

# Perspectiva neuropsicológica en el síndrome de noonan en lectura, escritura y matemáticas

Rebeca Rodríguez Escudeiro

*Centro de Neuropsicología Infantil (Asturias)*  
*correspondencia: infantilneuropsicologia@gmail.com*

## RESUMEN

El Síndrome de Noonan (SN) es un trastorno congénito causado por mutaciones germinales en genes que codifican moléculas de la vía RAS-MAPK. Desde el punto de vista neuropsicológico existe mucha variabilidad en el fenotipo incluso en mismas mutaciones del mismo gen; en cualquier caso, se evidencian como rasgos comunes y característicos del SN bajo rendimiento de las funciones ejecutivas, especialmente de control atencional y capacidad visuoespacial y ausencia de conciencia fonológica. En la edad escolar encontramos menores con SN que presentan dificultades en lectura, escritura y matemáticas. El propósito del presente artículo es el de reflejar la importancia de la falta de conciencia fonológica como factor común en la comorbilidad presente en el SN en el área académica.

**palabras claves** Síndrome de Noonan, conciencia fonológica, acceso al léxico fonológico, vía subléxica, factor de riesgo compartido, factor de riesgo único, comorbilidad

## SUMMARY

Noonan syndrome (NS) is a congenital disorder caused by germline mutations in genes encoding molecules in the RAS-MAPK pathway. On the basis of neuropsychological evaluation, there is great phenotypic variation, even within the same mutation in the same gen. In any case, characteristic neuropsychological symptoms of NS include poor executive functioning, particularly poor attention and visuospatial skills and lack of phonological awareness. At school age we find NS children that present problems in reading, writing and mathematics. The aim of this paper is to report the significance of the lack of phonological awareness as the common factor of comorbidity in the NS academic field.

**KEY WORDS** Noonan syndrome, phonological awareness, phonological lexicon access, phonological pathway, shared risk factor, unique risk factor, comorbidity

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Noonan (SN), es un trastorno autosómico dominante y heterogéneo con patrón de herencia materno, con una incidencia de 1: 1.000-2.500 nacidos vivos. Aproximadamente el 50% de los casos de SN es debido a mutaciones en el gen PTPN11, localizado en el cromosoma 12, lo que tiene como resultado un aumento de la función de la proteína tirosina fosfatasa SHP-2, la activación alterada de esta proteína, producto del gen PTPN11, interfiere en la formación de las células neurales (Gauthier et al., 2007). El SN se engloba en una familia de síndromes genéticos conocidos como “RASopatías”, cada uno de estos síndromes está causado por mutaciones germinales en heterocigosis que hiperactivan la vía de transducción RAS-MAPK, de ahí el término “RASopatías”. (Pierpont., 2015a). La vía RAS-MAPK está implicada en múltiples y variados procesos de desarrollo celular como la organogénesis, la plasticidad

sináptica, el crecimiento, etc (Tartaglia et al., 2011). Existe unanimidad en considerar las moléculas de la vía RAS-MAPK como esenciales para el normal funcionamiento neuropsicológico de múltiples circuitos cerebrales (Samuels et al. 2009), incluyendo específicamente los implicados en procesos de aprendizaje y memoria (Costa et al. 2001; Pagani et al. 2009; Márton et al., 2015; Davis and Laroche 2006) . Y es que la alteración de la vía RAS-MAPK durante el desarrollo embrionario altera el desarrollo de las células de la cresta neural, dando lugar a defectos en la estructura cardíaca, craneofacial y sistema nervioso central y en concreto afecta a circuitos cerebrales localizados en el cortex prefrontal y striatum que tienen que ver con la regulación de la atención y funciones ejecutivas (Pierpont et al., 2015) y en la formación y maduración del hipocampo lo que da lugar a cambios en la memoria verbal, visuoespacial y capacidad de aprendizaje (English and Sweatt, 1997; Selcher et al., 1999). La activación de esta vía implica también la producción de cambios sinápticos a largo plazo en el sistema nervioso, en concreto en el hipocampo (área CA1), amígdala, giro dentado áreas estas implicadas en lenguaje y memoria (Cesarini et al., 2009; Márton et al., 2015; Yoon et al., 2007; Pierpont et al., 2013 ). Lee et al. (2014) demostraron recientemente que ratones con mutaciones en el gen PTPN11 muestran déficits relacionados con el funcionamiento del hipocampo en tareas de aprendizaje espacial y memoria (Lee et al. 2014) y formación de memoria a largo plazo tanto en el hipocampo como en regiones análogas, lo que se asocia con dificultades de aprendizaje (Pagani et al. 2009; Lee et al. 2014). Otros estudios hacen referencia a que la alteración de la vía RAS da lugar a diferencias en el grado de funcionamiento del circuito subcortical frontal implicado éste en los procesos de atención y control cognitivo (Shilyansky et al. 2010a)

La variabilidad en el perfil neuropsicológico que muestran los menores con mutación en el PTPN11 es muy elevada, existiendo diferencias importantes entre menores con la misma mutación en el mismo exón e incluso entre aquellos con exactamente la misma variación en la secuencia (Pierpont et al. 2009). No todos los menores con una mutación PTPN11 presentan necesariamente problemas cognitivos, aunque la probabilidad es elevada dada la implicación de la vía RAS-MAPK en el desarrollo de las funciones cognitivas superiores y, en su caso, la gravedad o intensidad de las dificultades que puedan encontrarse también varía oscilando entre déficits leves y severos. Desde la perspectiva neuropsicológica, los rasgos que se presentan de manera más frecuente y característica en menores afectados de SN son:

- Capacidad verbal superior a capacidad no verbal (Pierpont et al. 2009; van der Burgt et al. 1999) y, en cualquier caso, bajas puntuaciones en ambos aspectos. Cuanto mayor sea la discrepancia entre ambas puntuaciones más severa suele ser la afectación del aspecto cognitivo en general. Es decir, obtienen puntuaciones superiores en tareas de memoria operativa verbal que en tareas de memoria operativa visuoespacial. La agenda visuoespacial es la responsable del mantenimiento y manipulación de las imágenes visuoespaciales y de la información verbal codificada en forma icónica, está formada por dos circuitos de procesamiento, uno visuoperceptivo y otro visuoespacial (Baddeley, 1986, 1992; Baddeley, Thomson y Buchanan, 1975; Baddeley y Lieberman, 1980; Logie, 1995), esta agenda participa en actividades de orientación espacial, en la comprensión de textos y en el cálculo mental (Jones y Morris, 1992)
- Velocidad de procesamiento de información o capacidad de denominación (capacidad de recuperar la información de la memoria a largo plazo rápidamente) suele ser muy baja en menores con SN. Una baja velocidad de denominación se relaciona con un amplio número de trastornos del desarrollo e incluye dificultades de aprendizaje, problemas de atención y de conducta (Willcutt et al. 2008; Pierpont et al. 2016).
- La destreza manual que da lugar a la capacidad de coordinación y motricidad fina son uno de los déficits más comúnmente encontrados en menores con SN y éstos están relacionados con su rendimiento en tareas motoras y cognitivas tanto verbales como no verbales. (Pierpont et al. 2009), encontrándose también afectada habitualmente, aunque en distinto grado, la coordinación visuomotora (Alfieri et al. 2008).
- El lenguaje expresivo suele ser más deficitario que el lenguaje comprensivo (Pierpont et al. 2010b), lo contrario, además, es indicador de peor pronóstico. Esta autora identificó diversos factores cognitivos asociados con el desarrollo del lenguaje en menores con SN como que las puntuaciones en funcionamiento no verbal y en memoria fonológica resultan los predictores más fuertes de la

competencia del lenguaje. La presencia de problemas en el área del lenguaje es muy frecuente en el SN y se asocia a un elevado riesgo de presentar también dificultades en la lectura y el deletreo. Pierpont et al., 2016 refiere que en su muestra, las habilidades de lectura y deletreo correlacionaban significativamente tanto con la habilidad verbal como con la capacidad cognitiva no verbal. Y especialmente la capacidad no verbal y la memoria fonológica tenían una correlación muy significativa estadísticamente con las habilidades lingüísticas. Las dificultades en las habilidades de memoria fonológica eran particularmente indicativas de problemas de lectura. Con base en lo cual, sugiere que déficits en las habilidades fonológicas y de lenguaje pueden indicar un riesgo en la capacidad de escritura. (Pierpont et al. 2010a). Otros autores, documentaron importantes déficits en el área del lenguaje referidos a déficits en articulación, memoria y conciencia fonológica, habilidades gramaticales y vocabulario. (Hopkins-Acos & Bunker, 1979; Wilson & Dyson, 1982).

- En cuanto a los procesos de memoria, Alfieri et al. (2011b) demostró que la población con SN presenta una ejecución deficitaria en tareas de recuerdo verbal libre y menos en tareas de memoria de reconocimiento visual y espacial. En un estudio llevado a cabo por Pierpont et al. (2013), se evidenció que los menores con SN presentan un mejor rendimiento en tareas de memoria verbal que en tareas de memoria visual y memoria de trabajo. Es más, dentro de las tareas verbales, se obtuvieron mejores puntuaciones con diferencia en tareas de memoria de reconocimiento respecto a tareas de recuerdo libre. Estos resultados coinciden con los obtenidos por Alfieri et al. (2011b) y se justifica porque las tareas de recuerdo libre, mediatizadas en gran medida por las redes prefrontales-hipocámpicas comprometidas por la alteración en la vía RAS-MAPK, suponen un mayor reto para los menores con SN que las tareas de reconocimiento las cuales descansan más en regiones corticales temporales.
- Uno de los rasgos neuropsicológicos más característicos en la población con SN son los problemas en la capacidad de atención y, a modo de cascada, de todas las funciones relacionadas con ella, como son las funciones ejecutivas. Este rasgo está presente en la mayoría de Rasopatías. (e.g., Isenberg et al. 2012; Payne et al. 2011; Galasso et al. 2014). Más en concreto, los problemas de atención se refieren a la atención mantenida, sostenida y en la capacidad de inhibición de estímulos distractores (Pierpont et al. 2015), esto es porque las proteínas de la vía RAS regulan la actividad interneuronal en las redes prefrontales y estriadas (Shilyansky et al. 2010a) que son cruciales para un funcionamiento efectivo de la memoria de trabajo, la respuesta de inhibición y la flexibilidad cognitiva. (Powell and Voeller 2004).
- Respecto a las funciones ejecutivas, suelen presentar puntuaciones por debajo de la población normativa en memoria de trabajo visual y auditiva (Pierpont et al. 2013), de hecho los menores con SN encuentran dificultades en actividades que tienen que ver con la vida cotidiana que implican el funcionamiento ejecutivo y tareas que requieren la memoria de trabajo (considerada como el sistema cognitivo encargado de manipular y almacenar temporalmente la información necesaria para realizar tareas mentales complejas, como la comprensión del lenguaje o el razonamiento) . (Pierpont et al. 2015; Wingbermühle, E. 2012b)

Nos interesa subrayar que existe unanimidad en afirmar que un rasgo neuropsicológico característico del SN es la ausencia de conciencia fonológica (Hopkins-Acos & Bunker, 1979; Wilson & Dyson, 1982; Pierpont et al.2010; Pierpont et al.2016).

## **LECTURA, HABLA, ESCRITURA Y MATEMÁTICAS**

Actualmente, la tendencia tanto en la investigación como en la evaluación ha pasado de fijarse en retrasos motores o del lenguaje específicos a conceptualizar los problemas de los menores con trastornos del desarrollo como entidades comórbidas. Así pues, encontrar menores con déficits o trastornos únicos y muy específicos son las excepción más que la regla. (Andrews et al. 2009). Existe un gran cuerpo de investigación referido a las variables que determinan la adquisición de la lectura, lo que ha llevado a acreditar que la conciencia fonológica, la memoria fonológica-verbal- a corto plazo, y la capacidad de denominación son cruciales en esta adquisición (González-Valenzuela MJ et al. 2016). La conciencia

fonológica implica la habilidad de percibir, segmentar y manipular los sonidos de los fonemas, sílabas y/o palabras (Bradley and Bryant, 1983; Wagner and Torgersen, 1987) o la habilidad para reflexionar conscientemente sobre los segmentos fonológicos del lenguaje oral (Sinclair, Jarvela y Levelt, 1978). La denominación, como ya hemos comentado anteriormente en este artículo, se refiere a la capacidad de nombrar rápidamente ítems visuales alfanuméricos: letras y números y no alfanuméricos: colores y objetos (Wolf and Denckla, 2003). Dicho de otra manera, la denominación es la habilidad para acceder y recuperar de manera rápida representaciones fonológicas de la memoria a largo plazo (Slot M et al. 2016). La memoria fonológica permite la recuperación de información fonológica almacenada previamente. (Georgiou et al., 2006). Estas tres variables, conciencia fonológica, denominación y memoria fonológica, están asociadas con la adquisición de la lectura y sus dificultades, en cuanto que son las que permiten el aprendizaje de las reglas de conversión grafema-fonema (Slot M et al. 2003; Puolakanaho et al., 2008; Kibby et al., 2014). Los problemas específicos que aparecen en el área del lenguaje, desde la perspectiva del Modelo de doble ruta, son abordados evitando categorías sintomáticas, sindrómicas o tipologías clásicas. Desde la perspectiva de la neuropsicología lo que interesa saber son los problemas específicos que surgen en el área del lenguaje (hablado o escrito) como consecuencia de la alteración de alguno de los componentes del sistema o procesamiento lingüístico.

## **Lectura**

Adquirir la capacidad de leer es el resultado de un complejo procedimiento que implica diversos procesos, esto es, un análisis visual, un acceso al léxico, un análisis sintáctico y procesos inferenciales. Los procesos de acceso al léxico son los que permiten acceder a la información ortográfica, fonológica, semántica y morfosintáctica almacenada en la memoria a largo plazo de manera específica para cada palabra del idioma. El modelo de “Doble Ruta” de lectura afirma que una palabra se puede leer directamente con base en su forma visual o a través de las reglas de conversión grafema-fonema. La primera se denomina “ruta léxica” y la segunda “ruta fonológica”.

Como acabamos de comentar, las investigaciones sobre la materia coinciden en afirmar que en el síndrome de Noonan es característico un déficit de conciencia fonológica (Hopkins-Acos & Bunker, 1979; Wilson & Dyson, 1982; Pierpont et al. 2010; etc), es decir tienen un déficit específico en el procesamiento fonológico o proceso de acceso al léxico fonológico. Uno de los procesos claves del procesamiento fonológico y determinante en el aprendizaje de la lectura, es la conciencia fonológica. La ausencia de conciencia fonológica viene dada porque existe un problema de acceso al léxico fonológico, que da lugar a un déficit de la vía subléxica o ruta fonológica.

La lectura de los menores con SN se caracteriza por errores de tipo visual, es decir confunden palabras que se parecen visualmente pana-cama y tienden a transformar las pseudopalabras en palabras, esto es así porque leen a través de la ruta léxica activando las representaciones ortográficas de las palabras que tienen almacenadas. Tienen problemas con palabras de baja frecuencia, palabras desconocidas y pseudopalabras, aunque consiguen llegar a leer algunas. En consecuencia, reconocen las palabras familiares y acceden a su significado, pueden repetir las y escribirlas al dictado. Sin embargo, presentan dificultades de mayor o menor grado en la repetición o escritura al dictado de palabras desconocidas al no poder realizar la conversión fonema-grafema (Cuetos., González., De Vega, 2015).

Existen investigaciones que indican que los niños con RASopatías que tienen problemas de lectura tienen los mismos déficits subyacentes que los niños con trastornos idiopáticos de lectura (Cutting and Levine 2010). Este hallazgo sugiere que les resultarían beneficiosas las mismas terapias y programas de intervención. Por lo que, resulta lógico que a los menores con SN que presenten problemas de lectura les sean aplicados tratamientos para las dificultades de aprendizaje basados en la evidencia, como la instrucción fonémica en los problemas de lectura (Galuschka et al. 2014). Podemos decir que los problemas de lectura que presentan los menores con SN son del tipo de los encontrados en la dislexia fonológica. El grado de severidad de la dificultad lectora tiene que ver con el número de reglas grafema-fonema a las que se pueda acceder.

## **Habla**

Otra consecuencia de la ausencia de conciencia fonológica, como consecuencia de la alteración de los procesos de procesamiento fonológico, es la presencia de anomía en el habla de los menores con SN. La anomía es la dificultad para recuperar las palabras que necesita para decir lo que quiere decir siempre y cuando no se den problemas motores en la articulación. En el caso del SN presentan un tipo de anomía en el que no encuentran la palabra para expresarse, pero saben perfectamente lo que quieren decir y el significado de lo que quieren decir. Los discursos anómicos se caracterizan por una gran cantidad de circunloquios (uso de muchas palabras para explicar algo que podría haberse dicho con una sola) y parafasias (sustitución de palabra, fonema, frase adecuada por otra inadecuada) y en especial de parafasias fonémicas en las que se sustituye un fonema por otro “no me gusta”- “no ne gusta”, parafasias verbales semánticas supraordenadas en las que el nombre al que se quieren referir se reemplaza por la categoría superior o por un término muy genérico “león”-“animal”, “libro”-“cosa”, y parafasias sintagmáticas en las que al no acceder a la palabra la describen por sus características físicas “reloj”: eso con números y agujas o por su función instrumental “cuchara”: para la sopa. En casos extremos si existe un uso masivo de circunloquios y parafasias su discurso aparece jergafásico o ininteligible en cuanto que usan escasas palabras de contenido, especialmente nombres. Se puede decir que es un habla de tipo disfásico.

## **Escritura**

Los menores con SN con dificultades para aprender a leer también tienen dificultades en aprender a escribir, puesto que en realidad se trata de la misma operación en sentido inverso: conversión de grafemas en fonemas en la lectura y de fonemas en grafemas en la escritura. (Cuetos., González., De Vega, 2015). Los menores con SN, al tener dañada la vía subléxica tienen problemas en la conversión de fonema a grafema, por ello tienen problemas para escribir al dictado palabras desconocidas, de baja frecuencia o pseudopalabras. Esto no es un problema de “todo o nada”, las dificultades pueden ser solo con determinados grafemas y no con todos, en cualquier caso el porcentaje de fallos es significativamente menor en la escritura de palabras conocidas y de alta frecuencia. En ocasiones aparecen en la escritura errores de omisiones, sustituciones e intercambios de grafemas aumentando su posibilidad de aparición en función de la longitud de la palabras, esto indica una incapacidad de retener los grafemas y el orden en el que deben aparecer que tendría que ver con el fallo de la memoria a largo plazo. Dado que además presentan muy bajas puntuaciones en habilidades visuoespaciales suelen escribir letras de distinto tamaño, invertidas o mal escritas y escriben sin seguir una línea recta, esto es más evidente aún si el niño tiene pobre coordinación visuomotora. En cuanto a la formación de oraciones, es frecuente la presencia de agramatismo especialmente en lo referido a la comprensión de oraciones pasivas, subordinadas de relativo y con las subordinadas de relativo de objeto. Esto es porque ellos sólo reconocen la estructura sujeto-verbo-objeto y la aplican independientemente de la estructura de la oración. Podemos decir que los problemas de escritura que presentan los menores con SN son del tipo de los encontrados en la digrafía fonológica.

## **Matemáticas**

Los modelos de déficit múltiple, frente a los modelos de déficit único, mantienen que un problema concreto de aprendizaje viene dado por varios déficits cognitivos. Algunos de estos factores de riesgo son únicos y específicos para un problema de aprendizaje determinado y otros son factores de riesgo compartido en variados y distintos problemas de aprendizaje. Éstos últimos son los que nos permiten hablar de co-morbilidad. Se sabe que déficits en el procesamiento del sentido numérico y en memoria de trabajo visuoespacial son factores de riesgo únicos para problemas en matemáticas y que un déficit en el procesamiento fonológico y en la velocidad de denominación son factores de riesgo únicos predictores de problemas en lectura. Las investigaciones realizadas por Slot EM, van Viersen S, de Bree EH and Kroesbergen EH. 2016, permitieron constatar que el déficit en el procesamiento fonológico, es decir, en la conciencia fonológica es el factor de riesgo compartido por problemas en matemáticas y problemas en

lectura, por lo que ambos suelen coexistir, con una prevalencia que llega al 70% de los casos (Slot EM., van Viersen S., de Bree EH., Kroesbergen EH., 2016)

En otras palabras, las dificultades en matemáticas y en lectura-escritura coexisten debido a un déficit compartido subyacente: déficit de conciencia fonológica (Slot et al, 2016; Willcutt et al., 2013). Con lo que la habilidad en el procesamiento fonológico, no sólo interviene en la lectura-escritura sino también en las matemáticas. (Lópes-Silva et al., 2016) Este déficit fonológico incidiría en los aspectos matemáticos que implican manipulación de códigos verbales como la velocidad para contar y la recuperación de información numérica de la memoria a largo plazo (Geary, et al., 2000) lo que refleja un déficit en el acceso a los códigos verbales de la información numérica, los cuales requieren procesamiento fonológico (Skagerlund et al., 2016; Hecht et al., 2001).

Sin perjuicio de todo lo anterior, las tareas que incluyen manipulación fonémica demandan un buen funcionamiento ejecutivo (Landerl et al., 2000), las investigaciones actuales se dirigen a dilucidar si las funciones ejecutivas pudieran tener un mayor peso que la ausencia de la conciencia fonológica en la comorbilidad matemáticas-lectura-escritura aunque los resultados obtenidos hasta ahora no son concluyentes (Slot et al., 2016)

### **Comentario**

Quiero hacer hincapié en las investigaciones de Cutting y Levine (2010) que indican que los niños con RASopatías que tienen problemas de lectura tienen los mismos déficits subyacentes que los niños con trastornos idiopáticos de lectura, como la dislexia. Dado que los menores con SN comparten rasgos de la dislexia fonológica, con base en lo referido por Galuschka (2014), les podrían resultar beneficiosas las mismas terapias y programas de intervención en este tipo de dislexia como la instrucción fonémica a los efectos de mejorar su conciencia fonológica.

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Alfieri, P., Cesarini, L., Zampino, G., Pantaleoni, F., Selicorni, A., Salerno, A., et al. (2008). **Visual function in Noonan and Leopard syndrome**. *Neuropediatrics*, 39(6), 335–340. doi:10.1055/s-0029-1216354.
2. Alfieri, P., Cesarini, L., Mallardi, M., Piccini, G., Caciolo, C., Leoni, C., et al. (2011b). **Long term memory profile of disorders associated with dysregulation of the RAS-MAPK signaling cascade**. *Behavior Genetics*, 41(3), 423–429. doi:10.1007/s10519-011-9446-5.PubMedCrossRef
3. Alfieri P, Piccini G, Caciolo C, Perrino F, Gambardella ML, Mallardi M, Cesarini L, Leoni C, Leone D, Fossati C, Selicorni A, Digilio MC, Tartaglia M, Mercuri E, Zampino G, Vicari S. 2014. **Behavioral profile in RASopathies**. *Am J Med Genet Part A* 999:1–9.
4. Amy E Roberts, Judith E Allanson, Marco Tartaglia, Bruce D Gelb (2013) **Noonan syndrome** *Lancet* 2013; 381: 333–42
5. Andrews, G, Pine, DS, Hobbs, MJ, Anderson, TM, & Sunderland, M. (2009). **Neurodevelopmental disorders: cluster 2 of the proposed meta-structure for DSM-V and ICD-11**. *Psychological Medicine*, 39(12), 2013–2023.
6. Aoki, Y.; Niihori, T.; Narumi, Y.; Kure, S. & Matsubara, Y. (2008). **The RAS/MAPK syndromes: novel roles of the RAS pathway in human genetic disorders**. *Hum. Mutat.*, Vol. 29, No. 8, 992-1006
7. Arroyo-Carrera I, Solo de Zaldívar- Tristanchó M, Martín-Fernández R, Vera-Torres M, González de Buitrago- Amigo JF, Botet-Rodríguez J. **RIT1: un nuevo gen causal del síndrome de Noonan**. *Rev Neurol* 2016; 63: 358-62.
8. Baddeley, A.D., Thomson, N. y Buchanan, M. (1975). **Word length and the structure of short-term memory**. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behaviour*, 14, 575-589.
9. Baddeley, A.D. y Lieberman, K. (1980). **Spatial working memory**. En R. Nickerson (Ed.), *Attention and performance*, Vol. 8 (pp. 521-539). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
10. Baddeley, A.D. (1986). **Working memory**. Oxford: Oxford University Press.

11. Baddeley, A.D. (1992a). **Is working memory working?** The fifteenth Bartlett lecture. The Quarterly Journal of Experimental Psychology, 44A, 1-31.
12. Beauvois, M. Y Derouesné, J. (1979) **Phonological alexia: three dissociations.** Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 42, 1114-1125.
13. Bradley, L., and Bryant, P. E. (1983). **Categorizing sounds and learning to read- a causal connection.** Nature 301, 419–421. doi: 10.1038/301419a0
14. Cesarini L, Alfieri P, Pantaleoni F, Vasta I, Cerutti M, Petrangeli V, Mariotti P, Leoni C, Ricci D, Vicari S, Selicorni A, Tartaglia M, Mercuri E, Zampino G. 2009. **Cognitive profile of disorders associated with dysregulation of the RAS/MAPK signaling cascade.** Am J Med Genet Part A 149A:140–146.
15. Cho S, Metcalfe AWS, Young CB, Ryali S, Geary DC, Menon V. **Hippocampal-prefrontal engagement and dynamic causal interactions in the maturation of children’s fact retrieval.** Journal of Cognitive Neuroscience. 2012; 24:1849–1866. [PubMed: 22621262]
16. Costa, R. M., Yang, T., Huynh, D. P., Pulst, S. M., Viskochil, D. H., Silva, A. J., et al. (2001). **Learning deficits, but normal development and tumor predisposition, in mice lacking exon 23a of Nf1.** Nature Genetics, 27(4), 399–405. doi:10.1038/86898.PubMedCrossRef
17. Cuetos, F. (2003). **Anomía: la dificultad para recordar las palabras.** Madrid. TEA.
18. Cuetos, F. González., De Vega, 2015 **Psicología del Lenguaje** Ed Médica Panamericana
19. Cutting, L. E., & Levine, T. M. (2010). **Cognitive profile of children with neurofibromatosis and reading disabilities.** Child Neuropsychology, 16(5), 417–432. doi:10.1080/09297041003761985.PubMedCentralPubMedCrossRef
20. Davis, S., & Laroche, S. (2006). **Mitogen-activated protein kinase/ extracellular regulated kinase signalling and memory stabilization: a review.** Genes, Brain, and Behavior, 5(2), 61–72. doi:10.1111/j.1601-183X.2006.00230.x.
21. Escribano, C. L. (2007). **Evaluation of the double-deficit hypothesis subtype classification of readers in Spanish.** Journal of Learning Disabilities, 40(4), 319-330.
22. Galasso, C., Lo-Castro, A., Di Carlo, L., Pitzianti, M. B., D'Agati, E., Curatolo, P., (2014). **Planning deficit in children with neurofibromatosis type 1: a neurocognitive trait independent from attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)?** Journal of Child Neurology. doi:10.1177/0883073813517001.PubMed
23. Galuschka, K., Ise, E., Krick, K., & Schulte-Körne, G. (2014). **Effectiveness of treatment approaches for children and adolescents with reading disabilities: a meta-analysis of randomized controlled trials.** PloS One, 9(2), e89900. doi:10.1371/journal.pone.0089900.PubMedCentralPubMedCrossRef
24. Geary David C., Hamson Carmen O., Hoard Mary K. (2000). **Numerical and Arithmetical Cognition: A Longitudinal Study of Process and Concept Deficits in Children with Learning Disability** Journal of Experimental Child Psychology 77, 236–263 (2000) doi:10.1006/jecp.2000.2561, available online at <http://www.idealibrary.com> on
25. Geary, David C. “**Early Foundations for Mathematics Learning and Their Relations to Learning Disabilities.**” Current directions in psychological science 22.1 (2013): 23–27. PMC. Web. 5 Apr. 2017.
26. González-Valenzuela MJ, Díaz-Giráldez F and López-Montiel MD (2016) **Cognitive Predictors of Word and Pseudoword Reading in Spanish First-Grade Children.** Front. Psychol. 7:774. doi: 10.3389/fpsyg.2016.00774
27. Georgiou, G. K., Parrilla, R., and Kirby, J. (2006). **Rapid naming speed components and early reading acquisition.** Sci. Stud. Read. 10, 199–220. doi: 10.1207/s1532799xssr1002\_4
28. Isenberg, J. C., Templer, A., Gao, F., Titus, J. B., & Gutmann, D. H. (2012). **Attention skills in children with neurofibromatosis type 1.** Journal of Child Neurology. doi:10.1177/0883073812439435.PubMed
29. Hecht, S. A., Torgesen, J. K., Wagner, R. K., and Rashotte, C. A. (2001). **The relations between phonological processing abilities and emerging individual differences in mathematical computation skills: a longitudinal study from second to fifth grades.** J. Exp. Child Psychol. 79, 192–227. doi: 10.1006/jecp.2000.2586
30. Hopkins-Acos P, Bunker K. **A child with Noonan syndrome.** Journal of Speech and Hearing Disorders. 1979; 44:494–503. [PubMed: 513672]
31. Jones, D. y Morris, N. (1992). **Irrelevant speech and serial recall: Implications for theories of attention and working memory.** Scandinavian Journal of Psychology, 33, 212-229.
32. Landerl, K., and Wimmer, H. (2000). **Deficits in phoneme segmentation are not the core problem of dyslexia: evidence from German and English children.** Appl. Psycholinguist. 21, 243–262. doi: 10.1017/S0142716400002058
33. Lee, Y. S., Ehninger, D., Zhou, M., Oh, J. Y., Kang, M., Kwak, C., et al. (2014). **Mechanism and treatment for learning and memory deficits in mouse models of Noonan syndrome.** Nature Neuroscience, 17(12), 1736–1743. doi:10.1038/nn.3863.PubMedCrossRef



34. Logie, R.H. (1995). **Visuo-spatial working memory**. Hove, U. K.: Lawrence Erlbaum Associates.
35. Lopes-Silva JB, Moura R, Júlio-Costa A, Wood G, Salles JF and Haase VG (2016) **What Is Specific and What Is Shared Between Numbers and Words?** *Front. Psychol.* 7:22. doi: 10.3389/fpsyg.2016.00022
36. M.C. Etchepareborda (2003) **La intervención en los trastornos disléxicos: entrenamiento de la conciencia fonológica**. *REV NEUROL* 2003; 36 (Supl 1): S13-S19
37. Márton Dávid Gyurkó, Attila Steták, Csaba Sóti, Péter Csermely **Multitarget Network Strategies to Influence Memory and Forgetting: The Ras/Mapk Pathway as a Novel Option** *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 2015, 15, 696-704
38. Mendez, H. M., & Oritz, J. M. (1985). **Noonan syndrome: a review**. *American Journal of Medical Genetics*, 21(3), 493–506. doi:10.1002/ajmg.1320210312.
39. Michiel de Jong, Jolanda Schieving, Bozena Goraj **Remarkable intra-cerebral lesions on MRI in a patient with Noonan syndrome**. *European Journal of Radiology Extra* 78 (2011) e17–e19
40. Pagani, M. R., Oishi, K., Gelb, B. D., & Zhong, Y. (2009). **The phosphatase SHP2 regulates the spacing effect for long-term memory induction**. *Cell*, 139(1), 186–198. doi:10.1016/j.cell.2009.08.033.PubMedCentralPubMedCrossRef
41. Payne, J. M., Hyman, S. L., Shores, E. A., & North, K. N. (2011). **Assessment of executive function and attention in children with neurofibromatosis type 1: relationships between cognitive measures and real-world behavior**. *Child Neuropsychology*, 17(4), 313–329. doi:10.1080/09297049.2010.542746.PubMedCrossRef
42. Pierpont, E. I., Pierpont, M. E., Mendelsohn, N. J., Roberts, A. E., Tworog-Dube, E., & Seidenberg, M. S. (2009). **Genotype differences in cognitive functioning in Noonan syndrome**. *Genes, Brain and Behavior*, 8(3), 275–282. doi:10.1111/j.1601-183X.2008.00469.x.CrossRef
43. Pierpont, E. I., Ellis Weismer, S., Roberts, A. E., Tworog-Dube, E., Pierpont, M. E., Mendelsohn, N. J., et al. (2010a). **The language phenotype of children and adolescents with Noonan syndrome**. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 53(4), 917–932. doi:10.1044/1092-4388(2009/09-0046).PubMedCentralPubMedCrossRef
44. Pierpont, E. I., Tworog-Dube, E., & Roberts, A. E. (2013). **Learning and memory in children with Noonan syndrome**. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 161(9), 2250–2257. doi:10.1002/ajmg.a.36075.CrossRef
45. Pierpont, E. I. (2015a) **Neuropsychological Functioning in Individuals with Noonan Syndrome: a Systematic Literature Review with Educational and Treatment Recommendations** *J Pediatr Neuropsychol* 2:14–33
46. Pierpont, E. I., Tworog-Dube, E., & Roberts, A. E. (2015b). **Attention skills and executive functioning in children with Noonan syndrome and their unaffected siblings**. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 57(4), 385–392. doi:10.1111/dmnc.12621.PubMedCrossRef
47. Pierpont, E. I. (2016). **Neuropsychological Functioning in Individuals with Noonan Syndrome: a Systematic Literature Review with Educational and Treatment Recommendations**. *J Pediatr Neuropsychol* (2016) 2:14–33 DOI 10.1007/s40817-015-0005-5
48. Powell, K. B., & Voeller, K. K. (2004). **Prefrontal executive function syndromes in children**. *Journal of Child Neurology*, 19(10), 785–797.PubMed
49. Puolakanaho, A., Ahonen, T., Aro, M., Eklund, K., Leppanen, P. T., Poikkeus, A., et al. (2008). **Developmental links of very early phonological and language skills to second grade reading outcomes: strong to accuracy but only minor to fluency**. *J. Learn. Disabil.* 41, 353–370. doi: 10.1177/0022219407311747
50. Samuels, I. S., Saitta, S. C., & Landreth, G. E. (2009). **MAP'ing CNS development and cognition: an ERKsome process**. *Neuron*, 61(2), 160–167. doi:10.1016/j.neuron.2009.01.001.PubMedCentralPubMedCrossRef
51. Sheslow, D., & Adams, W. (2003). **Wide range assessment of memory and learning** (2nd ed.). Lutz, FL: Psychological Assessment Resources, Inc.
52. Shilyansky, C., Karlsgodt, K. H., Cummings, D. M., Sidiropoulou, K., Hardt, M., James, A. S., et al. (2010a). **Neurofibromin regulates corticostriatal inhibitory networks during working memory performance**. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(29), 13141–13146. doi:10.1073/pnas.1004829107.PubMedCentralPubMedCrossRef
53. Sinclair, A., Jarvella, R. & Levelt W. (1978). **The child's conception of language**. Berlin. Springer-Verlag.
54. Skagerlund, K., Karlsson, T., and Träff, U. (2016). **Magnitude processing in the brain: an fMRI study of time, space, and numerosity as a shared cortical system**. *J. Exp. Child Psychol.* 143, 85–101.
55. Slot EM, van Viersen S, de Bree EH and Kroesbergen EH (2016) **Shared and Unique Risk Factors Underlying Mathematical Disability and Reading and Spelling Disability**. *Front. Psychol.* 7:803. doi:



- 10.3389/fpsyg.2016.00803
56. Tartaglia Marco, Ph.D, Bruce D. Gelb, M.D, and Martin Zenker, M.D. (2011) **Noonan syndrome and clinically related disorders** Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011 February ; 25(1): 161–179. doi:10.1016/j.beem.2010.09.002.
  57. Van der Burgt, I., Thoonen, G., Roosenboom, N., Assman-Hulsmans, C., Gabreels, F., Otten, B., et al. (1999). **Patterns of cognitive functioning in school-aged children with Noonan syndrome associated with variability in phenotypic expression.** Journal of Pediatrics, 135(6), 707–713.[PubMedCrossRef](#)
  58. Wagner, R. K., and Torgersen, J. K. (1987). **The nature of phonological processing and its causal role in the acquisition of reading skills.** Psychol. Bull. 101, 192–212. doi: 10.1037/0033-2909.101.2.192
  52. Wang, P y Bellugi, V. (1994) **Evidence from two genetic síndromes for a disociation betwen verbal and visual-spatial short-term memory.** Journal of Clinical and Experimental Neuroscience, 16, 317-322.
  53. Wang et al.: **The developmental relationship between language and motor performance from 3 to 5 years of age: a prospective longitudinal population study.** BMC Psychology 2014 2:34.
  54. Willcutt, E., Sonuga-Barke, E., Nigg, J., & Sergeant, J. (2008). **Recent developments in neuropsychological models of childhood psychiatric disorders.** In T. Banaschewski, & L. Rohde (Eds.), Biological child psychiatry. Recent trends and developments (Vol. 24, pp. 195–226, Advances in Biological Psychiatry). Basel: Karger.
  55. Willcutt, E. G., Petrill, S. A., Wu, S., Boada, R., DeFries, J. C., Olson, R. K., et al. (2013). **Comorbidity between reading disability and math disability: concurrent psychopathology, functional impairment, and neuropsychological functioning.** J. Learn. Disabil. 46, 500–516. doi: 10.1177/00222194134774
  56. Wilson M, Dyson A. **Noonan syndrome: Speech and language characteristics.** Journal of Communication Disorders. 1982; 15:347–352. [PubMed: 7130439]
  57. Wingbermhle, E., Roelofs, R. L., van der Burgt, I., Souren, P. M., Verhoeven, W. M., Kessels, R. P., et al. (2012b). **Cognitive functioning of adults with Noonan syndrome: a case-control study.** Genes, Brain and Behavior, 11(7), 785–793. doi:10.1111/j.1601-183X.2012.00821.x.
  58. Wolf, M., and Denckla, M. (2003). **Rapid Automatized Naming Tests.** Greenville, SC: Super Duper.