

Genética y fenotipo conductual en la discapacidad intelectual: su aplicación a la cognición y a la conducta problemática (2ª Parte)

Robert M. Hodapp, Elisabeth M. Dykens

RESUMEN

El artículo examina en primer lugar las conexiones entre trastornos genéticos y conducta. Después de describir cómo los trastornos genéticos predisponen a pensar que una conducta concreta guarda relación con la etiología, revisa brevemente el estado de la cuestión en el campo de la investigación sobre la conducta en diversas formas de discapacidad intelectual y ofrece algunos principios generales sobre cómo los genes afectan a la conducta. Después expone dos ejemplos -sobre la psicopatología y conductas maladaptativas, y sobre los puntos fuertes y débiles de la cognición- que ilustrarán los enfoques que, basados en la etiología, daremos para entender la conducta de las personas con discapacidad intelectual.

Temas derivados de la investigación sobre los fenotipos conductuales

Al considerar el floreciente campo de los fenotipos conductuales, nos damos cuenta de cuánto sabemos —y cuánto no sabemos— sobre las conductas de estos y otros síndromes relacionados con la discapacidad intelectual. Pero conforme progresa la investigación, detectamos también algunos temas que suelen quedar postergados. Vamos ahora a considerar cinco de estos temas.

Tema 1. Puntos fuertes y débiles y conductas maladaptativas en síndromes específicos

El primer tema parece obvio pero, con todo, necesita ser analizado. Dicho en forma resumida, aunque nos parece a nosotros obvio que trastornos genéticos diferentes han de tener secuelas conductuales propias, los datos nos imponen esta realidad de forma evidente. Al considerar la conducta maladaptativa, hemos visto en la primera parte de este artículo hiperfagia y conducta obsesivo-compulsiva en el síndrome de Prader-Willi, un número elevado de

temores y ansiedades parecidos en el síndrome de Williams, y -al menos en la edad adulta- una fuerte predisposición a la depresión y a la demencia en el síndrome de Down. De la misma manera vemos de manera evidente áreas débiles y fuertes de carácter cognitivo en estos tres síndromes.

Lo curioso no está en que existen estos claros problemas y perfiles, sino más bien en la lentitud con que el campo de la discapacidad intelectual los ha reconocido. Incluso en publicaciones de mediados de los 90 pudimos comprobar que muchos estudios los ignoraban. En el campo de la educación especial, los autores de uno de los principales tratados afirmaban que "en general, el objetivo de los programas educativos varía de acuerdo con el grado de la discapacidad intelectual del estudiante" (Hallahan y Kaufman, 1997: 138) —es decir, no señalaban la etiología. Igualmente afirmaba otro que: "...la causa de la discapacidad intelectual tiene escasa importancia a la hora de planificar el programa educativo" (Blackhurst y Berdine, 1993: 425). Aparte de lo escolar, veíamos sólo casos esporádicos en los que la etiología genética jugara cierto papel en la investigación empírica de la educación especial. En el periodo entre 1990 y 1998, sólo un artículo de carácter empírico (Powell y col., 1997) trató sobre trastornos genéticos en la revista *Journal*

of *Special Education*, y no hubo ninguno sobre trastornos de retraso mental de origen genético en *Exceptional Children*. Aunque esta falta de atención a la etiología pueda estar cambiando en la educación especial (Fidler y col., 2002) y en otros campos de la conducta (Dykens y Hodapp, 2001), los cambios están llegando lentamente. Sobre todo porque, ya que existen datos bastante firmes de que ciertas etiologías ocasionan realmente conductas relacionadas con ellas, esperamos que se preste mucha más atención a este aspecto a todo lo largo y ancho de la investigación en diversos campos de la conducta durante los próximos años.

Tema 2. Los trastornos genéticos predisponen a los individuos afectados tanto a conductas y perfiles que son específicos como a otros que lo son parcialmente

Como hemos apreciado ya en estos tres síndromes que venimos considerando, existen conductas y perfiles que pueden ser total o sólo parcialmente específicos. Así, vemos que la hiperfagia y la excepcional habilidad para realizar ciertos puzzles se observan (hasta la fecha) sólo en el síndrome de Prader-Willi. Del mismo modo, hasta el presente no hay personas con otro trastorno genético que muestren tanta predisposición a mostrar ansiedad y miedo como la que tiene el síndrome de Williams.

Pero al mismo tiempo, algunas conductas y perfiles se ven compartidas en diversos cuadros de la discapacidad intelectual en general o con uno o más síndromes específicos. De los ejemplos expuestos en la primera parte, la relativamente clara área fuerte en procesamiento simultáneo y área débil en el secuencial se pueden ver en varios síndromes. Hasta ahora, este predominio del procesamiento simultáneo sobre el secuencial se ha visto en el síndrome de Prader-Willi (Dykens y col., 1992), en muchachos con el síndrome X-frágil (Dykens y col., 1987; Kemper y col., 1998), e incluso en niños y adultos jóvenes con el síndrome Smith-Magenis (Dykens y col., 1997).

Parte del tema aquí expuesto puede consistir simplemente en el número o cantidad de posibles áreas fuertes y débiles, dado el limitado número de dominios posibles. Igualmente, puede que existan sólo unos pocos modos en los que uno puede expresar la psicopatología de la conducta maladaptativa. O sea, la lógica sola y el número limitado de problemas que las personas pueden tener, o el número de puntos débiles y fuertes que uno puede tener ante un

juego limitado de dominios- nos lleva a la situación de que, existiendo causas múltiples, se expresen en manifestaciones limitadas.

Para nosotros, sin embargo, el tema es más que una simple cuestión de límites lógicos. Más bien, estos ejemplos de muchos caminos que convergen en una única expresión pueden, en el futuro, ayudarnos a comprender los mecanismos que se ponen en marcha para originar las diversas conductas maladaptativas, las condiciones psiquiátricas, o incluso, los perfiles cognitivos, lingüísticos, adaptativos u otros. A pesar del interesante planteamiento de Comings (1980), de ser capaces de progresar directamente desde la genética como punto de partida a la conducta como punto de llegada, nos interesa saber cada vez más qué hay en el resto de las páginas de esta apasionante historia gen-cerebro-conducta.

Tema 3. Los fenotipos conductuales varían con las diversas edades cronológicas

De forma creciente, vamos comprobando que los fenotipos conductuales no permanecen estáticos. Por lo tanto es probablemente incorrecto hacer afirmaciones tajantes como por ejemplo: "las personas con el síndrome de Prader-Willi son propensas a padecer hiperfagia", o "las personas con el síndrome de Williams son relativamente hábiles en lenguaje y poco en habilidad visuoespacial". Cuando uno los examina más estrechamente, muchas de estas conductas y puntos fuertes o débiles se limitan a los niños de una cierta edad. Así, antes de los 2 a 5 años, la mayoría de los niños con síndrome de Prader-Willi muestran fallos en el crecimiento y dificultades para comer o ganar peso. Igualmente en el síndrome de Williams, las habilidades lingüísticas del comienzo —y posiblemente las debilidades en la habilidad visuo-espacial— pueden no ser evidentes en los primeros años.

Como se ha descrito anteriormente, hemos comprobado ahora estos cambios relacionados con la edad tanto en las conductas maladaptativas como en los perfiles. En muchachos con síndrome X-frágil, las habilidades de aparición temprana en el procesamiento simultáneo K-ABC en comparación con el secuencial se hacían más pronunciadas al aumentar la edad cronológica (Hodapp y col., 1991). En el síndrome de Down, las ventajas en la memoria a corto plazo visual frente a la auditiva se hacen más claras con el aumento de la edad (Hodapp y Ricci, 2002). En el síndrome de Williams, el patrón de habilidades lingüísticas superiores a

las visuoespaciales se ha comprobado tanto en estudios longitudinales como transversales (Jarrold y col., 2001). En cada caso, las áreas con puntos fuertes en lo cognitivo-lingüístico aumentan con la edad, mientras que las áreas débiles se van desarrollando lentamente o no lo hacen en absoluto. Como consecuencia, conforme los chicos crecen las áreas con puntos fuertes se hacen más fuertes (y las áreas con puntos débiles se hacen relativamente más débiles).

Aunque se necesitan muchos más estudios de este tipo, la investigación ya está proporcionando una mejor apreciación de cómo se desarrollan los fenotipos conductuales. Esencialmente, los genes proporcionan sólo los puntos de partida para las vías epigenéticas más complicadas y de múltiples direcciones (Gottlieb, 200). En el caso de ciertos trastornos genéticos, la anomalía genética parece predisponer a que una cierta proporción de niños con esa etiología a muestre las áreas fuertes y débiles que aparecen tempranamente. Esas áreas fuertes, pequeñas al comienzo, van ganando más fuerza conforme la edad avanza.

Pero resulta menos claro por qué los puntos fuertes se hacen más fuertes conforme la edad avanza mientras que los débiles se hacen relativamente más débiles. Lo más probable es que haya en juego una combinación de varios factores: los niños con un determinado síndrome de discapacidad intelectual, es posible que reciban estimulación de diverso tipo, que reaccionen favorablemente a esa estimulación, e incluso que estén más motivados a participar en actividades que utilicen esa particular habilidad. La participación más frecuente en actividades particulares les llevan a tener más práctica y a conseguir mejores habilidades.

En resumen, puede estar operando un efecto cascada. Las propensiones tempranas nos llevan a tener mayor interés; el mayor interés y más tiempo dedicado a realizar esas actividades llevan a incrementar la habilidad. Conforme pasa el tiempo, por tanto, pequeñas habilidades relativas se hacen más intensas en comparación con otras que puedan ser intrínsecamente menos interesantes o simplemente que han sido menos practicadas (Hodapp y Dykens, 2001).

Estos efectos cascada se pueden ver incluso en las conductas diarias de tiempo libre elegido por niños con diversos síndromes de discapacidad intelectual. En un estudio que se está realizando actualmente, preguntamos a padres de personas con síndrome de Williams, síndrome de Prader-Willi y síndrome de Down en qué actividades participaban sus hijos (Ros-

ner y col., 2003). Como cabía esperar, los niños, adolescentes e incluso adultos con síndrome de Prader-Willi se entretenían con puzzles u otros juegos de habilidad visual, y los que tenían síndrome de Williams eran más propensos a escuchar música o tocar instrumentos. Pero, al menos en el síndrome de Williams, las personas elegían también no participar en juegos de habilidad visual. Al codificar el contenido de las diversas actividades, el 77% y el 60% de personas con síndrome de Prader-Willi y síndrome de Down, respectivamente, se interesaban por las actividades visuo-motoras (puzzles, actividades manuales) en comparación con sólo el 32% de los que tenían síndrome de Williams. En resumen, personas con trastornos genéticos específicos puede tener cierta conciencia de cuáles son sus áreas más fuertes y más débiles, y en función de ello implicarse en actividades para las que se ven mejor dotadas. Esta participación desigual en actividades según su grado de habilidad puede resultar en que los perfiles de los aspectos cognitivos fuertes y débiles sean todavía más evidentes.

Tema 4. La variabilidad dentro de un mismo síndrome proviene de fuentes diversas

Además de las diferencias debidas a la edad cronológica, puede haber otras muchas causas que originen la variabilidad intra-síndrome para la mayoría de los síndromes genéticos de discapacidad intelectual. Analizaremos dos aquí, aunque pueden existir otras muchas posibilidades.

a) El estado genético

Puesto que los trastornos genéticos son en cierto sentido 'accidentes de la naturaleza', no es de extrañar que ocurran tales accidentes de forma ligeramente diferente en los diversas personas que tienen un síndrome concreto de discapacidad intelectual. Basta con examinar varios síndromes de delección génica para comprender cómo funciona esta variabilidad entre personas. Los síndromes de delección implican la pérdida o supresión (delección) de una pequeña sección o trozo de ADN en algún gen dentro de un cromosoma concreto. En la mayoría de estos síndromes, las delecciones varían poco de una persona a otra. Las variaciones pueden consistir o en la cantidad de material genético perdido (cantidad o 'tamaño' de la delección), o en dónde tiene lugar la delección (la 'localización' de la delección).

Consideremos el caso del síndrome 5p-. Fue llamado antiguamente "cri-du-chat" a causa del característico tono alto con que los niños pequeños lloraban (como el maullido de los gatos). Genéticamente, el síndrome 5p- supone la deleción (designada por el signo negativo) en el brazo p (brazo corto) del cromosoma 5 (que es el 5º más largo de los 22 autosomas). Por tanto, todos los individuos con el síndrome 5p- muestran una deleción —de un determinado tamaño y en un determinado sitio— en el brazo corto del cromosoma 5.

Pero como demostraron Gersh y col. (1995), sólo quienes tenían material delecionado en una parte específica del brazo corto del cromosoma 5 mostraban el signo característico del maullido de gato. En este caso, la cantidad de material delecionado no parece importar. Los individuos que tengan deleciones en una porción específica de 5p (en este caso, 5p15.3) muestran el maullido de gato. Incluso hay unos pocos casos de personas que no muestran discapacidad intelectual pero que presentan el característico lloro con tono alto. En estos casos se aprecia deleción en 5p15.3 pero en 5p15.2. Parece que sólo la deleción que abarca a las dos áreas del cromosoma originan el maullido de gato, la discapacidad intelectual y los diversos rasgos faciales propios de este síndrome (véase la revisión del síndrome 5p- en Dykens y col., 2000: 233-240). Por consiguiente, las diferencias en tamaño o en localización de una deleción pueden influir en que el individuo tenga expresiones conductuales ligeramente diferentes.

Además, ciertos síndromes de discapacidad intelectual tienen dos variantes. Como ya se ha indicado, el síndrome de Prader-Willi puede deberse o bien a una deleción de una porción del cromosoma 15 heredado del padre (deleción) o a que recibe dos cromosomas 15 de la madre. En ambos casos, se pierde información del cromosoma 15 de origen paterno. Aunque se pensó inicialmente que las formas de síndrome de Prader-Willi por deleción paterna o por disomía materna predisponían a las personas afectadas a consecuencias conductuales idénticas, se ha descubierto algunas sutiles diferencias en estudios más recientes. Las personas con la forma de deleción parecen tener CI's ligeramente superiores (posiblemente sólo los verbales: Roof y col., 2000). Los casos de deleción, en contraposición con los de disomía materna, muestran también conductas problemáticas más frecuentes y más graves, como es el pellizco en la piel, acaparar cosas, ataques de furia, comer compulsivamente, retraimiento social (Dykens y col., 1999). En un reciente

estudio, parece que los individuos con deleción —pero no los que tienen disomía materna— sobresalen en la solución de puzzles. En resumen, una variante genética entre individuos afectados parece ser una de las fuentes de variación interindividual en muchos síndromes de discapacidad intelectual con base genética.

b) El antecedente o fondo familiar

Otra posible fuente de variación intra-grupos recientemente considerada, pero relativamente poco explorada, puede estar relacionada con el trasfondo familiar. De forma especial en el campo de la psiquiatría genética, hace tiempo que los investigadores vienen examinando a los miembros de la familia de las personas que están afectadas por un problema psiquiátrico determinado. Supongamos, por ejemplo, que un niño es llevado a una clínica psiquiátrica y se le diagnostica de un determinado trastorno psiquiátrico (por ejemplo, depresión, trastornos obsesivo-compulsivo, autismo). De forma rutinaria, los investigadores y los clínicos desean ahora saber si ese particular trastorno "está en la familia", en general en una forma más suave. Y por tanto, los padres y los hermanos —e incluso abuelos y tíos— serán examinados para ver si tienen ese trastorno o al menos una cierta tendencia a tenerlo.

Las razones de obtener esa información en la familia más inmediata y en la más extensa son varias. En primer lugar, los investigadores en el campo de la genética de la conducta están llegando rápidamente al convencimiento de que existe una cierta "carga genética" en diversos rasgos o cualidades humanas (por ejemplo, la inteligencia; Plomin, 1999). De forma creciente, parece que muchos de estos rasgos y trastornos son genéticos, pero aquí queremos decir más bien que son varios los genes que, funcionando relacionadamente, predisponen a la persona a tener este o aquel rasgo, conducta o trastorno. En segundo lugar (y de forma relacionada), los investigadores están tratando muy activamente de identificar estos genes concretos. Mediante el análisis de células obtenidas de diversos miembros de la familia y el conocimiento de cuáles de ellos muestran o no ese particular problema, pueden determinarse los genes específicos que predisponen a un individuo a tener ese trastorno concreto. Para trastornos como son el obsesivo-compulsivo, los problemas de lectura, la depresión, incluso el autismo (o el trastorno de espectro autista), parece ahora que varios genes diferentes —actuando concertadamente— hacen que uno tenga un problema psiquiátrico



Gonzalo

concreto. Una de las principales tareas de la genética psiquiátrica es investigar la causa "poligénica" que hace a una persona más susceptible a determinados trastornos psiquiátricos.

En los últimos años, esta búsqueda de poligenes se ha extendido incluso a rasgos como el del CI. En un estudio que comparaba dos grupos distintos de niños con CI alto y niños con CI normal, Chorney y col. (1998) identificaron una variante particular (alelo) de un gen en el cromosoma 6 que difería ampliamente entre los dos grupos. Los autores señalan que este particular gen explica sólo el 2 % de la varianza en el CI (del 50 % o así de la varianza asociada con genes en contraposición con el ambiente). Por esta razón, puede haber muchos -incluso cientos- de esos genes que predisponen a una persona a tener un alto CI. No obstante, al igual que sucede en la investigación de la genética psiquiátrica, la genética -en este caso, la implicación de diferentes variantes en diferentes genes- formará parte de forma indudable en los

próximos años de los muchos y diferentes campos de la conducta.

¿Por qué el estudio del trasfondo genético de la familia resulta importante para comprender la conducta en los síndromes genéticos de discapacidad intelectual? En esencia, la idea es que cierta proporción de la variabilidad intra-síndrome puede deberse a los antecedentes familiares. En ciertas familias, los niños ya están genéticamente predispuestos (o no predispuestos) a mostrar ansiedad, o a tener obsesiones o compulsiones. Cuando un hijo, entonces, tiene síndrome de Prader-Willi (relacionado con las obsesiones-compulsiones) o síndrome de Williams (relacionado con la ansiedad), se podría predecir que cualquier persona concreta con síndrome específico de discapacidad intelectual podría mostrar problemas de mayor o menor intensidad —o estar protegida de tales problemas— en parte debido al trasfondo genético familiar.

Estas incursiones en la comprensión del bagaje genético de una persona nos dicen también mucho sobre el trasfondo ambiental de su familia. Ciertamente, como ocurre con muchas conductas humanas, las percepciones, comportamientos e incluso las prácticas propias de una familia en relación con las de otra hacen más posible que le lleven a uno hacia —o le protejan de— tipos diversos de psicopatología. Lo mismo sucede con la descendencia con síndromes genéticos de discapacidad intelectual. Tanto el fondo ambiental de la familia como su fondo genético influirán de modo parcial sobre la presencia y la intensidad con que un individuo muestre particulares conductas, perfiles o problemas.

Al analizar en su conjunto el tema de por qué ocurre una variación intra-síndrome, estamos previendo lo que puede ser la próxima generación de investigación basada en la etiología. En los últimos 15 o 20 años se han ido formulando las diferencias propias de cada grupo -las que muestran que un trastorno concreto ofrece un patrón específico de conducta maladaptativa o de áreas débiles y fuertes en la dimensión cognitivo-lingüística, cuando se comparan con niños sin discapacidad o con niños con otros tipos de retraso mental, emparejados por la edad mental o la edad cronológica. En el futuro, una tarea importante será la de entender mejor a aquellos individuos con un síndrome determinado que no muestran conductas relacionadas con esa etiología. Los cambios relacionados con la edad, las variantes genéticas dentro de ese trastorno, y el trasfondo genético y ambiental de la familia, todo ello en conjunto constituye la punta del iceberg de lo

que necesitamos saber sobre por qué, exactamente, personas diferentes con el mismo síndrome de discapacidad intelectual difieren entre sí en sus expresiones conductuales.

Tema 5. Las conductas relacionadas con la etiología pueden tener consecuencias de cara a la intervención

Además de dar importancia a la información sobre la conducta relacionada con la etiología para acrecentar el conocimiento científico básico, los datos sobre los fenotipos conductuales pueden utilizarse de forma inmediata para la intervención y el tratamiento. Los fenotipos conductuales guían las prioridades del tratamiento, y proporcionan adaptaciones novedosas a los tratamientos clínicos más clásicos.

Pensemos en el aumento de riesgo de compulsividad no alimenticia que vemos en las personas con síndrome de Prader-Willi. Esta vulnerabilidad sugiere que muchas de ellas necesitan una especial ayuda para hacerse "más sueltos". Las personas con este síndrome se pueden beneficiar especialmente de intervenciones ambientales o farmacológicas que les ayuden en su transición de un pensamiento o actividad a otra (v. por ejemplo, Dykens y Hodapp, 1997). Aunque mucha gente con discapacidad intelectual necesita ayuda en su transición, puede ser particularmente necesaria en el síndrome de Prader-Willi.

En otro ejemplo, la sociabilidad y los intensos intereses por los otros que demuestran muchas personas con síndrome de Williams pueden ser especialmente aprovechados para las terapias de grupo, el entrenamiento en habilidades sociales, y el uso del sistema de equipo o de tutor en la escuela o en el trabajo. Además, en el grado en que la comprensión y la expresividad verbales constituyen ciertamente un punto fuerte en el síndrome de Williams, estas personas pueden ser capaces de expresar sus pensamientos y sentimientos de forma precisa en terapias individuales o grupales.

Sin este apoyo y formación, la extrema sociabilidad —incluso desinhibida— que muestran muchas personas con síndrome de Williams puede llevarles a tener más riesgos de impulsividad, explotación y abuso. En un estudio, Davies y col. (1998) informaron que el 94 % de adultos con síndrome de Williams estaban considerados como socialmente desinhibidos, el 59 % de los cuales realizaban tocamientos, abrazos y besos a otros de forma inapropiada. De estos adultos, el 10 % había recurrido a la policía por abuso sexual, y otro 10 % lo relataban aunque no lo habían denunciado. Aunque

el abuso sexual (o de otro tipo) ocurre tres a cuatro veces más frecuentemente en la población con discapacidad que en la que no la tiene (Sullivan y Knutson, 2000), puede suceder que los niños y adultos con síndrome de Williams tengan mucho mayor riesgo y necesiten entrenamiento preventivo más intenso en esta área.

Por último, los investigadores y los educadores se están interesando de forma creciente en las posibilidades de las intervenciones educativas basadas en la etiología (Hodapp y Fidler, 1999). Como hemos venido repitiendo abundantemente, varios síndromes muestran patrones relacionados con la etiología en sus áreas débiles y en sus áreas fuertes. Si aprovechamos la idea de que las intervenciones educativas pueden "jugar a favor del área fuerte" que muestre el niño en su particular etiología, se pueden utilizar estas estrategias para enseñar un gran número de habilidades a la mayoría de niños con diversas etiologías específicas. Aunque el valor último de todas esas intervenciones relacionadas con la etiología —farmacológicas, psicoterapéuticas, educativas— nos es desconocido en el momento actual, ciertamente parecen prometedoras para realizar una intervención más ajustada al problema y más eficaz.

Conclusión

A la hora de evaluar el panorama completo de los fenotipos conductuales en los trastornos genéticos de discapacidad intelectual, hay unos cuantos aspectos que aparecen con claridad. En primer lugar, la revolución genética en el campo de la discapacidad intelectual no ha hecho más que empezar. El progreso en esta revolución —por enorme que parezca— no representa en muchos aspectos sino la punta del iceberg. En efecto, sabemos ahora acerca de unos pocos campos o dominios de la conducta, y en unos pocos trastornos genéticos. Al menos para estos trastornos, por tanto, tenemos un cierto sentido del inicio de que hablaba Comings (1980) (el trastorno genético), y de su final (el fenotipo conductual).

Pero así como carecemos del más rudimentario conocimiento sobre los más de 750 trastornos genéticos con discapacidad intelectual, tampoco poseemos ninguna comprensión del "resto de la página" (de nuevo, Comings) en cualquier otro síndrome. Incluso en el síndrome de Down, con mucho el más investigado de todos los síndromes, no sabemos por qué avanzan como lo hacen las áreas lingüística, visual, auditiva u otras, o por qué algunos de estos dominios progresan más que otros. Incluso más

allá de los estrictamente psicológicos, sabemos muy poco -o sospechamos que sabemos muy poco- sobre las consecuencias moleculares exactas de tener un tercer cromosoma 21, o cómo esos cambios en las proteínas influyen de alguna manera y en último término en el funcionamiento de la conducta.

Indudablemente, en este punto uno sólo puede aventurar la más vaga de las presunciones sobre cómo opera cualquier trastorno genético de la discapacidad intelectual. Si los genes fabrican proteínas, y las proteínas operan en conjunto para hacer estructuras neurológicas (y otras del organismo), y las estructuras neurológicas operan para originar una conducta, sabemos de un modo general que estamos contemplando una vía de desarrollo que va desde los genes al cerebro y de éste a la conducta. Pero poco más podemos decir más allá de esta vaga afirmación.

Prestemos atención a unas pocas cuestiones sobre las que apenas sabemos nada. ¿Cómo, de forma exacta, una delección concreta (como la que ocurre en el síndrome de Prader-Willi o el síndrome de Williams) o una trisomía (como la del síndrome de Down) afecta a la producción de las proteínas? ¿Cuál es la proteína afectada, y dónde reside esa proteína dentro del cerebro? Una vez en el cerebro, ¿qué hace esa proteína? Considerando preguntas más dinámicas, ¿cómo todo esto funciona en el curso del desarrollo del niño y cómo el ambiente en general —o ambientes específicos en momentos específicos— alteran esta vía del desarrollo? ¿Cómo los trasfondos genéticos y ambientales de la familia de un niño afectado tienen relación con la presencia o ausencia de cualquier fenotipo conductual, e incluso, cómo la propia elección del niño de sus conductas y actividades -cada día a lo largo de varios años- afectan a los resultados conductuales? Éstas son tan sólo unas pocas de las retadoras preguntas que habrán de ser respondidas —para los síndromes específicos con discapacidad intelectual— en los próximos años.

Para avanzar más allá, a nosotros como a todos los investigadores nos gustaría que en último término nuestros resultados tuvieran implicaciones para la intervención y la terapéutica. Hasta la fecha, hemos procedido en nuestras ideas sobre la intervención más en términos de síntomas que de causas. Si los individuos con síndrome de Prader-Willi tienen un trastorno obsesivo-compulsivo, ¿no podrían ser-

les también beneficiosos los medicamentos que se prescriben para tratar a los pacientes con dicho trastorno en general? Del mismo modo, dadas las diversas ideas educativas sobre "cómo aprovecharse de las áreas fuertes del niño", tomamos prestadas estas técnicas educativas que los profesores han empezado a aplicar en los niños que muestran un procesamiento simultáneo superior al secuencial, o un procesamiento visual superior al auditivo, o un procesamiento lingüístico superior al visuoespacial. Pero ¿son estas estrategias siempre (o incluso generalmente) más eficaces que otras que se puedan emplear estos niños? No lo sabemos.

En resumen, el estado actual del campo del fenotipo conductual suscita al mismo tiempo humildad y entusiasmo. Tal como lo atestigua esta casi interminable lista de preguntas sin respuesta, sencillamente necesitamos saber mucho más —sobre los genes, sobre las proteínas cuya síntesis dirigen, sobre la localización y actuación de esas proteínas en el cerebro, e incluso sobre los efectos que producen los diversos ambientes y en momentos diferentes durante el desarrollo. Ni siquiera sabemos realmente sobre la conducta per se: ¿Cuáles son, en último término, los dominios 'reales' de la inteligencia, o de cualquier otra de las áreas tradicionales en que dividimos el complejo funcionamiento humano?

Sin embargo y de manera simultánea, sentimos que estamos siendo testigos de una nueva frontera, un nuevo amanecer en nuestra comprensión de muchos síndromes genéticos de la discapacidad intelectual. Como científicos sociales, nos maravillamos de los nuevos avances en áreas como la 'genómica de la conducta', o cómo los genes influyen en la conducta (Plomin y Crabbe, 2000). Nos sentimos excitados por los muchos avances conseguidos para encontrar genes que predisponen a las personas a diversas condiciones psiquiátricas, y nos admiramos de cuántos avances se han conseguido, en tan corto espacio de tiempo, por parte de tantos profesionales y en una diversidad tan amplia de campos. Cada día que pasa, nos damos cuenta de que mientras los genetistas pueden haber secuenciado los 40.000 genes del genoma humano, el trabajo más interesante, excitante y fructífero en el campo de la discapacidad intelectual justo acaba de empezar.

Nota

Nota: La primera parte de este trabajo fue publicado en el número de diciembre de 2004. El artículo ha sido traducido, con autorización, del original publicado en: Rondal JA, Hodapp RM, Soresi S, Dykens EM, Nota L. *Intellectual Disabilities: Genetics, Behaviour, Inclusion*. Whurr Pub., London 2004.

Bibliografía

- Anderson L, Ernst M. Self-injury in Lesch-Nyan disease. *J Autism Develop Disord* 1994; 24: 67-81.
- Armstrong T. *Multiple Intelligences in the Classroom*. Alexandria, Virginia: Association for Supervision and Curriculum Development. 1994
- Baumgardner TL, Reiss AL, Freund LS, Abrams MT. Specification of the neurobehavioural phenotype in males with fragile X syndrome. *Pediatrics* 1995; 95: 744-52.
- Bell RQ. A reinterpretation of direction of effects in studies of socialization. *Psychol Rev* 1968; 75: 81-95.
- Bell RQ, Harper LV. *Child Effects on Adults*. Hillsdale NJ: Erlbaum. 1977
- Bellugi U, Wang P, Jerrogan T. Williams Syndrome: An unusual neuropsychological profile. En: SH Broman, J Grafman (eds) *Atypical Cognitive Deficits in Developmental Disorders*. Hillsdale NJ: Erlbaum, 1994; pp. 23-56.
- Bihrlé AM, Bellugi U, Delis D, Marks S. Seeing either the forest or the trees: dissociation in visuospatial processing. *Brain Cogn* 1989; 11: 37-49.
- Blackhurst AE, Berdine WH. *An Introduction to Special Education*. New York: Harper Collins. 1993
- Buckley S. Attaining basic educational skills: reading, writing, and number. En: D Lane, B Stratford (eds) *Current Approaches to Down's Syndrome*. Eastbourne, England: Holt, Rinehart & Winston 1985; pp. 315-343.
- Buckley S. Teaching children with Down syndrome to read and write. En: L Nadel, D Rosenthal (eds) *Down Syndrome: Living and learning in the Community*. New York: Wiley-Liss, 1995; pp. 158-169.
- Buckley S. Promoting the cognitive development of children with Down syndrome: the practical implications of recent psychological research. En: JA Ronda!, J Perera, L Nadel (eds) *Down's syndrome: A review of current knowledge*. London: Whurr 1999; pp. 99-110.
- Byrne EA, Buckley S, MacDonald J, Bird G. Investigating the literacy; language, and memory skills of children with Down's syndrome. *Down's Syndrome: Res Pract* 1995; 3: 53-58.
- Cahill BM, Glidden LM. Influence of child diagnosis on family and parent functioning: Down syndrome versus other disabilities. *Am J Ment Retard* 1996; 101: 149-160.
- Chorney MJ, Chorney K, Seese N, Owen MJ, Daniels J, McGuffin P, Thompson LA, Determan DK, Benbow C, Lubinski D, Eley T, Plomin R. A quantitative trait locus associated with cognitive ability in children. *Psychol Sci* 1998; 9: 159-166.
- Collacott RA, Cooper SA, McGrother C. Differential rates of psychiatric disorders in adults with Down's syndrome compared with other mentally handicapped adults. *Brit J Psychiat* 1992; 161: 671-674.
- Comings DE. Presidential address. The American Society of Human Genetics 31st Annual Meeting, New York. 1980.
- Das JP, Kirby J, Jarman R. Simultaneous and successive synthesis: An alternative model for cognitive abilities. *Psychol Bull* 1975; 82: 87-103.
- Davies M, Udwin O, Howlin P. Adults with Williams syndrome. *Brit J Psychiat* 1998; 172: 273-276.
- Dilts CV, Morris CA, Leonard CO. Hypothesis for development of a behavioral phenotype in Williams syndrome. *Am J Med Genet* 1990; 6: 126-131.
- Dosen A, Petry D. Treatment of depression in persons with mental retardation. En: RJ Fletcher, A Dosen (eds) *Mental Health Aspects of Mental Retardation: Progress in Assessment and Treatment*. New York NY: Lexington, 1993; pp. 242-260.
- Dykens EM. Measuring behavioral phenotypes: provocations from the 'new genetics'. *Am J Ment Retard* 1995; 99: 522-532.
- Dykens EM. Prader-Willi syndrome. En: H Tager-Flusberg (ed) *Neurodevelopmental Disorders*. Cambridge MA: MIT Press, 1999; pp. 137-154.
- Dykens EM. Psychopathology in children with intellectual disability. *J Child Psychol Psychiat* 2000; 41: 407-417.
- Dykens EM. Are jigsaw puzzles 'spared' in persons with Prader-Willi syndrome? *J Child Psychol Psychiat* 2002; 43: 343-352.
- Dykens EM. Anxiety, fears, and phobias in Williams syndrome. *J Develop Neuropsychol* 2003; 23: 291-316.
- Dykens EM, Cassidy SB. Prader-Willi syndrome: genetic, behavioral and treatment issues. *Child and Adolesc Psychiat Clinics N Am* 1996; 5: 913-928.
- Dykens EM, Clarke DJ. Correlates of maladaptive behaviour in individuals with 5p-(cri-du-chat) syndrome. *Develop Med Child Neurol* 1997; 39: 752-756.
- Dykens EM, Hodapp RM. Treatment issues in genetic mental retardation syndromes. *Profes Psychol: Res and Pract* 1997; 28: 263-270.
- Dykens EM, Hodapp RM. Research in mental retardation: toward an etiologic approach. *J Child Psychol Psychiat* 2001; 42: 49-71.
- Dykens EM, Kasari C. Maladaptive behavior in children with Prader-Willi syndrome, Down syndrome, and nonspecific mental retardation. *Am J Ment Retard* 1997; 102: 228-237.
- Dykens EM, Rosner BA. Refining behavioural phenotypes: personality-motivation in Williams and Prader-Willi syndromes. *Am J Ment Retard* 1999; 104: 158-169.
- Dykens EM, Volkmar FR. Medical conditions associated with autism. En: DJ Cohen, FR Volkmar (eds) *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders* (2nd edn). New York: John Wiley, 1997; pp. 388-407.
- Dykens EM, Hodapp RM, Leckman JF. Strengths and weaknesses in intellectual functioning of males with fragile X syndrome. *Am J Ment Defic* 1987; 92: 234-236.
- Dykens EM, Hodapp RM, Walsh KK, Nash L. Profiles, correlates, and trajectories of intelligence in Prader-Willi syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat* 1992; 31: 1125-1130.
- Dykens EM, Finucane BM, Gayley C. Cognitive and behavioral profiles in persons with Smith-Magenis syndrome. *J Autism Develop Disord* 1996a; 27: 203-211.
- Dykens EM, Leckman JF, Cassidy SB. Obsessions and compulsions in Prader-Willi syndrome. *J Child Psychol Psychiat* 1996b; 37: 995-1002.
- Dykens EM, Finucane BM, Gayley C. Brief Report: Cognitive and behavioural profiles in persons with Smith-Magenis syndrome. *J Autism Develop Disord* 1997; 27: 203-211.
- Dykens EM, Cassidy SB, King BH. Maladaptive behavior differences in Prader-Willi syndrome due to paternal deletion versus maternal uniparental disomy. *Am J Ment Retard* 1999; 104: 67-77.
- Dykens EM, Hodapp RM, Finucane BM. *Genetics and Mental Retardation Syn-*

dromes: A New Look at Behaviour and Interventions. Baltimore, MD: Paul H. Brookes Publishers 2000.

Dykens EM, Rosner BA, Ly TM. Drawings by individuals with Williams syndrome: are people different from shapes? *Am J Ment Retard* 2001; 106: 94-107.

Dykens EM, Shah B, Sagun J, Beck T, King BY. Maladaptive behaviour in children and adolescents with Down Syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2002; 46: 484-492.

Einfeld SL, Tonge BJ. Manual for the Developmental Behaviour Checklist: Primary carer version. Sydney: School of Psychiatry, University of New South Wales. 1992.

Einfeld SL, Tonge BJ, Florio T () Behavioural and emotional disturbances in individuals with Williams syndrome. *Am J Ment Retard* 1997; 102: 87-103.

Ewart AK, Morris CA, Atkinson D, Jin W, Sternes K, Spallone P, Stock AD, Leppert M, Keating MT. Hemizyosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nature Genetics* 1993; 5: 11-16.

Fidler DJ, Hodapp RM, Dykens EM. Behavioural phenotypes and special education: parent report of educational issues for children with Down syndrome, Prader-Willi syndrome, and Williams syndrome. *J Spec Educ* 2002; 36: 80-88.

Finucane BM, Konar D, Haas-Givler B, Kurtz MD, Scott LI. The spasmodic upper-body squeeze: a characteristic behaviour in Smith-Magenis syndrome. *Devlop Med Child Neurol* 1994; 36: 78-83.

Flynt J, Yule W. Behavioural phenotypes. En: M Rutter, E Taylor, DL Hersov (eds) *Child and Adolescent Psychiatry: Modern Approaches* (3rd edn). London: Blackwell Scientific, 1994; pp. 666-87.

Fodor J. *Modularity of Mind: An Essay in Faculty Psychology*. Cambridge MA: MIT Press 1983.

Ganiban J, Wagner S, Cicchetti D. Temperament and Down syndrome. En: D Cicchetti, M Beeghly (eds) *Children with Down Syndrome: A Developmental Perspective*. New York: Cambridge University Press, 1990; pp. 63-100.

Gath A, Gumley D. Behaviour problems in retarded children with special reference to Down's syndrome. *Brit J Psychiat* 1986; 149: 156-161.

Gersh M, Goodart SA, Pasztor LM, Harris DJ, Weiss L, Overhauser J. Evidence for a distinct region causing a cat-like cry in patients with 5p- deletions. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 1404-1410.

Gosch A, Pankau R. Personality characteristics and behaviour problems in individuals of different ages with Williams syndrome. *Devlop Med Child Neurol* 1997; 39: 527-533.

Gottlieb G. Environmental and behavioural influences on gene activity. *Curr Direct*

Psychol Sci 2000; 9: 93-97.

Greenberg F, Lewis RA, Potocki L, Glaze D, Parke J, Killian J, Murpha MA, Williamson D, Brown F, Dutton R, McCluggage C, Friedman S, Sulek M, Lupski JR. Multidisciplinary clinical study of Smith-Magenis syndrome (deletion 17p11.2). *Am J Med Genet* 1996; 62: 247-254.

Grizenko N, Cvejic H, Vida S, Sayegh L. Behaviour problems in the mentally retarded. *Canad J Psychiat* 1991; 36: 712-717.

Hallahan DP, Kauffman JM. *Exceptional children: introduction to special education* (7th edn). Boston MA: Allyn & Bacon 1997.

Hodapp RM. Down syndrome: developmental, psychiatric, and management issues. *Child Adolesc Psychiat Clin N Am* 1996; 5: 881-894.

Hodapp RM. Direct and indirect behavioural effects of different genetic disorders of mental retardation. *Am J Ment Retard* 1997; 102: 67-79.

Hodapp RM. Indirect effects of genetic mental retardation disorders: theoretical and methodological issues. *Int Rev Res Ment Retard* 1999; 22: 27-50.

Hodapp RM, Dykens EM. Mental retardation's two cultures of behavioural research. *Am J Ment Retard* 1994; 98: 675-687.

Hodapp RM, Dykens EM. Strengthening behavioural research on genetic mental retardation disorders. *Am J Ment Retard* 2001; 106: 4-15.

Hodapp RM, Dykens EM. Studying behavioural phenotypes: issues, benefits, challenges. En: E Emerson, C Hatton, T Parmenter, T Thompson (eds) *International Handbook of Applied Research in Intellectual Disabilities*. New York: John Wiley & Sons. (In press)

Hodapp RM, Fidler DJ. Special education and genetics: connections for the 21st century. *J Spec Educ* 1999; 33: 130-137.

Hodapp RM, Ly TM. Visual processing strengths in Down syndrome: a case for reading instruction? En: S Soraci, K Murata-Soraci (eds) *Perspectives on Fundamental Processes in Intellectual Functioning*. Vol. 2. Visual Information Processing. Stamford CT: Ablex. (in press)

Hodapp RM, Ricci LA. Behavioural phenotypes and educational practice: the unrealized connection. En: G O'Brien, O Udwin (eds) *Behavioural Phenotypes in Clinical Practice*. London: MacKeith Press, 2002; pp. 137-151.

Hodapp RM, Dykens EM, Ort SI, Zelinsky DG, Leckman JF. Changing patterns of intellectual strengths and weaknesses in males with fragile X-syndrome. *J Autism Develop Disord* 1991; 21: 503-516.

Hodapp RM, Leckman JF, Dykens EM, Sparrow SS, Zelinsky D, Ort SI. K-ABC profiles in children with fragile X syndrome, Down syndrome, and nonspecific mental retardation. *Am J Ment Retard* 1992; 97: 39-

46.

Hodapp RM, Dykens EM, Masino LL. Families of children with Prader-Willi Syndrome: Stress-support and relations to child characteristics. *J Autism Develop Disord* 1997; 27: 11-24.

Hodapp RM, Evans D, Gray FL. What we know about intellectual development in children with Down syndrome. In JA Rondal, J Perera, L Nadel (eds), *Down's syndrome: A Review of Current Knowledge*. London: Whurr, 1999; pp. 124-132.

Hodapp RM, Ly TM, Fidler DJ, Ricci LA. Less stress, more rewarding: parenting children with Down syndrome. *Parenting: Science and Practice* 2001; 1: 317-337.

Hodapp KM, Ricci LA, Ly TM, Fidler DJ. The effects of the child with Down syndrome on parental stress. *Brit J Develop Psychol* 2003; 21: 137-151.

Holland AJ, Treasure J, Coskeran P, Dallow J. Characteristics of the eating disorder in Prader-Willi syndrome: implications for treatment. *J Intellect Disabil Res* 1995; 39: 373-381.

Hornby G. Fathers' views of the effects on their families of children with Down syndrome. *J Child Family Stud* 1995; 4: 103-117.

Jarrold C, Baddeley AD, Hewes AK, Phillips C. A longitudinal assessment of diverging verbal and non-verbal abilities in the Williams syndrome phenotype. *Cortex* 2001; 37: 423-431.

Jorde LB, Carey JC, White RL. *Medical Genetics*. St Louis MO: Mosby 1997.

Kasari C, Freeman SFN. Task-related social behaviour in children with Down syndrome. *Am J Ment Retard* 2001; 106: 253-264.

Kasari C, Freeman SFN, Mundy P, Sigman M. Attention regulation by children with Down syndrome: coordinated joint attention and social referencing. *Am J Ment Retard* 1995; 100: 128-136.

Kaufman AS, Kaufman NL. *Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC)*. Circle Pines MN: American Guidance Service 1983.

Kaufman AS, Kaufman NL, Goldman BZ. *K-SOS: Kaufman Sequential or Simultaneous*. Circle Pines MN: American Guidance Service 1984.

Kemper MB, Hagerman RJ, Altshul-Stark D. Cognitive profiles of boys with fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1988; 30: 191-200.

Lai F, Williams RS. A prospective study of Alzheimer disease in Down syndrome. *Arch Neurol* 1989; 46: 849-853.

Laws G, Buckley S, Bird G, MacDonald J, Broadley I. The influence of reading instruction on language and memory development in children with Down's syndrome. *Down's Syndrome: Res Pract* 1995; 3: 59-64.

Lenhoff HM. Information sharing. *Insights*

into the musical potential of cognitive impaired people diagnosed with Williams syndrome. *Music Therapy* 1998; 16: 33-36.

Lund J. The prevalence of psychiatric morbidity in mentally retarded adults. *Acta Psychiat Scand* 1985; 72: 563-570.

Luria AR. Neuropsychology in the local diagnosis of brain damage. *Clin Neuropsychol* 1980; 2 (1): 1-7.

McDade HL, Adler S. Down syndrome and short-term memory impairment: a storage or retrieval deficit? *Am J Ment Defic* 1980; 84: 561-567.

Marcell M, Armstrong V. Auditory and visual sequential memory of Down syndrome and nonretarded children. *Am J Ment Defic* 1982; 87: 86-95.

Matalainen R, Airaksinen E, Mononen T, Luaniala K, Kaarianen R. population-based study of the causes of severe and profound mental retardation. *Acta Ped* 1995; 84: 261-266.

Mathews CA, Freimer NB. Genetic linkage analysis of the psychiatric disorders. En: BJ Sadock, VA Sadock (eds) *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7th edn. Vol. 1. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins 2000; pp 184-98.

Mervis CB, Morris CA, Bertrand J, Robinson BF. Williams syndrome: findings from an integrated program of research. En: H Tager-Flusberg (ed.) *Neurodevelopmental Disorders*. Cambridge MA: MIT Press, 1999; pp 65-110.

Myers HA, Pueschel SM. Psychiatric disorders in persons with Down syndrome. *J Nerv Ment Disease* 1991; 179: 609-613.

Naglieri JA. Assessment of mentally retarded children with the Kaufman Assessment Battery for Children. *Am J Ment Defic* 1985; 89: 367-371.

Obrzut A, Nelson RB, Obrzut JE. Construct validity of the Kaufman Assessment Battery for Children with mildly mentally retarded students. *Am J Ment Defic* 1987; 92: 74-77.

Opitz JM. Editorial comment: the developmental field concepts. *Am J Medl Genet* 1985; 21: 1-11.

Opitz JM. Historiography of the causal analysis of mental retardation. Speech to the 29th Gatlinburg Conference on Research and Theory in Mental Retardation and Developmental Disabilities, Gatlinburg TN, March 1996.

Plomin R. Genetics of childhood disorders: III. Genetics and intelligence. *J the Am Acad Child Adolesc Psychiat* 1999; 38: 786-788.

Plomin R, Crabbe J. DNA. *Psychol Bull* 2000; 126: 806-828.

Plomin R, Rende R. Human behavioural genetics. *Annu Rev Psychol* 1991; 42: 161-190.

Poher BR, Dykens EM. Williams syndrome: an overview of medical cognitive and behavioural features. *Child Adolesc Psychiat Clin N Am* 1996; 5: 929-943.

Powell L, Houghton S, Douglas G. Comparison of etiology-specific cognitive functioning profiles for individuals with Fragile X and individuals with Down syndrome. *J Spec Educ* 1997; 31: 362-376.

Pueschel SM. Clinical aspects of Down syndrome from infancy to adulthood. *Am J Med Genet* 1990 [Suppl 7]: 52-56.

Pueschel SM, Bernier JC, Pezzullo JC. Behavioural observations in children with Down's syndrome. *J Ment Defic Res* 1991; 35: 502-511.

Pueschel SR, Gallagher PL, Zartler AS, Pezzullo JC. Cognitive and learning profiles in children with Down syndrome. *Res in Develop Disabil* 1986; 8: 21-37

Reilly JS, Klima E, Bellugi U. Once more with feeling: affect and language in atypical populations. *Develop Psychopathol* 1990; 2: 367-391.

Reiss S, Havercamp SH. Toward a comprehensive assessment of functional motivation: factor structure of the Reiss profiles. *Psychol Assessment* 1998; 10: 97-106.

Rogers C. Maternal support for the Down's syndrome personality stereotype: The effect of direct experience on the condition. *J Ment Defic Res* 1987; 31: 271-278.

Rondal J. Exceptional language development in Down syndrome. New York: Cambridge University Press 1995.

Roof E, Stone W, MacLean W, Feurer ID, Thompson T, Buder MG. Intellectual characteristics of Prader-Willi syndrome: comparison of genetic subtypes. *J Intellect Disabil Res* 2000; 44: 25-30.

Rosner BA, Hodapp RM, Fidler DJ, Sagun J, Dykens EM. Social competence in persons with Prader-Willi, Williams and Down syndromes 2003, submitted for publication.

Rutter M, Simonoff E, Plomin R. Genetic

influences on mild mental retardation: concepts, findings and research implications. *J Biosoc Sci* 1996; 28: 509-526.

Snow CP. The two cultures. Rede Lecture given at Cambridge University, 7 May 1959. Republished in CP Snow (1993) *The Two Cultures*. Cambridge: Cambridge University Press 1959/1963.

Sparrow SS, Davis SM. Recent advances in the assessment of intelligence and cognition. *J Child Psychol Psychiat* 2000; 41: 117-131.

Sullivan PM, Knutson JF. Maltreatment and disabilities: a population-based epidemiological study. *Child Abuse, Neglect* 2000; 24: 1257-1273.

Swaab DF, Purba JS, Hofman MA. Alterations in the hypothalamic paraventricular nucleus and its oxytocin neurons (putative satiety cells) in Prader-Willi syndrome: a study of five cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 573-579.

Udwin O, Yule W. Expressive language of children with Williams syndrome. *Am J Med Genet* 1990; 6: 108-114.

Udwin O, Yule W. A cognitive and behavioural phenotype in Williams syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol* 1991; 13: 232-244.

Udwin O, Yule W, Martin N. Cognitive abilities and behavioural characteristics of children with idiopathic infantile hypercalcaemia. *J Child Psychol Psychiat* 1987; 28: 297-309.

Van Acker R. Rett syndrome: a review of current knowledge. *J Autism Develop Disord* 1991; 21: 381-406.

Weisz JR, Yeates K, Zigler E. Piagetian evidence and the developmental-difference controversy. En: E Zigler, O Balla (eds) *Mental Retardation: The Developmental-Difference Controversy*. Hillsdale NJ: Erlbaum 1982; pp. 213-276.

Wishart JG, Johnston FH. The effects of experience on attribution of a stereotyped personality to children with Down's syndrome. *J Ment Defic Res* 1990; 34: 409-420.

Zigler E. Developmental versus difference theories of mental retardation and the problem of motivation. *Am J Ment Defic* 1969; 73: 536-556.

Zigman WB, Schupf N, Zigman A, Silverman W. Aging and Alzheimer disease in people with mental retardation. *Int Rev Res Ment Retard* 1993; 19: 41-70.