



Duchenne
**Parent
Project**
a p s

***Linee Guida sullo sviluppo
neurocognitivo dei pazienti
affetti da distrofinopatia***



Francesca Cumbo
Paolo Alfieri

Background e razionale

La distrofia muscolare di Duchenne (DMD) è una malattia ereditaria, legata al cromosoma X, che colpisce 1 su 5.000 maschi nati vivi. È la forma più grave delle distrofie muscolari, si manifesta in età pediatrica e causa una progressiva degenerazione dei muscoli.

La DMD è causata da mutazioni del gene della distrofina, che determinano l'assenza completa della proteina corrispondente. Un'alterazione qualitativa o quantitativa della distrofina provoca varianti più lievi della malattia o con quadri clinici diversi. La variante classica è detta distrofia muscolare tipo **Becker (BMD)**, forma che ricalca – in modo più lieve e con prognosi migliore – l'andamento della DMD (Ricotti et al., 2011; Muntoni A.E., 2003). Nel loro insieme DMD e BMD rientrano nella categoria delle **distrofinopatie**, ovvero quelle malattie muscolari causate da un difetto della distrofina.

La distrofina è una proteina di grandi dimensioni che si trova ancorata sulla superficie interna della membrana delle fibre muscolari e funziona da collegamento strutturale tra la membrana e i filamenti contrattili delle fibre muscolari. La distrofina ha quindi un ruolo determinante per la stabilità meccanica della membrana durante la contrazione muscolare.

Come ogni altra proteina, l'espressione della distrofina è regolata da un promotore, ossia una regione di DNA, costituita da specifiche sequenze, alla quale si lega l'enzima che dà inizio alla trascrizione del gene. La forma principale della proteina è una distrofina completa regolata in diversi tessuti da 3 diversi promotori: M (muscolare), C (cerebrale) e P (cellule del Purkinje). Esistono poi altri promotori interni che avviano la trascrizione del gene in esoni localizzati più a valle rispetto alla forma principale, che danno origine a varianti (isoforme) della proteina a cui mancano parti iniziali della proteina: dp260

(espressa nella retina), dp140 (espressa nel sistema nervoso centrale (SNC) con promotore nell'introne 44), Dp116 (espressa in alcune cellule del sistema nervoso periferico) e Dp71, l'isoforma più rappresentata nel cervello, con promotore nell'introne 62.

In base a questa localizzazione all'interno del gene, *i pazienti con distrofia muscolare di Duchenne con mutazioni nella parte distale del gene, dopo l'esone 44, e soprattutto dopo l'esone 63, generalmente sono a più alto rischio di sviluppare problemi cognitivi o altri segni di interessamento del SNC* (Emery 1991; Hoffman et al. 1987).



Già a partire dai primi anni 2000 diversi studi hanno evidenziato che anche il profilo neuropsicologico nei pazienti con DMD può essere compromesso, e può presentare difficoltà in vari ambiti (funzionamento cognitivo, sviluppo



del linguaggio, processi di apprendimento e processi legati alle funzioni esecutive) (Muntoni A.E., 2003).

Successivi studi più recenti, in casistiche ancora più ampie di ragazzi con la distrofia muscolare di Duchenne, hanno confermato difficoltà cognitive, con un quoziente intellettivo medio inferiore pari ad una deviazione standard sotto la media (Ricotti et al., 2016; Chieffo et al., 2015).

I meccanismi alla base del coinvolgimento neurologico e cognitivo non sono stati ancora pienamente compresi, anche se ci sono ipotesi sempre più accreditate che le difficoltà possano essere riconducibili alla mancanza di specifiche isoforme della distrofina a livello cerebrale. Alcuni studi hanno evidenziato, nei pazienti con DMD, *difficoltà nell'esecuzione di test neuropsicologici che valutano l'attenzione selettiva, la ripetizione verbale, la discriminazione visuo-percettiva, il linguaggio, la memoria e le funzioni esecutive analogamente ai profili cognitivi osservati nei pazienti con problematiche di origine cerebellare* (Diamond, 2000).

Durante l'anno 2018 presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù è stato attivato, attraverso una collaborazione tra l'Unità Operativa di Neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza, l'Unità Operativa di Malattie Muscolari e Neurodegenerative e l'Associazione Parent Project aps uno Studio descrittivo del profilo neuropsicologico in bambini con distrofia muscolare di Duchenne e distrofia muscolare di Becker che ha avuto come obiettivo la raccolta di dati in relazione a degli eventuali deficit neuropsicologici per poter migliorare la presa in carico del paziente attraverso la presenza delle psicologhe di Parent Project.

L'équipe di psicologi dell'associazione Parent Project è stata presente settimanalmente in affiancamento allo staff medico dell'UO di Malattie Neuromuscolari e Neurodegenerative dell'Ospedale Bambino Gesù. In particolare tale attività è partita dall'affiancamento all'équipe medica nella comunicazione delle nuove diagnosi favorendo, quindi, il conteni-

mento dei vissuti emotivi. **Il supporto psicologico** ha avuto prosecuzione per la presa in carico di difficoltà emotive e psicologiche relative all'accettazione ed alla comunicazione della diagnosi con il bambino, eventuali fratelli o altri membri della famiglia allargata. Ha avuto inoltre ulteriore prosecuzione con l'obiettivo di realizzare un raccordo dei sistemi che ruotano intorno al paziente per favorire l'integrazione e la coerenza degli interventi nelle diverse strutture di competenza sul territorio, tenendo conto anche dei deficit in ambito neuropsicologico che negli ultimi anni sono diventati sempre più noti.



Alla base della stesura di queste Linee Guida vi è l'evidenza che una buona presa in carico di un bambino con DMD/BMD ed un trattamento efficace presuppongono una valutazione diagnostica adeguata e multidisciplinare

Cosa si osserva nei pazienti con DMD/BMD:

Sviluppo e Profilo intellettuale

A partire dall'età prescolare è possibile osservare uno sviluppo psicomotorio globale che può non essere in linea con l'età e un livello cognitivo che tenda a rimanere stabile nel tempo. Da questo ne consegue che la compromissione intellettiva non è progressiva come la compromissione motoria (Chieffo et al., 2015).

Il livello di sviluppo dei bambini in età prescolare viene valutato prevalentemente attraverso Scale psicometriche, come le Griffiths o le Bayley, che forniscono un Quoziente di Sviluppo Totale ricavato attraverso specifici item relativi a vari ambiti come ad esem-

pio, nel caso delle Griffiths, le basi dell'apprendimento, il linguaggio e la comunicazione, la coordinazione oculo-manuale, l'area personale-sociale-emotiva e l'area grosso-motoria. Il livello cognitivo invece, già a partire dai 4 anni, è valutato attraverso le scale Wechsler che permettono di indagare e valutare non solo il livello cognitivo globale, ma anche alcune aree più specifiche come la capacità di elaborazione visiva, l'intelligenza cristallizzata, il ragionamento fluido, la memoria a breve termine e la velocità di elaborazione (Wechsler, 2012).

I deficit motorio e muscolare compaiono invece, il più delle volte, in età scolare. Pertanto non risultano essere responsabili delle problematiche cognitive o linguistiche, come veniva ipotizzato erronea-

mente in passato.

L'individuazione dello sviluppo cognitivo nei bambini con DMD e BMD riguarda la valutazione del valore del quoziente intellettivo (QI): in letteratura si riscontra che in circa un terzo degli individui è presente una compromissione delle risorse intellettive (Ricotti, Roberts e Muntoni, 2011). Il QI risulta generalmente al di sotto di una deviazione standard dalla media per età cronologica (Leibowitz, 1981; Magri et al., 2011). Infatti viene riportato un valore medio del QI, tra 82 (Muntoni, 2003) e 87 (Pane et al., 2013) e un profilo cognitivo disarmonico con punteggi maggiormente deficitari nei subtest relativi alla memoria di lavoro ed alle prove di digit span rispetto al valore totale del QI (Battini et al., 2017).

Sviluppo e Profilo neurolinguistico

Nella letteratura scientifica diversi studi analizzano non solo le abilità cognitive globali, ma anche alcune specifiche funzioni, come le abilità linguistiche.

Si osserva come, già in età precoce, i bambini con DMD manifestino una debolezza nella produzione linguistica che va a consolidarsi ancor di più in età scolare. Questo aspetto può essere presente anche in bambini con QI adeguato. Gli studi condotti con Scale Griffiths su bambini al di sotto dei 4 anni hanno mostrato che, nella scala relativa alle abilità motorie ottenevano punteggi più bassi rispetto alle altre scale. Inoltre, i bambini con un Quoziente di sviluppo inferiore a 70 ottenevano punteggi inferiori alla norma anche nella Scala relativa alle componenti linguistiche (Pane et al., 2013).

Il basso livello del QI verbale e le difficoltà linguistiche possono anche determinare ritardo

nell'acquisizione della letto-scrittura (Billard et al., 1998; Shana e Cyrulnika, 2008).

Shana e Cyrulnika (2008) descrivevano alcuni casi di bambini con DMD in età prescolare che mostravano abilità verbali inferiori rispetto ad un gruppo di controllo composto dai rispettivi fratelli non affetti.

Si può evidenziare (Justus et al., 2005; Marvel e Desmond, 2012; Ravizza et al., 2006) un ritardo nella produzione delle prime parole, un ritardo nella composizione di frasi composte da due parole e nella successiva strutturazione di frasi complete.

Dall'analisi di questi risultati, emerge l'ipotesi del coinvolgimento cerebellare alla base del rendimento inferiore alle attese previste per l'età, sia su un piano neuropsicologico che cognitivo. Secondo tale ipotesi, sarebbero coinvolte anche la memoria fonologica, la memoria verbale, le abilità di lettura (Justus et al., 2005; Ravizza et al., 2006) e le abilità di recupero lessicale (Marvel e Desmond, 2012).

Alcune evidenze hanno mostrato a livello del cervelletto quantità assenti o ridotte di distrofina che ne giustificerebbero l'alterato funzionamento (Shana e Cyrulnika, 2008).

In riferimento a tale profilo neuro-linguistico e alle sue aree di debolezza nei bambini con DMD, si sottolinea dunque l'importanza di un adeguato inquadramento diagnostico/valutativo in epoca precoce ai fini di una tempestiva presa in carico a livello riabilitativo e di trattamento.

Esaminando bambini con DMD, ed anche una percentuale di bambini con BMD, emerge un profilo neuropsicologico atipico sia in casi di QI ridotto che nei casi di QI nella norma.

ABILITÀ NEUROPSICOLOGICHE E FUNZIONI ESECUTIVE

Attraverso specifiche valutazioni neuropsicologiche, che indagano il funzionamento intellettuale globale ed altre componenti cognitive quali la memoria, il linguaggio, la percezione e l'attenzione si rileva un profilo neuropsicologico peculiare nei bambini con DMD (Wicksell et al., 2004).

In particolare, si rileva che il core problematico della DMD risiede proprio nella memoria di lavoro (Hinton, 2001), che coinvolge in modo selettivo tutte le informazioni uditive-verbali. Questi pazienti, infatti, riescono ad elaborare solo alcune delle informazioni che ascoltano.

Rispetto a questa area di indagine De Moura (2010) ha indagato in modo specifico gli aspetti attentivi nella popolazione DMD rilevando una difficoltà nell'orientamento dell'attenzione volontaria. Nello specifico, quando il focus centrale era costituito da uno stimolo confondente (subtest delle frecce direzionali della Nepsy II), tali individui non riuscivano poi ad orientare adeguatamente l'attenzione sullo stimolo target.

Tale evidenza permette, almeno in parte, di spiegare perché nelle prove che indagano il funzionamento cognitivo globale questi individui pos-

sono ottenere valori inferiori alla norma del QIT. Ciò sembrerebbe dipendere, non da una compromissione generale, ma dalla presenza di punteggi maggiormente deficitari in specifici subtest, in cui è fondamentale l'orientamento dell'attenzione volontaria.

In altri studi, sono stati registrati punteggi inferiori alla norma o ai limiti inferiori della norma anche in test di pianificazione, programmazione, fluency verbale ed in compiti in cui è necessario adattarsi a richieste che cambiano rapidamente, per cui è stata ipotizzata una possibile com-



promissione anche del funzionamento esecutivo globale (Donders, 2009). Tali deficit potrebbero essere alla base del lento sviluppo delle competenze generali di apprendimento spesso presente nei bambini con DMD (quali rapidità e correttezza di lettura di un testo scritto, comprensione di un testo scritto, abilità di scrittura e abilità matematico/numeriche).

Da queste evidenze e da successive osservazioni (Mento e colleghi, 2011, Battini et al., 2017) deriva l'ipotesi di un profilo cognitivo più complesso ed eterogeneo, che non comprende solo una compromissione a carico della memoria verbale, ma anche difficoltà generali a livello delle funzioni esecutive. Le difficoltà di questi bambini si manifesterebbero quando viene richiesto un più elevato controllo esecutivo e cognitivo in prove nelle quali


sono attive, in modo contemporaneo, la memoria di lavoro, la capacità di shifting attentivo e la capacità di inibizione. Si evidenzia dunque una disfunzione cognitiva generale che richiede l'impiego di più tempo e la messa in atto di più tentativi per riuscire a risolvere un compito utilizzando la strategia adeguata (Mento et al., 2011).

La compromissione di specifici aspetti delle funzioni cognitive, quali le funzioni esecutive e la capacità generale di problem solving, di inibizione e di memoria di lavoro globale influisce sui processi di pianificazione e sulla capacità di intraprendere un comportamento orientato ad un obiettivo (Hinton VJ et al., 2000; Mento G, 2011).



 Riassumendo, i bambini con distrofia muscolare di Duchenne potrebbero presentare delle difficoltà in quattro ambiti:

MEMORIA A BREVE TERMINE O MEMORIA DI LAVORO:



quando viene richiesto di ripetere quanto è stato esposto, soprattutto quando le informazioni sono di tipo verbale, la quantità di informazioni che i bambini con DMD sono capaci di trattenere in memoria nell'immediato può essere inferiore a quella degli altri bambini. Gli individui che presentano carenze in quest'ambito possono presentare maggiori difficoltà a seguire le istruzioni e nell'automatizzazione degli apprendimenti;

INIBIZIONE:



i bambini con DMD possono non riuscire a prevenire deliberatamente un atto, un comportamento o una risposta quando queste azioni non sono desiderate. Gli individui che hanno difficoltà in questo ambito possono non essere capaci di concentrarsi sulle attività rilevanti, venendo distratti dagli stimoli di disturbo;

PIANIFI- CAZIONE E PROBLEM SOLVING:



i bambini con DMD possono presentare alcune difficoltà nelle situazioni in cui è importante analizzare e selezionare le attività necessarie per il raggiungimento di un obiettivo, deciderne l'ordine e creare un piano per la risoluzione di un problema;

MULTI- TASKING:



per i bambini con DMD può risultare complesso "suddividere" l'attenzione tra compiti differenti, ciò comporta delle difficoltà nello svolgere contemporaneamente due attività diverse.



Abilità neuropsicologiche e funzioni esecutive

Per questo si consiglia di parlare in maniera semplice nei contesti quotidiani, usando frasi brevi, ripetendo le informazioni e presentandole con supporti visivi per facilitare le prestazioni nella vita del bambino.

Lo sviluppo ed il rafforzamento di un network corticale attenzionale durante gli anni prescolari sono promotori del corretto sviluppo del funzionamento esecutivo.

Le linee guida fanno leva sull'importanza del promuovere un'adeguata presa in carico di tali aspetti neuropsicologici, affinché vengano inseriti in un adeguato percorso riabilitativo specifico, e sull'importanza della pianificazione del trattamento nei servizi socio-sanitari e della riabilitazione sul territorio.



I bambini con DMD, ed in parte anche i bambini con BMD, stando anche a quanto descritto sopra, presentano uno sviluppo delle abilità attentive che può non essere in linea con la loro età cronologica. Tali risultati, come anche le nostre osservazioni diagnostico-cliniche, vengono inseriti all'interno di quadri di comorbidità con il disturbo da Deficit di Attenzione ed Iperattività (ADHD) (Ricotti, 2016; Hendriksen e Vles, 2008; Steele, 2008). Secondo gli autori il profilo compatibile con sintomatologia ADHD emergerebbe in pazienti con una deambulazione maggiormente preservata, ma anche in quegli individui che non deambulano più.

Dalle interviste rivolte ai genitori e dalle osservazioni condotte, le scale di assessment riportano risultati patologici nelle aree che indagano il comportamento di chiusura e di ritiro, il livello di interessi

condivisi e la reciprocità emotivo e sociale. I ragazzi affetti da DMD possono anche sviluppare problemi di adattamento e depressione, oppure disturbi di tipo ansioso, magari amplificati da un possibile deficit cognitivo che impatta spesso su flessibilità e adattabilità; gli stessi problemi possono generare un secondario disturbo oppositivo-provocatorio e problemi di comportamento esplosivo. Si pensa che tali ulteriori difficoltà possano essere prevalentemente correlate alla condizione di base della malattia ma anche, a volte, essere risposte reattive al decorso graduale della patologia ed alle conseguenti fasi di cambiamento. Si sono osservati problemi legati al comportamento sociale che possono variare da tratti oppositivo-provocatorii a quadri come riferibili a più generali disturbi di comportamento più frequenti in quadri cognitivi con ritardo di sviluppo (Donders J, Taneja C., 2009).

La DMD pertanto necessita di una presa in carico tempestiva ed a trecentosessanta gradi, con un'attenzione particolare non solo agli aspetti motori, cognitivi e in ambito neuropsicologico ma anche alle altre problematiche neurocomportamentali che sono spesso associate a questa condizione.



Percorso Diagnostico, Cosa si indaga nei pazienti con DMD/BMD:

Il Percorso Diagnostico può essere suddiviso in due grandi fasce di età: **L'Età Prescolare** e **l'Età Scolare**.

**Qualora si evidenziasse-
ro alcune problematiche
riferibili anche a quanto
esposto sin ora, le famiglie
possono rivolgersi al cen-
tro clinico di riferimento ai
fini di eventuali valutazioni
diagnostiche ad hoc.**

ETÀ PRESCOLARE

Come evidenzia la letteratura scientifica la prevalenza di bambini con DMD/BMD presenta un ritardo nell'acquisizione delle tappe di sviluppo psicomotorio e nell'acquisizione del linguaggio in una percentuale di casi.

ETÀ SCOLARE

11. ANNI:

Follow-up una volta l'anno

1. Valutazione dello sviluppo cognitivo
2. Valutazione delle funzioni esecutive
3. Valutazione degli aspetti comunicativo/linguistici (6-8 anni)
4. Valutazione delle competenze accademiche
5. Valutazione delle abilità di funzionamento adattivo
6. Valutazione degli aspetti comportamentali/psicopatologici

12. MESI:

1. Valutazione dello sviluppo psicomotorio

36. MESI:

Follow-up ogni sei mesi

1. Valutazione dello sviluppo psico-motorio/sviluppo cognitivo
2. Valutazione degli aspetti comunicativo/linguistici
3. Valutazione delle abilità di funzionamento adattivo

72. MESI:

Follow-up una volta l'anno

1. Valutazione dello sviluppo cognitivo
2. Valutazione delle funzioni esecutive
3. Valutazione degli aspetti comunicativo/linguistici
4. Valutazione delle abilità di funzionamento adattivo
5. Valutazione degli aspetti comportamentali/psicopatologici

DOPO I 12 ANNI:

Follow-up una volta l'anno

1. Valutazione dello sviluppo cognitivo
2. Valutazione delle funzioni esecutive
3. Valutazione delle competenze accademiche
4. Valutazione delle abilità di funzionamento adattivo
5. Valutazione degli aspetti comportamentali/psicopatologici

Qualora dalla valutazione diagnostica emergessero delle difficoltà specifiche le famiglie possono rivolgersi ai centri clinici di riferimento ai fini di una adeguata presa in carico terapeutica.

Percorsi Terapeutici Assistenziali (in base alle singole esigenze) Età Prescolare ed Età Scolare

PARENT-TRAINING

DAI 12 MESI

PSICOMOTRICITÀ

DAI 18 MESI FINO AI 7-8 ANNI

LOGOPEDIA

DAI 24 MESI AI 10-11 ANNI (ETÀ SCOLARE
ANCHE A CICLI)

PSICOTERAPIA COGNITIVO-COMPORTA- MENTALE

DAI 6-7 ANNI + PARENT TRAINING

TRAINING NEUROPSICOLOGICO A SUPPORTO DELLE FUNZIONI ESECUTIVE

DAI 6-7 ANNI CONSULENZA ALLA SCUOLA



Iter diagnostico-valutativo e abilitativo/riabilitativo



0-12 MESI

Sviluppo motorio



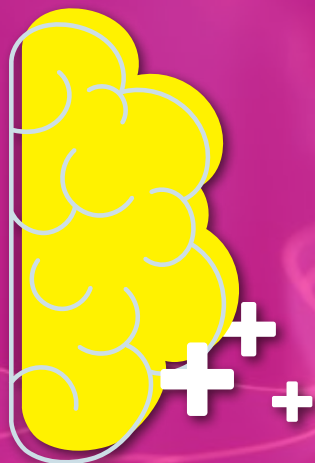
**(FOLLOW-UP
OGNI 6 MESI)**

- Sviluppo psico-motorio/ sviluppo cognitivo
- Aspetti comunicativo-linguistici
- Abilità di funzionamento adattivo



**36-72 MESI
(FOLLOW-UP 1
VOLTA L'ANNO)**

- Sviluppo cognitivo
- Aspetti socio-comunicativo-linguistici
- Funzioni esecutive
- Abilità di funzionamento adattivo
- Aspetti comportamentali/ psicopatologici



- Sviluppo cognitivo
- Funzioni esecutive
- Aspetti socio-comunicativo-linguistici (6-8 anni)
- Competenze accademiche
- Abilità di funzionamento adattivo
- Aspetti comportamentali/psicopatologici



- Sviluppo cognitivo
- Funzioni esecutive
- Competenze accademiche
- Abilità di funzionamento adattivo
- Aspetti comportamentali/psicopatologici

Bibliografia

Battini R, Chieffo D, Bulgheroni S, Piccini G, Pecini C, Lucibello S. et al., (2017), Cognitive profile in Duchenne muscular dystrophy boys without intellectual disability: The role of executive functions, <<Neuromuscul Disord>>, vol. 28, pp. 122-128;

Billard C., Gillet P., Barthez M., Hommet C. e Bertrand P. (1998), Reading ability and processing in Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy, <<Child Neurology>>, vol. 40, pp. 12-20;

Bushby KM, Hill A, Steele JG., 1999 Failure of early diagnosis in symptomatic Duchenne muscular dystrophy, *Lancet*. 1999 Feb 13;353(9152):557-8;

Chieffo D., Pane M., Brogna C., Berardinelli, A., D'Angelo G. e Mercuri, E. (2015), Early Neurodevelopmental Findings Predict School Age Cognitive Abilities in Duchenne Muscular Dystrophy: A Longitudinal Study. <<PLoS ONE>>, vol. 10(8);

Cyrylnik SE, Hinton VJ. Duchenne muscular dystrophy: a cerebellar disorder? *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(3):486-96;

De Moura MC, Do Valle LE, Resende MB, Pinto KO, 2010, Visuospatial attention disturbance in Duchenne muscular dystrophy, *Dev Med Child Neurol*. 2010 Feb;52(2):e10-5. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03540.x. Epub 2009 Nov 30;

Diamond A. Close interrelation of motor development and cognitive development and of the cerebellum and prefrontal cortex. *Child Dev*. 2000 ;71(1):44-56. Review
Donders J, Taneja C., 2009, Neurobehavioral characteristics of children with Duchenne muscular dystrophy, *Child Neuropsychol*. 2009 May;15(3):295-304. doi: 10.1080/09297040802665777. Epub 2009 Jan 22;

Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases a world survey. *Neuromus. Dis*. 1991; 1, 19-29;

Garon N, Bryson SE, Smith IM., 2008, Executive function in preschoolers: a review using an integrative framework, *Psychol Bull*. 2008 Jan;134(1):31-60. doi: 10.1037/0033-2909.134.1.31; Griffiths Mental Development Scales (GMDS)

Hendriksen JG, Vles JS., 2006, Are males with Duchenne muscular dystrophy at risk for reading disabilities?, *Pediatr Neurol*. 2006 Apr;34(4):296-300;

Hinton VJ, De Vivo DC, Nereo NE, Goldstein E, Stern Y., 2000, Poor verbal working memory across intellectual level in boys with Duchenne dystrophy, *Neurology*. 2000 Jun 13;54(11):2127-32; Hinton VJ, De Vivo DC, Nereo NE, Goldstein E, Stern Y., 2001, Selective deficits in verbal working memory associated with a known genetic etiology: the neuropsychological profile of duchenne muscular dystrophy, *J Int Neuropsychol Soc*. 2001 Jan;7(1):45-54; Hinton VJ, De Vivo DC, Nereo NE, Goldstein E, Stern Y. Poor verbal

working memory across intellectual level in boys with Duchenne dystrophy. *Neurology* 2000; 54:2127- 32.

Hinton VJ, De Vivo DC, Fee R, Goldstein E, Stern Y., 2004, Investigation of Poor Academic Achievement in Children with Duchenne Muscular Dystrophy., *Learn Disabil Res Pract*. 2004 Aug;19(3):146-154;

Hinton VJ, Fee RJ, Goldstein EM, De Vivo DC., 2007, Verbal and memory skills in males with Duchenne muscular dystrophy., *Dev Med Child Neurol*. 2007 Feb;49(2):123-8;

Hoffman EP, Brown Jr RH, Kunkel LM, 1987. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 1987; 51, 919-928;

Justus T, Ravizza SM, Fiez JA, Ivry RB., 2005, Reduced phonological similarity effects in patients with damage to the cerebellum, *Brain Lang*. 2005 Nov;95(2):304-18; Leibowitz D, Dubowitz V. 1981 Intellect and behaviour in Duchenne muscular dystrophy "Developmental Medicine and Child Neurology", vol.23, n.5, pp. 577-590; Magri F, Govoni A, D'Angelo MG, Del Bo R, Ghezzi S, Sandra G, Turconi AC, Sciacco M, Ciscato P, Bordoni A, Tedeschi S, Fortunato F, Lucchini V, Bonato S, Lamperti C, Coviello D, Torrente Y, Corti S, Moggio M, Bresolin N, Comi GP. (2011), Genotype and phenotype characterization in a large dystrophinopathic cohort with extended follow-up., *J Neurol*. 2011 Sep;258(9):1610-23. doi: 10.1007/s00415-011-5979-z. Epub 2011 Mar 12;

Marini A, Lorusso ML, D'Angelo MG, Civati F, Turconi AC, Fabbro F, Bresolin N., 2007, Evaluation of narrative abilities in patients suffering from Duchenne Muscular Dystrophy, *Brain Lang*. 2007 Jul;102(1):1-12. Epub 2007 Apr 10;

Marvel CL, Desmond JE., 2012, From storage to manipulation: How the neural correlates of verbal working memory reflect varying demands on inner speech., *Brain Lang*. 2012 Jan;120(1):42-51. doi: 10.1016/j.bandl.2011.08.005. Epub 2011 Sep 1;

Mento G, Tarantino V, Bisiacchi PS., 2011, The neuropsychological profile of infantile Duchenne muscular dystrophy, *Clin Neuropsychol*. 2011 Nov;25(8):1359-77. doi: 10.1080/13854046.2011.617782. Epub 2011 Oct 17;

Miyake A, Friedman NP., 2012, The Nature and Organization of Individual Differences in Executive Functions: Four General Conclusions, *Curr Dir Psychol Sci*. 2012 Feb;21(1):8-14;

Muntoni A.E. (2003), Duchenne muscular dystrophy. Oxford: Oxford University Press;

Pane M, Scalise R, Berardinelli A, D'Angelo G, Ricotti V, Alfieri P, Moroni I, Hartley L, Pera MC, Baranello G, Catteruccia M, Casalino T, Romeo DM, Graziano A, Gandioli C, Bianco F, Mazzone ES, Lombardo ME, Scoto M, Sivo S, Palermo C, Gualandi F, Sormani MP, Ferlini A, Bertini E, Muntoni F, Mercuri E., 2013, Early neurodevelopmental assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2013 Jun;23(6):451-5. doi: 10.1016/j.nmd.2013.02.012. Epub 2013 Mar 25; Ravizza SM, McCormick CA, Schlerf JE, Justus T, Ivry RB, Fiez JA., 2006, Cerebellar damage produces selective deficits in verbal working memory, *Brain*. 2006 Feb;129(Pt 2):306-20. Epub 2005 Nov 29;

Ricotti V., Mandy W.P., Scoto M., Deconinck N., Messina S., Mercuri E., Skuse D.H. e Muntoni F. (2016), Neurodevelopmental, emotional, and behavioral problems in Duchenne muscular dystrophy in relation to underlying dystrophin gene mutations, <<Dev Med Child Neurol.>>, vol.58(1), pp.77-84;

Ricotti V., Roberts R.G. e Muntoni F. (2011), Dystrophin and the brain, <<Developmental Medicine and Child Neurology>>, vol.53(1), pp. 12;

Roper C.E., 2001, Late diagnosis of Duchenne's muscular dystrophy presenting as global developmental delay, "British Medical Journal", vol.323, pp. 37-38

Shana E. e Cyrylnika V.J., 2008, Duchenne muscular dystrophy: a cerebellar disorder? *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(3):486-96. Epub 2007 Oct 4;

Steele M, Taylor E, Young C, McGrath P, Lyttle BD, Davidson B, 2008, Mental health of children and adolescents with Duchenne muscular dystrophy, *Dev Med Child Neurol*. 2008 Aug;50(8):638-9. doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.03024.x;

Urgesi C. e Fabbro F., Firenze: Giunti O.S. Organizzazioni Speciali; Marit Korkman et al. 2011; A Developmental Neuropsychology Assessment (NEPSY-II); Wechsler D., 1991 Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – III; Wechsler D., 2002 WISC-III Wechsler Intelligence Scale for Children – III;

Wicksell RK, Kihlgren M, Melin L, Eeg-Olofsson O., 2004, Specific cognitive deficits are common in children with Duchenne muscular dystrophy, *Dev Med Child Neurol*. 2004 Mar;46(3):154-9; Wingeier K, Giger E, Strozzi S, Kreis R, Joncourt F, Conrad B, Gallati S, Steinlin M., 2011, Neuropsychological impairments and the impact of dystrophin mutations on general cognitive functioning of patients with Duchenne muscular dystrophy, *J Clin Neurosci*. 2011 Jan;18(1):90-5. doi: 10.1016/j.jocn.2010.07.118. Epub 2010 Nov 24

Testi: *Francesca Cumbo, Paolo Alfieri*
Artwork: *Ufficio Comunicazione Parent Project aps*



**Duchenne
Parent
Project**
aps

Parent Project aps

Via P. De Francisci, 36 - 00165 - Roma

tel. 06 66182811 - fax 06 66188428

Centro Ascolto Duchenne **800 943 333**

www.parentproject.it

seguici su



Progetto RI-GENE-RARE finanziato dal Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali - Direzione Generale del Terzo settore e della responsabilità sociale delle imprese- Avviso n.1/2018