras ello, se lleva a cabo la exploración cuantitativa, basada en la administración de una prueba estandarizada, con la finalidad de que los resultados mantengan un lenguaje común para otros profesionales y que a partir de estos se pueda recoger información relativa al antes y el después de una futura intervención, siendo a su vez necesario para complementar los datos cualitativos anteriormente obtenidos.

Para el presente caso clínico se empleará el Cuestionario de Madurez Neuropsicológica Infantil (CUMANIN) (Portellano, Mateos, Martínez, Granados y Tapia, 2000), un prueba de madurez neuropsicológica diseñada para niños y niñas entre 3 y 6 años de edad, de aplicación individual y con un tiempo de administración aproximado de entre 30 y 50 minutos. El cuestionario CUMANIN está agrupado en 12 escalas, las cuales mediante distintas tareas permite evaluar el grado de madurez neuropsicológica alcanzado por el niño o niña en cada uno de los procesos cognitivos así como la posible presencia de signos de alteración, especialmente cuando las puntuaciones sean significativamente más bajas de las correspondientes a la edad cronológica. En adicción, a través de la ejecución de la prueba, se puede obtener la lateralidad del niño o niña, valorándose el predominio lateral de la mano, el ojo y el pie.

Las escalas que componen el CUMANIN son: psicomotricidad, formada por siete tareas motoras; lenguaje articulatorio, que consiste en la repetición de palabras con dificultad articulatoria creciente; lenguaje expresivo, llevada a cabo tras la repetición de cuatro frases de dificultad creciente; lenguaje comprensivo, teniendo que responder a nueve preguntas tras escuchar una historia; estructuración espacial, en donde la paciente debe realizar actividades de orientación espacial con dificultad creciente, ejecutadas mediante respuesta psicomotora y grafomotora; visopercepción, que consiste en la reproducción de quince dibujos geométricos de complejidad creciente; memoria icónica, en la cual debe tratar de memorizar diez dibujos de objetos sencillos; ritmo, que consiste en la reproducción de siete series rítmicas de dificultad creciente, mediante presentación auditiva; fluidez verbal, en donde se le pide a la paciente que forme cuatro frases, las dos primeras a partir de una sola

palabra, mientras que cada una de las otras dos se deben formar con dos palabras; atención, a partir de la identificación y el tachado de veinte figuras geométricas iguales que el modelo propuesto, que es un cuadrado, las cuales se encuentran entre un total de cien figuras, por lo que ochenta de ellas serían distractores y las veinte restantes iguales al modelo; y por último, lectura y escritura, las cuales no se llevarán a cabo dado que aunque se aplica en niños y niñas a partir de 5 años (60 meses), “S” aun no ha adquirido dichas capacidades.

2.3. Procedimiento

En primer lugar, se solicita permiso a la directora de la clínica en el cual se están realizando las prácticas del Máster en Psicología General Sanitaria, para poder seleccionar y pedir la colaboración de un paciente de nuevo ingreso para la elaboración del presente estudio, con la finalidad de llevar a cabo una evaluación neuropsicológica y emplear la información obtenida para la redacción de un informe neuropsicológico donde se recojan aspectos como la anamnesis del caso clínico, exploración clínica, conclusiones clínicas, diagnóstico neuropsicológico y propuesta de intervención.

Una vez obtenido el permiso de la entidad y valorando las recomendaciones de la directora, se opta por “S”, dada la peculiaridad y características de su caso, marcándose objetivos relativos a la ampliación de hallazgos clínicos que actualicen la caracterización fenotípica de esta patología y permitan la obtención de un diagnóstico neuropsicológico el cual se contemple como base para la elaboración de un tratamiento. Al tratarse de una paciente menor de edad, se procede a reunirse con los padres, explicándoles el objetivo del proyecto así como la metodología y

finalidad del mismo, pidiendo la colaboración y firma de un consentimiento informado, el cual irá incluido en la documentación entregada al comité de ética ISABIAL de Alicante, asegurando la confidencialidad de la información obtenida y devolución de los resultados.

El acuerdo finaliza con la programación de 5 sesiones, siendo la primera de una hora y media y el resto de 45 minutos. Se requerirán 3 semanas, llevándose a cabo dos sesiones por semana, más concretamente Lunes y Miércoles, en horario de tarde, a las 18 horas. Estas se llevarán a cabo en la misma sala de la clínica, equipada con recursos y materiales necesarios para la correcta ejecución de la sesión, además de tener en cuenta aspectos como el orden, la iluminación, privacidad y comodidad del ambiente.

Respecto al contenido de las sesiones, en la primera de ellas, la cual tendrá una duración de una hora y media, se realizará una entrevista semi-estructurada a los padres junto con “S”, con la finalidad de recoger datos clínicamente relevantes que permitan elaborar la anamnesis del caso clínico. Seguidamente, las cuatro sesiones posteriores de 45 minutos cada una, irán enfocadas a la exploración neuropsicológica de la paciente, siendo las dos primeras dirigidas a la evaluación cualitativa y las dos consecutivas a la evaluación cuantitativa.

Por último, tras finalizar las cinco sesiones, se acordará con los padres de “S” una fecha de reunión en donde se entregará el informe neuropsicológico redactado y elaborado en base a la recogida de datos e información clínicamente relevante obtenida. Asimismo, se les explicará en detalle los resultados y conclusiones alcanzadas, además de indicarles una serie de recomendaciones y posible tratamiento

para ser aplicado con posterioridad al verificarse el diagnóstico con el neurólogo y si tanto la clínica como los tutores legales de la paciente así lo consideran.

2.4. Tipo de diseño

En el presente estudio se expone un diseño de caso único clasificado dentro de la investigación empírica no experimental, empleando estrategias descriptivas para su desarrollo, ya que el objetivo de la investigación es la exploración, definición y clasificación de procesos cognitivos y conductas manifiestas para alcanzar conclusiones clínicas que lleven a un diagnóstico neuropsicológico.

3. Anamnesis del caso clínico

3.1. Motivo de consulta

Padres acuden con su hija de 5 años a consulta por retraso en el lenguaje y alteraciones conductuales.

3.2. Antecedentes familiares

Madre de 33 años gestante en la actualidad y padre de 35 años, ambos sin antecedentes familiares de trastornos neuropsiquiátricos. No consanguinidad. Antecedentes de epilepsia por rama materna (primo hermano y dos tías paternas). Se refieren a ellos mismos como cognitivamente válidos, no habiendo presentado dificultades semejantes a las de su hija. Asimismo, tras estudio citogenético molecular mediante Array de hibridación genómica comparada, se descarta que el padre sea portador de la delección en la citobanda 7q31.1 que presenta su hija, siendo necesario el estudio en la madre para saber si se trata de una alteración genética heredada o “de novo”.

3.3. Antecedentes personales

Embarazo a término con puntuaciones 8/9 en Test de Apgar y con una evolución sin complicaciones. Periodo postnatal normal con adquisiciones ligeramente tardías en los hitos del desarrollo, siendo más significativos a la edad de 18 meses, edad donde comienzan a observar un retraso madurativo, siendo más destacable al inicio de la escolarización en áreas del lenguaje y psicomotoras.

3.4. Anamnesis

Paciente mujer de 5 años de edad, de nombre “S”, acude con sus padres a consulta debido a un retraso en el lenguaje vinculado a una encefalopatía crónica no progresiva de origen genético de la cual fue diagnosticada a los 3 años y 8 meses.

Los padres refieren observar grandes dificultades para hablar en comparación con los otros niños del colegio, tanto al inicio como en el desarrollo de la conversación, así como para comprender las cosas que se le dicen. Además, desde el colegio alertan de problemas conductuales, no siguiendo las normas y comportándose de manera inadecuada con sus compañeros, siendo algunas veces agresiva. Comentan que esto está provocando que su rendimiento en el colegio sea bajo, teniendo un aprendizaje mínimo y necesitando un seguimiento individualizado por parte de la “PT”.

Seguidamente, mencionan que en casa sucede lo mismo, siendo habituales los berrinches asociados a cuando se le dice que no y/o cuando se frustra con algo, llegando incluso “a las manos” en muchas ocasiones, describiéndola además como una niña inquieta y muy activa. No obstante, en general, consideran que su relación familiar es buena, siendo colaboradora y participativa en las tareas del hogar y a la

hora de comer, mencionando además, no tener ningún problema para dormir por las noches.

Destacan que cuando la riñen o quieren hablar con ella les cuesta mucho que mantenga la atención puesta en lo que se le dice y que se distrae fácilmente, observando ese mismo comportamiento cuando juega, manipulando los juguetes pero sin emplearlos para su fin.

Por otro lado, señalan que es una niña torpe en lo que respecta a movimientos más complicados, poniendo ejemplos como abrocharse los botones del “babi del cole”, “recortar” o “montar en bici sin ruedines”, sin embargo, en cuanto a movimientos más fáciles como usar los cubiertos o subir y bajar escaleras no parece tener ningún problema.

Al dirigirnos a la niña se muestra sociable, teniendo buena intención comunicativa, relacionándose sin dificultad, mostrando herramientas comunicativas como mantener el contacto ocular durante una breve conversación, empleando la mirada para buscar la aprobación del adulto en determinadas ocasiones y respondiendo con gestos y palabras sueltas a preguntas sencillas. Durante la entrevista “S” ha estado inquieta e impaciente, bajándose de la silla en varias ocasiones e interrumpiendo a su madre, tirándole del brazo para ir a la puerta de la sala.

Comentan que el embarazo fue normal, con parto a término (41 semanas) sin complicaciones y con una correcta evolución, no presentando ningún tipo de problema médico y teniendo el programa de vacunación actualizado.

Durante su crecimiento, indican que era una niña normal, no observando problemas en su desarrollo aunque si que habían ciertas cosas que le costaban más como conciliar el sueño, caminar, empezando a dar sus primeros pasos a los 18 meses aproximadamente, o hablar, siendo esto lo más preocupante para ellos, ya que únicamente puede decir alrededor de veinte palabras de forma espontánea en la actualidad, detallando que las pruebas de audición y visión eran normales.

Con 2 años, cuando comenzó la guardería, fue donde se dieron cuenta del problema que presentaba su hija, realizándose al poco tiempo un informe psicopedagógico a petición de la escuela infantil, en donde se le diagnostica retraso simple del lenguaje e indicando un nivel medio/bajo en todas las áreas evaluadas, con un desfase madurativo de aproximadamente 8 meses, siendo más significativa la del lenguaje. Por ello, comienzan a acudir a un centro de Atención Temprana próximo a su domicilio con una periodicidad de una sesión semanal.

Dado que no obtuvieron apenas mejorías, decidieron acudir a diferentes neuropediatras “buscando una explicación a lo que le estaba sucediendo”, no siendo hasta la edad de 3 años y 8 meses cuando consiguen que un neuropediatra atienda en detalle su caso, realizando diferentes pruebas complementarias al examen físico llevado a cabo por él mismo, siendo este normal, entre las cuales se destacan un electroencefalograma y una resonancia magnética, no mostrando resultados reveladores. Sin embargo, tras realizar una investigación genética, se encontró una deleción en locus 7q31.1, siendo diagnosticada de una encefalopatía crónica no progresiva de origen genético, la cual no requiere intervención farmacológica.

Desde ese momento, acuden durante un año a una clínica de neurorrehabilitación con periodicidad de dos sesión semanales en donde se trabajaban concretamente la atención, la velocidad de procesamiento, memoria, la capacidad para organizar y planificar, así como lenguaje y psicomotricidad, observando una mejoría general en todos los aspectos, resaltando la ampliación en el vocabulario y mejoría en la motricidad fina. No obstante, refieren que “S” sigue estando “muy por detrás del resto de niños de su edad”.

4. Exploración clínica

4.1. Exploración cualitativa

4.1.1. Datos generales

La paciente se encuentra participativa y consciente, no obstante, durante la exploración se ha observado momentos de cansancio por parte de “S”, reaccionando con frustración y nerviosismo, actuando por ensayo y error. Asimismo, durante la sesión ha tenido dificultades para entender las indicaciones que se le daba y en reiteradas ocasiones interrumpía la actividad dirigiendo la atención a objetos ubicados en la habitación y haciendo preguntas cortas sobre estos o preguntando por su madre.

4.1.2. Sistema atencional

“S” es capaz de explorar e investigar el entorno que le rodea, es decir, mueve los ojos y se mueve por la sala para tocar y explorar los objetos que se encuentra en ella. Sin embargo, presenta dificultad para fijar y mantener la atención durante periodos cortos de tiempo, fatigándose y abandonando la tarea con rapidez.

Por otra parte, cambia constantemente de actividad, siendo vulnerable a estímulos distractores tanto internos como externos, permaneciendo más tiempo en la misma tarea si se encuentra guiada por el profesional.

Asimismo, se aprecia una alteración en la capacidad de cambiar el foco atencional y realizar dos o más tareas de forma simultánea.

Por último, la velocidad de procesamiento de la información se encuentra levemente afectada.

4.1.3. Dominios informativos

En cuanto a la memoria, muestra una alteración en el almacenamiento y recuperación de la información, presentando intrusiones y perseveraciones, siendo más capaz de retenerla durante cortos periodos de tiempo. Cabe destacar que aunque presenta dificultades, su curva de aprendizaje es ascendente, siendo más deficitaria en lo que respecta a la memoria verbal que a la visual.

A nivel visoperceptivo, “S” no presenta problemas en el reconocimiento sensorial, no obstante realiza dibujos simples inexactos con gran dificultad para el trazo de contornos simples a la copia.

Por último, a nivel visoespacial presenta dificultades en el vocabulario y en los conceptos vinculados con la orientación izquierda-derecha, delante-detrás, confundiéndose con las indicaciones dadas para realizar actividades que requieran de visoconstrucción.

4.1.4. Dominios ejecutivos

En primer lugar, en cuanto al lenguaje, muestra intención comunicativa. Puede mantener el contacto ocular durante una breve conversación, emplea la mirada para buscar la aprobación del profesional en determinadas ocasiones, responde y realiza la sonrisa social.

A nivel de comprensión, entiende órdenes sencillas, necesitando la objetividad y concreción, mostrando dificultad en el caso de órdenes más complejas o desconocidas.

En las producciones verbales se observa dificultad a la hora de dar suficiente información sobre algún objeto o alguna situación en concreto, teniendo un vocabulario expresivo muy reducido. No obstante, puede denominar y expresar con una palabra una idea, pudiendo señalar con el dedo aquello que necesita a la vez que lo nombra y mira al profesional buscando la aprobación.

Puede participar en una conversación sencilla iniciada por el profesional, aunque en determinadas ocasiones se limita a responder a las preguntas con afirmaciones monosilábicas y de manera repetitiva como sí, no, muy bien, aquí...

Aparecen dislalias fonético-fonológicas, las cuales pueden llegar a comprometer la inteligibilidad del habla para personas poco conocidas o no familiares. Alta tasa de errores fonéticos con errores más frecuentes observados en procesos de sustitución u omisión de fonemas.

Asimismo, intenta realizar frases simples, con algunas sustituciones u omisiones a nivel fonético siendo estas no significativas. No obstante, no siempre puede ser comprendida debido a la inteligibilidad que muestra. Denota cierta dificultad para

expresar ideas complejas o enfrentarse a tareas donde tiene que organizar el discurso, denotando una falta de consolidación de algunos aspectos morfológicos y sintácticos. Cabe añadir que, ante una lámina, le resulta más sencillo nombrar cada elemento de la misma antes de crear un enunciado más complicado y transmitir la idea general de esta.

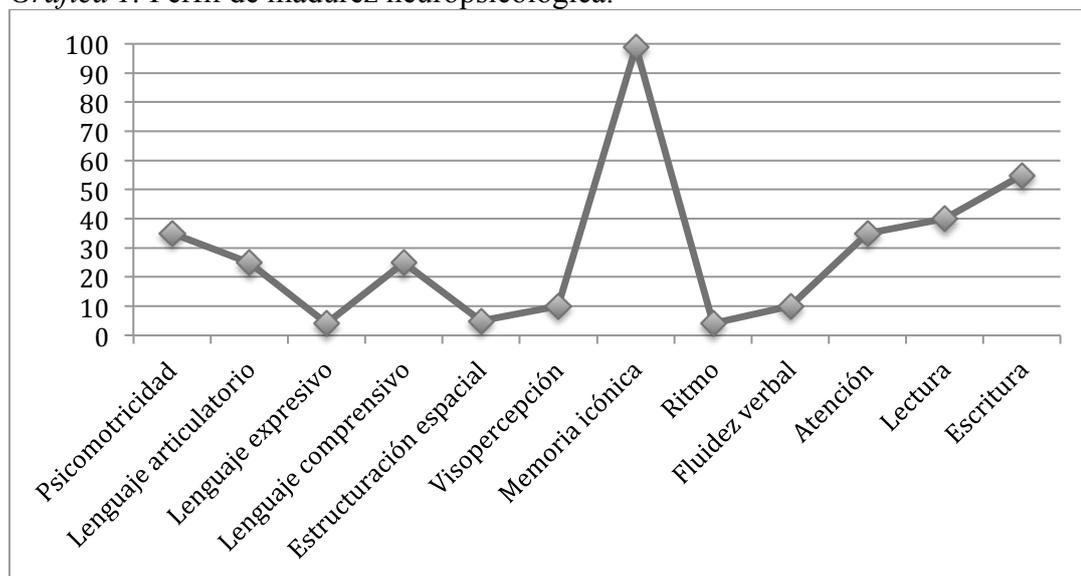
Con respecto al desarrollo psicomotor, “S” es diestra y presenta una motricidad gruesa adecuada para su edad, observándose una correcta manipulación de objetos durante el juego. Sin embargo, la motricidad fina se ve alterada dada la aparente descoordinación del movimiento frente a actividades más complejas.

Por último, en cuanto a las funciones ejecutivas, muestra dificultades en la organización y planificación de la información, así como en el razonamiento abstracto. Emplea muy pocas estrategias, siendo perseverante resolviendo tareas que son novedosas para ella, presentando un déficit en el control inhibitorio y memoria de trabajo.

4.2. Exploración cuantitativa

Para complementar la información cualitativa expuesta anteriormente, se lleva a cabo el pase del Cuestionario de Madurez Neuropsicológica Infantil (CUMANIN (Portellano et al., 2000), obteniendo los siguientes resultados:

Gráfica 1. Perfil de madurez neuropsicológica.



En primer lugar, con respecto a la primera área del cuestionario, donde se evalúa la psicomotricidad, “S” sabe reconocer y decir todos los nombres de los dedos siendo capaz de señalar el dedo estimulado, pero no siguiendo correctamente las secuencias donde se alteraba el orden natural de los dedos. Asimismo, no es capaz de andar en equilibrio ni saltar con los pies juntos, así como tener estabilidad a la pata coja.

Seguidamente, tratando el área de lenguaje, en todas las tareas relacionadas con el mismo, se observa una alteración significativa.

En el lenguaje articulatorio, “S” presentaba dificultad para poder pronunciar los fonemas con “r” como “rosa” y aquellos consonánticos como “cromo”, “prudente” y “gracioso”, omitiéndolos para poder repetir la palabra o sustituyéndolos.

Igualmente, en el lenguaje expresivo, la paciente no es capaz de completar ninguna de las frases que se le solicitan, utilizando intrusiones, es decir, interfiriendo falsos recuerdos a la composición de la frase, la cual carece de sentido, observándose a su vez un importante déficit en la memoria inmediata de contenido verbal.

En cuanto al lenguaje comprensivo, tras contarle una breve historia y realizar preguntas sobre la misma, consigue contestar a tres de las nueve preguntas propuestas, recordando aspectos generales de la historia y descuidando los detalles de la misma.

Para finalizar el área del lenguaje, en la tarea de fluidez verbal, “S” no ha sido capaz de construir ninguna frase con las palabras que se le indicaban, juntando palabras de una forma inconexas y sin incluir las solicitadas.

Por otro lado, respecto a la estructuración espacial en donde se le daban doce instrucciones con conceptos espaciales, la paciente no ejecutaba correctamente aquellas indicaciones de orientación delante-detrás e izquierda-derecha. No obstante, con respecto a estas últimas, sí que era capaz de realizar la orden señalando las partes del cuerpo que se pedían, teniendo un buen esquema corporal, pero cometiendo el error en el lado elegido, observándose perseveraciones tras corregirle. Cabe añadir que no ha sido capaz de realizar el dictado de una figura que exigía integración visomotora.

El área de visopercepción, la cual se evalúa mediante la copia de figuras geométricas sencillas y complejas, se ha observado que aquellas que se componían de dos figuras o de un trazo más complejo como la copia de un rombo o una onda, se realizaban de manera incorrecta. A su vez, cabe destacar que todas las figuras dibujadas presentan unos trazos inestables, con tamaños variables y en algunas figuras, sobresaliendo el espacio indicado para su copia.

En lo relativo a la memoria icónica, esta muestra un pico que sobresale de las demás tareas, siendo capaz de retener información visual y evocarla de manera

inmediata, pudiendo nombrar todos los dibujos que aparecían menos uno. No obstante, tras finalizar todas las tareas, se le pide el recuerdo diferido tras la interferencia, siendo capaz de recordar únicamente dos.

Asimismo, tras pedirle que imitara una serie de secuencias de ritmo golpe-silencio, Sara no ha sido capaz de realizar ninguna correctamente, anticipándose y comenzando antes de terminar la secuencia a imitar aún tras corrección y realizando en todas las secuencias el mismo ritmo.

En la décima tarea, en donde se pide la realización de una tarea de búsqueda visual para la evaluación de la atención, “S” no es capaz de centrarse en la actividad, pintando en mitad de la misma otras figuras que no formaban parte de la instrucción. No sigue un orden concreto, realizando la búsqueda de manera aleatoria y de forma rápida, dejándose múltiples cuadrados sin tachar y cometiendo errores en el tachado de otras figuras no solicitadas, no realizando una comprobación o revisión de la misma tras finalizarla.

Las dos últimas escalas del CUMANIN, es decir, lectura y escritura, no pueden realizarse ya que “S” aun no ha adquirido dichas capacidades.

Por último, tras la aplicación de todas las escalas se saca un índice de lateralidad que confirma que la paciente tiene dominancia derecha.

5. Resultados

5.1. Conclusiones clínicas

Tras la exploración y análisis de la información a nivel cualitativo y cuantitativo se concluye que, comenzando por la atención, “S” presenta una alteración del sistema

atencional, observándose problemas a la hora de focalizarse en una tarea, pudiendo estar únicamente cortos periodo de tiempo manteniendo la atención en determinadas características, estímulos o respuestas, disminuyendo el rendimiento esperado conforme se extiende la actividad, presentando fatiga y problemas para inhibir la interferencia. Además, carece de la capacidad para atender a varias fuentes de estimulación concurrentes.

Seguidamente, en cuanto al lenguaje, la información recogida refleja una importante afectación de dicha función tanto a nivel expresivo como comprensivo.

En primer lugar, en base a la semiología expresiva, presenta reducción y deformación de la expresión, con agramatismo, es decir, con un patrón de habla defectuosa a nivel gramatical con una simplificación de la sintaxis a emisiones de una o muy pocas palabras así como una dicción y articulación de palabras defectuosa con un discurso en ocasiones ininteligible, presentando alteraciones fonéticas, prosódicas, y morfosintáctico. Asimismo, a nivel semántico, presenta un vocabulario muy reducido que dificulta la capacidad de dar significado a lo que desea comunicar. No obstante, la pragmática del lenguaje no se encuentra afectada, mostrando una adecuada intención comunicativa e interacción social.

En segundo lugar, la semiología comprensiva indica problemas para reconocer y entender los diferentes marcadores morfológicos, estructuras sintácticas, preguntas abiertas y enunciados complejos.

Consecutivamente, a nivel práxico, “S” presenta una correcta integración somestésica y propioceptiva, con capacidad para imitar o reproducir un gesto, aunque con dificultades a nivel ejecutivo en lo que respecta a actos motores de

mayor complejidad que requieren una preparación o planificación motora, mejorando con la práctica.

En cuanto a la percepción y la cognición espacial, se manifiesta una alteración en tareas integrativas siendo aquellas más simples realizadas correctamente, con un adecuado reconocimiento e identificación tanto de objetos reales como inanimados. Además, existe confusión en el vocabulario y conceptos vinculados a la orientación espacial.

Respecto a la memoria, esta presenta un déficit en el almacenamiento a corto y largo plazo y recuperación de información verbal, no usando ningún tipo de herramienta de codificación para su adquisición. No obstante, su memoria visual se encuentra mayormente preservada, teniendo un mejor recuerdo a corto plazo y teniendo más curva de aprendizaje.

Las funciones ejecutivas de "S" reflejan un déficit en la planificación, previsión, monitorización, razonamiento y abstracción. Además, a nivel inhibitorio presenta un bajo control de la interferencia y dificultad en la inhibición comportamental.

En resumen, la atención impresiona ser la causa principal del cuadro de afectación, siendo el resto dominios de afectación secundaria.

En primer lugar, dado el déficit en el sistema atencional, "S" presenta dificultades en el desarrollo y adquisición de muchas de las funciones alteradas, debido a que la atención constituiría la base y proceso de toda acción. Su bajo control de la interferencia así como falta de capacidad de focalizar y mantener la atención, repercute en aquellas funciones con capacidad informativa las cuales permiten

ejecutar una acción. A su vez, al verse afectado desde la base de la cognición, la integración de todos estos componentes se ve igualmente alterada.

Funciones como la cognición espacial, memoria y percepción se encuentran conservadas en lo que respecta a procesos de baja carga, donde se requiera tiempos de ejecución cortos y pocos estímulos distractores. No obstante, la ejecución de tareas integrativas donde se precisa el mantenimiento y manipulación de la información, muestra variabilidad en la ejecución condicionado por la fatiga, presentando enlentecimiento, incrementos de errores e imprecisiones.

Del mismo modo, en cuanto a los dominios ejecutivos, a nivel práxico, en lo relativo a movimientos voluntarios complejos donde se requiere una mayor carga atencional e integrativa, “S” presenta más dificultades que cuando se precisa de movimientos simples. Asimismo, relativo al lenguaje, muestra un retraso en el desarrollo de dicha función a nivel expresivo y comprensivo, el cual parece encontrarse relacionado con la capacidad captar y almacenar la información, así como integrarla y manipularla en función de las demandas internas y externas. Presenta intención comunicativa y una adquisición progresiva pero enlentecida de aspectos relativos al mismo, teniendo mayor dificultad en la composición o expresión de formulas lingüísticas más complejas. Dicha alteración influye negativamente en el aprendizaje, explicando a su vez la falta de entendimiento de instrucciones, normas y actos comunicativos, dificultándose además por la falta de desarrollo de la expresión emocional o de un pensamiento más abstracto y de desinhibición comportamental, siendo en conjunto una limitación en las relaciones interpersonales y adaptación al entorno.

En conclusión, “S” parece presentar un cuadro compatible con un posible trastorno por déficit de atención e hiperactividad de subtipo inatento, cumpliendo con los criterios diagnósticos del mismo y relacionándose con la búsqueda bibliográfica que asocia las deleciones en el cromosoma 7 con dicha patología.

5.2. Análisis de actividad y funcionalidad

Dado que su afectación se encuentra desde la base de la cognición, esta limita la actuación del resto de dominios informativos, ejecutivos e integrativos, interfiriendo significativamente en el funcionamiento social, académico y personal.

Comenzando por el área social, “S” presenta buena intención para relacionarse con sus iguales, no obstante, su afectación le dificulta el poder relacionarse adecuadamente con ellos, no desarrollando el juego simbólico y no respetando las normas o reglas del juego, mostrándose agresiva en ocasiones y no respetando a sus compañeros. Esto se ve reflejado de igual forma en el ambiente familiar, mostrando baja tolerancia a la frustración cuando no consigue lo que solicita, siendo habituales agresiones y berrinches. Esto implica una serie de conductas disruptivas y desadaptativas que afecta a las relaciones interpersonales.

Seguidamente, a nivel académico, presenta una curva de aprendizaje mínima, no adquiriendo correctamente conceptos y habilidades correspondientes para su edad, precisando seguimiento individualizado.

Por último, en cuanto a las actividades de la vida diaria básicas, precisa ayuda para cortar y pelar alimentos pero utiliza de manera independiente la cuchara y el tenedor. Por otro lado, es dependiente para el vestido y para realizar el aseo personal. Necesita ayuda para llevar a cabo la actividad de la ducha, aunque es capaz de salir y

entrar de manera autónoma. Además, “S” es independiente para el uso del WC, presentando buen control en la micción y defecación, aunque en ocasiones cuando se ríe mucho se le escapa la orina. En adición, su sueño es normal, no levantándose de la cama en toda la noche, teniendo buen descanso nocturno.

Es por ello que, dada su limitación para responder de manera funcional a aquellas demandas externas donde se precisa una gran carga cognitiva e informativa, se atiende a los resultados obtenidos en la exploración donde se observa una mejor manipulación del componente visual en comparación con el componente verbal, además de una mejor realización de aquellas tareas que muestran un periodo corto de tiempo y de carácter más simple, las cuales no se ven perjudicadas por la fatiga, siendo dicha información de gran relevancia para la formación de estrategias compensatorias en donde se puedan potenciar aquellas áreas mayormente preservadas, apoyando y optimizando las que por el contrario, se ven más deficitarias.

5.3. Diagnóstico final

Posible TDAH subtipo inatento compatible con encefalopatía crónica no progresiva de origen genético por delección en la citobanda 7q31.1. Verificar con neuropediatra.

6. Propuesta de intervención

En base a la información obtenida en apartados anteriores, se propone un abordaje neuropsicológico en donde se trabajen de manera específica y progresiva aquellas

áreas en donde “S” presenta mayores dificultades, afectando a su funcionalidad y correcto desarrollo.

Con la finalidad de entrenar y mejorar aspectos relacionados con la activación, focalización, orientación, selección y mantenimiento de la atención, así como la inhibición, se comenzará con actividades de baja carga cognitiva, minimizándose distractores y con estímulos perceptivos llamativos basados en los gustos personales de “S”. Asimismo, se emplearán tareas con periodos cortos de duración, en donde se precisen tiempos de espera y de acción concretos, además de la realización de descansos frecuentes.

De manera progresiva se irán alternando tareas con diferentes grados de carga, diferentes requerimientos y grados de interés, usando la monitorización externa al principio para favorecer la acción mediante el empleo de instrucciones o preguntas cortas y simples e imágenes secuenciadas de la actividad a realizar y así poder desglosarla en pequeños pasos, facilitando su comprensión y adquiriendo la capacidad de hacer uso de autoinstrucciones o automonitorizaciones.

Relativo a la memoria, se realizarán tareas con poca carga mnésica con elementos visuales, asociándolo progresivamente a un componente verbal el cual permita la adquisición y retención de material lingüístico que facilite el desarrollo del lenguaje comprensivo y expresivo. Consecutivamente, a través del refuerzo visual y del progreso en la secuenciación de tareas y autoinstrucciones, se estimulará la formación de frases, asociándolas a un contexto o situación.

De este modo, a través del entrenamiento en fijación, consolidación y evocación de componentes verbales, los cuales le permita tener mayores recursos tanto internos

como externos, así como el empleo de la monitorización y secuenciación de la tarea, se facilitará la mejora de la visoespacialidad, visoconstrucción, visopercepción y la motricidad fina en lo que respecta a actividades donde la demanda es alta, pudiendo integrar todos los componentes necesarios, manteniendo y manipulando la información para su correcta realización.

7. Discusión

En la actualidad todavía son muchas las incógnitas acerca de la labor del gen FOXP2 y las consecuencias a nivel cognitivo que este puede provocar al verse afectado, en este caso por supresión del citobanda 7q31.1.

La descripción de pacientes con características similares a las del caso único expuesto en este estudio, indica como una misma alteración genética parece desencadenar distintas patologías, desde Trastornos del Habla y del Lenguaje o Motores (Benítez-Burraco, 2005), hasta cuadros de afectación más amplios tales como Trastorno del Espectro Autista (TEA), Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) (Knott y Bailey, 1998; Maestrini et al., 2010), Discapacidad Intelectual, Retraso Global del Desarrollo (Morgan et al., 2017) y Síndrome de Tourette (Bertelsen et al., 2014).

Esto se debe probablemente a las diferencias en la penetrancia del daño en la estructura y función encefálica, además de la dificultad de esclarecer un patrón específico de afectación asociado a la alteración genética por la falta de nuevas aportaciones científicas que delimiten las funciones de genes como el FOXP2 y su caracterización fenotípica, así como por la singularidad y poca frecuencia de estos

casos.

Asimismo, tras realizar una comparativa entre los resultados obtenidos y los encontrados en la revisión bibliográfica, se observan coincidencias en lo relativo al cuadro de afectación y posible diagnóstico clínico final, siendo las conclusiones clínicas el factor determinante para dar una explicación a la cognición y el funcionamiento cerebral.

En este caso, se concluye que funciones cognitivas como lenguaje y praxias no serían rasgos nucleares de la patología, del mismo modo que tampoco estaría relacionado con una afectación únicamente relativa a dominios ejecutivos. Los hallazgos obtenidos e interpretación de los mismos indicarían que el déficit principal en el cual se sustenta el resto de alteraciones procedería desde la base de la cognición, es decir, del sistema atencional, provocando la semiología expuesta e interfiriendo en el correcto funcionamiento y desarrollo madurativo a nivel cerebral.

No obstante, la falta de correlación entre genotipo y fenotipo sin duda ha supuesto una de las mayores limitaciones para el desarrollo del presente trabajo, ya que aunque la finalidad de la investigación era alcanzar un diagnóstico clínico basado en la exploración neuropsicológica, permitiendo dar una explicación y aportar nuevos datos sobre dicha alteración genética, sin duda sería necesario el estudio de otros casos similares para alcanzar conclusiones significativas, siendo esto una interesante vía de estudio para futuras investigaciones, así como ejecutar la propuesta de intervención, una vez verificado el diagnóstico, con el fin de comprobar la efectividad de la misma ante la patología expuesta.

8. Bibliografía

- Benítez-Burraco, A. (2005). FOXP2: Del trastorno específico a la biología molecular del lenguaje. Aspectos etiológicos, neuroanatómicos, neurofisiológicos y moleculares. *Rev Neurol*, 40(11), 671-82.
- Bertelsen, B., Melchior, L., Jensen, L. R., Groth, C., Glenthøj, B., Rizzo, R.,...Silaharoglu, A. (2014). Intragenic deletions affecting two alternative transcripts of the IMMP2L gene in patients with Tourette syndrome. *European Journal of Human Genetics*, 22(11), 1283.
- Castillo, S., Tobella, L., Salazar, S., Daher, V., Sanz, P., López, F., y Villaseca, C. (1994). Alteraciones cromosómicas en niños referidos para estudio citogenética. *Revista chilena de pediatría*, 65(4), 210-214.
- Firth, H.V., et al (2009). DECIPHER: Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensembl Resources. Hinxton, UK. Recuperado de <https://decipher.sanger.ac.uk/>
- Ferrarini Oliver, C., González de Doña, M. G., Olgún, L. A., y Ormeño, E. G. (2018). Realidad virtual en terapias para estimular la cognición de niños con encefalopatía crónica no evolutiva. *XX Workshop de Investigadores en Ciencias de la Computación*. Universidad Nacional del Nordeste.
- Fisher, S. E., Lai, C. S., y Monaco, A. P. (2003). Deciphering the genetic basis of speech and language disorders. *Annual review of neuroscience*, 26(1), 57-80.
- Hurst, J. A., Baraitser, M., Auger, E., Graham, F., y Norell, S. (1990). An extended family with a dominantly inherited speech disorder. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 32(4), 352-355.

- Knott, L., y Bailey, A. J. (1998). Collagen cross-links in mineralizing tissues: a review of their chemistry, function and clinical relevance. *Bone*, 22(3): 181-187.
- López Pisón. J., Jiménez, G., Lafuente Hidalgo, H. M., Pérez Delgado, R., Monge Galindo, L., Cabrerizo de Diago, R.,...Baldellou Vázquez, A. (2011). Encefalopatías prenatales. Nuestra experiencia diagnóstica de 19 años. ¿Hasta dónde con los estudios bioquímicos y genéticos?. *Neurología*, 26(8), 481-487.
- Maestrini, E., Pagnamenta, A. T., Lamb, J. A., Bacchelli, E., Sykes, N. H., Sousa, I.,...Scerri, T. S. (2010). High-density SNP association study and copy number variation analysis of the AUTS1 and AUTS5 loci implicate the IMMP2L–DOCK4 gene region in autism susceptibility. *Molecular psychiatry*, 15(9), 954.
- Morgan, A., Fisher, S. E., Scheffer, I., y Hildebrand, M. (2017). FOXP2-related speech and language disorders. *GeneReviews* ® [Internet]. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK368474/>
- Portellano, J. A., Mateos, R., Martínez, R., Granados, M., y Tapia, A. (2000). *Cuestionario de madurez neuropsicológica infantil (CUMANIN)*. Madrid: TEA Ediciones.
- Vargha-Khadem, F., Watkins, K., Alcock, K., Fletcher, P., y Passingham, R. (1995). Praxic and nonverbal cognitive deficits in a large family with a genetically transmitted speech and language disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92(3), 930-933.

Watkins, K. E., Dronkers, N. F., y Vargha-Khadem, F. (2002). Behavioural analysis of an inherited speech and language disorder: comparison with acquired aphasia. *Brain*, 125(3), 452-464.

9. Anexos

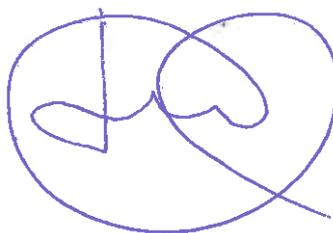


D. José Sánchez Payá, como Director de Gestión de la Fundación de la Comunitat Valenciana para la Gestión del Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL),

CERTIFICA que

La **Dra. Olga Pellicer Porcar**, ha presentado el proyecto de investigación titulado: **"Evaluación neuropsicológica en un caso de encefalopatía crónica no progresiva de origen genético" - 190664**, al Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), que toda la documentación aportada está siendo evaluada por los órganos que correspondan de este (Comisión de Investigación, CEIm, etc.) y que a la mayor brevedad posible se dispondrá de una resolución respecto a este.

Y para que conste, lo firmo en Alicante con fecha 6 de noviembre de dos mil diecinueve.



ISABIAL
INSTITUTO
DE INVESTIGACIÓN
SANITARIA Y BIOMÉDICA
DE ALICANTE
CIF G42641308