



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Tesi doctoral

La veu, la parla i el llenguatge
de les persones amb
la síndrome de deleció de 22q11

Diana Sebastián Lázaro

Directors:

Carme Brun-Gasca

Albert Fornieles Deu

Doctorat en Psicologia Clínica i de la Salut
Departament de Psicologia Clínica i de la Salut
Facultat de Psicologia
Universitat Autònoma de Barcelona

Bellaterra, 2020



A les persones amb la síndrome de delecó de 22q11 i les seves famílies.

Agraïments

La Real Academia Española defineix el llenguatge com la facultat de l'ésser humà per expressar-se i comunicar-se amb els altres. El llenguatge externalitzat ens permet comunicar idees, emocions, desitjos i necessitats, mentre que el llenguatge intern ens permet regular la nostra conducta. El llenguatge, doncs, té un gran valor per a l'ésser humà.

Aquest treball està dedicat a totes les persones que han patit, pateixen o patiran alteracions de la veu, la parla o del llenguatge.

Vull dedicar unes paraules d'agraïment a les persones que m'han acompanyat al llarg d'aquests quatre anys de tesis.

En primer lloc, agraeixo de forma especial a la meva directora, tutora i professora Dra. Carme Brun-Gasca, pel seu recolzament, acompanyament i dedicació. Així com al Dr. Albert Fornieles Deu per la seva ajuda i pel seu suport.

Gràcies al Col·legi de Logopedes de Catalunya per haver premiat el projecte d'aquest estudi amb la 8a edició del premi Dr. Pere Perelló.

A l'Hospital Vall d'Hebrón, especialment a la Dra. Anna Cueto, per facilitar el procés d'adquisició de la mostra i realitzar la comunicació amb l'hospital per obtenir el vistiplau del comitè d'ètica.

A la Dra. Neus Calaf i el Dr. Josep Maria Vila per ajudar-me en l'apartat de veu, realitzar el jurat d'escolta i transferir-me part del seu coneixement.

A les associacions de la síndrome de deleció de 22q11 d'arreu d'Espanya: *Asociación Síndrome 22q* de Madrid, *Associació catalana de la Síndrome 22q* de Catalunya i *Asociación Síndrome 22q Levante*. Gràcies per obrir-me les portes de les associacions i per posar-me en contacte amb les famílies.

A tots els infants amb la Síndrome de deleció de 22q11 avaluats i a totes les seves respectives famílies. Gràcies per haver participat i col·laborat en els estudis i per haver compartit vivències i experiències.

A més a més, vull donar les gràcies:

Al programa de Doctorat en Psicologia Clínica i de la Salut de la Universitat Autònoma de Barcelona. Especialment als doctors Núria de la Osa, Joan Deus, Albert Bonillo i Lorena Chanes, que han participat als diferents tribunals de seguiment i, mitjançant les seves crítiques constructives, m'han ajudat a millorar la tesi.

A la revista *Neurología*, per valorar positivament els meus articles i donar-me l'oportunitat de compartir-los a les seves publicacions fent, així, créixer l'evidència científica de la Logopèdia. També per permetre incloure els articles publicats al document de la tesi.

Un agraïment especial a la meva família, per estar sempre aquí i ser una font inesgotable d'energia. Gràcies, per tot.



“Existe un lenguaje que va más allá de las palabras”.

Paulo Coelho

Resum

La síndrome de deleció de 22q11 (S22q11) està considerada una malaltia minoritària, ja que afecta a menys de 5 de cada 10.000 habitants. Les persones amb la S22q11 poden presentar alteracions congènites cardiovasculars, anomalies del paladar, hipocalcemia, immunodeficiència i trets facials típics. L'evidència disponible suggereix un fenotip conductual característic, amb trastorns del comportament, psiquiàtrics, neuropsicològics i lingüístics.

L'objectiu d'aquesta tesi ha estat definir el perfil lingüístic d'una mostra de persones amb la S22q11 que viuen a Espanya.

La present tesi compren un total de tres estudis (dos publicats i un en procés de revisió). La mostra del primer va estar formada per 17 participants d'entre 3 anys i 3 mesos i 13 anys i 9 mesos ($9,4 \pm 3,5$ anys) i la del segon i el tercer estudi per 30 subjectes d'entre 5 i 21 anys i 6 mesos ($12,14 \pm 4,20$) amb la S22q11. L'avaluació dels participants va consistir en realitzar registres de veu i administrar diferents proves: secció sobre els òrgans fonoarticularis de la prova "*Exploración del Lenguaje Comprensivo y Expresivo*", secció de discriminació auditiva de "*L'exploració del llenguatge en el nen*", "*Evaluación fonológica del habla infantil*" o "*Avaluació del desenvolupament fonològic en nens catalanoparlants de 3 a 7 anys*", "*Clinical Evaluation of Language Fundamentals - 4*" en la seva versió espanyola i el test de fluïdesa fonològica verbal. Per tal d'obtenir les dades es va realitzar una entrevista semiestructurada als pares i se'ls va demanar que responguessin el qüestionari "*Children's Communication Checklist*" en la seva versió espanyola.

Els resultats, pel que fa a la veu, mostren que alguns participants presenten un to més agut de l'esperat per sexe i edat i altres més greu; la meitat manifesten una intensitat disminuïda; i la majoria presenten alteracions del timbre, entre les que destaquen la hipernasalitat i la ronquera. Respecte a la parla, els infants més petits presenten un retard en l'adquisició de fonemes orals en comparació amb seus iguals amb desenvolupament típic, i la majoria empren l'oclusiva glòtica (?) com a so compensatori. Els subjectes de major edat encara presenten dificultats específiques en la producció de determinats sons. Els participants mostren, en general, un nivell baix en totes les àrees del llenguatge, i dificultats tant en pragmàtica com en relació social.

Per tant, els participants presenten un perfil lingüístic propi pel que fa a la veu, la parla i el llenguatge. És imprescindible ampliar aquestes troballes amb estudis més amplis.

Paraules clau: síndrome de deleció 22q11, síndrome velocardiofacial, logopèdia, veu, parla, llenguatge.

Resumen

El síndrome de delección de 22q11 (S22q11) está considerado una enfermedad rara, ya que afecta a menos de 5 de cada 10.000 habitantes. Las personas con el S22q11 pueden presentar alteraciones congénitas cardiovasculares, anomalías del paladar, hipocalcemia, inmunodeficiencia y rasgos faciales típicos. La evidencia disponible sugiere un fenotipo conductual característico, con trastornos del comportamiento, psiquiátricos, neuropsicológicos y lingüísticos.

El objetivo de esta tesis ha sido definir el perfil lingüístico de una muestra de personas con el S22q11 que viven en España.

La presente tesis comprende un total de tres estudios (dos publicados y uno en proceso de revisión). La muestra del primero estuvo formada por 17 participantes de entre 3 años y 3 meses y 13 años y 9 meses ($9,4 \pm 3,5$ años) y la del segundo y el tercer estudio por 30 sujetos de entre 5 y 21 años y 6 meses ($12,14 \pm 4,20$) con el S22q11. La evaluación de los participantes consistió en realizar registros de voz y administrar diferentes pruebas: sección sobre los órganos fonoarticulatorios de la prueba "*Exploración del Lenguaje Comprensivo y Expresivo*", sección de discriminación auditiva de "*L'exploració del llenguatge en el nen*", "*Evaluación fonológica del habla infantil*" o "*Avaluació del desenvolupament fonològic en nens catalanoparlants de 3 a 7 anys*", "*Clinical Evaluation of Language Fundamentals - 4*" en su versión española y el test de fluidez fonológica verbal. Para obtener los datos se realizó una entrevista semiestructurada a los padres y se les pidió que respondieran el cuestionario "*Children's Communication Checklist*" en su versión española.

Los resultados, en cuanto a la voz, muestran que algunos participantes presentan un tono más agudo de lo esperado por sexo y edad y otros más grave; la mitad manifiestan una intensidad disminuida; y la mayoría presentan alteraciones del timbre, entre las que destacan la hipernasalidad y la ronquera. Respecto al habla, los niños más pequeños presentan un retraso en la adquisición de fonemas orales en comparación con sus iguales con desarrollo típico, y la mayoría emplean la oclusiva glótica (?) como sonido compensatorio. Los sujetos de mayor edad todavía presentan dificultades específicas en la producción de determinados sonidos. Los participantes muestran, en general, un nivel bajo en todas las áreas del lenguaje, y dificultades tanto en pragmática como en relación social.

Por lo tanto, los participantes presentan un perfil lingüístico propio en cuanto a la voz, el habla y el lenguaje. Es imprescindible ampliar estos hallazgos con estudios más amplios.

Palabras clave: síndrome de delección 22q11, síndrome velocardiofacial, logopedia, voz, habla, lenguaje.

Abstract

22q11 deletion syndrome (S22q11) is considered a rare disease, due to the fact that it affects less than 5 out of 10,000 inhabitants. People with S22q11 may present cardiovascular congenital defects, palate abnormalities, hypocalcemia, immunodeficiency, and typical facial features. The available evidence suggests a characteristic behavioral phenotype, with behavioral, psychiatric, neuropsychological, and linguistic disorders.

The objective of this thesis has been to define the linguistic profile of a sample of people with S22q11 living in Spain.

This thesis comprises a total of three studies (two already published and one in the process of revision). The sample of the first one was formed by 17 participants aged between 3 years and 3 months and 13 years and 9 months (9.4 ± 3.5 years) and as for the second and third studies, they were formed by 30 subjects between 5 and 21 years of age and 6 months (12.14 ± 4.20) with S22q11. The evaluation of the participants consisted of recording voice samples and administering different tests: the phonoarticulatory organs section of the test on the *"Exploración del Lenguaje Comprensivo y Expresivo"*, the auditory discrimination section of *"L'exploració del llenguatge en el nen"*, *"Evaluación fonológica del habla infantil"* or *"Avaluació del desenvolupament fonològic en nens catalanoparlants de 3 a 7 anys"*, "Clinical Evaluation of Language Fundamentals - 4" in its Spanish version and the verbal phonological fluency test. To obtain the data, a semi-structured interview was carried out with the

parents and they were asked to respond the questionnaire "*Children's Communication Checklist*" in its Spanish version.

The results, in terms of voice, show that some participants present a higher pitched voice than expected by sex and age and others a lower pitched voice; half show a decreased intensity; and they present alterations of the timbre, among which the hypernasality and the hoarseness stand out. Regarding speech, younger children have a delay in the acquisition of oral phonemes compared to their peers with typical development, and most use the glottal stop (ʔ) as a compensatory sound. Older subjects still have specific difficulties in producing certain sounds. The participants show, in general, a low level in all areas of language, and difficulties both in pragmatics and in social relationships.

Therefore, the participants present a specific linguistic profile in terms of voice, speech and language. It is essential to expand these findings with larger studies.

Key words: 22q11 deletion syndrome, velocardiofacial syndrome, speech therapy, voice, speech, language.

Índex

Introducció	14
Objectius	17
Hipòtesis	18
Estructuració document tesis	19
Marc teòric	20
Revisió sobre la síndrome de deleció de 22q11	21
Veu	24
Parla	26
Llenguatge	27
Marc empíric	30
Mètode	31
Estudi 1	31
Estudis 2 i 3	33
Resultats	36
Estudi 1	36
Estudi 2	37
Estudi 3	38
Discussió general dels aspectes més rellevants dels estudis	39
Sebastián-Lázaro, D., Brun-Gasca, C., & Fornieles, A. (2019). Voz y habla de los niños con síndrome de delección de 22q11. <i>Rev Neurol</i> , 68(03), 99-106.	44
Sebastián-Lázaro, D., Brun-Gasca, C., & Fornieles, A. (2020). El lenguaje de los niños y los jóvenes con síndrome de delección de 22q11. <i>Rev Neurol</i> , 71, 99-109.	54
Limitacions	66
Conclusions	68
Conclusions sobre els resultats dels estudis	69
Aplicació dels resultats a la logopèdia	72
Futures línies d'investigació	73
Referències	74
Annex	84
Annex 1	85

Introducció



Les **malalties minoritàries** o poc freqüents són aquelles que tenen una baixa prevalença a la població. Per a què una malaltia sigui considerada com a minoritària només pot afectar a menys de 5 de cada 10.000 habitants. No obstant, les patologies poc freqüents afecten a un gran nombre de persones. Segons l'Organització Mundial de la Salut, existeixen prop de 7.000 malalties minoritàries que afecten al 7% de la població mundial. En total, s'estima que a Espanya existeixen més de 3 milions de persones amb malalties poc freqüents (Federación Española de Enfermedades Raras, 2020).

En general, les malalties minoritàries són malalties poc i mal conegudes amb una gran complexitat etiològica, diagnòstica i terapèutica. Requereixen estudis genètics molt especialitzats i necessiten seguiment multidisciplinar i coordinació entre diferents nivells assistencials. Hi ha encara desconeixement i desinformació per part dels professionals i absència de teràpies. Requereixen necessitats especials de cura, rehabilitació i suport familiar. Sovint comporten una càrrega econòmica i familiar important i causen problemes educatius i laborals (Federación Española de Enfermedades Raras, 2020).

Un diagnòstic precoç de les malalties minoritàries permetrà avançar-se, conèixer les alteracions per les que els afectats son més vulnerables i, així, realitzar seguiments i iniciar teràpies el més aviat possible.

En aquelles malalties minoritàries en què un dels símptomes associats són alteracions de la veu, la parla, el llenguatge i/o la deglució és imprescindible que el logopeda formi part de l'equip multidisciplinar. Durant les primeres etapes, la intervenció logopèdica ajudarà a pal·liar i reduir les dificultats que vagin apareixent progressivament a mesura

que l'infant vagi creixent. Posteriorment, serà necessari centrar el tractament en aquells àmbits en què la persona presenti majors dificultats.

La S22q11 és una malaltia minoritària i, en conseqüència, una malaltia poc estudiada. Hi ha estudis que fan referència a la malaltia en sí, sobretot pel que fa a aspectes mèdics, fenotípics, tant física com conductualment, o de diagnòstic. Però fins a l'actualitat no hi ha cap estudi sobre la veu, la parla i el llenguatge de les persones amb la S22q11 en població catalana ni espanyola; motiu pel qual el present treball pren rellevància i fa una contribució a l'evidència científica actual sobre la S22q11 a Catalunya i Espanya.

Els resultats d'estudis que avaluen a població amb la S22q11 de parla anglesa no són totalment extrapolables a poblacions castellanoparlants. Per un cantó, alguns dels sons en anglès com /ð/ i /h/ no existeixen en el repertori en llengua espanyola, i en l'anglès no tenen els fonemes castellans /ɲ/, /ʎ/, els fonemes catalans /j/ i /z/ i, en general, els fonemes ròtics /r/ i /r/. Per altra banda, l'estructura de les paraules és diferent: els fonemes consonàntics predominen sobre els fonemes vocals en paraules angleses, mentre que tant en castellà com en català predomina l'estructura consonàntica-vocal. El mateix ocorre amb diferents aspectes del llenguatge: en anglès la majoria de substantius no tenen gènere, l'adjectiu va abans del substantiu, els verbs auxiliars tenen major importància, presenten menys opcions per conjuguar els verbs i cada frase necessita un subjecte.

Conèixer el desenvolupament de la veu, la parla i el llenguatge de les persones amb la síndrome ajudarà a dur a terme tractaments més precoços, sistemàtics i eficaços, obtenint en un temps menor resultats el més òptims possibles.

Objectius

La present tesi doctoral té l'objectiu general de definir el perfil lingüístic d'una mostra de persones amb la S22q11 que viuen a Espanya.

Els objectius específics pel que fa a l'estudi del perfil lingüístic de persones amb la S22q11 d'Espanya han estat:

- Perfilar les característiques de la veu pel que fa al to, la intensitat i el timbre.
- Descriure les peculiaritats de la parla i esbossar el procés d'adquisició d'aquesta.
- Definir el perfil del llenguatge, incloent-hi els aspectes pragmàtics.

Hipòtesis

La **hipòtesi** general és que les persones amb la S22q11 presenten alteracions de la veu, la parla i el llenguatge que configuren un perfil psicolingüístic propi de la síndrome.

Si bé els resultats dels estudis anglesos no es poden aplicar plenament a aquesta població, ens permeten esbossar les següents hipòtesis sobre els participants amb la S22q11 d'Espanya:

- La intensitat de la veu es trobarà disminuïda.
- Presentaran alteracions del timbre, sent la més destacable la hipernasalitat.
- No mostraran grans dificultats en la producció de fonemes nasals.
- Hi haurà majors dificultats en la producció de sons vibrants que la resta de sons.
- Faran ús de sons compensatoris.
- Presentaran dificultats a totes les àrees del llenguatge i una major alteració del llenguatge receptiu vers l'expressiu.
- Els resultats obtinguts a partir de l'avaluació de la fluència fonològica i semàntica seran similars.
- Mostraran un dèficit pragmàtic propi, sent diferent al de les persones amb Trastorn de l'Espectre de l'Autisme.

Estructuració document tesis

El treball s'estructura en tres apartats diferenciats. El **marc teòric** on es realitza una revisió sobre la síndrome de deleció de 22q11 a nivell general i, posteriorment, centrant-se en la veu, la parla i el llenguatge d'aquest col·lectiu. Seguidament hi ha el **marc empíric**, en què hi ha informació sobre el mètode, els resultats i la discussió general dels tres estudis realitzats i les limitacions comuns de tots ells. Finalment, un apartat de **conclusions**, en què es donen a conèixer les conclusions sobre els resultats dels estudis, l'aplicació dels resultats en el camp de la logopèdia i futures línies d'investigació. I, per últim, les referències bibliogràfiques.

Marc teòric



Revisió sobre la síndrome de deleció de 22q11

La síndrome de deleció de S22q11 (S22q11) és un trastorn genètic causat per la microdeleció de més de 40 gens a la banda 11.2 del braç llarg del cromosoma 22 (Moore i Jefferson, 2005; Botto et al., 2003). És la microsupressió més comú identificada en éssers humans i la causa genètica més freqüent de fissura palatina (Fullman i Boyer, 2012). Afecta a un de cada 4.000 recent nascuts vius (McDonald-McGinn et al., 2015).

A l'actualitat la síndrome és més coneguda com "síndrome de deleció de 22q11", però també se l'ha denominat síndrome de Sedlacková, CATCH 22, seqüència DiGeorge o síndrome Velo-Cardio-Facial (Márquez -Ávila et al., 2012).

La S22q11 és una condició genètica que afecta a gairebé tots els òrgans i sistemes (Gothelf & Lombroso, 2001). La seva expressió clínica és àmplia i variable. Es coneixen més de 190 alteracions associades (Álvarez, Palomares i Villena, 2009).

S'ha descrit un fenotip facial clàssic que es presenta a tots els casos: fàcies de respirador oral (galtes hipotòniques i llavis entreoberts), cara allargada, nas prominent i hipoplàsia de narines, fissures palpebrals estretes, comissura labial descendida, filtrum i llavi superior fi i orelles en nansa o dismòrfiques (Álvarez et al., 2009).

Aproximadament un 31% de les persones amb la S22q11 presenten alteracions estructurals del paladar, com fissura velopalatina, fissura submucosa, fissura velar o fissura submucosa oculta (Digilio et al., 2005). Poden presentar alteracions de la via aèria superior, hipotonia faríngia i/o laríngia i escàs teixit adenoide (Ford, Sulprizio i Rasgon, 2000; Dyce et al., 2002). Aquestes alteracions, de forma conjunta o individual, poden causar insuficiència velofaríngia, que s'ha descrit en un 70% de las persones amb la S22q11 (Antshel et al., 2009).

El 80-85% de les persones amb la S22q11 presenten alteracions cardiovasculars (Young et al., 1980) i entre el 10 i el 20% hipocalcèmia (Shprintzen et al., 1981). També s'han descrit alteracions immunològiques (Junker i Discrill, 1995).

Les persones amb la síndrome poden presentar característiques craniofacials diferents a les de les persones sense la deleció, com platibàsia o aplanament de la base del crani, la via aèria més obtusa, el paladar dur més curt, l'espai velofaríngi significativament més ampli i major profunditat ossi faríngia (Ruotolo et al., 2006).

A nivell cognitiu pot manifestar-se discapacitat intel·lectual generalment lleu, capacitat cognitiva límit o normal baixa; i/o trastorns de l'aprenentatge (Fejerman i Fernández, 2007). De Smedt et al. (2007) van realitzar una investigació a gran escala sobre el quocient intel·lectual en persones amb la S22q11 i van exposar que les puntuacions del quocient intel·lectual dels nens amb una forma hereditària de la S22q11 eren significativament més baixes que les dels subjectes que presentaven alteracions *de novo*. Els autors van considerar que el factor causal era el nivell educatiu dels pares (De Smedt et al., 2007).

Les persones amb la S22q11 tenen altes taxes de morbiditat psiquiàtrica. Tenen un risc del 25-30% de desenvolupar símptomes psicòtics durant l'adolescència i presenten una prevalença d'esquizofrènia 25 vegades superior a la de la població general. S'estima que un 10% dels adolescents amb la síndrome presenten esquizofrènia, percentatge que augmenta fins el 40% durant l'edat adulta. La prevalença de l'espectre bipolar s'incrementa amb l'edat, arribant al 4% en l'edat adulta (Eliez et al., 2001; Schneider et al., 2014).

Els nens tendeixen a ser tímids, retrets i làbils emocionalment, i acostumen a mostrar dificultats per relacionar-se (Álvarez et al., 2009; Simon, Burg-Malki i Gothelf, 2007). Respecte a la conducta, generalment presenten poca interacció social, escassa expressió facial i comportaments extrems que poden oscil·lar entre la desinhibició i la impulsivitat i la passivitat (Biswas & Furniss, 2016).

Veü

L'alteració de la veü és una de les característiques més típiques de la S22q11 (Shprintzen i Golding-Kushner, 2008). A continuació es recull l'evidència científica en relació al to, la intensitat i el timbre de la veü.

To

Pel que fa al to, Shprintzen y Golding-Kushner (2008) afirmen que el 50% dels infants amb la S22q11 presenten veü aguda, que pot estar causada per una membrana laríngea que redueix la superfície de vibració de les cordes vocals i/o una laringe congènita petita. No obstant, Solot et al. (2001) després d'haver dut a terme un estudi, conclouen que la veü aguda no es correspon amb les alteracions laríngies que presenten els subjectes. Shprintzen y Golding-Kushner (2008) asseguren que la freqüència fonamental es normalitza quan els infants es converteixen en adolescents i adults.

Benítez (2008) afirma que el to de veü de les persones amb la S22q11 és monòton, ja que hi ha poca variació de la freqüència durant el discurs.

Intensitat

Les persones amb la S22q11 acostumen a presentar hipofonia, és a dir, un volum de la veü reduït (Márquez-Ávila et al., 2012; McWilliams et al., 1990). Per una banda, podria ser conseqüència d'aspectes del temperament, ja que són nens tímids que acostumen a

presentar retraïment social. Per altra banda, podria estar causada pel poc suport respiratori que solen presentar (Solot et al., 2001).

Timbre

La característica més notable és la hipernasalitat, causada per la insuficiència velofaríngia (Benítez, 2009), que presenten al voltant del 75% dels infants amb la S22q11 en un grau, generalment, greu (Shprintzen i Golding-Kushner, 2008). Lligada a aquesta ressonància nasal, hi ha emissió nasal audible i visible i, alhora, baixa pressió en fonemes orals. (Álvarez, et al., 2009).

Les persones amb la S22q11 després d'haver estat intervingudes quirúrgicament de les alteracions palatines poden continuar presentant veu nasal, ja que en aquest col·lectiu la insuficiència velofaríngia està causada també per diferències craniofacials i largingofaríngies (Solot et al., 2000; Solot et al., 2001; Shprintzen, 2005).

Shprintzen i Golding-Kushner (2008) afirmen que la majoria d'infants amb la S22q11 presenten ronquera. Mentre que autors com Álvarez et al. (2009) consideren que la nasalitat pot ser emmascarada per veu raspada o ronquera i/o un to agut. En subjectes amb alteracions faríngies s'ha detectat ronquera humida. També poden presentar veu tensa i estrangulada i/o fatiga vocal (Solot et al., 2000; Benítez, 2009).

Parla

El 60% dels infants amb la S22q11 presenten un greu deteriorament de l'articulació de la parla (Golding-Kushner, 1991) i és freqüent que pateixin trastorns d'articulació severa amb ús de fonemes compensatoris, com oclusives glòtiques i fricatives faríngees. A més a més, la hipernasalitat disminueix la intel·ligibilitat de la parla (Álvarez et al., 2009).

D'Antonio et al. (2001) van realitzar un estudi en què comparaven la parla d'infants amb la S22q11 amb la d'infants que presentaven característiques similars a les de la síndrome, però sense presentar la deleció. Scherer, D'Antonio i Kalbfleisch (1999) van equiparar la parla de subjectes amb la S22q11 amb subjectes sense alteracions, amb fissura labial i palatina i només amb fissura palatina. En els dos estudis es va constatar que els infants amb la S22q11 presentaven un retard en l'adquisició de la parla major que el dels infants amb alteracions similars i/o fissura palatina amb o sense llavi leporí.

La substitució compensatòria més comú que empren els infants amb la S22q11 és la consonant oclusiva glotal (ʔ), que es realitza tancant les cordes vocals i, seguidament, alliberant l'aire. Els infants amb la S22q11, com a conseqüència de la insuficiència velofaríngea, tenen dificultats per mantenir la pressió intraoral suficient per produir consonants orals de qualsevol tipus (oclusives, fricatives, africades, líquides i nasals). Així doncs, fan servir l'oclusiva glotal per substituir la seva producció. Els subjectes amb fissura palatina i/o insuficiència velofaríngea però sense deleció, només fan servir el

fonema compensatori per substituir consonants oclusives (p, b, t, d, k, g) (Shprintzen i Golding-Kushner, 2008).

Si l'infant substitueix totes les consonants pel fonema compensatori, totes les produccions orals són similars, dificultant que les persones del voltant els entenguin i limitant les oportunitats dels pares per donar significat als intents vocals de l'infant.

Cal destacar que els infants amb la S22q11 sovint presenten dificultats auditives secundàries a otitis mitjana, que poden perjudicar l'audició i discriminació dels fonemes de la parla durant la primera infància, dificultant la seva adquisició i producció (Ford et al., 2000; Dyce et al., 2002).

Llenguatge

Una de las característiques evolutives més consistents en les persones amb la S22q11 és el retard en el desenvolupament de la parla i del llenguatge (Golding-Kushner et al. 1985; Gerdes et al. 1999). L'aparició de les primeres paraules emergiria al voltant dels 19 mesos i no als 12 mesos com ocorre generalment en els infants amb desenvolupament típic. Concretament, el 90% dels infants amb la S22q11 de 2 anys no empren llenguatge oral o només fan servir paraules aïllades, el 80% d'infants amb 3 anys són no verbals o només fan servir paraules o frases simples, i el 30% als 4 anys segueix sent no verbal o encara no fa servir frases per comunicar-se (Solot et al., 2001).

Autors com Glaser et al. (2002) afirmen que les persones amb la S22q11 presenten un major dèficit del llenguatge receptiu en contraposició a l'expressiu. En la mateixa línia, Gerdes et al. (1999), Gerdes et al., (2001), Solot et al. (2001) y Van Den Heuvel et al. (2018) asseveren que els menors de sis anys puntuen més alt en llenguatge receptiu vers expressiu.

Golding-Kushner et al. (1985) van realitzar el primer estudi descriptiu del llenguatge en nens amb la S22q11 i van concloure que les persones amb aquesta síndrome presentaven cert retard en la comprensió, en l'ús de vocabulari i en la sintaxis durant la primera infància. Posteriorment, a mesura que les demandes del llenguatge augmentaven amb l'edat, mostraven majors dificultats en raonament abstracte.

Els infants amb la S22q11 mostren alteracions del llenguatge a tots els nivells: fonològic, semàntic, morfosintàctic i del discurs. Acostumen a presentar un baix coneixement lèxic i dificultats per recordar vocabulari nou. Tenen una habilitat comunicativa reduïda tant per escoltar i gestionar informació general i cultural, com per parlar de situacions de la vida real, demanar ajuda en situacions complexes o participar en converses tècniques (Álvarez et al., 2009).

Acadèmicament, les dificultats d'aprenentatge són molt comunes al llarg de tota l'escolaritat. Les persones amb la S22q11 presenten millors habilitats en lectura i ortografia que en aritmètica (Swillen et al. 1999; Wang et al. 2000), ja que la descodificació de la lectura, l'ortografia i les habilitats de processament fonològic són àrees de relativa fortalesa acadèmica per a aquest col·lectiu (Antshel, Fremont & Kates, 2008; Swillen et al., 1999). Per altra banda, mostren dificultats en habilitats

matemàtiques, com resolució de problemes, raonament matemàtic, càlcul mental (De Smedt et al., 2006) i comprensió de lectura (Antshel et al., 2014), tot i rebre recolzament educatiu (Moss et al. 1999).

Autors com Álvarez et al. (2009) afirmen que les dificultats del llenguatge freqüentment es converteixen en alteracions pragmàtiques que interfereixen negativament en les interaccions socials. Els nens més petits, fins i tot aquells amb bona intel·ligibilitat de la parla, tendeixen a emprar la comunicació no verbal a casa. Els nens més grans (de 11 a 18 anys) empen un llenguatge concret, i no tenen compte els matisos de significat que s'obtenen de la interpretació del to de la veu, l'expressió facial i l'elecció de paraules de l'interlocutor (Murphy, 2004).

Conèixer les característiques de llenguatge que acostumen a presentar les persones amb la síndrome de deleció 22q11 permetrà avançar-se a les dificultats, iniciar tractaments precoços i, així, aconseguir resultats òptims, tot millorant la qualitat de vida de la persona.

Marc empíric



Mètode

La tesis doctoral s'ha articulada en tres estudis transversals. La descripció detallada de la mostra i l'anàlisi estadístic poden consultar-se directament a l'article corresponent.

Estudi 1

Sebastián-Lázaro D, Brun-Gasca C, Fornieles A. (2019). Voz y habla de los niños con síndrome de delección de 22q11. *Rev Neurol*, 68(03), 99-106
doi: [10.33588/rn.6803.2018279](https://doi.org/10.33588/rn.6803.2018279)

La mostra del primer estudi va ser de 17 participants, 10 nens i 7 nenes, d'entre 3 anys i 3 mesos i 13 anys i 9 mesos ($9,4 \pm 3,5$ anys) amb la S22q11.

Pel que fa al procediment, primer es va contactar amb l'hospital públic de referència per a aquesta síndrome, l'Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, i l'Associació Catalana de la Síndrome 22q11, amb seu a Barcelona. Aquestes dues entitats van contactar amb les famílies amb pacients amb la síndrome i els van enviar un escrit demanant la seva col·laboració.

Els criteris d'inclusió van ser: viure a Catalunya i tenir diagnòstic genètic confirmat de S22q11. Els criteris d'exclusió van ser: edat inferior a 3 anys, alteració motora greu, pèrdua auditiva neurosensorial, deficiència visual no corregida o condicions mèdiques

cròniques que requereixen hospitalitzacions freqüents. Es van excloure tres participants pels següents motius: edat inferior a 3 anys i diagnòstic d'autisme i/o de quadre psicòtic.

Inicialment els pares o tutors legals de tots els participants van signar el consentiment informat. Seguidament es va realitzar una entrevista semiestructurada als pares per tal conèixer dades sobre fites de desenvolupament dels infants i joves i del seu estat en el moment de l'avaluació.

Per tal d'obtenir dades sobre la veu dels participants es van realitzar diversos registres de veu parlada, projectada, cridada i de vocals sostingudes. Per avaluar el desenvolupament fonètic i fonològic es va administrar el test *Evaluación fonológica del habla infantil* (Bosch-Galceran, 2003) o *Avaluació del desenvolupament fonològic en nens catalanoparlants de 3 a 7 anys* (Bosch-Galceran, 1987), depenent de la llengua materna. Aquestes dues proves permeten comparar la producció de fonema dels participants amb els que hauria de dir per edat cronològica.

Per a l'anàlisi dels registres de veu es va fer servir el programa Praat (Boersma & Weenink, 2019). El timbre i la parla es va avaluar mitjançant la percepció de l'avaluador expert.

Estudis 2 i 3

El segon estudi es troba en procés de revisió.

Sebastián-Lázaro D, Brun-Gasca C, Fornieles A. (2020). El lenguaje de los niños y los jóvenes con síndrome de delección de 22q11. *Rev Neurol*, 71, 99-109

doi: 10.33588/rn.7103.2020145

La mostra va constar de 30 participants amb diagnòstic confirmat de la S22q11 d'ambdós sexes (un 71% d'homes) i d'entre 5 i 21 anys i 11 mesos d'edat ($12,14 \pm 4,20$). La llengua materna de 19 (63%) de subjectes era el castellà, i d'11 (37%) el català.

Els criteris d'inclusió van ser: diagnòstic genètic confirmat de la S22q11 amb *microarrays* o *hibridació fluorescent in situ*, viure a Espanya i tenir el català i/o el castellà com a llengua materna. Els criteris d'exclusió van ser: tenir discapacitat motora greu, pèrdua auditiva neurosensorial, discapacitat visual no corregida i/o trastorns de l'espectre de l'autisme.

Pel que fa al procediment, es va contactar amb l'Hospital de la Vall d'Hebrón de Barcelona, i amb les cinc associacions de la síndrome de deleció de 22q11 a Espanya. Aquestes entitats van enviar una carta a les famílies explicant les característiques de l'estudi.

El protocol d'estudi va ser aprovat pel Comitè d'Ètica de Recerca Clínica de l'Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona, Espanya (Codi PR (AMI) 233-2019). Les famílies que van acordar col·laborar van signar el consentiment informat.

Per a l'estudi 2 es van realitzar enregistraments de veu amb l'objectiu de conèixer la freqüència fonamental, i la intensitat mínima, màxima i en conversa dels participants. Per a l'anàlisi dels registres de veu es va fer servir el programa Praat (Boersma & Weenink, 2019).

D'altra banda, es va administrar la secció sobre els òrgans fonoarticulatoris de la prova "*Exploración del Lenguaje Comprensivo y Expresivo*" (Zurita et al., 2007) per tal d'avaluar el seu estat anatòmic i pràctic. Per tal de valorar la discriminació fonològica es va fer servir "*L'exploració del llenguatge en el nen*" (Guixà et al., 1999) i es va administrar en català o castellà depenent de la llengua materna del participant. El desenvolupament fonològic es va avaluar amb el test "*Evaluación fonológica del habla infantil*" (Bosch-Galceran, 2003) o "*Avaluació del desenvolupament fonològic en nens catalanoparlants de 3 a 7 anys*" (Bosch-Galceran, 1987) depenent de la llengua materna de la persona avaluada.

A l'estudi 3 es va administrar la bateria "*Clinical Evaluation of Language Fundamentals – 4*", en la seva versió espanyola (Semel, Wiig i Secord, 2006) amb l'objectiu d'avaluar les habilitats lingüístiques dels participants en semàntica, morfologia, sintaxi i pragmàtica; i el test de fluïdesa fonològica verbal (Yedall et al., 1986; i Gaddes & Crockett, 1975). Per obtenir dades sobre la pragmàtica es va aplicar la versió espanyola del qüestionari "*Children's Communication Checklist*" per a pares (Crespo-Eguílaz et al., 2016).

L'anàlisi estadística del segon article es va dur a terme mitjançant SPSS 23 (IBM Corp, 2013). Les variables quantitatives es van descriure mitjançant mitjanes i desviacions estàndards i les variables categòriques amb a freqüències (percentatges). També es varen realitzar correlacions de Pearson per tal d'estudiar les relacions entre variables quantitatives.

L'anàlisi estadística del tercer article es va dur a terme fent ús de la versió SPSS 26 (IBM Corp, 2019). Es va realitzar una anàlisi descriptiva de les dades sociodemogràfiques i de les variables de la mostra, obtenint la mitjana i la desviació estàndard per a les variables quantitatives, i la freqüència i la prevalença per a les categòriques. Es van realitzar diagrames de caixa per comparar puntuacions. Les mateixes variables es van analitzar segons el sexe, utilitzant proves de comparació de mitjanes, i es va realitzar la prova χ^2 per avaluar relacions entre variables categòriques. Es van fer correlacions per estudiar les possibles relacions entre les variables quantitatives. Els valors de P inferiors a 0,05 es van considerar significatius.

No es va violar el Codi d'Ètica Professional del Col·legi de Logopedes de Catalunya, els Drets d'Arco ni la Declaració de Hèlsinki de 1975.

Resultats

La descripció detallada dels resultats dels estudis poden trobar-se directament a cadascun dels articles corresponents, a continuació es presenta un resum dels mateixos.

Estudi 1

En el primer estudi es va avaluar la veu i la parla d'un grup de subjectes amb la S22q11.

Respecte al to, tots els participants menors de 7 anys i més de la meitat dels subjectes d'entre 7 i 12 anys van presentar un to més greu de l'esperable per sexe i edat. Mentre que els subjectes masculins majors de 12 anys van mostrar una veu més aguda de l'esperable per sexe i edat. La intensitat en conversa espontània es trobava dins dels paràmetres de normalitat. Els resultats en veu projectada i cridada van mostrar però, que la intensitat estava lligada a la intenció comunicativa, ja que quan s'afegia intenció comunicativa al missatge la intensitat disminuïa. Les alteracions del timbre van ser molt freqüents. Gairebé tots els participants presentaven hipernasalitat.

En quant a la parla, els subjectes amb la S22q11 van manifestar un desenvolupament de la parla que seguia el patró dels nens amb desenvolupament típic, però amb un inici més tardà i amb un temps de consolidació de la dicció correcta més extens. Els infants van presentar majors dificultats en la producció de fonemes africats, fonemes d'adquisició tardana, ròtica vibrant i grups consonàntics. Els nens i nenes de menor edat empraven

l'oclusiva glotal per compensar les dificultats en la producció de consonants, majoritàriament, orals; però el seu ús disminuïa notòriament amb posterioritat.

Estudi 2

Pel que fa la veu, gairebé la meitat de subjectes van obtenir una freqüència fonamental dins dels paràmetres de normalitat i la resta per sobre. Durant l'avaluació, en conversa espontània, la meitat de subjectes van obtenir resultats que es situaven dins del rang d'intensitat esperat per sexe i edat, i la resta (excepte un cas) per sota. No obstant, fora del context d'avaluació la intensitat es percep disminuïda. La majoria de subjectes van produir una [a] sostinguda a intensitat mínima a un volum inferior del previst i gairebé tots els participants van mostrar resultats d'intensitat màxima superiors als esperats.

Un nombre elevat de subjectes van presentar dificultats en l'execució d'algunes de les pràxies, sobretot de llavis. Respecte a la discriminació auditiva, una desena part dels participants van presentar dificultats en la discriminació de fonemes amb un punt o mode d'articulació similars.

Els infants menors de vuit anys van mostrar importants dificultats per a produir consonants oclusives, fricatives, africades, líquides i grups consonàntics. A grans trets, els subjectes van mostrar majors dificultats en la producció de fonemes d'adquisició tardana. La majoria van emprar el so compensatori /ʔ/. Els majors de vuit anys van presentar dificultats puntuals i, en comparació amb el grup de subjectes menors, van realitzar correctament la producció de fonemes d'adquisició tardana. Gairebé tres quartes parts dels subjectes van presentar dificultats per articular el fonema /r/

vibrant. Cap dels subjectes de més de vuit anys va fer ús de sons compensatoris, sinó que realitzaven substitucions o omissions.

En general, com més grans eren els subjectes i més llarg havia estat el tractament logopèdic, més sons de la parla realitzaven correctament.

Estudi 3

Gairebé la meitat dels participants van obtenir millors resultats estadísticament significatius en llenguatge expressiu que receptiu. La mitjana de totes les puntuacions compostes del llenguatge es trobava per sota del rang mig, mentre que les de la memòria es trobaven dins l'interval de normalitat. No hi havia diferències significatives entre els resultats dels diferents ítems en funció del sexe o del tipus de deleció (familiar o *de novo*).

Respecte a la fluïdesa semàntica, poc més d'una quarta part dels subjectes no va superar el punt de tall establert. En quant a la fluïdesa fonològica, la majoria dels participants van obtenir puntuacions per sota del límit de l'esperable per edat i sexe.

Pel que fa a l'estudi de la pragmàtica, els resultats van mostrar dificultats tant en pragmàtica com en relació social, mentre que el de rang d'interessos és trobava preservat. L'anàlisi de correlacions indica que els subjectes amb millors puntuacions a l'índex principal del llenguatge presentaven millors habilitats pragmàtiques.

Discussió

Als articles es presenta una discussió detallada de cada estudi. En aquest apartat s'exposa una discussió general dels aspectes més rellevants dels estudis i es realitza una valoració de les limitacions que presenten.

Discussió general dels aspectes més rellevants dels estudis

S'ha assolit l'objectiu general de la tesi doctoral ja que s'ha definit el perfil lingüístic d'una mostra de persones amb la S22q11 que viuen a Espanya. Així mateix, s'han assolit els objectius específics: s'han perfilat les característiques de la veu pel que fa al to, la intensitat i el timbre; s'han descrit les peculiaritats de la parla i s'ha esbossat el procés d'adquisició d'aquesta; i s'ha definit el perfil del llenguatge, incloent-hi els aspectes pragmàtics.

Els resultats dels estudis mostren característiques típiques i específiques dels participants amb la S22q11, que passem a discutir a continuació.

Pel que fa al to de la veu, els resultats del primer estudi van mostrar que els participants menors de 12 anys, en general, presentaven un to més greu de l'esperable per sexe i edat, concordant amb l'afirmació de Márquez-Ávila et al. (2012) i en contraposició amb Shprintzen i Golding-Kushner (2008). No obstant, aquests resultats podrien estar condicionats per l'edat dels participants, ja que els majors de 12 anys i els del segon estudi (amb una mitjana d'edat superior) presentaven una veu més aguda de l'esperada

per sexe i edat, concordant amb l'estudi de Shprintzen & Golding-Kushner (2008). Golding-Kushner (1991) certifiquen que el to de veu es normalitza quan els nens i nenes arriben a l'adolescència tardana i a l'adulthood, fet que es confirma en el segon estudi.

Tant al primer com al segon estudi la intensitat en conversa espontània, en general, durant el registre, es trobava dins dels paràmetres de normalitat, però hi havia certa tendència a una intensitat disminuïda quan els subjectes es comunicaven fora del context d'avaluació. Márquez-Àvila et al. (2012) assereixen que els nens amb la S22q11 presenten una baixa intensitat de la veu. La hipofonia podria ser conseqüència d'aspectes del temperament o del deficitari suport respiratori que solen presentar, com suggereixen Solot et al. (2001). Una de les característiques que es reflexa en la veu és la timidesa que acostumen a mostrar. Per tant, treballar només la veu no garantiria una bona intensitat, sino que seria necessari treballar també aspectes de respiració mitjançant la teràpia logopèdica i fisioteràpia respiratòria, així com aspectes psicològics.

Tots els subjectes del primer estudi van mostrar alteracions del timbre. La majoria de participants presentaven veu nasal, i més de la meitat mostraven cert grau de ronquera. Aquests resultats estan en la línia de l'afirmació de Solot et al. (2000) i Shprintzen i Golding-Kushner (2008) que afirmen que la majoria de subjectes presenten veu nasal i ronquera.

Pel que fa a la parla, els resultats del primer i segon estudi indiquen una adquisició de la parla més retardada i, posteriorment, més lenta, però seguint el desenvolupament dels infants amb desenvolupament típic. Aquesta dada contradiu el que exposen Scherer et al. (1991), ja que suggereixen que el desenvolupament de la parla i del llenguatge dels

infants amb la S22q11 difereix del de les persones sense la síndrome. Donen suport, però, a Barnett i Van Bon (2015) i Scherer, D'Antonio i Kalbfleisch (1999), que sostenen que les alteracions en l'articulació del discurs i la baixa intel·ligibilitat milloren significativament amb l'edat.

En el primer estudi, els nens menors de 6 anys presentaven problemes en l'articulació de múltiples sons, a excepció de les consonants nasals. Els més grans, tot i haver millorat notablement, continuaven mostrant dificultats en la producció de les consonants fricatives i africades, resultats en corcondància amb els D'Antoni et al. (2001), i amb les líquides, especialment amb el fonema /r/ i el grup consonant + /r/.

Pel que fa a l'ús de sons compensatoris, en el primer estudi els quatre participants menors de 4 anys i dos de 10 anys en feien servir; en el segon l'empraven quatre dels cinc menors de 8 anys i no el feien servir cap dels participants de més edat. Estudis previs, com els de Havkin, Tatum III i Shprintzen (2000), D'Antonio et al. (2001) i Scherer et al. (1999), ja havien deixat constància de l'ús d'aquests sons compensatoris per substituir la producció d'altres sons durant la infància.

Tal i com es va hipotetitzar, els subjectes van obtenir, generalment, puntuacions baixes en totes les àrees del llenguatge, coincidint amb els resultats de Solot et al. (2000), que afirmen que la majoria dels subjectes en edat escolar amb la S22q11 continuen presentant dificultats de sintaxi, vocabulari, conceptes, recerca de paraules i organització del discurs.

Vam preveure una major alteració del llenguatge receptiu vers l'expressiu i els resultats van indicar que gairebé la meitat presentaven major capacitat en llenguatge expressiu que en receptiu. Aquests resultats estan en línia amb els descrits per Glaser et al. (2002), Gerdes et al. (2001), Solot et al. (2001) i Van Den Heuvel et al. (2018). El fet que disposin d'una major capacitat de llenguatge expressiu que comprensiu pot propiciar que les altres persones pensin que comprèn més del que realment entén.

Les puntuacions obtingudes a les proves de fluència van ser més baixes del que s'esperava per edat i sexe, sent molt més destacable la davallada en fluència fonològica que en fluència semàntica. Lajiness-O'Neill et al. (2006) conclouen que els resultats dels subjectes amb la S22q11 són significativament més baixos que els dels germans sense deleció. Contràriament, Vicari et al. (2012) afirmen que la fluència es conserva preservada en subjectes amb la S22q11. Una baixa capacitat de fluència, sobretot semàntica, pot interferir en la qualitat de les converses espontànies.

Pel que fa a la l'escala de pragmàtica i relació social, el perfil dels subjectes amb la S22q11 és similar al de les persones amb trastorn de comunicació social de l'estudi de Crespo et al. (2016). El DSM-V (American Psychiatric Association, 2013) defineix el trastorn de la comunicació social com dificultats persistents en l'ús social de la comunicació verbal i no verbal. Respecte a l'escala de rang d'interessos, només hi ha diferències estadísticament significatives amb el grup amb trastorn de l'espectre de l'autisme. Els resultats suggereixen que el problema de base podria ser les dificultats de llenguatge. Així doncs, treballant el llenguatge milloraria la pragmàtica. No obstant, cal tenir en compte que la socialització no depèn únicament del llenguatge i, per tant, s'haurà de treballar específicament des d'altres vessants, com la psicològica.

Aquestes troballes tenen rellevància en l'atenció a les persones amb la S22q1, ja que permeten apropar-se una mica més a l'objectiu final: precisar els tractaments per millorar la seva qualitat de vida. És essencial que els logopedes que estan en contacte amb subjectes amb la S22q11 realitzin avaluacions precises per conèixer les dificultats individuals de cadascun d'ells i, així, puguin dur a terme tractaments individualitzats que ofereixin el màxim de possibilitats d'obtenir resultats el més exitosos possibles.

Sebastián-Lázaro, D., Brun-Gasca, C., & Fornieles, A. (2019). Voz y habla de los niños con síndrome de delección de 22q11. *Rev Neurol*, 68(03), 99-106.

doi: 10.33588/rn.6803.2018279

A l'annex 1 s'adjunta l'autorització de la Revista de Neurología per a la difusió de l'article amb fins docents.

Voz y habla de los niños con síndrome de deleción de 22q11

Diana Sebastián-Lázaro, Carme Brun-Gasca, Albert Fornieles

Introducción. El síndrome de deleción de 22q11 (S22q11) es un trastorno genético causado por la pérdida de un fragmento del cromosoma 22. Las manifestaciones clínicas que presenta quien lo padece son diversas, incluyendo dificultades del aprendizaje y alteraciones de la voz, el habla y el lenguaje. No obstante, hasta ahora no hemos encontrado ningún estudio que evalúe estos aspectos en la población española con el S22q11.

Pacientes y métodos. Se evalúa la voz y el habla de una muestra de 10 niños y 7 niñas, de 3 años y 3 meses a 13 años y 9 meses (edad media: $9,4 \pm 3,5$ años), con el S22q11, a través de registros de voz y de una prueba de evaluación fonológica y fonética. Además, se realiza una entrevista semiestructurada a los padres.

Resultados. La mayoría de los niños y las niñas con el S22q11 tienen una voz más grave de lo esperable por su sexo y edad, a excepción de los niños varones con más de 12 años. En cuanto a la intensidad, todos ellos se encuentran dentro de los parámetros de normalidad en la conversación espontánea. Todos presentan alteraciones del timbre, principalmente por hipernasalidad. Respecto al habla, hay mayores dificultades en la articulación de las fricativas, las africadas, la rótica vibrante (/r/) y los grupos consonánticos + /r/. Asimismo, los niños, sobre todo los más pequeños, utilizan las oclusivas glóticas para sustituir consonantes.

Conclusiones. En la muestra estudiada, la mayoría de los niños con el S22q11 presenta alteraciones específicas tanto de la voz como del habla.

Palabras clave. Habla. Logopedia. Síndrome de deleción de 22q11. Velocardiofacial. Voz.

Introducción

El síndrome de deleción de 22q11 (S22q11) está causado por la falta de material genético en la región 11 del brazo largo del cromosoma 22. Es la microsupresión más común identificada en los seres humanos y la causa genética más frecuente de fisura palatina [1]. Tiene una incidencia de 1 por 5.959 recién nacidos vivos y se considera una enfermedad minoritaria (ya que su frecuencia es inferior a cinco casos por 10.000 habitantes) [2].

La expresión clínica de la supresión 22q11 es amplia y variable. Se conocen más de 190 alteraciones asociadas. Se ha descrito un fenotipo facial clásico que se presenta en el 100% de los casos: cara alargada, nariz prominente e hipoplasia de las narinas, fisuras palpebrales estrechas, comisura labial descendida, *filtrum* y labio superior fino, orejas en asa o dismórficas y *facies* de respirador oral (mejillas hipotónicas y labios entreabiertos) [3,4]. Las alteraciones estructurales del paladar son muy comunes (90%) [5]. El 80-85% presentan alteraciones cardiovasculares [6], el 10-20% presentan hipocalcemia [7] y también se han descrito alteraciones inmunológicas [8]. En el fenotipo comportamental suele observarse discapacidad intelectual, generalmente

leve, capacidad cognitiva límite o normal baja y trastornos del aprendizaje [9]. Los niños afectos tienden a ser tímidos, retraídos, lábiles emocionalmente y suelen presentar dificultades para relacionarse [3,10]. Las personas con el S22q11 tienen altas tasas de morbilidad psiquiátrica.

Se estima que el 10% de los adolescentes con el síndrome presenta esquizofrenia, porcentaje que aumenta hasta el 40% durante la edad adulta. La prevalencia del espectro bipolar se incrementa con la edad y alcanza el 4% en la adultez [11].

La alteración de la voz es una de las características típicas del síndrome. Respecto al tono, Shprintzen y Golding-Kushner [12] afirman que el 50% de los niños con el S22q11 presentan voz aguda como consecuencia de la presencia de una membrana laríngea que reduce la superficie de vibración de las cuerdas vocales, una laringe congénita pequeña o la baja estatura para la edad en la primera infancia. Solot et al [13] realizan un estudio en que se concluye que la voz aguda no se corresponde con las alteraciones laríngeas de los sujetos. Contrariamente, Márquez-Ávila et al [14] afirman que la voz acostumbra a ser grave. Benítez-Burraco [15] afirma que el tono de voz resulta monótono, debido a la poca variación de la frecuencia durante el discurso.

Departamento de Psicología Clínica y de la Salud (D. Sebastián-Lázaro, C. Brun-Gasca); Departamento de Psicobiología y de la Metodología de las Ciencias de la Salud Profesor Serra Hünter (A. Fornieles). Facultad de Psicología. Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra, Barcelona, España.

Correspondencia:

Dra. Diana Sebastián Lázaro. Departamento de Psicología Clínica y de la Salud. Facultad de Psicología. Universitat Autònoma de Barcelona. Campus de la UAB. Edif. B. E-08193 Bellaterra (Barcelona).

E-mail:

diana.sebastian@e-campus.uab.cat

Financiación:

Financiado parcialmente con el Premio Dr. Jordi Perelló, 8.ª edición, del Col·legi de Logopedes de Catalunya.

Agradecimientos:

A las familias y a los niños de la muestra, por su participación en el estudio, y al Hospital Vall d'Hebron y la Associació Catalana de la Síndrome 22q11, de Barcelona, por su colaboración.

Aceptado tras revisión externa:

25.10.18.

Cómo citar este artículo:

Sebastián-Lázaro D, Brun-Gasca C, Fornieles A. Voz y habla de los niños con síndrome de deleción de 22q11. Rev Neurol 2019; 68: 99-106.

© 2019 Revista de Neurología

Shprintzen y Golding-Kushner [12] aseguran que la frecuencia fundamental se normaliza cuando los niños llegan a la adolescencia y la adultez.

En cuanto a la intensidad, acostumbran a presentar hipofonía [14,16], es decir, reducción del volumen de la voz. La hipofonía podría ser consecuencia de aspectos del temperamento o del poco soporte respiratorio que acostumbran a presentar [13]. Son niños tímidos que muestran retraimiento social y dificultades para comunicarse, sobre todo con desconocidos. La voz es aire sonorizado; si no se inspira correctamente, aumenta el número de pausas para coger aire, se realizan finales áfonos y se pueden producir alteraciones de la coordinación fonorrespiratoria [17].

Respecto al timbre, Shprintzen y Golding-Kushner [12] afirman que la mayoría de los niños con el S22q11 presentan algún grado, generalmente leve, de ronquera. Solot et al [5] afirman que se debe a la insuficiencia velofaríngea. Además, se puede detectar ronquera húmeda en algunos pacientes con paresia faríngea, alteración de la movilidad o ambas [5]. También pueden presentar voz tensa y estrangulada o fatiga vocal [5,15]. La característica más destacable es la hipernasalidad, que se produce a consecuencia de la insuficiencia velofaríngea [15]. Shprintzen y Golding-Kushner [12] afirman que el 75% de los niños con el S22q11 presenta voz hipernasal, que casi siempre es grave. Se ha descrito que un 70% de las personas con el S22q11 presenta insuficiencia velofaríngea [18], que puede estar causada por anomalías palatinas o faríngea hipotónica [5,19,20]. Las personas que no tienen el S22q11, pero que han sido operadas de fisura del paladar, presentan voz sin alteraciones [21-23]. No obstante, las personas con el S22q11 después de la intervención quirúrgica presentan voz nasal [13].

El 60% de los niños con el S22q11 muestran una grave dificultad de articulación [24]. Frecuentemente desarrollan patrones sustitutorios articulatorios. La sustitución compensatoria más común en los niños con el S22q11 es la consonante oclusiva glotal (?), que se realiza cerrando las cuerdas vocales y, seguidamente, liberando el aire. Los niños con fisura palatina o insuficiencia velofaríngea usan /?/ para sustituir consonantes oclusivas (p, b, t, d, k, g), pero los niños con el S22q11 usan el sonido compensatorio para sustituir cualquier consonante: oclusivas, fricativas, africadas, líquidas e, incluso, nasales [12]. En consecuencia, se limitan las oportunidades de los padres para comprender los actos de habla de sus niños. Como todas las consonantes producidas por los niños con el S22q11 suenan igual, la comunicación se vuelve ininteligible e inefectiva.

En cuanto al lenguaje, se ha observado un retraso en la aparición de las primeras palabras, que emergerían alrededor de los 19 meses. Solot et al [13] aseguran que el 90% de los niños de 2 años afectados de S22q11 no utiliza lenguaje oral o simplemente sólo hace uso de palabras aisladas, el 80% con 3 años es no verbal o solo hace uso de palabras o frases simples y el 30% a los 4 años sigue siendo no verbal o todavía habla sin usar oraciones.

Algunos autores relatan un déficit más grave en el lenguaje receptivo en comparación con el expresivo [3], mientras que otros describen una mayor afectación del lenguaje expresivo frente al receptivo [14]. Las alteraciones del lenguaje afectan a todos los niveles: fonológico, semántico, morfosintáctico y del discurso. En general, se describe bajo conocimiento léxico, problemas para recordar vocabulario nuevo, escasa habilidad comunicativa para escuchar y gestionar información general y cultural, para hablar de situaciones de la vida real, transmitir ideas, pensamientos o sentimientos, para seguir instrucciones simples, para recordar órdenes con diversos pasos o información compleja, para pedir ayuda en situaciones complicadas o para participar en conversaciones técnicas; dificultades que muchas veces se traducen en alteraciones pragmáticas que interfieren en sus interacciones sociales [3].

Conocer las alteraciones que presenta la persona permitirá realizar un tratamiento individualizado y específico, consiguiendo resultados óptimos [1].

El objetivo del presente estudio es evaluar la voz y el habla de una muestra de niños y niñas con el S22q11 que viven en Cataluña. Hasta el momento no tenemos conocimiento de que se haya realizado ningún estudio sobre la voz ni el habla de las personas con el S22q11 en la población española.

Pacientes y métodos

Muestra

Se evaluó a 17 niños (10 niños y 7 niñas) de entre 3 años y 3 meses y 13 años y 9 meses (edad media: $9,4 \pm 3,5$ años). En la tabla I se describe la muestra.

Los criterios de inclusión fueron: vivir en Cataluña y tener diagnóstico genético confirmado de S22q11. Los criterios de exclusión fueron: edad inferior a 3 años, alteración motora grave, pérdida auditiva neurosensorial, deficiencia visual no corregida o condiciones médicas crónicas que requieren hospitalizaciones frecuentes. Se excluyó a tres participantes por los siguientes motivos: edad inferior a 3 años, diagnóstico de autismo y cuadro psicótico.

Instrumentos

Entrevista ad hoc a los padres

Para recoger datos globales del desarrollo de la persona afectada y datos sociodemográficos de la familia se realizó una entrevista semiestructurada [25]. Se pidió información sobre hitos evolutivos motores, del lenguaje y de alimentación, y sobre el estado actual y aspectos relacionados con la salud en general.

Evaluación de la voz

Se usaron unos auriculares estéreos Speedlink SL-8749 conectados a un ordenador MacBook Air. Las muestras se editaron mediante el programa de análisis de voz Praat 5.3.61 [26]. Se realizaron diversos registros de voz hablada, proyectada, sostenida y gritada con el objetivo de obtener parámetros de frecuencia, intensidad y timbre. En la tabla II se indican los registros, los tipos de voz y los parámetros analizados.

Evaluación del habla

Para evaluar el desarrollo fonético y fonológico se administró el test de evaluación fonológica del habla infantil (castellano) [27] o *Avaluació del desenvolupament fonològic en nens catalanoparlants de 3 a 7 anys* (catalán) [28]. Permite comparar la producción de fonemas del participante con los que debería emitir por su edad cronológica.

Procedimiento

Inicialmente se contactó con el hospital público de referencia para este síndrome (Hospital Vall d'Hebron de Barcelona) y la Associació Catalana de la Síndrome 22q11, con sede en Barcelona. Estas dos entidades contactaron con las familias con pacientes con el síndrome y les enviaron un escrito en el que se explicaba en qué consistía el estudio, qué aspectos se estudiaban, cómo se realizaba la recogida de datos y la duración de este proceso. Una vez que las familias interesadas en colaborar lo comunicaron, se firmó el consentimiento informado. La evaluación se realizó en el domicilio de los participantes o en el módulo de genética del Hospital Vall d'Hebron. Las condiciones requeridas fueron: habitación libre de ruido y ausencia de interrupciones durante la ejecución de las pruebas.

Evaluación

La exploración se realizó en la lengua materna de cada participante. Inicialmente se realizó la entrevista a los padres. Las grabaciones se llevaron a ca-

Tabla I. Descripción de la muestra y alteraciones del timbre.

	Edad (años, meses)	Sexo	Etiología	Nivel socio-económico	Alteración del paladar	Alteración del timbre
Sujeto 1	3, 3	F	De novo	Medio bajo	–	N G2 I
Sujeto 2	4	M	De novo	Medio	–	N G2
Sujeto 3	4, 5	M	De novo	Medio alto	Paladar ojival	N G2 R S A I
Sujeto 4	4, 5	M	Heredado	Bajo	Velo del paladar corto	N G1
Sujeto 5	7, 5	M	De novo	Alto	Paladar hipotónico	S
Sujeto 6	9, 3	F	De novo	Bajo	–	A
Sujeto 7	9, 8	M	Heredado	Bajo	Velo del paladar corto	N G2 R S I
Sujeto 8	9, 9	M	De novo	Medio bajo	Paladar hipotónico	N G1 R S I
Sujeto 9	9, 11	F	De novo	Medio	–	N G3 R S I
Sujeto 10	10, 4	F	De novo	Medio	Velo del paladar corto	N G3 R S
Sujeto 11	10, 5	F	De novo	Medio	Velo del paladar corto	N G2 R S A I
Sujeto 12	10, 11	M	De novo	Medio bajo	Paladar ojival	N G2 R S I
Sujeto 13	12, 7	M	De novo	Alto	Ausencia de velo del paladar	N G1 R S A I
Sujeto 14	12, 10	M	De novo	Medio	Fisura palatina	N G2 R S A I
Sujeto 15	13, 4	F	De novo	Medio alto	–	N G1 S I
Sujeto 16	13, 7	M	Heredado	Medio	Paladar hipotónico	N G1 R A I
Sujeto 17	13, 9	F	De novo	Alto	Fisura submucosa	N G3 R S A I

A: astenia; F: femenino; I: inestabilidad; M: masculino; N: nasalidad (G1: grado 1; G2: grado 2; G3: grado 3); R: ronquera; S: soplo.

bo en habitaciones sin ruido perceptible, pero no aisladas acústicamente. El micrófono se ubicó a 8 cm de la boca y se dio la consigna de ser natural y espontáneo.

Análisis y tratamiento de la información

Para el análisis de los registros de voz se usó el programa Praat [26]. La representación usada para el tono y la intensidad fue el espectrograma, y para el timbre, el espectrograma y el espectro de frecuencias. El timbre se evaluó mediante la percepción del evaluador experto, con el objetivo de determinar si la voz de los participantes era nasal, ronca, soplada, asténica, constreñida o inestable.

Tabla II. Registros, tipos de voz y parámetros analizados.

	Tipo de voz	Parámetro
Conversación espontánea	Voz hablada	Frecuencia fundamental e intensidad
Automatismo: días de la semana	Voz proyectada	Intensidad
[a] murmurada	Vocal sostenida	Intensidad mínima
[a] sostenida gritando	Voz gritada	Intensidad máxima
Frase '¡tengo hambre!', gritando	Voz gritada	Intensidad máxima
[a] sostenida en intensidad y frecuencia cómodas	Vocal sostenida	Tímbr
[m] en intensidad y frecuencia cómodas	Consonante sostenida	Tímbr: nasalidad

No se vulneró el código deontológico, el código de ética profesional del Colegio de Logopedas, los Derechos Arco ni la Declaración de Helsinki de 1975.

Resultados

Respecto a la modalidad comunicativa espontánea, tres de los participantes (75%) menores de 5 años utilizan el gesto para sustituir el habla. Los mayores emplean el habla (92,3%), excepto un sujeto que está en etapa transicional gesto-habla.

Voz

Teniendo en cuenta los parámetros de normalidad de la frecuencia fundamental de Oliva et al [29] (Tabla III), todos los niños menores de 7 años y ocho de los niños de 7-12 años (61,5%) muestran una frecuencia fundamental inferior a la correspondiente por su edad (más grave). Los tres sujetos masculinos mayores de 12 años tienen la voz más aguda, y los dos femeninos, un tono ligeramente inferior (más grave) del que corresponde a su sexo y edad.

En la figura consta la información sobre la intensidad. Respecto a la intensidad mínima, sólo cuatro participantes (23,52%) obtienen una intensidad dentro del parámetro de normalidad; del resto, 12 (70,6%) presentan una intensidad más elevada, y un caso (5,9%), una intensidad disminuida. En conversación espontánea, todos los participantes se encuentran dentro del parámetro de normalidad. En voz proyectada, cinco participantes (29,5%) se sitúan dentro del intervalo de normalidad, y 12 (70,5%), por debajo. Realizando una /a/ sostenida gritando, no chi-

Tabla III. Frecuencia fundamental de los participantes (n = 17).

	Edad (años, meses)	Frecuencia fundamental	Normalidad
Sujeto 3	4, 5	268	Niños y niñas hasta 7 años: 330-440
Sujeto 4	4, 5	283	
Sujeto 2	4	307	
Sujeto 1	3, 3	327	
Sujeto 8	9, 9	180	Niños y niñas de 7-12 años: 277-440
Sujeto 10	10, 4	206	
Sujeto 11	10, 5	254	
Sujeto 7	9, 8	274	
Sujeto 5	7, 5	276	Chicos > 12 años: 110-164
Sujeto 9	9, 11	277	
Sujeto 6	9, 3	301	
Sujeto 12	10, 11	342	
Sujeto 16	13, 7	190	Chicas > 12 años: 220-330
Sujeto 14	12, 10	194	
Sujeto 13	12, 7	262	
Sujeto 15	13, 4	207	
Sujeto 17	13, 9	218	

llo, 11 sujetos (64,7%) se ubican dentro del intervalo de normalidad, pero gritando '¡tengo hambre!', el número disminuye a cuatro (23,5%). Cuando se añade intención comunicativa al mensaje, la intensidad disminuye.

Todos los sujetos evaluados muestran alteraciones del tímbr: 15 sujetos (88,23%) tienen voz nasal, de los cuales cinco muestran un grado 1 (33,3%), siete un grado 2 (46,7%) y tres un grado 3 (20%). De los dos participantes sin tímbr nasal, uno no presenta alteraciones del paladar y el otro tiene el velo del paladar hipotónico y ha realizado dos años de logopedia, en los cuales se ha trabajado el fortalecimiento del velo del paladar. De los siete niños sin alteraciones del paladar o paladar ojal (en el cual no hay fisura), seis (85,7%) presentan hipernasalidad en grados variables. Once sujetos (64,7%) del total muestran cierto grado de ronquera: uno per-

teneiente al grupo de menores de 7 años y 10 al grupo de mayores de 7 años; 17 (70,58%) presentan voz soplada; siete (41,2%), astenia; cero, constricción; y 12 (70,6%), inestabilidad de la intensidad y, en menor grado, de la frecuencia.

Doce padres (70,6%) consideran que la voz de su hijo es nasal; uno (5,9%), que es hipofónica (intensidad disminuida); dos (11,8%), que es nasal e hipofónica; y dos (11,8%), que no presenta alteración alguna.

Habla

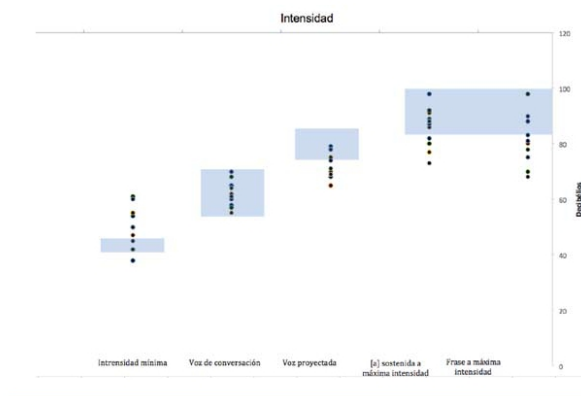
Los resultados muestran un proceso de adquisición normal, pero más lento, con mayores dificultades en la producción de fricativas, africadas, líquidas, rótica vibrante y grupos consonantes /r/. Todos los niños menores de 5 años y dos (15%) mayores de 7 años usan la oclusiva glotal (ʔ) para compensar dificultades en la articulación de consonantes orales. En la tabla IV se muestran los resultados individuales de cada participante.

A continuación se presenta la descripción según categorías del modo de articulación:

- **Oclusivas:** desarrollo tardío, sustitución del fonema /b/ por /m/ como consecuencia del escape de aire nasal y sustitución del fonema /d/ por otros sonidos del triángulo alveolar (/l/, /r/).
- **Fricativas:** desarrollo tardío y dificultades para articular el fonema /ʒ/, sonido de adquisición tardía.
- **Africadas:** mayor dificultad, con niños que articulan correctamente la mayoría de los fonemas que presentan dificultades fonológicas y fonéticas en esta categoría, que también es de adquisición tardía para los niños con desarrollo típico.
- **Líquidas:** los niños que presentan dificultades con las laterales también muestran alteraciones en la dicción de las róticas; la mayoría de los sujetos presenta dificultades fonológicas o fonéticas en la articulación de las róticas, sobre todo la vibrante, y frecuentemente /l/ y /r/ son sustituidos por otro de los sonidos del triángulo alveolar.
- **Nasales:** los sujetos mayores de 9 años no presentan dificultades en la producción de los fonemas de esta categoría, a excepción de /n/, un fonema de adquisición tardía.
- **Grupos consonánticos:** adquisición tardía en comparación con las criaturas con desarrollo típico; presentan mayor dificultad en la dicción de consonante + /r/ que de consonante + /l/.

Seis de los padres (35,3%) consideran que su hijo o hija realiza todos los sonidos correctamente; cinco (29,4%), que presenta ciertas dificultades, ya que no puede articular correctamente algún fonema u oca-

Figura. Intensidad de los participantes en los diferentes parámetros de voz evaluados. Las franjas de color azul indican el intervalo de normalidad en decibelios para los diferentes parámetros.



sionalmente hace sustituciones o omisiones aleatorias; y seis (35,3%) afirman que su hijo presenta muchas dificultades para la realización de múltiples, o todos, los fonemas.

Respecto a la comunicación con personas externas al entorno cercano, ocho de los padres (47%) afirman que a veces les cuesta entender al niño o niña cuando habla; seis (35,3%) aseguran que generalmente se comunican sin ningún tipo de dificultad; y tres (17,7%) aseguran que normalmente no le entienden.

Discusión

Los resultados de la evaluación de una muestra de sujetos con el S22q11 que viven en Cataluña muestran alteraciones específicas de la voz y el habla. La muestra es representativa, ya que fue extraída tanto del ámbito hospitalario como del asociativo; pero reducida, ya que se trata de un síndrome con una prevalencia baja, hay que recordar que se considera una enfermedad minoritaria, ya que presenta una prevalencia inferior a uno por 5.000 recién nacidos vivos. Hasta el momento hay pocos estudios en que se analice la voz y el habla de los niños con el S22q11 y ninguno que tengamos conocimiento en lengua castellana o catalana. Los fonemas de cada lengua difieren, motivo por el cual el presente estudio no es exactamente comparable con los que se han realizado en población con el inglés como lengua materna.

Tabla IV. Producción de consonantes de los sujetos con el S22q11.

	Edad	Oclusivas					Fricativas					Africadas		Diptongos		Líquidas				Nasales		Grupo consonántico +		Compensatorios				
		p	b	t	d	k	g	f	s	z	ʃ	ʒ	θ	x	tʃ	ɟʒ	<	>	l	ʎ	ɾ	r	m	n	ɲ	ɣ	l	r
Sujeto 1	3, 3	f	f	f	f	f	f					F	F	f		f	f	f	f	f	F	f	f		f	F	F	C
Sujeto 2	4	F	F	F	F	F	F	F				F	F	F		f	f	F	F	F	F	f	F		F	F	F	C
Sujeto 3	4, 5	f	f	f	f	F	f	f	f					F	f	f	F	f	f	f	F		f	f		F	F	C
Sujeto 4	4, 5			f	f	f	f	f						F		f	f	f	f	F	f	f				f	f	C
Sujeto 5	7, 5			f	f	f	f	f							f	f		f	f		f	f				f		
Sujeto 6	9, 3																				f						f	
Sujeto 7	9, 8		f		f	f			f						f	f	f	f								f		C
Sujeto 8	9, 9		f		f	f			f		f			F		f	f	f	f	f						f		
Sujeto 9	9, 11			f	f	f			f	f				f		f	f	f	f	f						f		
Sujeto 10	10, 4		f												f	f	f		f	F		f				f		
Sujeto 11	10, 5		f		f	f													f	F						f		C
Sujeto 12	10, 11		f		f						f			f		f											f	
Sujeto 13	12, 7							f	F	f				F		f		f	f							f		
Sujeto 14	12, 10				f					f					f	f	f									f		
Sujeto 15	13, 4													f		f			f		f				f	f	F	
Sujeto 16	13, 7																		f									
Sujeto 17	13, 9				f	f						f									F						f	

La ausencia de letra indica que el participante realiza el fonema siempre de forma correcta; la 'f', que presenta un error fonológico (realiza el fonema correctamente en alguna ocasión); la 'F' indica un error fonético (no sabe realizar el fonema); la 'C' señala la presencia de sonidos compensatorios. Los cuadrados sombreados censuran fonemas que no se usan en catalán o castellano. Oclusivas: sonidos orales producidos por el bloqueo de la corriente de aire al cerrar el tracto vocal; fricativas: sonidos orales realizados con corriente de aire continuo; africadas: sonidos orales en los cuales se articula una oclusiva y una fricativa en el mismo punto de articulación; líquida: cualquier sonido vibrante, batiante o lateral; laterales: sonidos orales en los cuales se deja escapar el aire por los laterales de la lengua; batiante: consonante en la cual hay un contacto rápido de la lengua con algún punto de la boca sin que se corte totalmente el paso de aire; vibrante: sonido oral producido por las vibraciones múltiples entre el punto de articulación y el órgano articulador; nasales: sonido en el cual se deja escapar a la vez el aire por la nariz y la boca; grupos consonánticos: articulación de diversas consonantes seguidas; errores compensatorios: sonidos que se realizan en la cavidad nasal, la faringe, la laringe o que están sustituidos por los sonidos orales.

Respecto a la adquisición del lenguaje en niños con el S22q11, Solot et al [13] afirman que adquieren con demora los hitos del lenguaje y aseguran que el 80% de los niños con 3 años son no verbales o sólo hacen uso de palabras o frases simples. En nuestra muestra, si bien la participante de 3 años y 3 meses produce frases simples, hemos hallado criaturas de mayor edad que se comunican únicamente con palabras, lo que da una idea del amplio espectro de diferencias entre cada niño con el síndrome.

En cuanto al tono de voz, los participantes presentan un tono de voz más grave de lo esperable, dato que concuerda con la afirmación de Márquez-Ávila et al [14]. Contrariamente, Shprintzen y Golding-Kushner [12] aseguran que un 50% de los niños con el S22q11 presenta voz aguda. En el presente estudio, los adolescentes masculinos presentan una voz más aguda y los femeninos una voz más grave de lo correspondiente por su sexo y edad. Shprintzen y Golding-Kushner [12] aseguran que el

tono de voz se normaliza cuando los niños llegan a la adolescencia tardía y a la adultez.

La intensidad de la voz de los participantes en conversación espontánea durante el registro se halla dentro del intervalo de normalidad, aunque hay cierta tendencia a una intensidad disminuida cuando se comunican fuera del contexto de evaluación. Márquez-Ávila et al [14] afirman que los niños con S22q11 presentan una baja intensidad de la voz. La hipofonía podría ser consecuencia de aspectos del temperamento o del poco soporte respiratorio que suelen presentar, como sugieren Solot et al [13].

En el presente estudio, un 64,8% de los participantes presenta ronquera, lo que coincide con lo descrito por Shprintzen y Golding-Kushner [12], quienes aseguran que un alto porcentaje, si no la mayoría, de los niños con el S22q11 presenta algún grado, generalmente leve, de ronquera. El hecho de que solo uno (25%) de los participantes menores de 7 años presente ronquera respecto a los 13 sujetos (77%) mayores de 7 años puede deberse a un intento de compensación de la hipotonía que provoque que fueren en exceso las cuerdas vocales.

La mayoría de los sujetos presenta voz nasal [12]. Las personas sin el S22q11, después de ser operadas de fisura palatina o submucosa, presentan una voz sin alteraciones [21,23]. No obstante, los sujetos del presente estudio, después de la intervención quirúrgica, aún presentan voz nasal [13].

Un gran número de las criaturas con el S22q11 presenta una articulación gravemente alterada por las sustituciones compensatorias de la mayoría de las consonantes como consecuencia de la insuficiencia velofaríngea [12,24]. En nuestra muestra, el niño de 4 años sólo emite vocales y consonantes compensatorias, lo que limita al interlocutor la comprensión de lo que el niño intenta comunicar.

Los niños menores de 6 años presentan problemas en la articulación de múltiples sonidos, y los mayores, a pesar de haber mejorado notablemente, siguen mostrando dificultades en la producción de las fricativas y las africadas; estos resultados concuerdan con los de D'Antonio et al [30]. No obstante, los participantes de este estudio también presentan dificultades en las líquidas, especialmente en el fonema /r/ y el grupo consonante + /r/. Además, mientras que en su estudio sólo un 17% de los niños articula /ŋ/, en el actual estudio lo realizan casi todos los participantes, a excepción de los más pequeños. Este fenómeno podría ser consecuencia del hecho de que este fonema no es muy común en el inglés, incluso hay variedades en las cuales no se usa, en comparación con otras lenguas, como el catalán y el castellano, donde es un fonema frecuente.

Los resultados del presente estudio indican una adquisición del habla más retardada y, posteriormente, más lenta, pero siguiendo el desarrollo de las criaturas con desarrollo típico. Scherer et al [31] sugieren que el desarrollo del habla y del lenguaje de los niños y las niñas con el S22q11 difiere del de los niños y las niñas sin el síndrome, incluso en el caso de que tengan fisura palatina.

En nuestros resultados destacan las sustituciones entre los fonemas /l/, /r/ y /d/, posiblemente causadas por una escasa discriminación auditiva entre los sonidos del triángulo alveolar. Solot et al [13] afirman que las criaturas con el S22q11 presentan mayor tendencia a desarrollar alteraciones fonológicas.

La principal limitación del estudio ha sido el tamaño reducido de la muestra debido a la baja prevalencia del síndrome, ya que se trata de una enfermedad minoritaria. El principal punto fuerte de este estudio es la aportación sobre la voz y el habla de las personas con el S22q11 en la población española. De cara a futuras investigaciones, sería interesante realizar un análisis de la voz, el habla, el lenguaje y la comunicación de los niños y adultos con el S22q11 y compararlo con otros perfiles (discapacidad intelectual idiopática y otros síndromes genéticos), para así poder establecer el perfil lingüístico de las personas con el S22q11.

En conclusión, respecto a la voz, se observa una tendencia al tono grave en los participantes menores de 12 años. Los niños mayores de 12 años presentan una voz más aguda de lo esperable por su sexo y edad.

La intensidad está ligada a la intención comunicativa del sujeto, con tendencia a estar disminuida, pero dentro del intervalo de normalidad. Las alteraciones del timbre son muy frecuentes y destaca la hipernasalidad.

En cuanto al habla, los sujetos con el S22q11 presentan un desarrollo del habla siguiendo el patrón de los niños con desarrollo típico, pero con un inicio más tardío y con un tiempo de consolidación de la dicción correcta más extenso. Presentan mayores dificultades en la producción de las africadas, la rótica vibrante y los grupos consonánticos, sobre todo en los fonemas de adquisición más tardía. Las criaturas de menor edad utilizan la oclusiva glotal para compensar las dificultades en la producción de consonantes, mayoritariamente, orales; con posterioridad, su uso disminuye de forma notoria.

Bibliografía

1. Fullman L, Boyer V. Velocardiofacial syndrome and early intervention. *Contemp Issues Commun Sci Disord* 2012; 39: 21-9.

2. Ramírez-Cheyne J, Forero-Forero JV, Yuriko González-Teshima L, Madrid A, Saldarriaga W. Síndrome de delección 22q11: bases embriológicas y algoritmo diagnóstico. *Rev Colomb Cardiol* 2016; 23: 443-52.
3. Álvarez D, Palomares M, Villena C. Descripción de características clínicas del síndrome velocardiofacial. *Revista Chilena de Fonoaudiología* 2009; 9: 41-61.
4. Fernández I, Álvarez E. *Estudi Llevant. El desarrollo psicomotor de 1.702 niños de 0 a 24 meses* [tesis doctoral]. Barcelona: Universitat de Barcelona; 1989.
5. Solt C, Knightly C, Handler S, Gerdes M, McDonald-McGinn D, Moss E, et al. Communication disorders in the 22q11.2 microdeletion syndrome. *J Commun Disord* 2000; 33: 187-204.
6. Young D, Shprintzen R, Goldberg R. Cardiac malformations in the velocardiofacial syndrome. *Am J Cardiol* 1980; 46: 643-8.
7. Shprintzen RJ, Goldberg RB, Young D, Wolford L. The velocardio-facial syndrome: a clinical and genetic analysis. *Pediatrics* 1981; 67: 167-72.
8. Junker AK, Driscoll DA. Humoral immunity in DiGeorge syndrome. *J Pediatr* 1995; 127: 231-7.
9. Fejerman N, Fernández E. *Neurología pediátrica*. 3 ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2007.
10. Simon TJ, Burg-Malki M, Gothelf D. Cognitive and behavioral characteristics of children with chromosome 22q11.2 deletion. In Mazzocco MMM, Ross JL, eds. *Neurogenetic developmental disorders: manifestation and identification in childhood*. Cambridge: Elsevier; 2007. p. 163-97.
11. Schneider M, Debbané M, Bassett AS, Chow EWC, Fung WLA, Van den Bree MB, et al. Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome: results from the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Psychiatry*. 2014; 171: 627-39.
12. Shprintzen RJ, Golding-Kushner KJ. *Velo-cardio-facial syndrome*. Volume 1. San Diego: Plural Publishing; 2008.
13. Solt C, Gerdes M, Kirschner R, McDonald-McGinn D, Moss E, Woodin M, et al. Communication issues in 22q11.2 deletion syndrome: children at risk. *Genet Med* 2001; 3: 67-71.
14. Márquez-Ávila CS, Montoya-Aranda I, Morán-Barroso VF, Rojas-Sosa MC, Olvera-Gómez JL. Alteraciones fonoaudiológicas en el síndrome velocardiofacial (delección 22q11.2). Presentación de un caso clínico con un arco aórtico cervical derecho. *Rev Mex AMCAOF* 2012; 1: 126-35.
15. Benítez-Burraco A. Genes, cognición y lenguaje: consideraciones a propósito del síndrome velocardiofacial. *Neurología* 2009; 24: 50-8.
16. McWilliams BJ, Morris HL, Shelton RL. *Cleft palate speech*. 2 ed. Philadelphia: Elsevier; 1990.
17. Niklasson L, Rasmussen P, Oskardóttir S, Gillbert C. Neuropsychiatric disorders in the 22q11 deletion syndrome. *Genet Med* 2001; 3: 79-84.
18. Antshel KM, Marrinan E, Kates WR, Fremont W, Shprintzen RJ. Language and literacy development in individuals with velocardio-facial syndrome. *Top Lang Disord* 2009; 29: 170-86.
19. Jones KL. *Smith's recognizable patterns of human malformation*. 6 ed. Philadelphia: Elsevier; 2006.
20. Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome. In Cassidy S, Allanson J, eds. *Management of genetic syndromes*. New York: Wiley-Blackwell; 2005. p. 131-8.
21. Gereau SA, Shprintzen RJ. The role of adenoids in the development of normal speech following palate repair. *Laryngoscope* 1988; 98: 299-303.
22. Salyer KE, Song KW, Sperry EE. Two-flap palatoplasty: 20-year experience and evolution of surgical technique. *Plas Reconstr Surg* 2006; 118: 193-204.
23. Shprintzen RJ, Schwartz RH, Daniler A, Hoch L. Morphologic significance of bifid uvula. *Pediatrics* 1985; 75: 553-61.
24. Golding-Kushner KJ. *Craniofacial morphology and velopharyngeal physiology in four syndromes of clefting* [unpublished doctoral dissertation]. New York: The Graduate School and University Center, City University of New York; 1991.
25. Hollingshead A. *Four factor index of social status*. New Haven: Department of Sociology Yale University; 1975.
26. Boersma P, Weenink D, Praat. *Doing phonetics by computer* (v. 5.3.61). URL: <http://www.praat.org/>. [03.01.2016].
27. Bosch-Galceran L. *Evaluación fonológica del habla infantil*. Barcelona: Masson; 2003.
28. Bosch-Galceran L. *Avaluació del desenvolupament fonològic en nens catalanoparlants de 3 a 7 anys*. Barcelona: Publicacions de l'ICE; 1987.
29. Oliva G, Saucá A, Vila-Rovira JM. *Protocol d'avaluació logopèdica de la veu*. Barcelona: Col·legi de Logopedes de Catalunya; 2013.
30. D'Antonio LL, Scherer N, Miller L, Kalbfleisch J, Bartley J. Analysis of speech characteristics in children with velocardio-facial syndrome (VCFS) and children with phenotype overlap without VCFS. *Cleft Palate Craniofac J* 2001; 38: 455-67.
31. Scherer NJ, D'Antonio LL, Kalbfleisch JH. Early speech and language development in children with velocardiofacial syndrome. *Am J Med Genet* 1999; 88: 714-23.

Voice and speech of children with 22q11 deletion syndrome

Introduction. The 22q11 deletion syndrome (S22q11) is a genetic disorder caused by the loss of a fragment of the chromosome 22. The clinical manifestations associated with the syndrome are diverse, including learning difficulties and alterations in voice, speech and language. However, to date we have not found any study that evaluates these aspects in the Spanish population with S22q11.

Patients and methods. We evaluate the voice and speech of a sample of 10 boys and 7 girls, aged 3 years and 3 months to 13 years and 9 months old (mean age: $9,4 \pm 3,5$ years old) with S22q11, with voice recordings and a phonological and phonetic evaluation. Also, semistructured type interview is administered to parents.

Results. Most children of our series, both male and female, with S22q11 have a deeper voice than expected by gender and age, except for male children over 12 years. In terms of intensity, all of them are within the parameters of normality in spontaneous conversation. Almost all of them showed alterations in voice quality, mainly due to hypermasality. Regarding the speech, there are major difficulties in the articulation of fricatives, affricates and vibrant rhotic consonant clusters + /r/. Likewise, children, especially the youngest ones, make use of glottal stops to replace consonants.

Conclusions. In the studied sample, most of the children with S22q11 have specific voice and speech alterations.

Key words. 22q11 deletion syndrome. Speech. Speech and language therapy. Velocardiofacial. Voice.

El segon estudi es troba en procés de revisió.

Sebastián-Lázaro, D., Brun-Gasca, C., & Fornieles, A. (2020). El lenguaje de los niños y los jóvenes con síndrome de deleción de 22q11. *Rev Neurol*, 71, 99-109.

doi: 10.33588/rn.7103.2020145

A l'annex 1 s'adjunta l'autorització de la Revista de Neurología per a la difusió de l'article amb fins docents.

Lenguaje de niños y jóvenes con síndrome de delección 22q11

Diana Sebastián-Lázaro, Carme Brun-Gasca, Albert Fornieles-Deu

Introducción. El síndrome de delección 22q11 (S22q11) es uno de los trastornos genéticos más prevalentes, y presenta múltiples alteraciones sistémicas y neuropsicológicas.

Objetivo. Describir el perfil de lenguaje y pragmática asociado a este síndrome.

Pacientes y métodos. Se evaluó una muestra de 30 participantes españoles con S22q11 de edades comprendidas entre 5 años, y 21 años y 11 meses (media: 12,14 ± 4,2 años) mediante pruebas estandarizadas y un cuestionario administrado a los padres.

Resultados. Casi la mitad de la muestra obtuvo mejores resultados en el lenguaje expresivo que en el comprensivo, y la mayoría logró una mayor puntuación en el contenido del lenguaje que en la memoria del lenguaje. Los resultados sugieren que las personas con S22q11 presentan dificultades de lenguaje que mejoran con la edad hasta cierto nivel y, posteriormente, se estabilizan. Se observa un perfil específico que sugiere que las dificultades pragmáticas son consecuencia de este perfil de lenguaje y no sólo de dificultades sociales ya descritas en esta patología.

Conclusiones. En la muestra del presente estudio, los niños y jóvenes con S22q11 presentan alteraciones específicas del lenguaje y la pragmática. Más de la mitad de los participantes del estudio no obtuvieron diferencias significativas entre el nivel de lenguaje expresivo y el receptivo. La mayoría presentó dificultades de fluencia semántica. El tipo y el grado de las alteraciones que presentan en las habilidades pragmáticas sugieren que el problema básico podría estar relacionado con sus dificultades lingüísticas.

Palabras clave. Enfermedad minoritaria. Lenguaje. Logopedia. Pragmática. Síndrome de delección 22q11. Síndrome velocardiofacial.

Departamento de Psicología Clínica y de la Salud (D. Sebastián-Lázaro, C. Brun-Gasca). Departamento de Psicobiología y Metodología de las Ciencias de la Salud; Programa Profesor Serra Hünter (A. Fornieles-Deu). Facultad de Psicología. Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra, Barcelona, España.

Correspondencia:

Dra. Diana Sebastián Lázaro. Departamento de Psicología Clínica y de la Salud. Facultad de Psicología. Universitat Autònoma de Barcelona. Edifici B. E-08193 Bellaterra (Barcelona).

E-mail:

diana.sebastian@e-campus.uab.cat

Aceptado tras revisión externa: 27.05.20.

Cómo citar este artículo:

Sebastián-Lázaro D, Brun-Gasca C, Fornieles-Deu A. Lenguaje de niños y jóvenes con síndrome de delección 22q11. Rev Neurol 2020; 71: 99-109. doi: 10.33588/rn.7103.2020145.

© 2020 Revista de Neurología

Introducción

El síndrome de delección 22q11 (S22q11) es uno de los trastornos genéticos más prevalentes, está causado por la microdelección de más de 40 genes en la banda q11.2 del cromosoma 22 [1] y es una de las causas más comunes de dificultades de aprendizaje y discapacidad intelectual [2]. Afecta a uno de cada 4.000 recién nacidos vivos, por lo que se considera una enfermedad minoritaria (para ser considerada enfermedad minoritaria, la frecuencia de dicha enfermedad debe ser inferior a 5 casos por cada 10.000 habitantes) [3].

El S22q11 es una condición genética que afecta a casi todos los órganos y sistemas, su expresión clínica es amplia y variable, y puede provocar más de 180 alteraciones asociadas [4].

Sus características clínicas pueden incluir características faciales típicas (100%; facies de respirador oral, cara alargada, nariz prominente, etc.) [5,6], anomalías del paladar (90%; fisura palatina, fisura palatina submucosa, ausencia congénita de úvula o desproporción palatofaríngea) [7], alteraciones car-

diovasculares (80-85%; defecto ventricular septal, tetralogía de Fallot, tronco arterioso, arco aórtico interrumpido y atresia pulmonar) [1,8], hipocalcemia (10-20%) [9] e inmunodeficiencia [10].

La evidencia disponible sugiere un fenotipo conductual característico, que incluye trastornos neuropsicológicos, psiquiátricos, conductuales y lingüísticos.

De Smedt et al [11] realizaron una investigación a gran escala del nivel cognitivo de las personas con S22q11, que indicó que el 60% de los participantes obtuvieron puntuaciones de cociente intelectual superiores a 70. Se demostró que las puntuaciones de cociente intelectual de los niños con una etiología familiar del síndrome eran significativamente más bajas que las de los sujetos con una delección 22q11 *de novo*. Los autores consideraron que el factor causal era el nivel educativo de los padres. Según Fejerman y Fernández [12], las personas con S22q11 presentan discapacidad intelectual leve, nivel cognitivo límite o normal bajo. Además, Swillen et al [13] afirman que los sujetos con este síndrome presentan diversos déficits de índole cognitiva, como

una baja competencia para resolver problemas matemáticos y dificultades visuoespaciales.

Las personas con este síndrome presentan un riesgo del 25-30% de desarrollar síntomas psicóticos durante la adolescencia y tienen una prevalencia de esquizofrenia 25 veces mayor que la población general [14]. En cuanto al comportamiento, generalmente muestran poca interacción social, escasa expresión facial y comportamientos extremos, que pueden oscilar entre la desinhibición, y la impulsividad y la pasividad [15].

Una de las características más consistentes en personas con S22q11 es el retraso en el desarrollo del habla y el lenguaje [4,16]. Glaser et al [17] concluyen que las personas con S22q11 tienen un mayor déficit de lenguaje receptivo que de lenguaje expresivo. En la misma línea, diversos autores afirman que los niños menores de 6 años obtienen una puntuación más alta en el lenguaje receptivo que en el expresivo [16,18-20]. Golding-Kushner et al [4], en el primer estudio descriptivo del lenguaje en niños con S22q11, observaron retrasos en la comprensión y en el uso del vocabulario y la sintaxis en la primera infancia. A medida que las demandas del lenguaje aumentaban con la edad, se encontraban mayores dificultades en el razonamiento abstracto.

El lenguaje de las personas con S22q11 se encuentra afectado en los aspectos fonológico, léxico, semántico, morfosintáctico y de organización del discurso. Los aspectos que se han descrito son: bajo nivel de conocimiento léxico; dificultades para memorizar vocabulario nuevo y evocarlo; poca capacidad de escuchar y gestionar información general y cultural; dificultades para hablar sobre aspectos de la vida diaria y transmitir ideas, pensamientos y sentimientos; y dificultades para recordar órdenes con diferentes consignas e información compleja [21,22].

Las dificultades del lenguaje con frecuencia se asocian con trastornos pragmáticos que interfieren en las interacciones sociales, provocando que la comunicación social sea un desafío [22-24]. Cabe destacar que las habilidades pragmáticas facilitan la adaptación a los datos del contexto, a la coherencia y la comprensión del interlocutor, y a la construcción del propio discurso y al mantenimiento de los turnos de conversación [25,26].

Los niños más pequeños con S22q11, incluso los que tienen buena inteligibilidad del habla, tienden a utilizar comunicación no verbal en el hogar. Los niños mayores (11-18 años) no utilizan lenguaje abstracto y presentan dificultades en la interpretación del tono de voz, la expresión facial y la elección de

palabras del interlocutor [23,27]. Los adolescentes con S22q11 presentan dificultades para expresar y reconocer las emociones en comparación con sus pares con desarrollo típico [28].

Andersson et al [29] sugieren que las personas con S22q11 muestran múltiples dificultades en el procesamiento facial, incluyendo problemas para distinguir diferentes caras y analizar el significado emocional de la expresión facial. Con frecuencia realizan intervenciones comunicativas irrelevantes o fuera de contexto y transfieren información poco esencial, usan pocos conectores y agregan detalles visuales irrelevantes [23].

Benítez-Burraco [30] y Campbell et al [31] recogen las anomalías estructurales y disfunciones fisiológicas del S22q11. En el procesamiento lingüístico, la anomalía cerebral más relevante, al menos en niños, es el aumento del tamaño de la cisura de Silvio de ambos hemisferios, una reducción volumétrica del cerebelo, diversas alteraciones de los ganglios basales, y una reducción de la sustancia gris de los lóbulos parietal y frontal y de la sustancia blanca en el lóbulo temporal. Además, se ha contemplado que estas alteraciones causan disfunciones en circuitos cerebrales que desempeñan un papel destacable en el procesamiento lingüístico.

Fullman y Boyer [32] afirman que conocer las dificultades que presentan las personas con S22q11 nos permite proporcionar tratamientos individualizados y específicos que son imprescindibles para lograr resultados óptimos.

El objetivo del presente estudio es evaluar el lenguaje de una muestra de niños y jóvenes españoles con S22q11, y éste es el primero en definir las características de lenguaje.

Pocos estudios abordan el perfil lingüístico en este grupo. Una publicación nuestra anterior [33], sobre la voz y el habla de sujetos con S22q11 con una muestra de 17 participantes diferente a la del presente estudio, observó que, en la muestra estudiada, la mayoría de los niños y niñas con S22q11 presentaba alteraciones específicas tanto de la voz como del habla. La mayoría de los participantes tenían una voz más grave de lo esperable por su sexo y edad. En la conversación espontánea, los resultados de intensidad se encontraban dentro de los parámetros de normalidad. Todos presentaban alteraciones del timbre, y la más frecuente era la hipernasalidad. Respecto al habla, los participantes mostraban mayores dificultades en la articulación de los sonidos fricativos, las africados, la rótica vibrante y los grupos consonánticos + /r/. Los niños, sobre todo los más pequeños, utilizaban la oclusiva glotal para sustituir consonantes.

Nuestra hipótesis es que presentarán dificultades en todas las áreas del lenguaje y una mayor alteración del lenguaje receptivo frente al expresivo. Del mismo modo, creemos que mostrarán un déficit pragmático propio, diferenciado del de las personas con trastorno del espectro autista.

Pacientes y métodos

Participantes

Se obtuvo una muestra de conveniencia que constaba de 30 participantes de ambos sexos (71%, varones; $n = 21$) con edades comprendidas entre 5 años y 21 años y 11 meses (media: $12,14 \pm 4,2$ años). En el 90% ($n = 27$) de los casos, la causa genética del síndrome era una microdelección *de novo*, y en el 10% ($n = 3$) restante, heredada por vía materna ($n = 2$) o paterna ($n = 1$). La lengua materna de 19 (63,33%) sujetos era el castellano, y de 11 sujetos (36,67%), el catalán y el castellano.

Respecto a la escolarización, 28 (93,33%) de los participantes asistieron o habían asistido a la escuela ordinaria. Un participante asistió a la escuela ordinaria hasta el segundo curso de primaria y, posteriormente, en el momento en que se realizó el estudio, asistía a una escuela de educación especial. Otro participante asistió a una combinación de ambas (educación compartida; por ejemplo, dos días a la semana en una escuela ordinaria y el resto de la semana en una escuela de educación especial). Del total de sujetos, 26 (86,66%) recibieron o habían recibido previamente terapia del habla y el lenguaje.

Los criterios de inclusión fueron tener un diagnóstico genético confirmado del S22q11 a través de *microarrays* o hibridación fluorescente *in situ*, y vivir en España teniendo como lengua materna el castellano o el catalán y el castellano. Los criterios de exclusión fueron tener discapacidad motora grave, pérdida auditiva neurosensorial, discapacidad visual no corregida o un trastorno del espectro autista (Tabla I).

Instrumentos y material

Se llevó a cabo una entrevista *ad hoc* a los padres para obtener información sobre hitos motores, de lenguaje, alimentación y escolaridad, además del estado actual del niño o joven y aspectos relacionados con la salud general. El nivel socioeconómico de los sujetos, obtenido a través del índice Hollingshead [34], se agrupó en tres niveles (bajo-medio bajo, medio, medio alto-alto).

Tabla I. Descripción de la muestra.

Sujeto	Edad (años, meses)	Sexo	Etiología	Nivel socioeconómico	Escolaridad	Duración de la logopedia (años)
1	5	M	<i>De novo</i>	Bajo	Ordinaria	2
2	5,3	F	<i>De novo</i>	Medio bajo	Ordinaria	2
3	5,7	M	<i>De novo</i>	Medio bajo	Ordinaria	1
4	5,11	M	<i>De novo</i>	Medio bajo	Ordinaria	1
5	6,3	M	<i>De novo</i>	Medio alto	Ordinaria	3
6	8,4	F	<i>De novo</i>	Medio	Ordinaria	5
7	8,6	M	<i>De novo</i>	Medio bajo	Ordinaria	3
8	10,2	M	<i>De novo</i>	Bajo	Ordinaria	6
9	10,8	M	<i>De novo</i>	Medio alto	Ordinaria	6
10	10,11	M	<i>De novo</i>	Bajo	Ordinaria	8
11	11,2	M	<i>De novo</i>	Medio bajo	Ordinaria	9
12	11,8	F	<i>De novo</i>	Alto	Ordinaria	4
13	11,8	M	Heredada	Bajo	Ordinaria	9
14	12	F	<i>De novo</i>	Medio	Ordinaria	6
15	12,1	M	<i>De novo</i>	Medio bajo	Ordinaria	0
16	12,7	M	<i>De novo</i>	Bajo	Ordinaria	3
17	12,8	M	<i>De novo</i>	Bajo	Ordinaria y especial	0
18	12,11	M	<i>De novo</i>	Medio	Ordinaria	0
19	13	F	<i>De novo</i>	Bajo	Ordinaria	10
20	13,3	M	<i>De novo</i>	Alto	Ordinaria	0
21	14,1	F	Heredada	Medio bajo	Ordinaria	14
22	14,2	M	<i>De novo</i>	Medio	Ordinaria	10
23	14,6	M	<i>De novo</i>	Medio bajo	Educación compartida ^a	10
24	14,7	M	<i>De novo</i>	Medio alto	Ordinaria	9
25	14,1	M	<i>De novo</i>	Medio bajo	Ordinaria	12
26	15,2	F	<i>De novo</i>	Medio	Ordinaria	9
27	16,8	M	<i>De novo</i>	Alto	Ordinaria	4
28	19	F	Heredada	Bajo	Ordinaria	7
29	20,5	M	<i>De novo</i>	Bajo	Ordinaria	13
30	21,6	F	<i>De novo</i>	Bajo	Ordinaria	19

^a Por ejemplo, dos días a la semana en una escuela ordinaria y el resto de la semana en una escuela de educación especial.

Procedimiento

Inicialmente, se contactó con el hospital público de referencia para este síndrome (Hospital de la Vall d'Hebron en Barcelona) y con las cinco asociaciones de S22q11 de España. Estas entidades enviaron una carta a las familias explicando las características del estudio y ofreciéndoles participar. Las familias que aceptaron colaborar firmaron el consentimiento informado. La evaluación se realizó en casa del participante o en la sede de la asociación. El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación clínica de dicho hospital: código PR (AMI) 233-2019.

Evaluación del lenguaje

Se administró la prueba *Clinical Evaluation of Language Fundamentals-4* (CELF-4) en su versión en castellano [35] con el objetivo de evaluar las habilidades lingüísticas de los participantes en semántica, morfología, sintaxis y pragmática.

La batería CELF-4 está formada por siete escalas compuestas, cuyo rango medio es de 100 ± 15 puntos, que son: puntuación principal de lenguaje, índice de lenguaje receptivo, índice de lenguaje expresivo, índice de contenido lingüístico, índice de estructura del lenguaje, índice de memoria de lenguaje e índice de memoria de trabajo.

Los resultados de las puntuaciones escalares, cuyo rango medio es de 10 ± 3 , conforman los resultados de las escalas compuestas. Las subpruebas, que están incluidas en una o más escalas, son: conceptos y siguiendo direcciones, estructura de palabras, recordando oraciones, formulación de oraciones, clases de palabras (receptivo, expresivo y total), estructura de oraciones, vocabulario expresivo, definiciones de palabras, entendiendo párrafos, repetición de números (directos, inversos y total) y secuencias familiares.

Se utilizó la prueba de fluidez verbal fonológica FAS [36,37], que consiste en decir tantas palabras como se pueda que empiecen por el sonido indicado (F, A y S) en un minuto.

Para obtener datos sobre la pragmática, se aplicó la versión en castellano del *Children's Communication Checklist* (CCC) para padres [38]. Esta prueba consta de 41 preguntas con tres respuestas posibles (no, a veces, sí) e incluye las siguientes escalas: pragmática, relación social y rango de intereses. La escala de pragmática, a su vez, está formada por las subpruebas habilidades conversacionales, coherencia y comprensión, compenetración, comunicación no verbal y pertinencia.

Se administró la prueba *Bus Story* [39], que evalúa las habilidades narrativas a través de la explicación de lo que se recuerda de una historia previamente narrada por el examinador.

Evaluación

Inicialmente, se entrevistó a los padres sobre las características de sus hijos y, después, se evaluó a cada participante en su lengua materna.

Análisis de datos

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v. 26. Se efectuó un análisis descriptivo de los datos sociodemográficos y las variables de la muestra, y se obtuvo la media \pm desviación estándar para las variables cuantitativas y la frecuencia y prevalencia para las categóricas. Se realizaron diagramas de caja para comparar las puntuaciones escaladas compuestas y las puntuaciones escaladas de los resultados de la CELF-4. Las mismas variables se analizaron según el sexo utilizando pruebas de comparación de medias, y se realizó la prueba de chi cuadrado para evaluar las relaciones entre las variables categóricas. Se hicieron correlaciones para estudiar las posibles relaciones entre las variables cuantitativas. Valores de $p < 0,05$ se consideraron significativos.

Resultados

Exploración del lenguaje

Perfil global

Siguiendo las especificaciones de significación estadística de Semel et al [35] en la versión española de la CELF-4, el 40% ($n = 12$) de los participantes obtuvo mejores resultados en el lenguaje expresivo que en el receptivo, en el 56,67% ($n = 17$) no se encontraron diferencias significativas y sólo un sujeto (3,33%) obtuvo mejores resultados en el lenguaje receptivo que en el expresivo.

En cuanto a la comparación entre la estructura y el contenido del lenguaje, en el 83,34% ($n = 25$) de los participantes no se encontraron diferencias significativas, el 13,33% ($n = 4$) de los sujetos obtuvieron mejores resultados en contenido del lenguaje, y sólo un sujeto (3,33%), en estructura del lenguaje.

Respecto a las subescalas memoria y contenido del lenguaje, en el 70% ($n = 21$) de los sujetos no se encontraron diferencias significativas, el 67% ($n = 8$) obtuvo mejores resultados en la memoria y sólo un sujeto (3,33%) en el contenido del lenguaje.

Figura 1. Resultados de las puntuaciones compuestas de la *Clinical Evaluation of Language Fundamentals-4*, versión española. ICL: Índice de contenido lingüístico; IEL: índice de estructura del lenguaje; ILE: Índice de lenguaje expresivo; ILR: Índice de lenguaje receptivo; IML: Índice de memoria de lenguaje; IMT: Índice de memoria de trabajo; PPL: puntuación principal de lenguaje. La banda gris indica el rango normal.

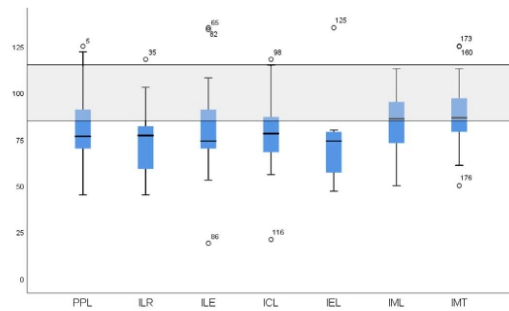
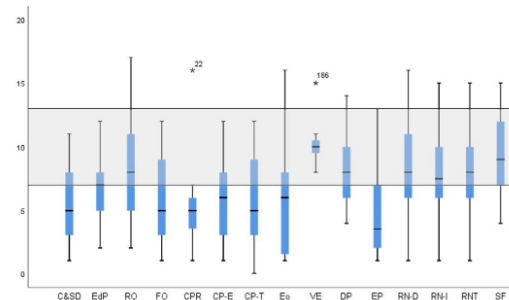


Figura 2. Resultados de puntuaciones escalares de la *Clinical Evaluation of Language Fundamentals-4*, versión española. CP-E: clases de palabras-expresivo; CP-R: clases de palabras-receptivo; CP-T: clases de palabras-total; C&SD: conceptos y siguiendo direcciones; DP: definiciones de palabras; EdP: estructura de palabras; EO: estructura de oraciones; EP: entendiendo párrafos; FO: formulación de oraciones; RN-D: repetición de números-directos; RN-I: repetición de números-inversos; RN-T: repetición de números-total; RO: recordando oraciones; SF: secuencias familiares; VE: vocabulario expresivo.



Puntuaciones compuestas

La figura 1 muestra las puntuaciones compuestas, cuyo rango medio es de 100 ± 15 puntos. Todas las puntuaciones medias están por debajo de la media.

No hubo diferencias significativas entre los resultados de los distintos ítems evaluados por la CELF-4 (puntuación principal de lenguaje, índice de lenguaje receptivo, índice de lenguaje expresivo, índice de contenido lingüístico, índice de estructura del lenguaje, índice de memoria de lenguaje e índice de memoria de trabajo) en función del sexo o tipo de delección (familiar o *de novo*). Se encontró una correlación positiva entre el rango socioeconómico y la puntuación principal del lenguaje ($r = 0,375; p = 0,041$) y el índice de lenguaje receptivo ($r = 0,499; p = 0,005$).

Puntuaciones escalares

La figura 2 muestra los resultados de puntuaciones escalares de las subpruebas, las cuales tienen un rango medio de 10 ± 3 . Los resultados promedio de la mayoría de las pruebas se situaron una desviación estándar por debajo del rango medio, a excepción de las subpruebas ‘formulación de oraciones’, ‘vocabulario expresivo’, ‘definiciones de palabras’, ‘repetición de números’ y ‘secuencias familiares’, que se sitúan en el rango medio.

Fluencia

Respecto a la fluencia semántica, evaluada por la CELF-4, el 26,66% ($n = 8$) de los sujetos no superó

el punto de corte establecido por Semel et al [35] en los campos semánticos de alimentos, animales y ropa. En cuanto a la fluidez fonológica, el análisis de los resultados de la prueba de fluidez verbal fonológica, teniendo en cuenta los baremos de Yedall et al [36] y Gaddes y Crockett [37], indicaron que el 76,67% ($n = 23$) de los participantes obtuvo puntuaciones por debajo del límite del punto de corte según edad y sexo. El 90% ($n = 27$) de los individuos no superó el punto de corte para F, el 83,34% ($n = 25$) para A y el 80% ($n = 24$) para S. Todos los sujetos que obtuvieron una puntuación superior al límite en fluidez fonológica también lo obtuvieron en fluidez semántica.

Pragmática

No se hallaron diferencias significativas entre las escalas evaluadas por la CCC y la edad o el nivel socioeconómico. Respecto al sexo, encontramos una relación significativa con las habilidades de conversación, y casi significativa con la escala de comunicación no verbal, y las participantes de sexo femenino obtuvieron mejores puntuaciones (Tabla II).

Al comparar los resultados de la CELF-4 y la CCC, encontramos una correlación significativa entre las puntuaciones escalares de puntuación principal de lenguaje y las puntuaciones de la CCC ($r = -0,510; p = 0,004$), que muestra que los niños con mejores puntuaciones en puntuación principal de

Tabla II. Comparación media de puntuaciones en la *Children's Communication Checklist* en diferentes grupos clínicos.

		Media ± DE	n	t	p
Pragmática	Control	12,20 ± 6,42	168	–	–
	22q11	32,53 ± 13,63	30	–	–
	TDAH	20,90 ± 8,53	68	15,26	< 0,001 ^a
	TAP	24,40 ± 9,41	77	10,69	< 0,001 ^a
	TCS	32,80 ± 10,50	25	–0,3	0,77
	TEA	30,70 ± 8,90	30	2,2	0,04 ^a
Relación social	Control	1,24 ± 1,59	168	–	–
	22q11	5,70 ± 3,72	30	–	–
	TDAH	2,70 ± 2,50	68	7,48	< 0,001 ^a
	TAP	4,76 ± 3,69	77	2,27	0,03 ^a
	TCS	6,00 ± 3,59	25	–0,58	0,56
	TEA	7,36 ± 3,60	30	–3,36	0,001 ^a
Rango de intereses	Control	2,28 ± 1,96	168	–	–
	22q11	2,93 ± 2,35	30	–	–
	TDAH	2,36 ± 2,15	68	1,71	0,09
	TAP	2,53 ± 1,89	77	1,25	0,21
	TCS	2,95 ± 2,36	25	0,05	0,96
	TEA	5,00 ± 2,14	30	–5,35	< 0,001 ^a

Los resultados del grupo control y de los grupos clínicos con TDAH, TAP, TCS y TEA han sido extraídos de Crespo-Eguíluz et al [38] para la realización de la comparación con los resultados de los participantes del presente estudio. DE: desviación estándar; TAP: trastorno de aprendizaje no verbal procedimental; TCS: trastorno de la comunicación social; TDAH: trastorno por déficit de atención/hiperactividad; TEA: trastorno del espectro autista. ^aPuntuaciones ≤ 0,005 indican diferencias significativas.

lenguaje obtienen puntuaciones más bajas en pragmática (es decir, mejores habilidades pragmáticas). No se encontraron correlaciones significativas entre puntuación principal de lenguaje (CELF-4) y relación social (CCC) ($r = -0,182$; $p = 0,336$) ni rango de intereses (CCC) ($r = -0,150$; $p = 0,429$).

A continuación, se presenta una breve descripción del lenguaje de la muestra de este estudio. Durante la evaluación del lenguaje de los participantes, se llevaron a cabo registros de audio de los sujetos presentándose, explicando qué habían hecho

durante la semana/fin de semana, qué harían si fuesen invisibles, contando el cuento de los tres cerditos y repitiendo la historia de la *Bus Story* [39]. Aunque estas muestras no se han analizado a fondo, el análisis de estos registros aporta la información que se presenta a continuación.

Los pacientes de menor edad (sujetos 1-4, de entre 5 años y 5 años y 11 meses) presentaron dificultades en la producción de consonantes oclusivas, fricativas, africadas, líquidas y grupos de consonánticos; y todos ellos hacían uso de la oclusiva glotal como sonido compensatorio. Los cuatro pacientes realizaban únicamente frases simples formadas por sujeto, verbo y complemento, y, en pocas ocasiones, oraciones subordinadas de relativo (p. ej., uno de los sujetos de menor edad dijo: 'había *unave* un *tobús* que *taba lagua*'). Presentaban una fluencia de lenguaje espontáneo limitada y dificultades para expresar necesidades, demandas e información.

En general, a medida que aumenta la edad, disminuyen los errores de habla y aumenta el nivel de lenguaje. Los participantes mayores de 8 años, edad en que ya se debería haber adquirido la producción correcta de todos los sonidos del habla, muestran mayores dificultades en la dicción de sonidos de adquisición tardía y la /r/ vibrante. La fluencia en el lenguaje espontáneo mejora notoriamente, así como la capacidad de denominación y repetición. Uno de los participantes de mayor edad y con mejor nivel realiza la siguiente producción: 'Había una vez un autobús que *que* quería competir con un tren. Se saltó una verja haciendo, no haciendo caso a un policía cuando le dijo que se parase. Y... detrás de la verja había un campo, donde él quería ir con su autobús, o andando, no lo sé. Y... al intentar frenar, porque había agua, no pudo. Y se metió en el agua. Y llamó a la grúa y lo sacó.'

Discusión

Exploración del lenguaje

Tal y como hipotetizamos, los pacientes obtuvieron generalmente puntuaciones bajas en todas las áreas del lenguaje, coincidiendo con los resultados de Sotol et al [7], quienes afirman que la mayoría de los sujetos en edad escolar con S22q11 continúan presentando dificultades específicas del lenguaje en los diferentes dominios del lenguaje, incluyendo sintaxis, vocabulario, conceptos, búsqueda de palabras y organización del discurso.

Por otro lado, las puntuaciones del índice de memoria de trabajo están dentro del rango de norma-

lidad, en línea con el estudio de Glaser et al [17], quienes sugieren que los sujetos con S22q11 tienen un trastorno del lenguaje específico que no es atribuible a un trastorno del aprendizaje global. Por lo tanto, se considera necesario que en el abordaje terapéutico de las personas con S22q11 se incluya el tratamiento de logopedia personalizado destinado a paliar este trastorno, junto con el resto de los procedimientos.

Puntuaciones compuestas

Los participantes del presente estudio obtuvieron una puntuación principal de lenguaje más alta que las descritas en los estudios de Glaser et al [17] con la CELF-III y Solot et al [19] y Moss et al [40] con la CELF-R. En los cuatro estudios, las puntuaciones de los participantes se sitúan por debajo del rango medio. Aunque la prueba fue la misma en todos estos estudios, las versiones de ésta difieren, lo que podría ser una de las razones de la discrepancia.

Lenguaje expresivo y receptivo

La media de los resultados de todas las pruebas de las subescalas del índice de lenguaje receptivo es baja, coincidiendo con los resultados de Glaser et al [17] y Vicari et al [41], quienes concluyen que los niños y adolescentes con S22q11 obtienen puntuaciones significativamente más bajas que los sujetos con desarrollo típico en el componente receptivo.

Es destacable que los sujetos del presente estudio obtuvieron los resultados más bajos en 'comprensión de párrafos', pero no hay estudios para comparar estos resultados, ya que esta subprueba no existía en versiones anteriores a la CELF-4.

Van den Heuvel et al [20] afirman que los niños con S22q11 mejoran en la comprensión de oraciones simples con el tiempo, pero no en la comprensión de instrucciones complejas. Agregan que tienden a no ser capaces de comprender completamente la información verbal compleja, lo que conduce a malentendidos que afectan a sus habilidades sociales y, a su vez, a la cantidad y calidad de sus interacciones sociales. Este aspecto podría explicarse por una dificultad persistente en la comprensión de información verbal compleja, incluso después de recibir tratamiento logopédico, que probablemente se relacione con el nivel cognitivo. Se deben realizar estudios más específicos sobre este aspecto para conocer las causas exactas.

Los resultados en las subpruebas del índice de lenguaje expresivo coinciden, en general, con los de Glaser et al [17]. En ambos estudios, las subpruebas 'recordando oraciones y formulando oraciones' se encuentran dentro del rango de la normalidad. No

obstante, los sujetos del presente estudio obtienen una puntuación de la subprueba 'estructura de palabras' por debajo de la franja de la normalidad, mientras que los sujetos de Glaser et al [17] se sitúan justo en la 'franja inferior' de la normalidad.

Respecto al índice de contenido del lenguaje, los resultados en las subpruebas 'clases de palabras-total' de la CELF-4/'word classes' de la CELF-III y 'conceptos y siguiendo direcciones' se sitúan por debajo de la media tanto en el presente estudio como en el de Glaser et al [17].

Los resultados de la subprueba 'vocabulario expresivo' de los sujetos de entre 5 y 9 años están dentro del rango de la normalidad, y difieren de los hallazgos de Golding-Kushner et al [4], quienes concluyen que los resultados de los niños en edad preescolar (< 6 años) son casi normales, mientras que los niños de primaria (6-10 años) obtienen puntuaciones muy bajas.

Para poder comunicarse de forma fluida, es imprescindible un buen nivel de vocabulario expresivo. Es necesario que la persona disponga de léxico para poder expresarse, hacer demandas, comentarios, etc. Los resultados de los participantes en la subprueba 'vocabulario expresivo' indican un nivel adecuado, contrastando con los de fluencia semántica, que son muy bajos. Esta diferencia puede deberse al papel que tiene la evocación del léxico y la velocidad de procesamiento en las pruebas de fluencia semántica. Las personas con S22q11 suelen presentar un componente ansioso que se agrava con la presión de tiempo, propiciando que les sea más difícil una prueba de evocación de léxico con temporizador que una sin él. Del mismo modo, las conversaciones tienen ritmo y unos turnos de palabra en los que se dispone de un tiempo limitado para dar a conocer la opinión, demanda o comentario. Darles tiempo para evocar la palabra que quieren expresar, y ordenar el discurso, les permitirá ganar confianza en su capacidad de comunicarse.

Respecto a la comparación entre comprensión y expresión del lenguaje, no hallamos diferencias significativas en 17 sujetos. Doce mostraron una mayor capacidad en el lenguaje expresivo que en el receptivo, y sólo uno, mejores habilidades receptivas. Estos resultados están en la línea de los descritos por diversos autores [17-20].

No obstante, autores como Benítez-Burraco [30] y Glaser et al [17] consideran que los componentes expresivo y receptivo tienen un ritmo de maduración diferente, y que la capacidad de expresión continúa progresando con la edad, mientras que la de recepción se estabiliza en un momento dado, posiblemente influida por el nivel cognitivo. Esta mejo-

ra en el lenguaje expresivo puede ser el resultado de las intervenciones logopédicas que reciben la mayoría de los niños con S22q11.

El hecho de que los sujetos con S22q11 tiendan a presentar una mayor capacidad en el lenguaje expresivo que en el receptivo puede causar que se sobreestimen sus capacidades cognitivas, ya que puede dar la impresión de que comprenden más de lo que realmente entienden. Esto puede afectar a su vida diaria, tanto en la escuela en un contexto académico como en las relaciones sociales.

Memoria

En el presente estudio, la media de los resultados en memoria de lenguaje se sitúa dentro del rango de la normalidad. Estos resultados están en concordancia con los de autores como Glaser et al [17], quienes afirman que los sujetos con S22q11 obtienen resultados dentro del rango de puntuaciones promedio en la repetición de elementos simples y la recuperación directa de órdenes cortas. Sin embargo, las tareas que implican mayor dificultad, como recuperar elementos en orden secuencial o recuperar una oración compleja, son un desafío para las personas con S22q11 [21]. Según van den Heuvel et al [20], esto podría deberse a que, una vez que se alcanzan los límites de la memoria verbal a corto plazo, los niños con S22q11 no pueden confiar en la comprensión del significado de la oración para establecer una memoria correcta completa de ésta.

Varios estudios realizados con niños con desarrollo típico han demostrado que la memoria verbal a corto plazo está relacionada con el aprendizaje de palabras [42] y la producción de oraciones [43]. Por lo tanto, un bajo nivel de memoria verbal a corto plazo dificultaría aprender nuevas palabras y producir oraciones, aspectos que limitarían un lenguaje fluido, lo que a su vez contribuiría a dificultades con las habilidades sociales.

Las puntuaciones de los sujetos del presente estudio en las subpruebas de memoria de trabajo se sitúan dentro del rango de normalidad. Cabe destacar que, tal y como se muestra gráficamente en la figura 1, los sujetos, en general, obtienen mejores resultados en el índice de memoria de trabajo que en el de memoria del lenguaje. Los resultados, pues, no concuerdan con los de Jacobson et al [44], quienes afirman que las personas con S22q11 obtienen puntuaciones significativamente más altas en la memoria verbal inmediata que en la memoria global.

Fluencia

Respecto a la fluencia fonológica y semántica, las puntuaciones obtenidas en el presente estudio son

más bajas (especialmente en fluencia fonológica) de lo esperado por edad y sexo según los baremos de Yedall et al [36] y Gaddes y Crockett [37] en fluencia fonológica y Semel et al [35] en fluencia semántica.

Lajiness-O'Neill et al [45] comparan los resultados de fluencia de sujetos con S22q11 y sus hermanos sin delección. Como en este estudio, concluyen que los resultados de los sujetos con el síndrome son significativamente más bajos que los de los sujetos sin delección. En contraste, Vicari et al [41] afirman que las capacidades de fluencia semántica y fonológica se conservan en los sujetos con S22q11.

En contextos sociales, el lenguaje debe ser fluido para que haya un intercambio satisfactorio de información. Esta fluidez podría verse afectada por dificultades para evocar palabras que, junto con la ansiedad e inseguridad que estos sujetos suelen presentar, causan notables dificultades para comunicarse con otras personas, lo que afecta a la calidad y la cantidad de sus interacciones sociales.

Pragmática

El tipo y el grado de las alteraciones que presentan las personas con S22q11 en las habilidades pragmáticas sugieren que el problema básico podría estar relacionado con sus dificultades lingüísticas.

La media de los resultados de las puntuaciones principales del lenguaje correlaciona significativamente con la de la pragmática ($r = -0,510$; $p = 0,004$). Recordemos que la puntuación de pragmática en esta prueba es inversa: a mayor puntuación, nivel más bajo. No hay correlación entre la puntuación principal del lenguaje y la relación social ($r = -0,182$; $p = 0,336$) ni el rango de intereses ($r = -0,15$; $p = 0,429$), lo que indicaría que ambos componentes no dependen tan directamente del nivel de lenguaje.

La comparación de los resultados en la CCC del presente estudio con un estudio con muestra española [38] que indica la media de los resultados en cuatro grupos clínicos (trastorno por déficit de atención/hiperactividad, trastorno por aprendizaje no verbal procedimental, trastorno de la comunicación social y trastorno del espectro autista de nivel 1) muestra que el perfil pragmático de los sujetos con S22q11 presenta diferencias significativas con todos los grupos excepto con el grupo de trastorno de comunicación social. Este fenómeno sucede tanto en la escala de pragmática como en la de relación social. En cuanto al rango de intereses, sólo hay diferencias significativas con el grupo con trastorno del espectro autista de nivel 1.

En resumen, la relación entre lenguaje y pragmática permite suponer que la intervención sobre uno

de estos dos aspectos incidirá positivamente en el otro. Es decir, será necesario realizar intervenciones terapéuticas en ambos ámbitos, tanto en el logopédico (lenguaje) como en el psicológico (habilidades sociales).

Solot et al [19] y Alberty y Enderby [46] destacan la importancia de que las personas con S22q11 reciban terapias de logopedia intensivas, además de implementar métodos de inclusión y educación especial. Estos autores afirman que los sujetos con S22q11 deben ser tratados por un equipo multidisciplinario de profesionales, entre ellos logopedas, y que tan importante es hacer una evaluación adecuada como realizar el tratamiento correcto.

Las alteraciones en el lenguaje pueden contribuir a las dificultades en el entorno escolar y pueden aumentar aún más el riesgo de problemas sociales y emocionales y, a largo plazo, trastornos psiquiátricos [47]. Es esencial que los logopedas que están en contacto con sujetos con S22q11 realicen evaluaciones precisas para conocer las dificultades individuales de cada sujeto. Se recomienda el uso de múltiples medidas en la práctica clínica para conocer el nivel de lenguaje del sujeto, incluidas las pruebas estandarizadas, los informes de los padres y las muestras de lenguaje espontáneo, para poder aplicar un tratamiento individualizado [20]. Mejorar las habilidades del lenguaje, a su vez, mejorará las habilidades sociales, lo que permitirá que estos sujetos interactúen más fácilmente.

Limitaciones

Los resultados descritos deben ubicarse dentro del contexto de varias limitaciones metodológicas. La muestra del presente estudio es pequeña, pero debe recordarse que ésta es una enfermedad minoritaria. No obstante, se debe tener cuidado al generalizar los resultados de este estudio. Mirando hacia el futuro, se deben realizar estudios con muestras más grandes para confirmar estos hallazgos preliminares, y se deben realizar estudios longitudinales para conocer la evolución de cada sujeto.

Sería interesante administrar diferentes pruebas que evalúen aspectos similares, ya que los resultados pueden diferir. Además, al analizar los resultados cuidadosamente, podríamos obtener información sobre cuáles son las dificultades específicas de este grupo.

Una limitación del presente estudio es el hecho de no haber evaluado el cociente intelectual de los sujetos. Es probable que una persona con un cociente intelectual inferior a 70 presente más alteraciones del lenguaje, o que éstas sean cualitativamente dife-

rentes a las de una persona con un cociente intelectual superior a 70. También habría sido conveniente evaluar el dominio manual de los participantes y valorar si influye en el nivel de lenguaje.

En este estudio se administró la CELF-4, una prueba que se tradujo del inglés al castellano, pero que no se adaptó, a diferencia de la CELF-5, totalmente adaptada al castellano y que se publicó a principios de 2019, después de que se completaran las evaluaciones para este estudio.

Por otro lado, en este estudio, la información sobre la pragmática se obtuvo únicamente a través de un cuestionario que respondieron los padres, por lo que la información obtenida es limitada y podría haberse complementado con otras pruebas y muestras espontáneas.

Otro aspecto destacable son las diferentes capacidades cognitivas de los sujetos del estudio y su capacidad de atención y concentración, que pueden haber interferido en los resultados de la prueba. Un estudio futuro de evaluación del lenguaje debería incluir el estudio de características cognitivas, incluyendo una evaluación completa del cociente intelectual de los participantes, y la psicopatología de los sujetos para establecer la relación entre los diferentes aspectos. Asimismo, sería conveniente evaluar el dominio manual y estudiar su relación con los resultados en las pruebas de lenguaje.

Son necesarios más estudios en profundidad para definir con la mayor precisión posible la afectación asociada al S22q11 y otras enfermedades minoritarias. Un diagnóstico rápido facilitaría la implementación de un programa de tratamiento temprano, lo que estimularía a estos sujetos y disminuiría, en la medida de lo posible, las dificultades que pueden afrontar.

Bibliografía

1. Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA, et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics* 2003; 112: 101-7.
2. Gothelf D, Lombroso PJ. Genetics of childhood disorders: XXV. Velocardiofacial Syndrome 2001; 40: 489-91.
3. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, Philip N, Swillen A, Bassett AS, et al. 22q2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 1-19.
4. Golding-Kushner KJ, Weller G, Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: language and psychological profiles. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1985; 5: 259-66.
5. Álvarez D, Palomares M, Villena C. Descripción de características clínicas del síndrome velocardiofacial. *Revista Chilena de Fonoaudiología* 2009; 9: 41-61.
6. Fernández I, Álvarez E. *Estudi Llevant. El desarrollo psicomotor de 1.702 niños de 0 a 24 meses [tesis doctoral]*. Barcelona: Universitat de Barcelona; 1989.
7. Solot C, Knightly C, Handler S, Gerdes M, McDonald-McGinn D, Moss E, et al. Communication disorders in the 22q11.2 micro-deletion syndrome. *J Commun Disord* 2000; 33: 187-204.

8. Young D, Shprintzen R, Goldberg R. Cardiac malformations in the velocardiofacial syndrome. *Am J Cardiol* 1980; 46: 643-8.
9. Shprintzen RJ, Goldberg RB, Young D, Wolford L. The velo-cardio-facial syndrome: a clinical and genetic analysis. *Pediatrics* 1981; 67: 167-72.
10. Junker AK, Driscoll DA. Humoral immunity in DiGeorge syndrome. *J Pediatr* 1995; 127: 231-7.
11. De Smedt B, Devriendt K, Fryns JP, Vogels A, Gewillig M, Swillen A. Intellectual abilities in a large sample of children with velo-cardio-facial syndrome: an update. *J Intellect Disabil Res* 2007; 51: 666-70.
12. Fejerman N, Fernández E. *Neurología pediátrica*. 3 ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2007.
13. Swillen A, Devriendt K, Legius E, Prinzie P, Vogels A, Ghesquiere P, et al. The behavioural phenotype in velo-cardio-facial syndrome (VCFS): from infancy to adolescence. *Genet Couns* 1999; 10: 79-88.
14. Eliez S, Antonarakis SE, Morris MA, Dahoun SP, Reiss AL. Prenatal origin of the deletion 22q11.2 and brain development in velocardiofacial syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 64-8.
15. Biswas A, Furniss F. Cognitive phenotype and psychiatric disorder in 22q11.2 deletion syndrome: a review. *Res Dev Disabil* 2016; 53-54: 242-7.
16. Gerdes M, Solot C, Wang PP, Moss E, LaRossa D, Zackai EH, et al. Cognitive and behavior profile of preschool children with chromosome 22q.2 deletion. *Am J Med Genet* 1999; 85: 127-33.
17. Glaser B, Mumme DL, Blasey C, Morris MA, Dahoun SP, Antonarakis SE, et al. Language skills in children with velocardiofacial syndrome (deletion 22q.2). *J Pediatr* 2002; 140: 753-8.
18. Gerdes M, Solot C, Wang PP, McDonald-McGinn D, Zackai E. Taking advantage of early diagnosis: preschool children with the 22q.2 deletion. *Genet Med* 2001; 3: 40-4.
19. Solot C, Gerdes M, Kirschner R, McDonald-McGinn D, Moss E, Woodin M, et al. Communication issues in 22q11.2 deletion syndrome: children at risk. *Genet Med* 2001; 3: 67-71.
20. Van den Heuvel E, Manders E, Swillen A, Zink I. Atypical language characteristics and trajectories in children with 22q11.2 deletion syndrome. *J Commun Disord* 2018; 75: 37-56.
21. Persson C, Niklasson L, Óskarsdóttir S, Johansson S, Jonsson R, Soderpalm E. Language skills in 5-8-year-old children with 22q11 deletion syndrome. *Int J Lang Commun Disord* 2006; 41: 313-33.
22. Culler-Landsman D. *Educating children with velo-cardio-facial syndrome*. Madison: Series University of Wisconsin; 2007.
23. Van den Heuvel E, Reuterskiöld C, Solot C, Manders E, Swillen A, Zink I. Referential communication abilities in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Int J Speech Lang Pathol* 2017; 19: 490-502.
24. Niklasson L, Rasmussen P, Óskarsdóttir S, Gillberg C. Autism, ADHD, mental retardation and behavior problems in 100 individuals with 22q11 deletion syndrome. *Res Dev Disabil* 2009; 30: 763-73.
25. Norbury CF. Practitioner review: social (pragmatic) communication disorder conceptualization, evidence and clinical implications. *J Child Psychol Psychiatry* 2014; 55: 204-16.
26. Russell RL. Social communication impairments: pragmatics. *Pediatr Clin North Am* 2007; 54: 483-506.
27. Murphy KC. The behavioural phenotype in velo-cardio-facial syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2004; 48: 524-30.
28. Campbell LE, McCabe KL, Melville JL, Strutt PA, Schall U. Social cognition dysfunction in adolescents with 22q11.2 deletion syndrome (velo-cardio-facial syndrome): relationship with executive functioning and social competence/functioning. *J Intellect Disabil Res* 2015; 59: 845-59.
29. Andersson F, Glaser B, Spiridon M, Debbane M, Vuilleumier P, Eliez S. Impaired activation of face processing networks revealed by functional magnetic resonance imaging in 22q11.2 deletion syndrome. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 49-57.
30. Benítez-Burraco A. Genes, cognición y lenguaje: consideraciones a propósito del síndrome velocardiofacial. *Neurología* 2009; 24: 50-8.
31. Campbell LE, Daly E, Toal F, Stevens A, Azuma R, Catani M, et al. Brain and behaviour in children with 22q11.2 deletion syndrome: a volumetric and voxel-based morphometry MRI study. *Brain* 2006; 129: 1218-28.
32. Fullman L, Boyer V. Velocardiofacial syndrome and early intervention. *Contemp Issues Commun Sci Disord* 2012; 39: 21-9.
33. Sebastián-Lázaro D, Brun-Gasca C, Fornieles A. Voz y habla de los niños con síndrome de delección 22q11. *Rev Neurol* 2019; 68: 99-106.
34. Hollingshead A. *Four factor index of social status*. New Haven: Department of Sociology; Yale University; 1975.
35. Semel E, Wiig EH, Secord WA. *CELF 4. Clinical Evaluation of Language Fundamentals*. Spanish edition. San Antonio, TX: PsychCorp; 2006.
36. Yedall LT, Fromm D, Reddon JR, Stefanyk WO. Normative data stratified by age and sex for 12 neuropsychological tests. *J Clin Psychol* 1986; 42: 918-46.
37. Gaddes WH, Crockett DJ. The Spreen-Benton Aphasia test, normative data as a measure of normal language development. *Brain Lang* 1975; 2: 257-80.
38. Crespo-Eguilaz N, Magallón S, Sánchez-Carpintero R, Narbona J. La adaptación al castellano de la *Children's Communication Checklist* permite detectar las dificultades en el uso pragmático del lenguaje y diferenciar subtipos clínicos. *Rev Neurol* 2016; 62: 549-57.
39. Hancox L, Renfrew C. *Bus Story Test*. United Kingdom: Speechmark Publishing; 1997.
40. Moss EM, Batshaw ML, Solot CB, Gerdes M, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, et al. Psychoeducational profile of the 22q11.2 microdeletion: a complex pattern. *J Pediatr* 1999; 134: 193-8.
41. Vicari S, Mantovan M, Addona F, Costanzo F, Verucci L, Menghini D. Neuropsychological profile of Italian children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome with and without intellectual disability. *Behav Genet* 2012; 42: 287-98.
42. Majerus S, Poncet M, Grefse C, Van der Linden M. Relations between vocabulary development and verbal short-term memory: the relative importance of short-term memory for serial order and item information. *J Exp Child Psychol* 2006; 93: 95-119.
43. Adams MA, Gathercole SE. Limitations in working memory: implications for language development. *Int J Lang Commun Disord* 2000; 35: 95-116.
44. Jacobson C, Shearer J, Habel A, Kane F, Tsakanikos E, Kravariti E. Core neuropsychological characteristics of children and adolescents with 22q11.2 deletion. *JIDR* 2010; 54: 701-13.
45. Lajiness-O'Neill R, Beaulieu J, Asamoah A, Titus JB, Bawle E, Ahmed S, et al. The neuropsychological phenotype of velocardiofacial syndrome (VCFS): relationship to psychopathology. *Arch Clin Neuropsychol* 2006; 21: 175-84.
46. Albery L, Enderby P. Intensive therapy for cleft palate children. *Br J Disord Commun* 1984; 19: 115-24.
47. Del Dotto JE, Fisk JL, McFadden GT, Rourke BP. Developmental analysis of children/adolescents with non-verbal learning disabilities: long-term impact on personality adjustment and patterns of adaptive functioning. In Rourke BP, ed. *Neuropsychological validation of learning disability subtypes*. New York: Guilford Press; 1991.

The language of children and young people with 22q11 deletion syndrome

Introduction. The 22q11 deletion syndrome (S22q11) is one of the most prevalent genetic disorders, resulting in multiple systemic and neuropsychological features.

Aim. To describe the language profile in a sample of Spanish subjects with S22q11.

Patients and methods. A sample of 30 Spanish participants with S22q11 aged between 5 years and 21 years and 11 months (mean: 12.14 ± 4.20 years) was evaluated using standardized tests and a questionnaire administered to parents.

Results. Almost half of the subjects obtained better results in expressive language than in comprehensive language and the majority obtained a higher score in language content than in language memory. The results suggest that people with S22q11 present language difficulties that improve with age to a certain level and subsequently stabilize. A specific profile is observed that suggests that pragmatic difficulties are a consequence of this language profile and not only of social difficulties already described in this pathology.

Conclusions. In the sample of the present study, children and young people with S22q11 present specific language and pragmatic disorders. More than half of the study participants did not obtain significant differences between the level of expressive and receptive language. Most presented semantic fluency difficulties. The type and degree of impairment in pragmatic skills suggest that the basic problem may be related to their language difficulties.

Key words. 22q11 deletion syndrome. Language. Pragmatics. Rare disease. Speech therapy. Velocardiofacial syndrome.

Limitacions

Els resultats dels estudis han de situar-se en el context de diverses limitacions metodològiques.

La mostra dels articles és reduïda, motiu pel qual els resultats no són totalment generalitzables. No obstant, s'ha de tenir en compte que es tracta d'una malaltia minoritària. És imprescindible que es duguin a terme estudis amb mostres més extenses.

Les diferents capacitats cognitives dels subjectes de l'estudi, així com la seva capacitat d'atenció i concentració, no han estat mesurades i poden haver interferit en els resultats de les proves.

Pel que fa la veu, no hi ha escales universals de la freqüència i la intensitat fonamentals de la veu en els nens, adolescents i joves, fet que fa difícil determinar si els subjectes del present estudi obtenen resultats diferents als dels nens amb desenvolupament típic.

Respecte a la parla, s'ha realitzat una comparació dels resultats del present estudi, que són en català i castellà, amb la investigació d'altres idiomes, majoritàriament angloparlants. Els resultats no són totalment equivalents, ja que, com s'ha mencionat anteriorment, els fonemes difereixen entre els diferents idiomes. Es requereixen més estudis amb mostres de subjectes catalanoparlants i castellanoparlants per poder definir el seu perfil lingüístic amb la major exactitud possible.

En quant al llenguatge, no hi ha bateries que avaluïn els diferents nivells de llenguatge en català ni n'hi ha cap que permeti avaluar un rang extens d'edat dels participants. La bateria de llenguatge *Clinical Evaluation of Language Fundamentals - 4* és una prova que ha estat traduïda de l'anglès al castellà però que no ha estat adaptada.

Per altra banda, la pragmàtica ha estat avaluada únicament amb el qüestionari *Children's Communication Checklist*. Per poder precisar un perfil s'haurien de complementar els resultats de l'estudi amb els d'altres proves i mostres espontànies.

Tot i les limitacions esmentades, els estudis presentats són de gran rellevància, ja que aporten informació, fins ara mai publicada, sobre la veu, la parla i el llenguatge de les persones amb la S22q11 d'Espanya. Són un bon punt de partida per a futurs estudis que hauran d'aportar més coneixement.

Conclusions



Les conclusions es divideixen en tres apartats: conclusions sobre els resultats dels estudis, aplicació dels resultats en el camp de la logopèdia, i futures línies d'investigació.

Conclusions sobre els resultats dels estudis

La investigació s'ha centrat en l'estudi de la veu, la parla i el llenguatge d'un grup d'infants i joves amb la síndrome de deleció 22q11 (S22q11), i les conclusions que se n'extreuen es mostren a continuació.

Pel que fa a la veu, els participants mostren un to diferent a l'esperat per sexe i edat, amb una tendència a ser més agut. La intensitat, tot i estar disminuïda, es troba dins dels paràmetres de normalitat. Està lligada a la intenció comunicativa i, tot i que són capaços d'augmentar el volum quan se'ls demana una emissió a alta intensitat, tendeixen a fer ús d'una intensitat més baixa, probablement per motius de poca capacitat respiratòria, d'aspectes relacionals i d'habilitats socials.

De cara al tractament de la veu és important tenir en compte que no només és necessari treballar aspectes de respiració i projecció vocal, sinó que també s'ha de fer incís en la coordinació fonorespiratòria i el treball, per part d'altres professionals, d'aspectes relacionats amb les habilitats socials.

Les alteracions del timbre són molt freqüents, sent les més destacables, per la seva prevalença, la hipernasalitat i la ronquera. En aquesta característica torna a ser de nou de gran rellevància el paper del logopeda, que treballa el tancament del vel del paladar,

en la mesura del possible, i tots aquells aspectes relacionats amb les alteracions del timbre. Si és precís intervenir quirúrgicament una alteració anatòmica del vel del paladar, és imprescindible realitzar intervenció logopèdica tant en el preoperatori com el postoperatori.

Els participants avaluats mostren un desenvolupament de la parla que segueix el patró del dels infants amb desenvolupament típic, però amb un inici més tardà i un temps de consolidació de la dicció correcta més extens. Mostren majors dificultats en l'assoliment i la producció de fonemes d'adquisició tardana, com són les africades, la ròtica vibrant i els grups consonàntics R. Els infants de menor edat empen l'oclusiva glotal (?) per substituir sons consonàntics orals.

Quant al llenguatge, els resultats mostren dificultats en totes les àrees. Destaca el baix nivell que presenten en fluïdesa semàntica. En una conversa és imprescindible mantenir un flux constant d'interacció, i aquesta es pot veure interrompuda si hi ha una dificultat notòria per accedir a la paraula que es vol expressar. Les dificultats en pragmàtica i relació social han de ser treballades des de dues vessants: per una banda, la logopèdica per tal de millorar el llenguatge i que aquest el permeti expressar-se amb fluïdesa i; per un altra, la psicològica, la qual ha de proporcionar eines per millorar la relació social.

Conèixer el diagnòstic de la S22q11 de forma primerenca permetrà realitzar estimulació de la parla i del llenguatge des de la primera infància amb l'objectiu d'acompanyar a l'infant en aquest procés i ajudar-lo a discriminar, adquirir i produir els sons de la parla. Fins i tot, en ocasions pot ser necessari fer ús de mètodes alternatius de comunicació, que permetran a l'infant expressar necessitats i desitjos.

És imprescindible realitzar més investigacions sobre aquesta temàtica per tal d'aprofundir en el coneixement del perfil lingüístic de les persones amb la S22q11. De la mateixa manera, és imprescindible que els professionals que estan en contacte amb les persones diagnosticades, especialment amb les de menor edat, les derivin al servei de logopèdia per poder realitzar una avaluació inicial i una estimulació el més aviat possible.

Cal puntualitzar que, definir amb la major precisió possible les alteracions associades a la S22q11 i altres malalties minoritàries és un repte per a la societat actual.

Aplicació dels resultats a la logopèdia

És fonamental que els/les logopedes que estiguin en contacte amb persones amb la S22q11 realitzin avaluacions logopèdiques precises i acurades amb l'objectiu de conèixer les dificultats específiques de cada subjecte. L'ús de múltiples mesures en la pràctica, incloent proves estandarditzades, informes dels pares i mostres de llenguatge espontani permetrà definir un perfil lingüístic individualitzat. Només d'aquesta manera es pot dur a terme un tractament individualitzat i eficient.

La millora de les habilitats lingüístiques, al seu torn, repercutirà positivament en les habilitats socials, permetent una interacció social més fluida. En addició, les alteracions del llenguatge poden contribuir a dificultats en l'àmbit escolar i poden augmentar encara més el risc de problemes socials i emocionals i, a llarg termini, de trastorns psiquiàtrics (Del Dotto et al., 1991).

Les persones amb la S22q11 han de ser tractades per un equip multidisciplinari de professionals, ja que les afectacions són múltiples i de diferents àmbits. És imprescindible que es dugui a terme una coordinació i un seguiment eficaç.

Aquesta tesi pretén ser una guia per als logopedes que tracten infants amb la síndrome. Els coneixements que s'aporten els permetrà conèixer quin és el perfil que acostumen a presentar i serà un punt de partida per iniciar una avaluació individualitzada i completa.

Futures línies d'investigació

Seria convenient que es realitzessin estudis amb mostres de participants més àmplies per reafirmar aquestes troballes preliminars. També caldria elaborar estudis longitudinals per conèixer l'evolució de cada subjecte.

Seria interessant administrar diferents proves que avaluin aspectes similars, ja que els resultats poden diferir segons el mètode d'avaluació. A més a més, si s'analitzen exhaustivament els resultats, es podria obtenir informació sobre les dificultats específiques d'aquest grup.

En estudis futurs, a l'hora d'avaluar el perfil de llenguatge d'aquest col·lectiu, es podrien incloure característiques cognitives i la psicopatologia dels subjectes per establir la relació entre els diferents aspectes.

Es podria realitzar una anàlisi de veu, parla, llenguatge i comunicació d'una mostra de nens i adults amb la S22q11 i comparar-ho amb altres perfils (discapacitat intel·lectual idiopàtica i/o altres síndromes genètics). D'aquesta manera, es podrien diferenciar amb exactitud els diferents perfils lingüístics i dur a terme tractaments específics.

Referències



Álvarez, D., Palomares, M., & Villena, C. (2009). Descripción de características clínicas del síndrome velocardiofacial. *Revista Chilena de Fonoaudiología*, 9, 41-61.

American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition, DSM-5*. American Psychiatric Publishing.

Antshel, K. M., Fremont, W., & Kates, W. R. (2008). The neurocognitive phenotype in velo-cardio-facial syndrome: A developmental perspective. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 14(1), 43-51.

Barnett, C. P., & Van Bon, B. W. M. (2015). Monogenic and chromosomal causes of isolated speech and language impairment. *Journal of Medical Genetics*, 52, 719-729.

Benítez, A. (2008). Genes, cognición y lenguaje: consideraciones a propósito del síndrome velocardiofacial. *Neurología*, 23, 0-13.

Biswas, A., & Furniss F. (2016). Cognitive phenotype and psychiatric disorder in 22q11.2 deletion síndrome: A review. *Research in Developmental Disabilities*, 53-54, 242-257.

Boersma, P., & Weenink, D. (2018). *Praat: Doing phonetics by computer* (versió 6.03.37). Recuperado de: <http://www.praat.org/>.

Bosch-Galceran, L. (1987). *Avaluació del desenvolupament fonològic en nens catalanoparlants de 3 a 7 anys*. Barcelona, Espanya: Publicacions de l'ICE.

Bosch-Galceran, L. (2003). *Evaluación fonológica del habla infantil*. Barcelona, Espanya: Masson.

Botto, L. D., May, K., Fernhoff, P. M., Correa, A., Coleman, K., Rasmussen, S. A. et al. (2003). A Population-Based Study of the 22q11.2 Deletion: Phenotype, Incidence, and Contribution to Major Birth Defects in the Population. *Pediatrics*, *112*, 101–107.

Crespo-Eguílaz, N., Magallón, S., Sánchez-Carpintero, R., & Narbona, J. (2016). La adaptación al castellano de la Children's Communication Checklist permite detectar las dificultades en el uso pragmático del lenguaje y diferenciar subtipos clínicos. *Revista Neurología*, *62*, 549-557.

D'Antonio, L. L., Scherer, N., Miller, L., Kalbfleish, J., & Bartley, J. (2001) Analysis of Speech Characteristics in children with velocardiofacial syndrome (VCFS) and children with phenotype overlap without VCFS. *Cleft Palate Craniofac J*, *38*(5), 455-467.

Del Dotto J. E., Fisk, J. L., McFadden, G. T., i Rourke, B. P. (1991). Developmental analysis of children/adolescents with non-verbal learning disabilities: Long-term impact on personality adjustment and patterns of adaptive functioning. In: Rourke, B. P., Rourke, B. P., (Eds.), *Neuropsychological validation of learning disability subtypes* (pp. 293-308). New York: Guilford Press.

De Smedt, B., Devriendt, K., Fryns, J. P., Vogels, A., Gewillig, M., & Swillen, A. (2007). Intellectual abilities in a large sample of children with Velo-Cardio-Facial Syndrome: an update. *Journal of Intellectual Disability Research*, *51*, 666–670.

Digilio, M.C., Marino, B., Capolino, R., & Dallapiccola, B. (2005). Clinical manifestations of Deletion 22q11.2 syndrome (DiGeorge/Velo-Cardio-Facial syndrome). *Images Paediatr Cardiol*, 7(3), 23-34.

Dyce, O., McDonald-McGinn, D., Kirschner, R., Zachai, E., Young, K., & Jacobs, I. (2002). Otolaryngologic manifestations of the 22q11.2 deletion syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 128(12), 1408- 1412.

Eliez, S., Antonarakis, S. E., Morris, M. A., Dahoun, S. P., T Reiss, A. L. (2001). Prenatal origin of the deletion 22q11.2 and brain development in velocardiofacial syndrome. *Archives of General Psychiatry*, 58, 64–68.

Federación Española de Enfermedades Raras. (2020). Sobre las enfermedades raras o poco frecuentes. España: Federación Española de Enfermedades Raras. Recuperado de: <https://enfermedades-raras.org>.

Fejerman, N., & Fernández, E. (2007). *Neurología pediátrica. 3ª edición*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

Ford, L., Sulprizio, S., & Rasgon, B. (2000). Otolaryngological manifestations of Velocardiofacial syndrome: a retrospective review of 35 patients. *Laryngoscope*, 110(3), 362-367.

Fullman, L., & Boyer, V. (2012). Velocardiofacial Syndrome and Early Intervention. *Contemporary Issues In Communication Science And Disorders*, 39, 21-29.

Gaddes, W. H., & Crockett, D. J. (1975). The Spreen-Benton Aphasia test, normative data as a measure of normal Language development. *Brain and Language*, 2, 257-80.

Gerdes, M., Solot, C., Wang, P. P., Moss, E., LaRossa, D., Zackai, E. H. et al. (1999). Cognitive and behavior profile of preschool children with chromosome 22q.2 deletion. *American Journal of Medical Genetics*, 85, 127-133.

Gerdes, M., Solot, C., Wang, P. P., McDonald-McGinn, D., & Zackai, E. (2001). Taking advantage of early diagnosis: Preschool children with the 22q.2 deletion. *Genetics in Medicine*, 3, 40-44.

Glaser, B., Mumme, D. L., Blasey, C., Morris, M. A., Dahoun, S. P., Antonarakis, S. E., et al. (2002). Language skills in children with velocardiofacial syndrome (deletion 22q.2). *Journal of Pediatrics*, 140, 753-758.

Golding-Kushner, K. J. (1991). Craniofacial morphology and velo-pharyngeal physiology in four síndromes of clefting [unpublished doctoral dissertation]. New York: The Graduate School and University Center, City University of New York.

Golding-Kushner, K. J., Weller, G., & Shprintzen R. J. (1985). Velo-cardio-facial syndrome: Language and psychological profiles. *Journal of Craniofacial Genetics and Developmental Biology*, 5, 259-266.

Gothelf, D., & Lombroso, P. J. (2001). Genetics of childhood disorders: XXV. *Velocardiofacial Syndrome*, 40, 489-491.

Guixà, J., Vendrell, J. M., Ballester, M., Casanovas, M., Garriga, E., Guanyabens, M., et al. (1999). *L'exploració del llenguatge en el nen*. Barcelona, Espanya: Escola de Patologia del Llenguatge.

Havkin, N., Tatum III, A. S., & Shprintzen, R. J. (2000) Velopharyngeal insufficiency and articulation impairment in velo-cardio-facial syndrome: the influence of adenoids on phonemic development. *Int. J Pediatr. Otorhinolaryngol*, 54, 103-110.

IBM Corp. (2013). IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.

IBM Corp. (2019). IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.

Junker, A. K., & Driscoll, D. A. (1995). Humoral immunity in DiGeorge syndrome. *J Pediatr*, 127, 231-237.

Lajiness-O'Neill, R., Beaulieu, I., Asamoah, A., Titus, J. B., Bawle, E., Ahmed, S., et al. (2006). The neuropsychological phenotype of velocardiofacial syndrome (VCFS): Relationship to psychopathology. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21, 175-184.

Márquez-Ávila, C. S. Montoya-Aranda, I., Morán-Barroso, V. F., Rojas-Sosa, M. C., & Olvera-Gómez, J. L. (2012). Alteraciones fonoaudiológicas en el síndrome velocardiofacial (deleción 22q11.2). Presentación de un caso clínico con un arco aórtico

cervical derecho. *Revista Mexicana de Comunicación, Audiología, Otoneurología y Foniatría*, 1(2), 126-135.

McDonald-McGinn, D. M., Sullivan, K. E., Marino, B., Philip, N., Swillen, A., Bassett, A. S., et al. (2015). 22q.2 deletion syndrome. *Nature Reviews*, 1, 1-19.

McWilliams, B. J., Morris, H. L., Shelton, R. L. (1990). *Cleft Palate Speech*. 2a ed. Philadelphia, United States: Elsevier.

Moore, D., & Jefferson, J. (2005). *Manual de psiquiatría médica*. 2a ed. Madrid, España: Madrid.

Moss, E. M., Batshaw, M. L., Solot, C. B., Gerdes, M., McDonald-McGinn, D. M., Driscoll, D. A., et al. (1999). Psychoeducational profile of the 22q11.2 microdeletion: *A complex pattern*. *J Pediatr*, 134, 193-8.

Murphy, K. C. (2004). The behavioural phenotype in velo-cardio-facial síndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 48, 524-530.

Ruotolo, R., LaRossa, D., Arens, R., Kirschner, R., Veitia, N., Corbin, A., et al. (2006). Velopharyngeal anatomy in 22q11.2 deletion syndrome: a three-dimensional cephalometric analysis. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 43(4), 446-456. doi: 10.1597/04-193.1.

Scherer, N., D'Antonio, L., & Kalbfleisch, J. (1999). Early speech and language development in children with velocardiofacial syndrome. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*, *88*, 714-723.

Schneider, M., Debbané, M., Bassett, A. S., Chow, E. W. C., Fung, W. L. A., Van den Bree, M. B., et al. (2014). Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome: results from the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Psychiatry*, *171*, 627-39.

Semel, E., Wiig, E. H., & Secord, W. A. (2006). *CELF 4. Clinical Evaluation of Language Fundamentals. Spanish Edition*. United States of America: PsychCorp.

Shprintzen, R. J., Goldberg, R. B., Young, D., & Wolford, L. (1981) The velo-cardio-facial syndrome: A clinical and genetic analysis. *Pediatrics*, *67*, 167-172.

Shprintzen, R. J., & Golding-Kushner, K. J. (2008). *Velo-Cardio-Facial syndrome. Volume 1*. San Diego, United States: Plural Publishing.

Shprintzen, R. J. (2005). Velo-cardio-facial syndrome. In Cassidy S, Allanson J (Eds.), *Management of genetic syndromes* (pp. 131-8). New York: Wiley-Blackwell.

Simon, T. J., Burg-Malki, M., & Gothelf, D. (2007). Cognitive and behavioral characteristics of children with chromosome 22q11.2 deletion. In Mazzocco, M. M. M., & Ross, J. L. (Eds.), *Neurogenetic Developmental Disorders: Manifestation and Identification in Childhood* (pp. 163-197). Cambridge: Elsevier.

Solot, C., Knightly, C., Handler, S., Gerdes, M., McDonald-McGinn, D., Moss, E., et al. (2000). Communication disorders in the 22q11.2 microdeletion syndrome. *J Commun Disord*, 33, 187-204.

Solot, C., Gerdes, M., Kirschner, R., McDonald-McGinn, D., Moss, E., Woodin, M., et al. (2001). Communication issues in 22q11.2 deletion syndrome: Children at risk. *Genet Med*, 3(1), 67-71.

Swillen, A., Devriendt, K., Legius, E., Prinzie, P., Vogels, A., Ghesquière, P., et al. (1999). The behavioural phenotype in velo-cardio-facial syndrome (VCFS): from infancy to adolescence. *Genetic counseling*, 10, 79–88.

Van Den Heuvel, E., Manders, E., Swillen, A., & Zink, I. (2018) Atypical language characteristics and trajectories in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Journal of Communication Disorders*, 75, 37-56.

Vicari, S., Mantovan, M., Addona, F., Costanzo, F., Verucci, L., & Menghini, D. (2012). Neuropsychological profile of Italian children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome with and without intellectual disability. *Behav Genet*, 42, 287-298.

Wang, P. P., Woodin, M. F., Kreps-Falk, R. & Moss, E. M. (2000). Research on behavioral phenotypes: velocardiofacial syndrome (deletion 22q11.2). *Dev. Med. Child Neurol* 42, 422–427.

Yedall, L. T., Fromm, D., Reddon, J. R., & Stefanyk, W. O. (1986). Normative data stratified by age and sex for 12 neuropsychological tests. *Journal of Clinical Psychology, 42*, 918-46.

Young, D., Shprintzen, R., & Goldberg, R. (1980). Cardiac malformations in the Velocardiofacial syndrome. *Am J Cardiol, 46*, 643-648.

Zurita, D., Iniesta, J., Redon, M. A., Garcia, M. I., López, M. J. & Santamaria, M. (2007). *Exploración del lenguaje comprensivo y expresivo*. España: Editorial CEPE.

Annex



Annex 1

Autorització de la Revista de Neurología per a la difusió de l'article amb fins docents.

De: Diana Sebastian Lazaro [mailto:diana.sebastian@e-campus.uab.cat]

Enviado el: viernes, 24 de julio de 2020 9:56

Para: Secretaria Viguera

Asunto: Re: 2018279_Sebastián Lázaro_Separatas_Revista de Neurología

Buenos días, durante los últimos dos años he podido publicar dos artículos en su revista (¡gracias por ello!). Ambos forman parte de mi tesis doctoral. Para poder presentar la tesis se solicita incluir una copia de los artículos publicados.

Mi consulta es: ¿Puedo incluir una copia de los artículos publicados en la revista Neurología en mi tesis doctoral?

Los artículos de *Revista de Neurología* son de acceso gratuito y pueden difundirse libremente con fines docentes, sin ánimo de lucro y citando convenientemente su procedencia.

Saludos.

Eduard Arnau [mailto:earnau@viguera.com]

Departamento de Edición

Viguera Editores, S.L.U.

Plaza Tetuán, 7, 2.ª planta

08010 Barcelona

Tel.: 93 247 81 88

Fax: 93 231 72 50

www.viguera.com