

Disprassia verbale in età evolutiva

Inquadramento clinico,
basi neurobiologiche
e principi di trattamento

A cura di
Anna M. Chilosì

GUIDE
NEUROSVILUPPO



NEUROPSICOLOGIA IN ETÀ EVOLUTIVA
Direzione Stefano Vicari

Erickson

IL LIBRO

DISPRASSIA VERBALE IN ETÀ EVOLUTIVA

Nel panorama attuale della diagnosi e della cura dei disturbi evolutivi della parola e del linguaggio, la disprassia verbale evolutiva (DVE) costituisce un quadro clinico di particolare complessità. Nella letteratura internazionale è definita come un disordine dell'articolazione dei suoni del linguaggio in cui la precisione e la sistematicità nella produzione articolatoria risultano compromesse in assenza di deficit neuromuscolari e di gravi anomalie strutturali a carico dell'apparato bucco-fonatorio.

La disprassia verbale può limitare le capacità comunicative del bambino e influire sull'adattamento sociale e sull'apprendimento.

Disturbo dall'eziologia e dai correlati neurobiologici tuttora poco definiti, la DVE può limitare fortemente le capacità comunicative del bambino sin dalla più tenera età con conseguenze che si riflettono negativamente sull'adattamento sociale e sugli apprendimenti scolastici. Questo volume si propone di affrontare in modo sistematico caratteristiche cliniche, criteri diagnostici, profili cognitivi, ipotesi eziopatogenetiche, metodi di valutazione e principi di trattamento attraverso una revisione della letteratura e la presentazione di alcuni dati clinici e sperimentali che sono il frutto di ricerche personali condotte dagli autori.

LA CURATRICE

ANNA M. CHILOSI

Neuropsichiatra infantile, dottore di ricerca, professore a contratto presso l'Università di Pisa, ha lunga e approfondita esperienza nel campo dei disordini del linguaggio e dell'apprendimento dell'età evolutiva in diverse condizioni patologiche. Lavora da molti anni presso l'IRCCS Fondazione Stella Maris – Dipartimento Clinico di Neuroscienze dell'Età Evolutiva dell'Università degli Studi di Pisa. È autrice e coautrice di numerosi lavori sull'acquisizione del linguaggio tipico e atipico, pubblicati su riviste e libri sia italiani che internazionali.

AUTORI DEI CONTRIBUTI

JESSICA BARSOTTI, BEATRICE FRANCHI, CLARA BOMBONATO,
IRENE LORENZINI, CLAUDIA CASALINI, DENY MENGHINI,
PAOLA CIPRIANI, CHIARA PECINI, EUGENIA CONTI, IRINA PODDA,
CARLOTTA DE PASQUALE, IVANA RICCA, LISA DIRIDONI,
RENATA SALVADORINI E SIMONA FIORI

NEUROPSICOLOGIA IN ETÀ EVOLUTIVA

TEORIE, MODELLI, STRUMENTI DI DIAGNOSI E INTERVENTO

DIREZIONE STEFANO VICARI

Neuropsicologia in età evolutiva raccoglie i contributi di coloro che, per formazione teorica ed esperienza clinica, sono interessati ai temi legati allo sviluppo neuropsicologico e alla loro rilevanza per la comprensione dei disturbi dello sviluppo e per la definizione di trattamenti basati sull'evidenza. I volumi proposti si caratterizzano per il rigore scientifico e metodologico e la conseguente applicazione clinica.

€ 20,00



www.erickson.it

Indice

<i>Prefazione</i> (Stefano Vicari)	11
CAPITOLO 1	
La disprassia verbale in età evolutiva: caratteristiche cliniche, diagnosi e diagnosi differenziale (<i>Anna Chilosi, Irene Lorenzini e Paola Cipriani</i>)	13
CAPITOLO 2	
La disprassia verbale nei disturbi complessi del neurosviluppo (<i>Jessica Barsotti, Paola Cipriani e Anna Chilosi</i>)	35
CAPITOLO 3	
Profili cognitivi e neuropsicologici nei bambini con disprassia verbale (<i>Claudia Casalini, Clara Bombonato, Deny Meneghini e Chiara Pecini</i>)	49
CAPITOLO 4	
Il contributo della genetica allo studio della disprassia verbale (<i>Carlotta De Pasquale e Ivana Ricca</i>)	69
CAPITOLO 5	
Correlati neuroanatomici della disprassia verbale (<i>Simona Fiori e Eugenia Conti</i>)	83
CAPITOLO 6	
La disprassia orale: inquadramento clinico e principi di trattamento (<i>Renata Salvadorini</i>)	99
CAPITOLO 7	
Metodi di valutazione della disprassia verbale (<i>Irina Podda, Beatrice Franchi, Lisa Diridoni e Anna Chilosi</i>)	115
CAPITOLO 8	
Principi di trattamento della disprassia verbale (<i>Irina Podda</i>)	127
CONCLUSIONI GENERALI (<i>Irina Podda, Paola Cipriani e Anna Chilosi</i>)	147

Prefazione

Stefano Vicari

La disprassia verbale in età evolutiva (DVE) è un disturbo del neurosviluppo e rappresenta una condizione clinica complessa di grande interesse. Negli ultimi anni, infatti, si sono moltiplicati gli studi e le osservazioni di singoli operatori tutti finalizzati a una migliore definizione dei criteri diagnostici, delle basi fisiopatologiche che la determinano e delle possibili strategie di intervento abilitativo.

Questo volume nasce dalla collaborazione consolidata tra alcune professioniste della salute mentale in età evolutiva particolarmente esperte di DVE e propone un percorso articolato su quattro temi principali: dalla descrizione delle possibili forme di presentazione clinica della DVE alla revisione dei più recenti contributi scientifici circa le basi genetiche e neurali di questa condizione, dalla valutazione clinica ai principi che regolano le scelte di trattamento. In particolare, il primo contributo firmato da Anna Chilosi, Irene Lorenzini e Paola Cipriani fornisce una descrizione delle manifestazioni cliniche dei bambini con DVE e affronta i temi relativi alla diagnosi e alle diagnosi differenziali. Nel secondo capitolo Jessica Barsotti, Paola Cipriani e Anna Chilosi trattano del tema specifico della DVE quando associata ad altri disturbi complessi del neurosviluppo come le patologie neurometaboliche, le sindromi genetiche, il disturbo dello spettro autistico e il disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività. Il terzo capitolo, a cura di Claudia Casalini, Clara Bombonato, Deny Menghini e Chiara Pecini, descrive gli endofenotipi cognitivi e i profili neuropsicologici della DVE offrendo una revisione dei recenti contributi di ricerca

sul tema. Il quarto capitolo di Carlotta De Pasquale e Ivana Ricca ripercorre la storia dei progressi scientifici sulla conoscenza delle basi genetiche dei disturbi del linguaggio e della DVE in particolare. Nel quinto capitolo Simona Fiori ed Eugenia Conti affrontano il tema delle basi neurali della DVE riportando studi di neuroimmagine convenzionali e avanzate, con un ulteriore focus specifico sugli studi di connettività cerebrale. Il sesto capitolo, curato da Renata Salvadorini, è dedicato alla disprassia orale: vengono definite le tipologie e vengono forniti spunti per la valutazione clinica e si passano in rassegna le conoscenze attualmente disponibili in merito al trattamento. Irina Podda, Beatrice Franchi, Lisa Diridoni e Anna Chilosì ci parlano, nel settimo capitolo, dei metodi di valutazione della DVE, descrivendo i criteri di base necessari per la diagnosi e illustrando le batterie standardizzate utili a supporto della valutazione clinica. Infine, nell'ultimo capitolo, Irina Podda introduce i principi generali del trattamento della DVE e descrive alcuni protocolli riabilitativi specificamente focalizzati sulla componente motoria articolatoria della produzione verbale; sono inoltre descritte alcune strategie di trattamento in fase di validazione.

I capitoli riuniti in questo libro costituiscono, quindi, un manuale aggiornato e completo, unico nel suo genere, capace di affrontare i diversi aspetti della DVE che risulterà, ne sono certo, di grande utilità sia al giovane professionista che intende approcciarsi per la prima volta a un argomento così complesso, sia al clinico di esperienza che nutre l'esigenza di un costante aggiornamento tecnico e culturale.

Infine, desidero rivolgere un sentito ringraziamento a tutte le autrici per la pazienza e l'impegno profuso per la realizzazione del testo. L'idea di realizzare questo manuale è nata in occasione del Convegno di Neuropsicologia dello sviluppo che si svolge a Bressanone, in provincia di Bolzano, ogni anno nel mese di gennaio. Nel corso della edizione del 2019, molte delle autrici hanno dato vita a una sessione dedicata proprio alla DVE destando molto interesse nei partecipanti. Un particolare grazie va alla curatrice del libro, la cara amica e collega Anna Maria Chilosì, che ha affiancato con attenzione e passione la realizzazione di questo manuale.

La disprassia verbale in età evolutiva: caratteristiche cliniche, diagnosi e diagnosi differenziale

Anna Chilosì, Irene Lorenzini e Paola Cipriani

Introduzione

Tra i disturbi dell'acquisizione del linguaggio, la disprassia verbale evolutiva (DVE) rappresenta un quadro clinico di particolare complessità. Questo disturbo, denominato nella letteratura anglosassone *Childhood Apraxia of Speech* (CAS), è definito nel *Technical Report on Childhood Apraxia of Speech* dell'American Speech-Language-Hearing Association (ASHA, 2007) come «disordine dell'articolazione dei suoni, sillabe e parole in cui la precisione e la sistematicità nella produzione articolatoria risultano compromesse in assenza di deficit neuromuscolari e di anomalie strutturali a carico dell'apparato bucco-fonatorio».

La prova che la difficoltà nell'eseguire sequenze motorie volontarie (talora anche non linguistiche, ad esempio, su richiesta, leccarsi le labbra o soffiare) non è dovuta, nel bambino disprassico, a deficit di tipo neuromuscolare è basata sul fatto che gli stessi movimenti possono essere eseguiti correttamente in modo automatico, nel contesto di attività abituali.

Il core deficit della disprassia riguarda i processi di pianificazione e programmazione dei parametri spazio-temporali delle sequenze dei movimenti articolatori e può manifestarsi sin dalle fasi precoci dello sviluppo o insorgere in seguito a danno cerebrale acquisito. Nel primo caso, si parla di disprassia verbale congenita o evolutiva (DVE), termine, quest'ultimo, ambiguo: infatti, diversamente dal termine inglese *developmental*, che significa «relativo allo

sviluppo», l'italiano *evolutivo* può erroneamente suggerire un andamento progressivo della patologia. La forma acquisita è molto rara nel bambino ed è definita, come nell'adulto, *aprassia*, a indicare la perdita di abilità pregresse.

Per quanto riguarda la diagnosi (e soprattutto la diagnosi differenziale), l'eziologia e la prevalenza della DVE, i dati della letteratura sono spesso discordanti e scarsi sono gli studi mirati a indagare i correlati neuropsicologici del disturbo. Infatti, sebbene le prime descrizioni della DVE risalgano a più di cento anni fa, l'interesse per questa patologia nell'ambito delle neuroscienze dello sviluppo è aumentato solo in epoca relativamente più recente. Le prime descrizioni di aprassia dell'adulto risalgono alla fine dell'Ottocento, quando John Hughlings-Jackson (1878) riporta il caso di un paziente affetto da grave deficit del linguaggio e concomitante incapacità di protrudere la lingua su richiesta, movimento che era in grado di compiere automaticamente. Successivamente, Liepmann (1900, citato in Rothi & Heilman, 2004) definisce l'*aprassia* come «deficit dei meccanismi neurofunzionali che controllano i movimenti complessi appresi, volontari e finalizzati». È nel 1954 che Morley, Court, Miller, & Garside descrivono un disturbo fono-articolatorio simile nel bambino e in assenza di deficit neurologici. Successivamente, a partire dagli anni sessanta e settanta del Novecento, le segnalazioni di casi di DVE si intensificano. Tuttavia, sintomo dell'incertezza scientifica nella descrizione del disturbo, la comunità scientifica non dimostra un unanime accordo sulla terminologia utilizzata per designare tale sintomatologia. Il *Technical Report on Childhood Apraxia of Speech* (ASHA, 2007) riporta l'uso di circa cinquanta etichette diverse, tra cui le più comuni sono *Developmental Articulatory Dyspraxia*, *Developmental Verbal Dyspraxia*, *Development Apraxia of Speech*, termini che riflettono una diversa interpretazione fisiopatologica del disturbo. Come già precisato, il termine a oggi ufficialmente adottato è quello proposto dall'ASHA: *Childhood Apraxia of Speech* (CAS), tradotto in italiano con il termine disprassia verbale evolutiva (DVE). È da notarsi che, in italiano, manca un termine con significato perfettamente corrispondente a *speech*. Per tale motivo, in questo volume utilizzeremo il termine inglese, sia per riferirci alla produzione dei suoni linguistici, sia come alternativa alla più generica etichetta «fono-articolatorio».

Come specificato dall'ASHA (2007), la disprassia può essere idiopatica, in assenza di cause identificabili, o secondaria a patologie neurologiche note. Ugualmente, essa può ricorrere come forma pura o associata a disturbi di programmazione motoria a carico di altri distretti corporei (disprassia manuale, oculo-motoria, ecc., si veda Sabbadini, 2005) o al disturbo specifico di coordinazione motoria (DCD, *Developmental Coordination Disorder*, APA, 2013). Per quanto riguarda l'ambito oro-buccale, difficoltà a questo livello sono spesso associate alla disprassia verbale, soprattutto nei bambini più piccoli, e

saranno oggetto di uno specifico contributo all'interno di questo volume (si veda il capitolo 4).

Epidemiologia

I dati epidemiologici sulla prevalenza della DVE sono ancora scarsi, seppure sia riferita un'incidenza inferiore rispetto ad altri disturbi fonco-articolatori e linguistici. Nella popolazione generale, la prevalenza stimata è di 1-2 bambini su 1000 (Shriberg, Aram, & Kwiatkowski, 1997). La prevalenza cambia se si esamina una popolazione clinica: in uno studio condotto presso un grande ospedale metropolitano americano su un ampio numero di bambini valutati per ritardo dello *speech* e del linguaggio, la DVE risulta presente nel 4,3% dei soggetti (516 su 12.000) (Delaney & Kent, 2004). Più recentemente, Shriberg e colleghi (Shriberg, Kwiatkowski, & Mabie, 2019) riportano che il 2,4% di 415 bambini con disordini fonco-articolatori presentano DVE idiopatica.

Sintomi cardine della disprassia verbale

Non esiste una singola caratteristica che possa differenziare la disprassia verbale dagli altri disturbi fonetico-fonologici. L'ASHA (2007) evidenzia tre sintomi cardine:

1. produzione di errori inconsistenti (o «erratici»: che variano, cioè, da una realizzazione all'altra), a carico sia del sistema delle vocali che delle consonanti;
2. alterazione delle transizioni coarticolatorie (all'interno della sillaba, tra suono e suono e al livello della frase, tra sillabe e parole);
3. alterazione della prosodia, della velocità, dell'intonazione e del ritmo dell'eloquio.

Produzione di errori inconsistenti

L'inconsistenza fonologica è caratterizzata dalla produzione, per un medesimo target fonologico, di realizzazioni tra loro differenti che non risultano funzionali a un'approssimazione progressivamente migliore del bersaglio. Ad esempio, lo stesso soggetto può produrre il vocabolo «pettine» come *pette*, *pe(.)tte*(*.ne*), *petta*, e la parola «mano» come *mane*, *mana*, *ma(.)no*. È da notarsi che tali

errori incidono anche sui fonemi vocalici (ad esempio, *còne* per *cane*), indice, ciò, di un impatto particolarmente severo di questo disturbo sullo sviluppo fonetico/fonologico: le vocali, infatti, sono di norma stabilizzate in età precoce (Ball & Gibbon, 2013). Chilosi et al. (2015) riportano, in un gruppo di bambini disprassici di lingua italiana, elevate percentuali di produzioni inaccurate sia in un compito di denominazione sia in un compito di ripetizione di sequenze bi- e trisillabiche (76% e 67% rispettivamente) e un'alta percentuale di errori inconsistenti (64%).

Difficoltà nella transizione articolatoria tra segmento e segmento, tra sillaba e sillaba e nella messa in sequenza dei suoni linguistici

I bambini con DVE presentano particolari difficoltà nell'organizzazione delle configurazioni articolatorie iniziali e nella transizione dinamica dei movimenti articolatori per produrre sequenze di suoni e parole. I gesti articolatori che un soggetto riesce a produrre isolatamente e/o in contesti semplici sono estesi con difficoltà a contesti articolatori più lunghi e complessi. Nelle prime fasi dello sviluppo, tale aspetto può determinare l'uso preferenziale di un unico suono prolungato o di un ristretto insieme di vocalizzazioni ricorrenti (ad esempio: *jé, jò*). Spesso, il bambino può produrre correttamente fonemi isolati, ma presentare grande difficoltà nell'utilizzarli in sillabe e parole. Particolari difficoltà emergono quando vi è necessità di controllare il timing articolatorio, con frequenti fenomeni di desonorizzazione delle consonanti sonore (ad esempio: «pa» in luogo di «ba» e «ta» in luogo di «da»). Nella coarticolazione, lo stesso fenomeno può estendersi a interessare anche il luogo di articolazione (ad esempio, *lato* per *lago*, /t/ in luogo di /g/). La desonorizzazione rappresenta un errore atipico (se persistente oltre le prime fasi dell'acquisizione), che riflette un carente controllo del timing fono-articolatorio, ovvero della durata temporale e della rapidità di movimento degli organi articolatori.

Più globalmente, le difficoltà di programmazione e controllo delle transizioni articolatorie producono i fenomeni: 1) della segregazione sillabica, consistente nella scansione della parola target in sillabe (ad esempio, «*ta.ta.u.ga*» per tartaruga); 2) del *groping* articolatorio, consistente nella ricerca «a vuoto» dello schema articolatorio appropriato durante i tentativi di pronuncia di suoni, sillabe e parole.

Alterazione della prosodia

Sul piano soprasegmentale, l'eloquio del bambino disprassico risulta caratterizzato da alterazioni diffuse a vari livelli. Si osservano, in particolare,

alterazioni nel ritmo. Queste sono caratterizzate dal prolungamento dei fonemi e delle pause tra fonemi, sillabe e parole e danno all'ascoltatore l'impressione di un «eloquio staccato» (segregazione sillabica). Altra caratteristica della prosodia nella DVE è l'accentazione atipica, con anomalie nel rapporto tra sillabe forti (accentate) e deboli (Shriberg, Green, Campebell, Mcsweeny, & Scheer 2003) e nell'assegnazione dell'accento sia al livello della singola parola (ad esempio «zaino») sia a quello dell'enunciato. Il risultato è un eloquio monotono, generalmente caratterizzato da riduzione di velocità, ritmo e fluidità. Si associano, talvolta, alterazioni del timbro della voce con ipo- o iper-nasalità. L'ASHA precisa, tuttavia, come queste caratteristiche non siano necessarie né sufficienti per fare diagnosi di DVE (ASHA, 2007). Inoltre, la loro frequenza può variare in base all'età del bambino e alla severità del disturbo (Lewis et al., 2004a, Lewis et al., 2019).

Insieme ai tre criteri cardine definiti dal *Technical Report* dell'ASHA, la letteratura evidenzia un più ampio insieme di caratteristiche ricorrenti, qui di seguito elencate:

- lallazione anomala (tardiva e/o scarsa e/o poco variata, talvolta addirittura assente);
- inventario fonetico (consonantico e vocalico) incompleto e/o atipico (per ordine di acquisizione e/o per la presenza di fonemi non appartenenti alla lingua target);
- sviluppo lessicale estremamente lento e povero;
- divario tra comprensione e produzione per deficit maggiore in produzione;
- abilità oro-motorie non verbali in molti casi deficitarie (si veda il capitolo 4 in questo volume);
- dissociazione automatico-volontaria: benché il fenomeno sia spesso sporadico, il bambino appare capace di produrre spontaneamente (ma non su richiesta) espressioni routinarie quali *tu-tu*, *pappa*, *ciao*, *pipì*;
- *groping* («andare a tentoni»), consistente nella ricerca dello schema motorio non verbale (oro-motorio) e verbale attraverso tentativi di approssimazione al target articolatorio;
- errori fonologici misti: sostituzioni, distorsioni, cancellazioni di consonanti, vocali e sillabe, con tendenza a semplificare il target articolatorio tramite riduzione della catena polisillabica (ad esempio, «màna» per «banana»);
- incremento degli errori con l'aumento della lunghezza/complessità strutturale del target linguistico;

- eloquio lento, deficit nella diadococinesi (la capacità di eseguire movimenti di coarticolazione in rapida sequenza attraverso la programmazione e il controllo dei parametri spazio-temporali della motricità fonco-articulatoria, si veda il capitolo 7);
- difficoltà nell'apprendimento della lettura-scrittura.

Le caratteristiche descritte rendono l'eloquio del bambino disprassico poco intelligibile, al punto che, come ben riassume Velleman (2011, p. 82): «L'impressione che si ricava ascoltando un soggetto colpito da disprassia da moderata a severa è quella di uno sforzo, una lotta».

Per riassumere, la tabella 1.1 alla pagina successiva riporta due check-list contenenti i principali criteri diagnostici a cui far riferimento nella valutazione della sospetta DVE.

Come mostrato nella tabella, dove sono messi a confronto, è possibile ravvisare delle corrispondenze tra i criteri diagnostici previsti dall'ASHA e la check-list di Strand. Secondo Murray, McCabe, Heard, & Ballard (2015), la diagnosi di DVE richiederebbe la presenza di tutti e 3 i criteri ASHA e di almeno 4 dei 10 criteri proposti da Strand.

TABELLA 1.1
Check-list per la diagnosi di DVE

<i>Technical Report (ASHA, 2007)</i>	<i>Strand's 10-points check-list (cit. in Murray et al., 2015)</i>
1. Inconsistenza degli errori	
2. Difficoltà di coarticolazione e di transizione tra suoni e sillabe	1. Difficoltà nell'organizzare le configurazioni articolatorie iniziali e le transizioni vocaliche Errori di 2. accentazione lessicale
3. Disprosodia	3. Segregazione sillabica 4. Distorsioni a carico di vocali e consonanti 5. <i>Groping</i> (ricerca silente dello schema articolatorio) 6. Intrusione della vocale centrale media schwa (fenomeno frequente in lingua inglese, ma di raro riscontro nei bambini di lingua italiana) 7. Errori di sonorizzazione (sostituzione del tratto sordo/sonoro) 8. Ritmo dell'eloquio rallentato 9. Deficit della diadococinesi, apprezzabile tramite rilevazione di lentezza nel <i>rate</i> diadococinetico (<i>DDK rate</i>) durante la ripetizione di non-parole bi- o trisillabiche 10. Aumento delle difficoltà in contesti fonetici più lunghi o più complessi

La storia clinica del bambino con DVE e alcune ipotesi fisiopatologiche

I bambini con DVE presentano peculiarità fin dai primi mesi di vita. In particolare, appaiono in genere più taciturni rispetto ai coetanei con sviluppo tipico del linguaggio: la lallazione è spesso riportata come assente o molto tardiva e, quando presente, sporadica e poco variata (Davis & Velleman, 2000; Highman, Leitão, Hennessey, & Piek, 2012). Nello studio di Chilosi et al. (2015), il 64,5% del campione presentava (dato anamnestic) una lallazione atipica e il 20,5% assente. In breve, i soggetti con DVE sono bambini silenziosi, in cui la corrispondenza tra immagini acustiche e realizzazioni articolatorie è alterata fin dalle prime fasi dello sviluppo. Essi mostrano una risposta lenta al trattamento logopedico tradizionale, in confronto ai soggetti con altri disturbi del linguaggio (ASHA, 2007; Lewis et al., 2004a; Ozanne, 2013). In aggiunta, quando alla disprassia verbale si associa la disprassia oro-motoria, si possono manifestare nel primo anno di vita: reflusso-gastroesofageo, scarso controllo della saliva con scialorrea, difficoltà nella masticazione e/o nella deglutizione, preferenza di alcune consistenze dei cibi rispetto ad altre.

Alcuni autori (tra cui Maassen, 2002) descrivono il core deficit della DVE come una ridotta capacità di formare un legame sistematico tra i movimenti articolatori e le loro conseguenze propriocettive e uditive. In questo senso, il bambino con sviluppo tipico fa esperienza (a partire dalla lallazione) di una coerente associazione tra i propri movimenti articolatori e i risultati acustici e propriocettivi che ne conseguono: fenomeno denominato «mappaggio cross-modale». Questo meccanismo conduce il soggetto a formare un «feedback fono-articolatorio», che può essere definito come la connessione (al livello della rappresentazione cognitiva e della risposta neurofunzionale) tra gli aspetti motori, acustici e propriocettivi dei suoni del linguaggio. Il core deficit della disprassia colpirebbe, dunque, questa capacità.

Ne consegue, in primo luogo, che l'inventario fonetico dei soggetti con diagnosi di DVE è estremamente povero per l'età (soprattutto per quanto riguarda le consonanti). Inoltre, nell'uso dei (generalmente scarsi) foni posseduti, si rilevano restrizioni distribuzionali, difficoltà di transizione articolatoria e produzione di suoni distorti, con errori frequenti ed erratici. Nelle forme più gravi, il bambino con DVE può risultare non verbale o non intellegibile nemmeno nel contesto familiare.

L'importanza sistemica del feedback fono-articolatorio è stata anche evidenziata con riferimento alla percezione dei suoni linguistici, a partire dalla teoria motoria della percezione linguistica (Lieberman & Mattingly, 1985) e fino agli studi contemporanei che attestano, negli adulti neurotipici, un «mappaggio» tra

immagine acustica e motoria dei suoni linguistici (Skipper, Devlin, & Lametti 2017). Coerentemente con questo quadro, quando sono esaminate attraverso metodi sperimentali opportunamente calibrati, le capacità di percezione del soggetto con DVE risultano inferiori a quelle del coetaneo con sviluppo tipico. Nello specifico, questa popolazione dimostra difficoltà nella discriminazione di coppie minime di vocali e consonanti (ad esempio, [da]/[ba]; [do]/[du]; cfr. Bridgeman & Snowling, 1988; Maassen, Groenen & Crul, 2003), documentate anche per via elettrofisiologica (Froud & Khamis-Dakwar, 2012). È importante specificare che, generalmente, le capacità di percezione del bambino con DVE risultano nella norma alla valutazione clinica (ad esempio, test di discriminazione di coppie minime eseguito dalla/dal logopedista). La ragione di questa discrepanza tra valutazione clinica e risultati sperimentali risiede nel fatto che i protocolli sperimentali finalizzati alla valutazione della percezione (come gli studi sopracitati) implicano la messa in gioco di meccanismi percettivi più fini. Tipicamente, il compito sperimentale non consiste nella semplice discriminazione o identificazione di parole o non-parole in coppia minima (ad esempio, *lana/rana*), ma piuttosto nella discriminazione o identificazione di parole o non-parole i cui fonemi sono stati manipolati artificialmente in modo da presentare distanze percettive molto ridotte e, quindi, difficili da individuare.

Alcuni studi, infine, hanno evidenziato un'associazione, nel singolo individuo con DVE, tra pattern di errori in produzione e pattern di errori in percezione (Rvachew & Jamieson, 1989; McAllister Byun, 2012; Groenen, Maassen, Crul & Thoonen, 1996). Nelle conclusioni degli autori, tali dati rinforzano la visione del core deficit della DVE come impedimento sistemico alla formazione del feedback fono-articolatorio. Più recentemente, Lorenzini, Chilosi, & Bertinetto (2019), riportano difficoltà generalizzate in un compito di discriminazione di coppie minime ([da]/[na]; [za]/[gia]) reso complesso attraverso l'introduzione di rumore nel segnale sonoro (rumore bianco). In questo studio, 18 soggetti con DVE (età media: 6 anni e 5 mesi; range: 5-8 anni) dimostrano capacità di percezione globalmente ridotte rispetto a due gruppi di soggetti affini per età linguistica (23 bambini con sviluppo tipico, età media: 5 anni) o cronologica (23 bambini con sviluppo tipico, età media: 7 anni e 5 mesi). Lo studio evidenzia, inoltre, migliori capacità di percezione nei bambini con DVE trattati con metodo PROMPT (*Prompts for Restructuring Oral Muscular Phonetic Targets*), dato che converge nel sottolineare l'importanza sistemica della riabilitazione del feedback fono-articolatorio.

In seguito a tale perturbato sviluppo fonetico-fonologico, anche la comparsa delle prime parole è ritardata nell'ambito della DVE (Velleman, 2011), con sviluppo molto lento del vocabolario, che si incrementa talora in modo

significativo nel corso della terapia logopedica. Al disordine dello *speech* e al ritardo dello sviluppo lessicale si associa spesso un deficit dello sviluppo morfosintattico, che colpisce soprattutto le abilità espressive. Come sottolineato da Lewis et al., 2004a, le caratteristiche del disturbo variano nel tempo. In questo senso, alcuni autori hanno descritto una parziale normalizzazione dei disturbi fono-articolatori (Shriberg et al., 1997) con produzioni che diventano intelligibili in età scolare, ma restano caratterizzate da una possibile persistenza dei disturbi a carico della morfosintassi (Lewis et al., 2004a).

Lo sviluppo morfosintattico

Diversi studi hanno riportato disturbi del linguaggio nei soggetti con DVE (Moriarty & Gillon, 2006; Stackhouse & Snowling, 1992; Thoonen, Maassen, Gabreels, Schreuder, & De Swart, 1997; Chilosi et al., 2015). Tuttavia, le ricerche che offrono un'analisi dettagliata delle abilità morfosintattiche di questi bambini sono estremamente scarse. In questa direzione, Ekelman & Aram (1983) effettuano un'analisi di campioni di eloquio spontaneo in 8 soggetti con DVE di lingua inglese di età compresa tra 4 e 11 anni (età media: 8 anni e 8 mesi). Gli autori riportano: una significativa riduzione della lunghezza media dell'enunciato (LME) rispetto alle norme per età cronologica; omissioni ed errori di selezione dei pronomi (ad esempio, errori nell'accordo numerico del pronome; sostituzione del pronome personale con il possessivo); omissione dell'articolo in contesti obbligatori; omissione del verbo e/o della morfologia legata al verbo; errori di selezione del tempo verbale. Tali risultati sono stati replicati da McNeill & Gillon (2013) su tre soggetti con DVE di lingua inglese ed età compresa tra 6 e 7 anni. Sia Ekelman & Aram (1983) sia McNeill & Gillon (2013) evidenziano, nelle loro conclusioni, la presenza di difficoltà nella costruzione morfosintattica della frase che non sembrano attribuibili al deficit motorio. Tale è il caso degli errori di selezione e di accordo del pronome o del tempo verbale, che non risultano interpretabili come semplificazioni del carico fono-articolatorio (e quindi sintomo della limitazione nella programmazione del movimento che la DVE comporta).

Recentemente, anche Murray, Thomas, & McKechnie (2018) rilevano difficoltà morfosintattiche espressive, e in particolar modo un'inconsistenza nell'uso delle forme morfologiche, in un gruppo di 26 bambini inglesi tra 4 e 5 anni di età. Per quanto riguarda la lingua italiana che, contrariamente all'inglese, è caratterizzata da una ricca morfologia flessiva, Chilosi et al. (2017) osservano una compromissione generalizzata dell'aspetto morfosintattico, con deficit a carico della morfologia legata e libera e alterata strutturazione sintattica delle

frasi. In un gruppo di 76 bambini, gli autori rilevano deficit morfosintattico nel 75% del campione: l'acquisizione grammaticale risulta in ritardo e alterata, spesso caratterizzata dall'uso di forme verbali non coniugate, da errori di accordo, di omissione e di selezione dei pronomi e dalla prevalenza di strutture grammaticali telegrafiche.

In riferimento all'aspetto recettivo, la letteratura riporta disturbi della comprensione grammaticale, in genere minori rispetto alle difficoltà espressive (Moriarty & Gillon, 2006; Thoonen et al., 1997). Nello studio di Chilosi et al. (2015), gli autori rilevano deficit della comprensione grammaticale nel 40% del campione.

In prospettiva longitudinale (e nel quadro di un più ampio studio sull'evoluzione delle capacità fono-articulatorie, grammaticali e di letto-scrittura nella DVE), Lewis et al. (2004a) valutano le abilità di produzione e comprensione morfosintattica di 10 bambini con DVE, includendo i soggetti in un follow-up dall'età prescolare all'età scolare. Lo studio evidenzia un deficit linguistico espressivo e recettivo in 8 soggetti su 10 in età prescolare e scarsi progressi nelle misure di follow-up condotte in età scolare. In particolare, gli autori riferiscono un punteggio inferiore o uguale agli 85 punti standard nelle abilità grammaticali espressive in 8 su 10 soggetti esaminati e nelle abilità grammaticali recettive in 7 su 10 soggetti esaminati. Secondo gli autori, le difficoltà linguistiche rappresentano una caratteristica rilevante e persistente dei quadri di DVE. Al momento, vi è sufficiente consenso sull'ipotesi che il disturbo linguistico sia concomitante (ovvero, in co-morbidità) piuttosto che conseguente al (ossia, causato dal) disturbo motorio dello *speech* (McNeill & Gillon, 2013). Il fatto che nelle famiglie dei bambini con DVE si riscontri elevata familiarità per disturbi del linguaggio fornisce ulteriore supporto all'ipotesi dell'associazione tra questi due disturbi (Lewis et al., 2004b). Tuttavia, le evidenze a oggi disponibili sono ancora insufficienti e soprattutto non forniscono elementi conclusivi per un'interpretazione dell'origine di tali difficoltà. Lo studio della natura del deficit morfosintattico nella DVE e della sua relazione con le difficoltà fono-articulatorie rappresenta pertanto una rilevante necessità di ricerca, sia per meglio comprendere la natura del disturbo, sia per pianificare l'intervento logopedico.

Concludendo, è importante aggiungere che la DVE è stata anche associata a ridotte abilità di consapevolezza fonologica (McNeill & Gillon, 2013; McNeill, Gillon & Dodd, 2009), così come a frequenti difficoltà nell'acquisizione della letto-scrittura (Lewis et al., 2004a; Turner Vogel, Parry-Fielder, Campbell, Scheffer, & Morgan, 2019). Questi dati sottolineano l'esigenza di ricerche specifiche, longitudinali e cross-linguistiche finalizzate a una miglior caratterizzazione di tutti gli aspetti dello sviluppo linguistico nel quadro della DVE.

Il contributo della genetica allo studio della disprassia verbale

Carlotta De Pasquale e Ivana Ricca

L'abilità di convertire il pensiero in parola, tipica dell'essere umano, emerge spontaneamente durante i primi anni di vita. I meccanismi sottesi all'apprendimento linguistico sono innati e pertanto verosimilmente radicati nel nostro patrimonio genetico.

Negli ultimi decenni, diversi studi si sono occupati della definizione delle basi genetiche sottostanti l'acquisizione del linguaggio, a partire dall'osservazione della ricorrenza dei disturbi del linguaggio fra fratelli gemelli o in grossi nuclei familiari, fino ai più moderni studi molecolari in cui si ricerca l'associazione tra alterazioni genetiche e tratti patologici rilevanti (Graham & Fisher, 2015).

Come per molte altre patologie, anche per la disprassia verbale in età evolutiva (DVE) il sospetto dell'esistenza di una possibile base genetica è nato da studi epidemiologici su gemelli mono- e di-zigoti e dall'osservazione del ricorrere di tratti disprassici all'interno dello stesso nucleo familiare. Negli anni novanta del XX secolo, è stata descritta una famiglia inglese, cui fu attribuito il nome di fantasia KE, in cui all'interno delle tre generazioni esaminate sedici membri su trenta totali risultavano affetti da DVE con grado di severità variabile (da medio a grave), in assenza di sordità o di altri disturbi del neurosviluppo associati. La distribuzione estremamente regolare della patologia all'interno del nucleo familiare suggeriva un meccanismo di trasmissione di tipo mendeliano, probabilmente autosomico dominante (Hurst, Baraitser, Auger, Graham, & Norell, 1990) (figura 4.1).

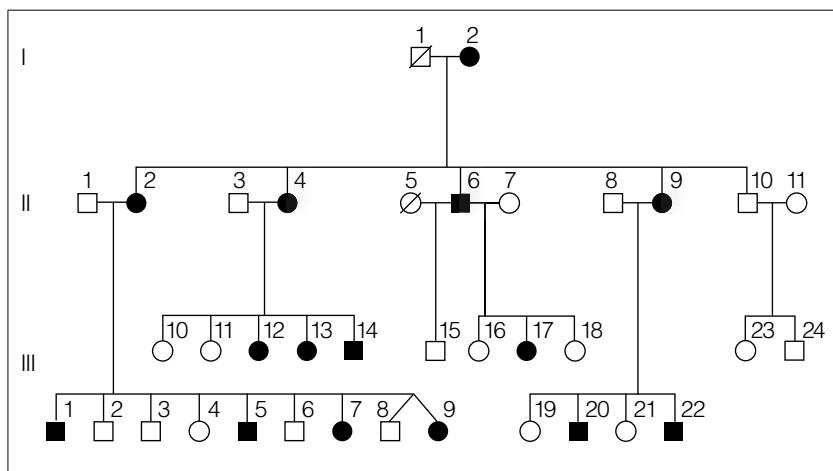


Fig. 4.1 Albero genealogico della famiglia KE. I cerchi rappresentano le femmine e i quadrati i maschi. Gli individui affetti sono indicati con i simboli pieni. I simboli barrati indicano una persona deceduta (modificato da Hurst et al., 1990).

Nel 1998, gli studi di *linkage* sulla famiglia KE, guidati dal gruppo di Fisher presso l'Università di Oxford, portarono all'individuazione di una regione sul braccio lungo del cromosoma 7 che si associava con i disturbi del linguaggio, disprassia oro-motoria e verbale confermando la natura monogenica, autosomica dominante e con penetranza completa del disturbo. Gli stessi autori, tramite l'analisi dei microsatelliti contenuti all'interno della regione individuata, riuscirono a restringere ulteriormente il locus responsabile della patologia a livello di una porzione della banda cromosomica 7q31 contenente circa 70 geni, che denominarono *SPCH1* (*Speech-and-language-disorder-1*) (Fisher, Vargha-Khadem, Watkins, Monaco, & Pembrey, 1998).

Nel 2001 il gruppo di Lai descrisse un individuo (denominato CS) affetto da un disturbo del linguaggio e portatore di una traslocazione bilanciata coinvolgente il locus *SPCH1* (Lai, Fisher, Hurst, Vargha-Khadem, & Monaco, 2001). Lo studio dei punti di rottura nella regione 7q31 portò a individuare *FOXP2* come gene interrotto dalla traslocazione, suggerendo che questo gene potesse avere un ruolo nel disturbo. Per confermare questa ipotesi, gli stessi autori eseguirono una analisi della sequenza di *FOXP2* nella famiglia KE, che portò all'identificazione di una mutazione puntiforme di questo gene. Questi studi portarono quindi all'identificazione della prima forma monogenica di DVE, che è quindi correlata alla perdita di funzione del gene *FOXP2*.

FOXP2 codifica per il fattore di trascrizione Forkhead Box P2 il cui dominio di legame al DNA è altamente conservato in varie specie animali

(Bolhuis, Okanoya, & Scharff, 2010). Le funzioni di questo gene sono legate al canto negli uccelli, all'apprendimento di sequenze motorie nel topo e alla ecolocalizzazione nel pipistrello. *FOXP2* è altamente espresso in una varietà di tessuti sia nell'adulto che nel feto, dove ha una ampia espressione a livello cerebrale. Come dimostrato nel lavoro pubblicato dal gruppo di Lai su *Nature* nel 2001, il mancato funzionamento di *FOXP2* porta a un grave disturbo dello *speech* (Lai et al., 2001).

Negli anni successivi, sono state identificate diverse alterazioni eterozigoti di *FOXP2*, implicate nell'eziopatogenesi della DVE, tra cui mutazioni puntiformi, piccole delezioni intrageniche ma soprattutto grossi riarrangiamenti cromosomici coinvolgenti questo gene, come traslocazioni e grosse delezioni (Vernes, MacDermot, Monaco, & Fisher, 2009).

I risultati di studi condotti su ampie casistiche (MacDermot et al., 2005; Laffin, Raca, Jackson, Strand, Jakielski, & Shriberg, 2012) indicano tuttavia che le alterazioni di *FOXP2* hanno una bassa prevalenza nella popolazione di soggetti con DVE, stimata tra il 2% e il 4%. Lo stesso Fisher afferma che solo 1 bambino su 50 con diagnosi di DVE presenta una mutazione di *FOXP2* (Fisher & Scharff, 2009).

Le mutazioni a carico di questo gene possono essere sia ereditate che verificarsi *de novo*, ossia come primo evento mutazionale presente esclusivamente nel soggetto affetto. La penetranza delle mutazioni di *FOXP2* è quasi completa (vicina al 100%).

A seconda del tipo di mutazione, si possono distinguere due quadri. Mutazioni puntiformi o piccole delezioni intrageniche si associano a un quadro più «puro» di DVE e disturbo del linguaggio, con abilità cognitive sostanzialmente preservate o solo lievemente deficitarie, in assenza di altri disturbi del neurosviluppo; talora in comorbidità possono associarsi lieve impaccio motorio o dismorfismi minori (Morgan, Fisher, Scheffer, & Hildebrand, 2017).

Quadri sindromici più complessi dove la disprassia si associa a disturbi del neurosviluppo, quali disturbo dello spettro autistico e disabilità intellettiva, possono ritrovarsi quando la perdita di funzione di *FOXP2* è dovuta a grosse alterazioni cromosomiche, come traslocazioni, delezioni, inversioni o disomia uniparentale (Morgan et al., 2017).

Nel 2008, Vernes e colleghi hanno identificato un possibile legame tra *FOXP2* e *CNTNAP2* (Vernes et al., 2008), gene già noto per la sua possibile associazione con disturbi dello spettro autistico (Arking et al., 2008) e sindrome di Tourette (Verkerk, Mathews, Joosse, Eussen, Heutink, & Oostra, 2003). Inoltre, mutazioni autosomiche recessive (in omozigosi o in eterozigosi composta) di *CNTNAP2* erano state identificate in soggetti affetti

da una variante della sindrome di Pitt Hopkins (sindrome Pitt Hopkins-like tipo 1), che manifestavano dismorfismi tipici, disabilità intellettiva di grado moderato-severo, epilessia, grave ritardo di linguaggio con regressione delle competenze linguistiche acquisite, comportamenti riconducibili allo spettro autistico e possibile presenza di malformazioni corticali e iperventilazione (Strauss et al., 2006).

Il gene *CNTNAP2*, come *FOXP2*, è localizzato sul cromosoma 7, a livello delle bande 7q35-7q36 (Newbury & Monaco, 2010). La trascrizione di *CNTNAP2* è regolata da *FOXP2*. *CNTNAP2* codifica per *CASPR2*, proteina transmembrana appartenente alla famiglia delle neurexine (Rodenas-Cuadrado, Ho, & Vernes, 2014), altamente espressa a livello cerebrale, soprattutto nelle regioni coinvolte nelle funzioni cognitive superiori, come il linguaggio. *CASPR2* è probabilmente implicata nella regolazione dei contatti tra cellule neuronali e nella differenziazione dei subdomini assonali e sembra essere coinvolta nella migrazione dei neuroblasti e nello sviluppo corticale (Poliak et al., 2003). I polimorfismi di questo gene, oltre ad aumentare il rischio per lo sviluppo di un disturbo dello spettro autistico (Chiocchetti et al., 2015), sono stati associati a difficoltà nella ripetizione di non-parole all'interno di un gruppo di bambini con disturbo specifico del linguaggio (DSL) (Vernes et al., 2008).

Molti studi si sono focalizzati sul ruolo eziologico di *CNTNAP2* in popolazioni affette da DVE e da DSL confermando il ruolo di questo gene nell'eziopatogenesi dei disturbi del linguaggio e dello *speech* (Rodenas-Cuadrado, et al., 2014?; Worthey, et al., 2013).

Il terzo gene potenzialmente causativo di DVE, e per questo oggetto di studio, è il gene *FOXP1*, situato sul cromosoma 3p14.1 (Horn et al., 2010). *FOXP1* è strutturalmente e funzionalmente correlato a *FOXP2* ed è anch'esso espresso in varie specie, con implicazioni funzionali relative allo sviluppo del canto negli uccelli. Topi con mancata espressione a livello cerebrale di *FOXP1* mostrano alterazioni nello sviluppo neuronale e comportamenti riconducibili allo spettro autistico. Nell'uomo alterazioni autosomiche dominanti e *de novo* a carico di questo gene si associano a quadri caratterizzati da dismorfismi, disabilità intellettiva lieve-moderata, autismo, disturbi del comportamento e disturbi del linguaggio espressivo con disprassia oro-motoria (Bacon & Rappold 2012). Le evidenze relative al ruolo patogenetico di questo gene per la DVE sono tuttavia meno solide (Lozano, Vino, Lozano, Fisher, & Deriziotis, 2015).

In sintesi, alterazioni di *FOXP2* sono causative di DVE associata a una compromissione severa del linguaggio recettivo ed espressivo. Il quadro clinico che ne deriva sembra essere principalmente un quadro di tipo «puro», che interessa il linguaggio e lo *speech*, per le mutazioni puntiformi o le piccole

alterazioni intrageniche mentre alterazioni più complesse, che coinvolgono riarrangiamenti cromosomici, si possono associare ad altre comorbidità riguardanti il neurosviluppo. In entrambi i casi, il quadro clinico correlato a disfunzione di *FOXP2* è dominato dal disturbo del linguaggio, mentre, per quanto riguarda i geni *FOXP1* e *CNTNAP2*, la compromissione linguistica sembra essere parte di un corollario di disturbi del neurosviluppo più complessi, in cui si associano disabilità intellettiva più evidente, disturbo dello spettro autistico, disturbi del comportamento e dismorfismi.

L'eterogeneità dei pattern genetici associati alla DVE è stata confermata con l'avvento e la diffusione, negli ultimi due decenni, del cariotipo molecolare o Array-CGH (*Comparative Genomic Hybridization*), che permette di identificare piccole varianti del numero di copie (CNV, *Copy Number Variations*), ossia micro-delezioni o micro-duplicazioni, facendo una analisi a tappeto su tutto il genoma. Questa tecnica ha permesso di identificare diverse regioni sindromiche associate a DVE.

Diversi sbilanciamenti associati a DVE coinvolgono il cromosoma 16. Questo cromosoma è ricco di geni e di sequenze di DNA ripetute che lo espongono a una maggior frequenza di riarrangiamenti genomici (Redaelli et al., 2019).

Delezioni o duplicazioni della grandezza di circa 600 chilobasi (Kb) nella regione 16p11.2 sono da tempo note per la loro associazione a disturbi complessi del neurosviluppo (Torres, Barbosa, & Maciel, 2016). Questi sbilanciamenti sembrano essere relativamente frequenti nei soggetti con ritardo psicomotorio e disabilità intellettiva, con una prevalenza intorno allo 0,5% per la delezione (Weiss et al., 2008). Sia la delezione che la duplicazione possono essere *de novo*, ma possono anche avere *penetranza incompleta* e, quindi, essere ereditati da un genitore che non ha disturbi, oppure *espressività variabile*, ossia presentarsi con un quadro clinico differente in diversi membri della stessa famiglia.

Le duplicazioni in 16p11.2 si associano a ritardo psicomotorio, autismo, disturbi del comportamento, schizofrenia, basso peso con anoressia e microcefalia. Il quadro delle delezioni può essere invece caratterizzato da ritardo globale dello sviluppo, disabilità intellettiva, aumentato rischio per disturbo dello spettro autistico, disturbi del linguaggio espressivo, epilessia, macrocefalia e predisposizione all'obesità (Redaelli et al., 2019).

A causa della complessità strutturale della regione 16p11.2, le delezioni e duplicazioni coinvolgenti questa banda cromosomica possono avere dimensioni e localizzazioni differenti. È interessante come, mentre i disturbi del neurosviluppo possano presentarsi nella maggior parte delle anomalie, le alterazioni dell'indice di massa corporea sembrino essere associate a quelle anomalie che coinvolgono le regioni più distali (Sanders et al., 2011).

I dati di letteratura scientifica degli ultimi anni mostrano come i pazienti con microdelezione in 16p11.2 della grandezza di circa 600 Kb presentino frequentemente ritardo e disturbo del linguaggio e disprassia verbale (Raca et al., 2013; Newbury et al., 2013). Il gruppo della dottoressa Mei ha condotto nel 2018 uno studio su 55 pazienti (47 bambini e 8 adulti) con questa microdelezione, riportando una prevalenza di DVE pari al 77% nei bambini e al 50% negli adulti. Oltre alla DVE, in questi pazienti era presente un'alta prevalenza di altri disturbi del linguaggio espressivo o recettivo (riscontrati in circa il 70% dei bambini) (Mei et al., 2018) (figura 4.2).

Un'altra regione sul cromosoma 16 molto ricca di sequenza ripetute e, quindi, prona ai riarrangiamenti, è la banda 16p13.2. Delezioni coinvolgenti questo locus possono associarsi a una sindrome complessa in cui può essere presente, oltre a deficit intellettivo, epilessia, disturbi dello spettro autistico e comportamenti aggressivi, come anche linguaggio povero o assente e disprassia verbale.

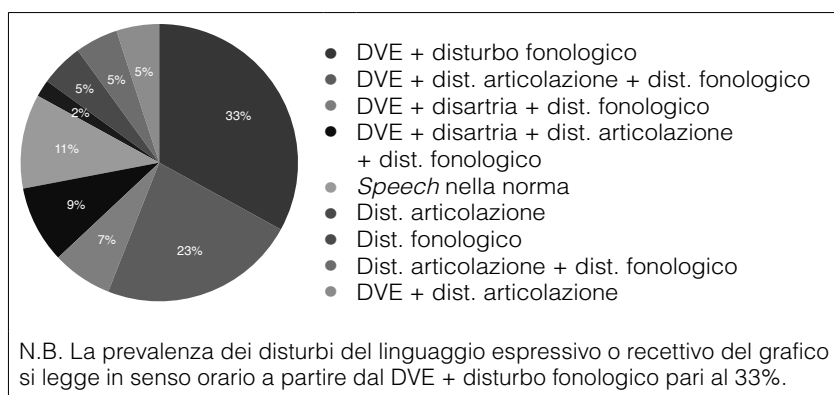


Fig. 4.2 Caratterizzazione dei disturbi del linguaggio e dello speech nei soggetti con la microdelezione di 600 Kb della regione 16p11.2 (modificato da Mei et al., 2018).

Sempre a livello della regione 16p13.2 è localizzato anche il gene *GRIN2A*. Mutazioni di questo gene sono responsabili della sindrome di Landau-Kleffner, che si presenta con epilessia e disturbi del linguaggio. *GRIN2A* codifica per la subunità NR2A dei recettori per il glutammato NMDA, espressa in regioni coinvolte nella produzione dello *speech* (Liegeois & Morgan, 2012), tra cui il giro cingolato anteriore, il talamo, il putamen, il cervelletto, la corteccia prefrontale dorsolaterale e il caudato. Nel 2015, il gruppo di Turner, caratterizzando i disturbi di 11 soggetti mutati in *GRIN2A* appartenenti a tre famiglie in cui erano presenti in associazione variabile disturbo del linguaggio ed epilessia

rolandica, ha mostrato come in 7 individui fosse presente DVE (Turner, Mayes, Verhoeven, Mandelstam, Morgan, Scheffer, 2015). Il fenotipo linguistico legato a mutazioni di *GRIN2A* si presenta come una combinazione di disprassia e disartria in associazione a disturbi del linguaggio recettivo ed espressivo e, spesso, in comorbidità con epilessia di tipo focale, anche se, più raramente, possono essere presenti disturbi isolati dello *speech*, in assenza di correlati elettroencefalografici (Morgan & Webster, 2018).

È interessante inoltre notare che i pazienti affetti da encefalite autoimmune con anticorpi diretti contro le subunità NR1-NR2 del recettore NMDA presentano un coinvolgimento dell'eloquio (Dalmau et al., 2008; Turner et al., 2015).

Altre regioni cromosomiche associate a DVE si trovano a livello dei cromosomi 2, 12, 17, 18 e 22.

Le delezioni della regione 12p13.33 si presentano con un fenotipo complesso, comprendente disturbi del comportamento e del neurosviluppo (ADHD, autismo e deficit cognitivo). Riportando 9 individui con questa CNV, Thevenon et al. (2013) hanno mostrato come il ritardo di linguaggio fosse presente in tutti i soggetti descritti e che 5 individui, dopo valutazione mirata, potevano essere classificati come affetti da DVE. Questa associazione è stata confermata da altri autori (Fanizza et al., 2014). Le delezioni in 12p13.33 hanno penetranza incompleta e possono presentare espressività variabile. Questa regione comprende il gene *ELKS/ERC1*, che codifica per una proteina espressa a livello sinaptico.

Recentemente microdelezioni a carico del gene *BCL11A*, che codifica per un fattore di trascrizione della famiglia *zinc-finger* espresso a livello cerebrale e negli eritrociti, denominato C2H2, sono state associate a DVE, disartria, e disprassia orale e motoria con ipotonia. Delezioni più ampie, comprendenti i geni adiacenti, configurano la sindrome da microdelezione 2p15p16.1, che si caratterizza per un quadro più complesso che associa ritardo globale dello sviluppo, disabilità cognitiva, anomalie craniofacciali, scheletriche e digitali, dismorfismi cerebrali ed anomalie di girazione, microcefalia, ipoaccrescimento e persistenza dell'isoforma fetale dell'emoglobina (Soblet et al., 2018; Peter, Matsushita, Oda, Raskind, 2014).

La sindrome da microdelezione 22q11.2, precedentemente nota come sindrome velocardiofacciale, o sindrome di DiGeorge, è una condizione autosomica dominante caratterizzata da anomalie cardiache, disfunzione velofaringea associata frequentemente a labio-palatoschisi, ritardo psicomotorio, deficit di apprendimento, disabilità intellettiva e disturbi psichiatrici (Shprintzen et al., 1978). La sindrome presenta un'alta prevalenza di difficoltà oro-motorie con deficit di alimentazione e deglutizione e disturbi del linguaggio. Nello specifico,

in questi pazienti si possono riscontrare difficoltà articolatorie, con aumentata risonanza nasale (associata alla disfunzione velo-faringea) e alterazioni della prosodia. Tali alterazioni rendono l'eloquio difficilmente intellegibile.

Vari autori hanno studiato la prevalenza di DVE nei soggetti con questa delezione, stimandola compresa tra il 36% e il 52% (Mills, Gosling, & Sell, 2006). Più recentemente, Baylis e Shriberg (2019), esaminando 17 bambini e adolescenti con delezione 22q11, hanno riscontrato una prevalenza di disturbi motori dello *speech* di circa l'82,4%, suddivisi tra *speech motor delay* (29,4%), disartria (29,4%), DVE isolata (11,8%) e DVE con concomitante disartria (11,8%). Inoltre, la prevalenza di disturbi disprassici nei soggetti con delezione 22q11 sembra essere maggiore rispetto ai pazienti con palato- o labiopalatoschisi (Kummer, Lee, Stutz, Maroney, Brandt, 2007).

Nella sindrome di Koolen-de Vries, determinata da microdelezioni della regione 17q21.31, la DVE ha una prevalenza pari circa al 100%, quasi sempre in associazione con disartria (90% dei casi circa); possono inoltre essere presenti ritardo dello sviluppo psicomotorio e disabilità intellettiva, ipotonia e dismorfismi facciali tipici; spesso si riscontrano epilessia e malformazioni cerebrali, oltre a frequenti sublussazioni articolari e malformazioni a carico del tratto urogenitale, renali e cardiache (Morgan et al., 2018). La sindrome è causata dall'aploinsufficienza di *KANSL1*, dovuta sia a microdelezioni che a varianti intrageniche (Morgan & Webster, 2018).

Delezioni in 18q12.3 si associano a disturbi del linguaggio espressivo e disabilità intellettiva (Filges et al., 2011). Tra i geni contenuti nella regione, *SETBP1* (*SET binding protein 1*) sembra essere ad oggi il principale candidato per i disturbi del neurosviluppo in quanto alcune evidenze scientifiche indicano che possa avere un ruolo nella pianificazione neurale e motoria del linguaggio (Eising et al., 2019; Cody et al., 2007). Mutazioni puntiformi in eterozigosi di questo gene causano, con un meccanismo patogenetico differente (guadagno di funzione o effetto dominante negativo), una sindrome plurimalformativa complessa, la sindrome di Schinzel-Giedion, caratterizzata da ritardo mentale grave con talora epilessia, dismorfismi facciali, difetti cardiaci e a carico del tratto genitourinario e anomalie scheletriche (Acuna-Hidalgo et al., 2017).

La DVE è stata inoltre associata ad altre sindromi determinate da riarrangiamenti cromosomici, come la sindrome Cri-du-chat, causata da delezioni del braccio corto del cromosoma 5 (Elmakky, Carli, Lugli, Torelli, Guidi, Falcinelli, et al., 2014), la delezione in 6q25.3 (Peter, Lancaster, Vose, Fares, Schrauwen, Huentelman, 2017) e la duplicazione in 7q11.23 (Velleman & Mervis, 2011).

Esistono inoltre alcune patologie metaboliche, come la galattosemia, causata da mutazioni del gene *GALT*, nella quale circa il 18% dei bambini

affetti presenta segni di DVE (Potter, Nievergelt, & Shriberg, 2013) e il deficit del trasportatore della creatina, che possono presentarsi con DVE (Battini et al., 2007).

Le tecniche di sequenziamento di nuova generazione (NGS, *Next Generation Sequencing*) permettono di analizzare con un unico esperimento grosse quantità di DNA, determinando quindi la presenza di varianti nella sequenza di tutto il DNA di un individuo (genoma), della porzione di genoma che codifica per proteine (esoma), o di un alto numero di geni associati a una determinata patologia (pannelli di geni).

Analizzando l'esoma di 10 soggetti con DVE, il gruppo di Worthey ha individuato varianti in differenti geni, di cui alcuni già noti per essere associati a disprassia verbale (*FOXP1* e *CNTNAP2*), nonché altri possibili candidati. Questi autori sottolineano come l'utilizzo delle tecniche NGS possa essere un approccio promettente nell'individuazione di varianti potenzialmente associate alla patologia. (Worthey et al., 2013)

Anche un recente lavoro sulle analisi del genoma in 19 pazienti (Eising et al., 2019) ha evidenziato varianti potenzialmente patogenetiche in un set di geni che sembrano essere coespressi nel cervello embrionale e sembrano appartenere alle stesse vie di cascata di segnale degli altri geni già associati a DVE.

In conclusione, dai dati di letteratura emerge che, utilizzando l'analisi array-CGH nei pazienti affetti da DVE è possibile identificare varianti in un alto numero di soggetti (fino a circa la metà dei casi) (Laffin et al., 2012). Gli studi effettuati evidenziano come le CNV non siano ricorrenti ma possano coinvolgere numerosi loci cromosomici (Fanizza et al., 2014; Newbury et al., 2013; Mei et al., 2018). In base alla nostra esperienza, su un gruppo di 112 soggetti affetti da DVE, la percentuale di CNV patogenetiche o potenzialmente patogenetiche è di circa il 25%. Anche sulla base dei nostri dati, gli sbilanciamenti riscontrati possono coinvolgere numerosi cromosomi e non sembrano essere presenti CNV altamente ricorrenti, ad eccezione della delezione 16p11.2, che nel nostro campione è stata riscontrata nel 20% dei positivi. Le analisi di sequenziamento dell'esoma e del genoma sono state attualmente eseguite su un numero esiguo di pazienti e hanno al momento confermato il ruolo patogenetico dei geni-malattia già noti, come *FOXP1*, *CNTNAP2*, *FOXP2*, nonché hanno permesso di identificare nuovi potenziali geni candidati il cui ruolo andrà approfondito nel tempo. I geni identificati ad oggi sembrano fare parte di cascate di segnale coinvolte nel corretto sviluppo cerebrale.

Le varianti identificate sembrano inoltre suggerire che la DVE, a differenza dei disturbi specifici del linguaggio, possa essere una patologia monogenica (Eising et al., 2019).