



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

STUDIO DELLA PRAGMATICA DEL
LINGUAGGIO NELLA DISTROFIA
MIOTONICA

Relatore: Chiar.mo

Prof. Simona Luzzi

Tesi di Laurea di:

Sofia Pacini Biagiotti

A.A. 2019/2020

INDICE

INTRODUZIONE	1
Capitolo 1: DISTROFIA MIOTONICA	2
1.1 Distrofia miotonica di tipo1 (Malattia di Steinert)	2
1.1.1 Epidemiologia.....	3
1.1.2 Genetica della DM1	3
1.1.3 Patogenesi.....	5
1.1.4 Clinica.....	6
1.1.5 Diagnosi.....	17
1.1.6 Trattamento.....	20
1.2 Distrofia miotonica di tipo 2.....	24
1.2.1 Epidemiologia.....	24
1.2.2 Genetica	25
1.2.3 Patogenesi.....	25
1.2.4 Clinica.....	26
1.2.5 Diagnosi.....	28
1.2.6 Trattamento.....	28
Capitolo 2: DISTROFIA MIOTONICA E ALTERAZIONE DELLA PRAGMATICA DEL LINGUAGGIO	30
2.1 Pragmatica del linguaggio	30
2.1.1 Circuito neuronale della pragmatica.....	31
2.1.2 La pragmatica del linguaggio e le sue componenti	31
2.2 Associazione tra distrofia miotonica e alterazione della pragmatica del linguaggio	32
CAPITOLO 3: DESCRIZIONE DELLO STUDIO	36
3.1 Obiettivo dello studio	36
3.2 Materiali e metodi.....	36

3.2.1 Popolazione arruolata nello studio	36
3.2.2 Indagini effettuate per la selezione dei pazienti per lo studio	37
3.2.3 Indagini svolte a scopo sperimentale.....	41
3.3 Risultati.....	48
3.3.1 Caratteristiche demografiche pazienti	48
3.3.2 Valutazione neuropsicologica standard	48
3.3.3 Valutazione neuropsicologica sperimentale: confronto tra gruppi.....	50
3.3.4 Valutazione neuropsicologica sperimentale: confronto tra variabili.....	57
Capitolo 4: DISCUSSIONE	63
Capitolo 5: CONCLUSIONE	65
BIBLIOGRAFIA	66
RINGRAZIAMENTI	74

INTRODUZIONE

La distrofia miotonica è una patologia multisistemica, progressiva, a trasmissione autosomica dominante, causata da ripetizioni instabili di nucleotidi in regioni non codificanti del DNA.(Turner & Hilton-Jones, 2014). La si può suddividere in due entità cliniche diverse rappresentate dalla DM1 e dalla DM2. Nello specifico la DM1 è provocata dall'espansione della tripletta CTG che porta alla formazione di RNA tossico il quale determina l'errata traduzione di diverse proteine in vari organi e tessuti. I sintomi cardine della distrofia miotonica di tipo 1 sono rappresentati dalla miotonia e dalla progressiva debolezza muscolare, a questi si associano disturbi ad altri organi e sistemi quali: cardiaco, respiratorio, gastrointestinale, endocrino, oculare e il sistema nervoso centrale. In modo particolare i disturbi di tipo neurologico si presentano nella maggior parte dei pazienti con DM1, ciò può variare dalla condizione di disabilità intellettiva, una caratteristica spesso associata alla DM1 congenita in cui i sintomi si manifestano dalla nascita, alla presenza di cambiamenti comportamentali (ad es. Iniziativa ridotta, inattività, temperamento apatico) più propri della forma dell'adulto.(Jean et al., 2014). Quello che si è osservato in diversi studi è che nonostante i soggetti adulti presentino un'intelligenza globale conservata hanno comunque importanti deficit nella quotidianità e nelle relazioni sociali. Alcuni autori indicano alterazione dell'attenzione, della memoria e del linguaggio, suggerendo un modello di degenerazione del lobo frontale, altri hanno trovato risultati coerenti con un modello di compromissione della funzione visuo-spaziale ed esecutiva. Coerentemente con questi lavori che delineano quindi una compromissione delle funzioni cerebrali superiori, in questo studio si è analizzata in particolare la funzionalità della pragmatica del linguaggio nei pazienti affetti da DM1. Quest'attività cognitiva definita come capacità di comprendere il significato di ciò che un interlocutore vuole comunicare in base al contesto, è fondamentale nella vita relazionale e quindi per le varie attività quotidiane. Indagare aspetti quali la pragmatica del linguaggio, potrebbe portare a un miglioramento della qualità della vita di questi pazienti, permettendo di trovare dei trattamenti anche in ambito comportamentale sempre più efficaci. Il comprendere meglio i vari aspetti che conducono al quadro cognitivo di questi soggetti potrebbe inoltre portare alla luce il fattore determinante di tale condizione.

Capitolo 1: DISTROFIA MIOTONICA

La distrofia miotonica risulta la malattia muscolare ereditaria più comune negli adulti, ed è caratterizzata da progressiva miopatia, miotonia e da interessamento multiorgano. Negli anni è stata ed è tutt'ora al centro di numerose ricerche scientifiche per l'importanza della sua clinica e per la sua intrigante biologia molecolare. Sono state identificate due diverse entità genetiche. La distrofia miotonica di tipo 1 (DM1), conosciuta anche come malattia di Steinert, è stata descritta per la prima volta più di cento anni fa, mentre la distrofia miotonica di tipo 2 (DM2) è stata identificata circa diciotto anni fa, in seguito all'applicazione del test genetico per la DM1. Entrambe le entità cliniche derivano da una mutazione che porta all'espansione di una tripletta, nello specifico la CTG nella DM1 e la CCTG nella DM2. Queste alterazioni determinano errori nell'espressione delle proteine, ai quali è correlata la clinica in entrambe le patologie. Le due entità genetiche, nonostante abbiamo in comune elementi clinici e molecolari, richiedono ciascuna strategie diagnostiche e terapeutiche specifiche.(Udd & Krahe, 2012)

1.1 Distrofia miotonica di tipo1 (Malattia di Steinert)

La malattia di Steinert è la miopatia più frequente nell'adulto, è un disordine multisistemico caratterizzato da una complessa fisiopatologia. È classificata come una patologia a trasmissione autosomica dominante e la sua variabilità è legata al fenomeno dell'anticipazione, alla penetranza variabile e ai mosaicismi somatici. La presentazione clinica va da forme asintomatiche a forme congenite severe. I pazienti possono presentare: cataratta, miotonia, astenia, apnee notturne, aritmie cardiache, deficit respiratori, insulino resistenza e altre varie manifestazioni cliniche. Al momento per questa patologia non vi è un trattamento curativo anche se sono attualmente in corso trial clinici promettenti. La gestione della malattia si focalizza quindi sul trattamento dei sintomi dei pazienti e sul mantenimento della loro autonomia e indipendenza.(Smith & Gutmann, 2016)

1.1.1 Epidemiologia

La distrofia miotonica di tipo 1 (DM1) è stata scoperta nei primi del 900' da Steinert (dal quale prende il nome la patologia), tra le due forme di distrofia miotonica rappresenta quella più frequente. L'incidenza stimata in Europa è circa di 1:8000. Studi su popolazioni non europee hanno indicato che il DM1 è raro a Taiwan e nell'Africa sub-sahariana, ad eccezione dei discendenti europei in Sudafrica. In alcune regioni in virtù dell'effetto del fondatore, la prevalenza può aumentare, ad esempio si ha una frequenza di 1 su 550 tra i residenti del Quebec nord-orientale.

1.1.2 Genetica della DM1

La DM1 è una patologia genetica a trasmissione autosomica dominante (a penetranza variabile) facente parte dei “disturbi di espansione ripetitivi non codificanti”. È presente, nello specifico, una mutazione intronica caratterizzata da un'espansione instabile della tripletta nucleotidica CTG nella regione non codificante dell'estremità 3' del gene DMPK (localizzato nel locus 19q13.3).

Il range di ripetizioni di CTG considerato normale è quello che va da 4 a 35. Perché si verifichi una manifestazione clinica della patologia è necessaria la presenza di un numero di ripetizioni superiore a 50. Le condizioni in cui si hanno ripetizioni da 35 a 49 vengono definite precliniche, sono casi in cui il portatore di tale mutazione risulta essere asintomatico ma ha un aumentato rischio di far ereditare ai figli un'espansione di maggiori dimensioni e quindi di presentare la malattia. Le ripetizioni CTG, essendo altamente instabili, tendono infatti ad aumentare durante la meiosi e questo spiega anche un fenomeno caratteristico di questa patologia: l'anticipazione, ovvero la manifestazione di sintomi in età precoce nelle generazioni successive. L'ampiezza o al contrario il limite di questo fenomeno è stato spiegato da due fattori, che sono rispettivamente l'ampiezza delle ripetizioni e il sesso del genitore che presenta la mutazione. È stato ad esempio osservato che vi è una maggiore espansione di ripetizioni e quindi maggiore anticipazione nella prole se è la madre ad avere la mutazione. (Pratte et al., 2015)

1.1.2.1 Correlazione tra genetica e clinica

L'ampiezza dell'espansione di CTG è stata correlata a tre forme cliniche : attenuata (da 50 a 150), classica (da 100 a 1000) e congenita (>1000).(Bird, 2019)

Altri aspetti che legano la genetica alla clinica includono quanto segue:

1. I pazienti con piccole espansioni hanno generalmente sintomi lievi. Ad esempio, le persone con 50-70 ripetizioni possono avere esami neurologici normali anche nella sesta decade. Più comunemente questi individui vengono alla luce quando i loro bambini affetti sviluppano sintomi. Le espansioni CTG leggermente più grandi, che comprendono 70-90 ripetizioni, sono generalmente associate a sintomi lievi che iniziano dopo i 40 anni.
2. Il DM1 congenito è solitamente associato a un numero di oltre 1.000 ripetizioni.
3. Piccole espansioni (da 50 a 80 ripetizioni) possono essere trasmesse per diverse generazioni con piccole modifiche. Questi alleli mostrano una maggiore instabilità quando attraversati dalla linea germinale maschile di conseguenza, il salto dalla piccola espansione con sintomi minori alla grande espansione con DM1 classico ha maggiori probabilità di verificarsi con la trasmissione paterna.
4. Le massicce espansioni intergenerazionali a 1.000 o più ripetizioni hanno maggiori probabilità di verificarsi con la trasmissione materna. Questo spiega la trasmissione materna quasi esclusiva del DM1 congenito.
5. L'anticipazione non è inevitabile. Occasionalmente la ripetizione espansa subisce una contrazione intergenerazionale (<5% delle trasmissioni). (Thornton, 2014)

1.1.2.1.2 Mosaicismo somatico e clinica nella DM1

È stato osservato che la ripetizione CTG risulta essere instabile oltre che nella linea germinale anche nella linea somatica. Lo studio di diversi tessuti in pazienti con DM1 ha rivelato la presenza di diverse dimensioni di ripetizioni. In particolare dal confronto tra il tessuto ematico e quello muscolare è risultato che in quest'ultimo vi sono espansioni di triplette di dimensione superiore.(Zhang et al., 2019). L'osservazione di un maggior numero di ripetizioni nel tessuto maggiormente colpito dalla patologia (tessuto muscolare) porta una correlazione tra queste e la gravità della malattia, inoltre delinea l'influenza da parte del mosaicismo somatico nell'alterazione di tessuti in modo specifico.(Morales et al., 2016). È

stato osservato inoltre che le ripetizioni CTG presentano anche un ampliamento nel tempo e questo sembra essere in linea con la progressività della patologia.

1.1.3 Patogenesi

La patogenesi della DM1 è legata all'espansione della tripletta CTG la quale determina l'espressione di RNA con ripetizioni CUG, che donano una conformazione stabile all'hairpin e determinano l'accumulo di RNA (con acquisizione di “funzione tossica”) in foci nucleari, dove lega e sequestra determinate proteine alterandone la funzione.(Swinnen et al., 2020)

Nello specifico tra le proteine che sembrano avere un ruolo principe vi è MBNL1, l'RNA di espansione CUG raggiunge infatti una concentrazione elevata tale da sequestrare e comprometterne le funzioni cellulari. Oltre queste risulteranno alterate le funzioni di tutte le proteine della famiglia Elav-like (CELF) e CUG-BP. Il DM1 può quindi essere visto come una malattia da tossicità dell'RNA, in cui l'accumulo nucleare di trascrizioni aberranti di mRNA del gene *DMPK* portano a una spliceopatia secondaria. Ciò si traduce in un'elaborazione anomala di molti prodotti genetici. Questi effetti pleiotropici a valle possono parzialmente spiegare la variabilità fenotipica clinica che è un segno distintivo di DM1. La tossicità dell'RNA è la conseguenza delle espansioni ripetute dei microsatelliti, e porta alla traduzione di RAN e l'up-regolazione del CELF1, ma questi si aggiungono ai meccanismi primari, come la perdita della funzione MBNL e l'insufficienza del normale prodotto del gene *DMPK*. Per quanto riguarda quest'ultimo, il normale prodotto del gene *DMPK* è una proteina espressa nei muscoli scheletrici, lisci e cardiaci, così come nel sistema nervoso centrale, ma non nel fegato o negli adipociti.(Nieuwenhuis et al., 2019)

È stato inoltre osservato che MBNL1 e CELF1 regolano l'RNA post trascrizionale durante le fasi dello sviluppo dell'individuo, la DM1 è quindi potrebbe essere caratterizzata dalla conservazione dei processamenti dell'RNA di tipo fetale nell'adulto. Vi sono inoltre nuovi studi che fanno emergere la disregolazione anche di un'altra proteina, HNRNPA1, la quale risulta normalmente down regolata durante lo sviluppo, ma up regolata nel caso della DM1, dove induce uno splicing con shift fetale.(M. Li et al., 2020)

Questi eventi di splicing sono stati collegati a specifici risultati patofisiologici tra cui miotonia, debolezza, deperimento muscolare, blocco della conduzione cardiaca e resistenza

all'insulina. (Sznajder & Swanson, 2019) In particolare, il sequestro anormale di MBNL1 e la stabilizzazione anormale di CELF alla fine portano alla giunzione alternativa di molti RNA premessanger diversi in vari tessuti causando effetti multisistemici. Ad esempio, la disregolazione di splicing di distrofina, CLCN1, BIN1 e RYR1 probabilmente gioca un ruolo nello sviluppo della debolezza muscolare e della miotonia, mentre lo splicing aberrante della troponina T e Tau può portare rispettivamente a manifestazioni cardiache e del SNC. La perdita della funzione di CLCN1 è nello specifico correlata alla miotonia, provocando scariche nervose involontarie a livello muscolare. (Flucher, 2020) La disregolazione della giunzione peggiora nel tempo perché le ripetizioni CTG sono instabili e diventano più grandi durante l'invecchiamento. (Lorusso et al., 2018)

1.1.4 Clinica

Esistono quattro diverse forme di esordio: congenita (15%), infantile, dell'età adulta e tardiva. La forma che si presenta maggiormente è quella con esordio in adolescenza o all'inizio dell'età adulta (le caratteristiche principali delle forme sono descritte nella tabella sottostante).

fenotipo	clinica	Lunghezza CTG	Età di insorgenza
congenito	Ipotonia infantile Disabilità dell'apprendimento Complicanze cardiorespiratorie Insufficienza respiratoria	>1000	nascita
Insorgenza nell'infanzia	Miotonia QI basso Deficit di conduzione	50-1000	1-10anni
Insorgenza nell'adulto	Miotonia Cataratta Insulino-resistenza Insufficienza respiratoria Difetti di conduzione	50-1000	10-30 anni
Insorgenza tardiva	Cataratta lieve miotonia	50-100	20-70 anni

1.1.4.1 Forma congenita

La distrofia miotonica congenita (CDM) rappresenta la forma più severa di DM1. Nella maggior parte dei casi viene trasmessa per via materna ed è stato recentemente proposto che questo sia dovuto ad una metilazione aberrante delle regioni CpG del DNA negli oociti, processo che non avviene negli spermatozoi. Le manifestazioni cliniche variano in base l'età del soggetto.

- *Epoca prenatale*: caratterizzata dalla riduzione del movimento fetale, polidramnios e da possibili reperti ecografici di piede talo e di ventricolomegalia borderline. Il polidramnios si ha in seguito al deficit di deglutizione presente in questi soggetti. La ventricolomegalia può essere diagnosticata in epoca neonatale mediante ecografia cerebrale ed è una manifestazione presente in pochi casi.
- *Epoca neonatale*: le caratteristiche cardinali sono ipotonia neonatale e difficoltà di alimentazione e respiratoria con frequente necessità di sondino nasogastrico e di ventilazione meccanica. Il deficit respiratorio risulta dalla combinazione di diversi fattori rappresentati da: debolezza della muscolatura diaframmatica e intercostale, ipoplasia polmonare, ridotto controllo centrale della respirazione, polmonite ab ingestis provocata dal mancato controllo della deglutizione e dall'incapacità dell'alimentarsi per via orale. Complicanze respiratorie meno frequenti sono rappresentate dallo pneumotorace e dalle atelettasie bilaterali periferiche.
- *Infanzia*: le persone con CDM presentano ritardi motori e una serie di difficoltà di apprendimento, incluso il disturbo dello spettro autistico. La debolezza orofaringea è prominente, producendo spesso un aspetto tendenzialmente caratteristico del labbro superiore, diplegia facciale, marcata disartria e maggiore compromissione della comunicazione espressiva rispetto a quella ricettiva. (Zapata-Aldana et al., 2018)
Per quello che riguarda l'attività muscolare si è osservato che durante la crescita si ha un miglioramento della forza, anche se comunque rimane inferiore rispetto ai coetanei. Questo miglioramento è in contrasto con gli studi condotti sugli adulti con DM1, in cui la forza diminuisce nel tempo, ma potrebbe essere giustificato dal fatto la forma congenita della distrofia miotonica di tipo 1 rappresenta un disturbo dello

sviluppo e che la naturale maturazione muscolare possa parzialmente compensare la patofisiologia sottostante.(Pucillo et al., 2018)

In caso diagnosi di distrofia miotonica congenita si consiglia ai genitori di sottoporsi a consulenza genetica, questa dovrebbe trasmettere informazioni riguardanti:

- Il modello ereditario della malattia (eredità autosomica dominante).
- L'ampia variabilità nella portata e nella gravità dei sintomi del DM1, anche all'interno della stessa famiglia.
- La possibilità di variazioni nel tempo della portata e della gravità dei sintomi.
- La probabilità che la mutazione si espanda e che la malattia diventi più grave man mano che passa di generazione in generazione.
- Particolare attenzione alla possibilità che una madre minimamente colpita dia alla luce un bambino gravemente colpito.
- Opzioni per la pianificazione familiare.

È da tenere presente che la dimensione ripetuta può essere un indicatore di gravità, ma non fornisce alcuna informazione sulla prognosi.(Johnson et al., 2019)

1.1.4.2 Forma infantile

La DM1 infantile è caratterizzata da un periodo neonatale asintomatico e da un'età di esordio dei primi sintomi variabile da soggetto a soggetto. A differenza della DM1 congenita viene trasmessa in uguale misura dal padre o dalla madre. In questa forma risulta infrequente il riscontro di ritardo motorio e di ipotonia. Tra i primi segni non specifici della patologia si può osservare il ritardo del linguaggio, che emerge soprattutto con difficoltà scolastiche, ed è relazionato al deficit cognitivo riscontrato nella maggior parte di questi pazienti. Questa forma ha anche manifestazioni di tipo psicopatologico, queste includono: deficit dell'attenzione, iperattività, sindrome di Tourette, aggressività, disturbi dell'ansia e depressione.

I pazienti più giovani presentano spesso astenia e sonnolenza diurna provocati da disturbi del sonno come ad esempio la sindrome da apnee notturne che può essere di tipo ostruttivo o centrale.

I dismorfismi del viso compaiono più spesso nella prima decade ma talvolta anche in adolescenza, sono caratterizzati da: bocca aperta detta a carpa, leggera ptosi palpebrale e atrofia del muscolo temporale.

I segni di miopatia iniziano a comparire in età adulta segno che il deficit muscolare non è focale nella DM1 dell'infanzia, anche se talvolta questi possono manifestarsi durante la seconda decade in modo ingravescente determinando perdita della capacità di deambulazione, nella maggior parte dei casi però sono assenti o presenti in modo lieve.

Sono di frequente riscontro anche malformazioni che riguardano l'apparato osteo muscolare come ad esempio la scoliosi e il piede equino o equino varo il quale necessita trattamento chirurgico nella maggior parte dei casi. (Echenne & Bassez, 2013)

In questi pazienti sono presenti anche manifestazioni al livello cardiaco, la più comune è il deficit di conduzione ma possono esserci anche malformazioni a livello della mitrale. Sono comunque condizioni che in genere non necessitano di intervento chirurgico e che non causano la morte del paziente.

Tra i disturbi di tipo oculare è frequente il riscontro di cataratta che viene in genere diagnosticata quando ancora asintomatica grazie allo screening. (Stokes et al., 2019)

Per quello che riguarda il deficit cognitivo nello specifico si è osservata in questi pazienti un'alterata capacità nell'ambito visuo-spaziale probabilmente correlato alla degenerazione del network fronto-parietale.(Angeard et al., 2011) In questi pazienti inoltre si è osservata spesso presenza di deficit dell'attenzione e di deficit esecutivo.(Angeard et al., 2007)

1.1.4.3 Forma classica

In questa forma il sintomo iniziale più comune è la miotonia la quale risulta essere più pronunciata dopo il riposo e migliora con l'attività muscolare. La DM1 è una patologia multi-sistemica quindi è presente sia l'interesse muscolare che quello di altri organi.

1.1.4.3.1 Sistema muscolare

Sono caratteristiche oltre la miotonia, la debolezza e l'atrofia muscolare.

- *Miotonia*: si può evidenziare con una contrazione muscolare involontaria persistente che si attenua lentamente in pochi secondi e che viene evocata con una brusca percussione del muscolo con un martelletto o con un'energica contrazione volontaria. Recenti studi hanno evidenziato la relazione tra un coinvolgimento del sistema nervoso centrale e la miotonia, suggerendo che la miotonia non dovrebbe più essere considerata come un sintomo muscolare solitario, scatenato perifericamente. In uno studio fMRI, durante gli episodi di miotonia sono state rilevate delle variazioni di segnale dipendenti dal livello di ossigeno (BOLD) in specifiche aree motorie primarie e secondarie. Ciò è stato interpretato come una relazione tra la miotonia e le aree di controllo motorio di alto ordine. In un altro studio si è osservato che la gravità della miotonia era correlata con alterazioni diffuse della sostanza bianca in specifiche aree motorie primarie e secondarie. (Wenninger et al., 2018)
- *Atrofia*: tutti i muscoli cranici sono potenzialmente colpiti, più frequentemente si ha atrofia del temporale e del massetere che conferiscono al volto una tipica forma allungata con espressione lugubre. L'atrofia inoltre con la progressione della patologia va a colpire diversi gruppi muscolari portando a immobilità, disartria, difetti respiratori, disfagia e morte negli stadi avanzati della malattia, quindi è estremamente importante comprendere le basi molecolari di questo fenotipo. Sebbene sia noto che l'espressione ripetuta del CTG espanso sia responsabile della perdita di fibre muscolari nella DM1, i percorsi a valle attraverso i quali le trascrizioni CUG tossiche causano l'atrofia muscolare non sono ben compresi. È stato però osservato ultimamente da uno studio effettuato su un modello di *Drosophila* DM1 che le basi molecolari dell'atrofia potrebbero essere correlate ad un rafforzamento dei meccanismi dell'apoptosi e dell'autofagia. Sebbene questi

siano infatti considerati meccanismi pro-sopravvivenza grazie alla rimozione di proteine tossiche e organelli danneggiati, la loro sovraregolazione provoca alterazioni dell'omeostasi proteica, atrofia muscolare e morte cellulare.

(Bargiela et al., 2015)

- *Debolezza muscolare*: interessa frequentemente la muscolatura diaframmatica con conseguente dispnea e insufficienza respiratoria. Tra i muscoli degli arti, sono preferibilmente interessati i flessori lunghi delle dita e i dorsi flessori della caviglia. Con il progredire dei sintomi, alcuni pazienti continuano a mostrare un forte gradiente tra interessamento distale e prossimale, mentre altri sviluppano una debolezza della spalla e della cintura pelvica in un tempo molto precoce. Una grave debolezza dei flessori dorsali e plantari della caviglia produce spesso una marcata instabilità della posizione che risulta associarsi a un maggior numero di cadute nei pazienti con DM1. Vari studi hanno riportato infatti un numero di cadute in questi pazienti superiori di dieci volte rispetto ai casi controllo. Le cadute si sono verificate più frequentemente nel sesso maschile, mentre le conseguenti fratture nel sesso femminile.(Jiménez-Moreno et al., 2018)

In questi pazienti si osservano inoltre difficoltà nella deglutizione e dislocazione ricorrente della mandibola.

1.1.4.3.2 Cuore

A livello cardiaco le aritmie rappresentano la manifestazione più frequente. Queste derivano da fibrosi del tessuto cardiaco e infiltrazione di tessuto adiposo che interessano più frequentemente il fascio di His-Purkinje ma talvolta anche il nodo seno-atriale e atrioventricolare. Il coinvolgimento cardiaco si manifesta inizialmente con anomalie elettrocardiografiche asintomatiche (ECG) caratterizzate comunemente dal prolungamento dell'intervallo PR e del QRS. Possono verificarsi aritmie, inclusa disfunzione del nodo del seno, blocco cardiaco progressivo, tachicardia atriale, flutter, fibrillazione e tachicardia ventricolare. Si ritiene che la morte improvvisa derivi dall'asistolia dopo blocco atrioventricolare o da una tachiaritmia ventricolare. A causa della progressione imprevedibile del blocco atrioventricolare, i pacemaker sono stati raccomandati per i pazienti con anomalie della conduzione clinicamente significative. È stato dimostrato che i pazienti con anomalie della conduzione più gravi, quantificate sull'ECG, sono a rischio più elevato di aritmie. L'ECG è stato pertanto raccomandato come test di screening appropriato,

ma la sua utilità per la previsione della morte improvvisa rimane sconosciuta.(Groh et al., 2008)

La distrofia miotonica oltre alle anomalie di conduzione è associata a ipertrofia ventricolare sinistra, a cardiomiopatia dilatativa ad alterazione della funzione sistolica del ventricolo sinistro e a prollasso della valvola mitrale.(Lau et al., 2015)

1.1.4.3.3 Sistema respiratorio

La patologia respiratoria è molto frequente nella DM1 e rappresenta la causa principale di morte prematura in questi pazienti. Nella maggior parte dei casi si instaura con modalità insidiosa e progressiva, per questa ragione viene spesso diagnosticata tardivamente. Talvolta si può avere un'insufficienza respiratoria ad insorgenza acuta esacerbata da condizioni particolari come ad esempio un'infezione respiratoria o in seguito ad anestesia per un intervento chirurgico. Il meccanismo fisiopatologico che porta a deficit respiratorio non è del tutto chiarito anche se la maggior parte delle ipotesi avvalorano la presenza di un duplice meccanismo: periferico e centrale (per anomalie del SNC che determinano un'alterazione nel controllo centrale della respirazione).

La disfunzione del diaframma può essere causata sia dalla miopatia che dalla patologia del nervo frenico assonale ed è associata alla gravità della malattia clinica.(Henke et al., 2020) Le manifestazioni cliniche che suggeriscono più frequentemente la presenza di interessamento respiratorio sono: dispnea progressiva, ipersonnia diurna e cefalea mattutina.

1.1.4.3.4 Cute

Tra le affezioni che interessano la cute abbiamo: dermatite seborroica e più spesso alopecia. Quest'ultima presenta un'eziologia multifattoriale legata sia a un invecchiamento cutaneo precoce che a variazioni ormonali. Un elemento che caratterizza questi pazienti è un elevato interessamento degli annessi cutanei quali: ipercheratosi follicolare, iperidrosi focale e alopecia androgenetica precoce.(Campanati et al., 2015). In altri studi è stato inoltre dimostrato che i pazienti con DM1 presentano un aumentato rischio di carcinoma a cellule basali e probabilmente anche di melanoma. È importante quindi che questi soggetti aderiscano ai comportamenti protettivi nei confronti dell'esposizione solare, riducendo al

minimo l'esposizione alla luce ultravioletta, e consultando precocemente un medico in caso di comparsa di lesioni cutanee sospette. (M. Christopher, 2016)

1.1.4.3.5 Sistema endocrino

I pazienti con DM1 possono manifestare varie endocrinopatie tra queste le più frequenti sono rappresentate dall'ipogonadismo ipogonadotropo, dalla patologia tiroidea e dall'iperinsulinismo. L'ipogonadismo ipogonadotropo rappresenta l'endocrinopatia più frequente. Nell'uomo si caratterizza per riduzione dei livelli di testosterone e deficit della spermatogenesi, condizioni che causano spesso infertilità. Un'altra caratteristica clinica che può presentarsi è la ginecomastia, genericamente rara (<10%) e osservata per lo più in soggetti anziani. La presenza di ginecomastia nella fase adolescenziale è rara però talvolta può essere tra gli elementi clinici di presentazione della patologia, è quindi importante considerare una diagnosi di DM1 in caso di manifestazioni endocrine. (Miranda et al., 2020) Nella donna può essere causa di irregolarità mestruali, aborti precoci e in rari casi di menopausa precoce.

1.1.4.3.6 Sistema gastrointestinale

Nella DM1 si ha frequentemente interessamento gastrointestinale e questo è dovuto soprattutto all'alterazione della funzionalità del muscolo liscio. Tra le manifestazioni cliniche troviamo: disfagia, stipsi, colecistiti. La disfagia in particolare è presente nel 55% dei pazienti e rappresenta un'importante causa di morbidità. È provocata dall'alterazione della funzionalità dei muscoli masticatori, dei muscoli faringei e dello sfintere esofageo superiore. Questi associati alla ridotta attività dei muscoli respiratori sono fattori che possono indurre anche a polmonite ab ingestis. La peculiarità della disfagia della DM1, rispetto alle altre forme di origine neurologica, è che la difficoltà della deglutizione si presenta maggiormente in caso di ingestione di cibi solidi. Viene descritta dai pazienti con presenza di tosse al momento dei pasti, bruciore di stomaco, sensazione di soffocamento, dispepsia e dolore toracico. Gli strumenti diagnostici per valutare la disfagia includono la video fluoroscopia, la valutazione elettromiografica, la manometria ad alta risoluzione ed l'endoscopia a fibre ottiche. Si è osservato inoltre che la disfagia appare prima dei sintomi muscolari. La sua diagnosi in caso di DM1 è però complicata perché i pazienti raramente

descrivono difficoltà di deglutizione fino a quando non si verifica una disfunzione grave.(Franco-Guerrero et al., 2019)

1.1.4.3.7 Sistema oculare

La cataratta rappresenta la patologia oculare più frequente nella DM1, questa presenta delle caratteristiche particolari: è subcapsulare e iridescente. Viene riscontrata nel 90% dei pazienti, l'età di esordio è in genere dopo i 50 anni ma in alcuni casi può manifestarsi anche prima. Nei casi in cui siano presenti ripetizioni CTG dai 50 ai 100 può rappresentare l'unico elemento clinico che permette la diagnosi di DM1. (Jericó et al., 2019)

1.1.4.3.8 DM1 e sonnolenza diurna

La DM1 è una delle patologie croniche che presenta maggiore prevalenza di eccessiva sonnolenza diurna (ESD), la quale si presenta nell'80% degli adulti e nel 50% dei bambini. L'EDS può essere caratterizzata da sonnolenza che non migliora in seguito "sonnellini" diurni i quali tendono ad essere sempre più lunghi, non riposanti e privi di contenuto onirico. Alcuni studi hanno rilevato che i pazienti con EDS sono in genere più giovani, hanno sviluppato precocemente la patologia e hanno una maggiore disfunzione muscolare. È raro che sia il paziente stesso a lamentare l'eccessiva sonnolenza diurna, questa viene più frequentemente riportata dai caregiver.(Dauvilliers & Laberge, 2012) Secondo quanto riferito, la sonnolenza diurna interferisce con il lavoro e con la vita sociale in molti pazienti con DM1. Quando la sonnolenza diurna è marcata, può portare il paziente ad addormentarsi sul luogo di lavoro, risultando quindi un ostacolo per l'occupazione lavorativa. La patogenesi non è ben chiara anche se sembra correlata a disfunzioni correlate al SNC. In accordo con questo si è trovata un'associazione tra ESD e la disregolazione metabolico-endocrina dell'asse HPA (ipotalamo-ipofisi-surrene), il quale può influenzare il ciclo regolatorio del sonno.(Laberge et al., 2013). Sono stati effettuati inoltre studi che mettevano in relazione l'eccessiva sonnolenza diurna e i disturbi del sonno con l'attività cognitiva di questi pazienti, da queste analisi però non è risultato un legame statisticamente significativo.(Zaloni et al., 2010)

1.1.4.3.9 DM1 e cancro

Nella DM1 si è osservata una maggiore incidenza di cancro, soprattutto in determinati organi quali: l'endometrio, la tiroide e la cute. Il meccanismo alla base di questa condizione non è attualmente conosciuto, ma vi è la possibilità che abbiano un ruolo i micro RNA con attività soppressoria nei confronti delle neoplasie e i geni del miss match repair. (Alsaggaf et al., 2018)

1.1.4.3.10 DM1 e affaticamento

Un'alta percentuale di pazienti con DM1 riporta affaticamento. Sebbene manchi una definizione esaustiva e ampiamente accettata, la fatica è comunemente definita come un travolgente senso di stanchezza, mancanza di energia e senso di esaurimento associati a difficoltà nell'avvio o nella continuazione di attività in modo volontario. Si è osservato che la fatica si verifica spesso in associazione all'eccessiva sonnolenza diurna (EDS) . Sebbene alcuni autori ritengano che la EDS e la fatica abbiano maggiori probabilità di verificarsi a causa di disturbi del sonno, sembra che queste debbano essere considerate come due entità cliniche separate nella DM1 poiché non tutti i pazienti con fatica hanno EDS e viceversa. I pazienti con DM1 hanno riportato l'affaticamento come uno dei fattori più importanti che disturbano la loro vita emotiva, sociale e quotidiana.(Peric et al., 2019). Rappresentando un importante limite nella quotidianità di questi soggetti è tra gli obiettivi terapeutici principali, ad oggi le metodiche utilizzate sono: la terapia cognitivo comportamentale e l'esercizio fisico graduale. (Stefan Winblad & Lindberg, 2019)

1.1.4.3.11 DM1 e cognizione

- *Basi neurologiche della cognizione nella DM1*

Il deficit cognitivo secondo alcuni studi sembra associato a una ridotta perfusione della corteccia.(S. Winblad et al., 2016) Altri studi hanno documentato lesioni della sostanza bianca all'imaging RM convenzionale con particolare interessamento della regione frontale e di quella temporale. Sono state descritte inoltre riduzioni della materia grigia in varie regioni corticali e recentemente anche a livello dell'ippocampo e del talamo. (Minnerop et al., 2011). Per lo studio delle basi neuronali del deficit cognitivo presentato da questi pazienti sono state effettuate anche indagini sulla connettività cerebrale e si è

osservato che i soggetti affetti da DM1 non presentano differenze significative rispetto ai controlli. Questa mancanza di una significativa riduzione della connettività cerebrale è coerente con la relativa conservazione della funzione cognitiva generale nella DM1 rispetto alla comune demenza. La malattia di Alzheimer ad esempio, che rappresenta il tipo più comune di demenza, presenta infatti interruzioni nelle reti cerebrali e ciò è significativamente correlato al declino cognitivo. A dimostrazione del mantenimento della capacità cognitiva globale nella DM1 a insorgenza nell'età adulta i punteggi sul quoziente di intelligenza generale misurato dalla scala di intelligenza per adulti di Wechsler e dai punteggi MMSE sono di solito all'interno dell'intervallo della norma.(Sugiyama et al., 2017)

- *Deficit cognitivi*

Diversi studi hanno dimostrato che i pazienti con DM1 mostrano una compromissione selettiva del funzionamento cognitivo, in particolare nei settori: attenzionale, visuo-spaziale ed esecutivo. (Baldanzi, Cecchi, et al., 2016). Per quello che riguarda il deficit visuo-spaziale, questo influenza significativamente la vita quotidiana del paziente, compromettendo varie attività quali ad esempio la guida, la lettura delle mappe e l'orientamento. Al deficit visuo-spaziale è stata correlata la ridotta capacità di riconoscere le emozioni trasmesse dalle espressioni facciali, in particolare sembra vi sia una maggiore difficoltà con le espressioni di rabbia, paura e disgusto. Oltre all'emozioni facciali si è riscontrata anche difficoltà nella comprensione di quelle trasmesse mediante i movimenti del corpo.(Lenzoni et al., 2020)

Per quello che riguarda la disfunzione esecutiva questa riduce l'iniziativa, la capacità di pianificazione e di prendere decisioni, conducendo all'apatia e all'inattività, le quali possono avere un'influenza significativa sulla qualità della vita nei pazienti con DM1. (Peric et al., 2016)

- *Comorbidità neuropsichiatriche*

Per quello che riguarda la depressione nei pazienti con DM1 alcuni autori hanno riscontrato una prevalenza significativamente più alta rispetto ai controlli sani, altri non hanno trovato alcuna evidenza di depressione maggiore. La causa della depressione nella DM1 non è ancora chiara, alcuni autori hanno cercato di spiegarla come adattamento psicologico alla malattia mentre altri come manifestazione diretta di anomalie genetiche e / o del SNC.

(Stefan Winblad et al., 2010) Studi sulla psicopatologia e sulla personalità riportano tendenze schizotipiche, ipocondriache, depressive, paranoiche, ossessivo-compulsive e passivo-aggressive. Si ha tipicamente un modello di comportamento ansioso e inibito, questo potrebbe essere collegato al deterioramento cognitivo, in particolare alla mancanza di flessibilità derivante dalla disfunzione esecutiva.(Minier et al., 2018)

1.1.4.4 Forma ad esordio tardivo

Nei pazienti con DM1 ad esordio tardivo raramente sono presenti miotonia, debolezza ed eccessiva sonnolenza diurna. Questi sintomi possono talvolta presentarsi debolmente in età superiore ai 40 anni. Tra le manifestazioni cliniche vi può essere anche la cataratta il cui riscontro diagnostico è utile per identificare la persona che potrebbe trasmettere la patologia.(Meola & Cardani, 2015)

1.1.5 Diagnosi

La diagnosi di DM1 viene effettuata mediante test genetici negli individui in cui è presente un sospetto diagnostico. In passato, in assenza di test molecolari venivano effettuate altre indagini, quali la biopsia muscolare e l'elettromiografia, attualmente non significative per la diagnosi.(Turner & Hilton-Jones, 2010)

Gli aspetti clinici che conducono all'ipotesi diagnostica nei soggetti adulti sono:

- Debolezza muscolare, in particolare della gamba, della mano, del collo e del viso.
- Miotonia (contrazione muscolare sostenuta), che spesso si manifesta come l'incapacità di rilasciare rapidamente un'impugnatura (impugnatura miotonica) e che può essere dimostrata picchiando un muscolo (ad es. I muscoli posteriori) con un martelletto (miotonia delle percussioni).
- Cataratta subcapsulare posteriore rilevabile come opacità iridescenti rosse e verdi all'esame con lampada a fessura.

Nei neonati si ha sospetto diagnostico in caso di:

- ipotonia
- Debolezza muscolare facciale
- Debolezza generalizzata
- Malformazioni posizionali incluso piede torto
- Insufficienza respiratoria (Bird, 2019)

1.1.5.1 Elettromiografia

L'elettromiografia era lo studio di laboratorio più utile prima che fosse disponibile la genetica. La combinazione di scariche miotoniche e unità motorie miopatiche che appaiono, prevalentemente nei muscoli distali e nel viso, è altamente sospetta di DM1. Le scariche miotoniche si verificano come esplosioni di potenziali ripetitivi all'inserimento dell'ago. I potenziali variano sia in ampiezza che in frequenza e, quando riprodotti su un altoparlante, assomigliano al suono di un aereo ad elica da immersione e sono chiamati per questo motivo potenziali a "bombardiere da immersione" o "moto". Le scariche miotoniche elettriche di solito non si osservano durante l'infanzia.

1.1.5.2 Laboratorio

- La concentrazione sierica di creatinichinasi può essere lievemente elevata nei pazienti con DM1, ma è spesso normale negli individui asintomatici.
- Alcuni pazienti mostrano bassi livelli di immunoglobulina G.
- I test di funzionalità epatica sono elevati fino al 50% dei pazienti.

1.1.5.3 Biopsia muscolare

La biopsia muscolare evidenzia l'alterazione citoarchitetturale presente nei pazienti clinicamente affetti. Le caratteristiche più spesso osservate sono: l'atrofia delle fibre di tipo I (nel 50% dei casi), la fibrosi, le fibre ad anello (orientamento delle miofibrille a 90 ° rispetto alla fibra), le masse sarcoplasmatiche e l'aumento del numero di fibre muscolari intrafusali.

1.1.5.4 Diagnosi molecolare

La conferma diagnostica della DM1 è effettuata mediante test genetico, questa è fondamentale non solo per la selezione di tecniche terapeutiche adeguate ma anche per la pianificazione di test a livello familiare. Il test molecolare inoltre consente la diagnosi prenatale e l'identificazione di condizioni precliniche.

Nei test genetici per la DM1 viene utilizzata una procedura molecolare in due fasi. Il primo passo è analizzare se un individuo è eterozigote per gli alleli, all'interno di un intervallo di dimensioni normali, utilizzando la PCR e l'analisi della lunghezza dei frammenti. Se viene rilevato un solo allele normale, viene utilizzata una delle tecniche successive per rilevare o escludere possibili espansioni DM1. Per molti anni è stato utilizzato il Southern blotting del DNA genomico o Southern blotting di prodotti PCR a lungo raggio, recentemente la PCR innescata con ripetizione di tripletta (TP-PCR) è entrata nella procedura diagnostica di routine. La Southern blotting del DNA genomico è una procedura che richiede tempo e richiede una notevole quantità di DNA di alta qualità. D'altra parte, fornisce informazioni sul numero di copie ripetute e non ha limiti per rilevare anche le espansioni più grandi. Utilizzate insieme, le tecniche sopra menzionate offrono alta sensibilità e specificità. Poiché alcuni campioni possono mostrare risultati inconcludenti con un solo metodo, i laboratori diagnostici dovrebbero avere la possibilità di utilizzare più di un approccio metodologico (di solito TP-PCR e uno dei metodi Southern blot).

Diagnosi prenatale

Nelle famiglie a rischio di avere un figlio con DM1, può essere offerta la diagnosi prenatale (PND). I campioni prenatali possono consistere nel prelievo dei villi coriali, che può essere effettuato tra la decima e la dodicesima settimana di gestazione o nell'analisi del liquido amniotico, che può essere prelevato tra la quattordicesima e la sedicesima settimana di gestazione. È inoltre necessaria l'analisi del DNA materno per escludere la contaminazione materna nel campione fetale, specialmente se si utilizza un campione di villi coriali.

Diagnosi preimpianto

La diagnosi genetica preimpianto (PGD) per la DM1 è stata sviluppata nel 1995, rappresenta un'alternativa alla diagnosi prenatale per le persone a rischio di trasmettere DM1 e viene ora offerta di routine in diversi paesi. La PGD consiste nel test genetico dei blastomeri dagli embrioni ottenuti in vitro, seguito dal trasferimento solo di quelli diagnosticati sani per

quanto riguarda la malattia in esame. Quindi, a differenza della PND che è seguita dalla interruzione della gravidanza nel caso di un embrione affetto, la PGD elude il problema dell'aborto terapeutico.(Savić Pavićević et al., 2013)

1.1.6 Trattamento

Al momento non sono disponibili trattamenti di tipo curativo per la DM1. La gestione di questi pazienti ad oggi consiste nel controllo della sintomatologia e nella gestione delle complicanze che possono interessare diversi organi. La natura sistemica di questi disturbi infatti, ha implicazioni significative al di fuori del sistema muscolare e, in molti soggetti, il coinvolgimento extramuscolare supera di gran lunga la compromissione del muscolo scheletrico.

1.1.6.1 trattamento della DM1 nell'adulto

Gestione muscolare

Miotonia: Un farmaco che viene usato per il controllo della miotonia è la mexiletina (dosaggio 100-200 mg 3 volte al giorno). Si deve porre attenzione però nell'uso di questo farmaco in quanto è un proaritmico ed il suo uso è controindicato in caso di blocco AV di secondo o terzo grado.

Mialgia: per la mialgia si può somministrare pregabalina a basse dosi.

Gestione patologie cardiache

La gestione del coinvolgimento cardiaco prevede la sorveglianza e il trattamento profilattico con impianto di pacemaker e defibrillatore. La valutazione iniziale raccomandata per lo screening include elettrocardiografia, ecocardiogramma e monitor Holter. L'alterazione della conduzione cardiaca e la presenza nella storia del paziente di fibrillazione atriale sono noti predittori di morte improvvisa. L'impianto di pacemaker è indicato per pazienti con sintomatologia legata a blocco atrioventricolare completo mentre l'impianto di defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD) deve essere considerato in caso di tachicardia ventricolare sostenuta documentata. L'impiego precoce di tecniche diagnostiche invasive e le misure preventive sembrano migliorare la sopravvivenza nei pazienti con DM1.

Gestione apparato gastrointestinale

Le manifestazioni gastrointestinali sono frequenti nelle distrofie miotoniche, nello specifico la disfagia è il disturbo più comune nella DM1. Il trattamento della disfagia è di supporto e non esistono linee guida chiare per la sua gestione. Altri sintomi gastrointestinali sono trattati con farmaci antiacidi, agenti procinetici, lassativi e colecistectomia, anche se mancano ancora chiare linee guida. Per i sintomi legati alla crescita eccessiva di batteri nell'intestino tenue, il trattamento con antibiotici, come la ciprofloxacina, può essere efficace.

Gestione apparato respiratorio

L'insufficienza respiratoria è la causa di morte più comune nella distrofia miotonica. La disfunzione respiratoria probabilmente deriva da una combinazione di debolezza del muscolo scheletrico e disfunzione del sistema nervoso centrale. I modelli di respirazione irregolare, i disturbi respiratori del sonno e la scoperta di una ridotta risposta ventilatoria alla CO₂, indipendentemente dalla debolezza dei muscoli respiratori, suggeriscono che il sistema nervoso centrale svolge un ruolo importante nella patogenesi. È importante sottolineare che è stato notato che i pazienti con DM1 potrebbero non essere consapevoli dei loro sintomi correlati all'insufficienza respiratoria, quindi i medici dovrebbero stare attenti al modo in cui vengono poste le domande e monitorare i parametri respiratori anche in assenza di ovvia sintomatologia. Sebbene i parametri respiratori siano in genere monitorati in posizione verticale, la valutazione in posizione supina della funzione polmonare può essere più sensibile nel rilevare uno schema ventilatorio restrittivo. Per quanto riguarda le cure di supporto, è stato dimostrato che la ventilazione non invasiva migliora potenzialmente la sopravvivenza nei pazienti con DM1, ma l'aderenza terapeutica può essere scarsa e richiede un attento follow-up.

Futuro nel trattamento della DM1

Una migliore comprensione della patogenesi molecolare delle distrofie miotoniche ha identificato una serie di potenziali strategie terapeutiche. L'inversione della spliceopatia è stata al centro dello sviluppo di nuove terapie. Sono state studiate un certo numero di strategie comprese piccole molecole terapeutiche, oligonucleotidi antisenso (ASO) e

modifiche genomiche per il DNA espanso, per l'RNA, o per vie di segnalazione alterate presenti a valle. Oltre allo sviluppo di potenziali terapie, si sta facendo molto lavoro per sviluppare e perfezionare i biomarcatori sensibili con la speranza che questi potranno fornire la capacità di tracciare direttamente la gravità della malattia e prevedere la risposta terapeutica.

Attualmente per la DM1 è stata valutata anche un'eventuale disregolazione dei microRNA i quali sono recentemente apparsi sulla scena in campo farmaceutico grazie alla loro capacità di modulare l'espressione genica endogena e compensare una determinata disregolazione patogenica. Scoperti a metà degli anni '90, i miRNA sono una classe di piccoli RNA non codificanti presentanti solide funzioni di regolazione genica. Attualmente si è giunti a conclusione che esiste un ruolo patologico più che probabile della disregolazione del miRNA nei problemi muscolari mostrati dai pazienti con DM1. Poiché non esiste una terapia convenzionale per la DM1, una migliore comprensione del meccanismo e delle funzioni dei miRNA aiuterà a sviluppare nuove strategie di trattamento per prevenire o ritardare il processo degenerativo muscolare alla base di questa patologia (Castel et al., 2019)

1.1.6.2 Trattamento della DM1 congenita e dell'infanzia

Sistema cardiovascolare

È importante informare le famiglie dei rischi di aritmie e disfunzioni cardiache e dell'importanza di una pronta assistenza medica se si osservano sintomi (palpitazioni, presincope, sincope, dispnea, dolore toracico, affaticamento inspiegabile). Alla diagnosi deve essere eseguito un ECG a 12 derivazioni e, se normale e il paziente rimane asintomatico, l'ECG deve essere eseguito ogni anno mentre richiede ulteriori accertamenti se il paziente è sintomatico. Se l'ECG è normale e il sospetto clinico è elevato, un monitor Holter di 24 ore può essere considerato un'indagine di seconda linea. Per i giovani pazienti con DM1, possono essere presi in considerazione test di stress da sforzo seriali ed ECG con segnale medio. In caso di presenza di alterazioni cardiovascolari i pazienti devono essere trattati in base alle linee guida dell'American heart association.

Sistema respiratorio

Per i bambini con CDM che rimangono sottoposti a ventilazione tracheale a lungo termine, nel tempo vi è spesso un miglioramento della forza respiratoria e la considerazione per la decannulazione di una tracheotomia deve essere presa dopo un'attenta valutazione con il team multidisciplinare, inclusa la neurologia. Prima della decannulazione devono essere eseguiti test per l'ipoventilazione nel sonno.

Miotonia

La Mexiletina è un'opzione nel caso in cui la miotonia, influisca pesantemente sulle attività quotidiane dei pazienti. Poiché la mexiletina è un proaritmico, si consiglia un ECG prima dell'uso, entro 3 mesi dall'inizio della terapia e successivamente a intervalli seriali.

Sistema gastrointestinale

La presenza di sintomi gastrointestinali come dolore addominale, costipazione, incontinenza fecale o diarrea può essere un problema frequente. I sintomi possono imitare la sindrome dell'intestino irritabile (IBS). L'integrazione di fibre (più di 8 g al giorno) è il trattamento di prima linea. Nel caso in cui un paziente non risponda alle raccomandazioni di prima o seconda linea si dovrebbe prendere in considerazione la consulenza di un gastroenterologo. (Johnson et al., 2019)

Sistema nervoso

I pazienti con problemi psichiatrici o comportamentali devono essere indirizzati a un professionista della salute mentale per la valutazione di Disturbi dello spettro autistico, Disturbi da deficit di attenzione con o senza iperattività e altri problemi comportamentali. Gli psicostimolanti possono essere utili se i deficit di attenzione sono associati a un certo livello di affaticamento o di EDS (eccessiva sonnolenza diurna). Poiché gli psicostimolanti possono essere proaritmici si deve porre attenzione per l'utilizzo.

Ipersonnia diurna

La ventilazione a pressione positiva può essere presa in considerazione se si ritiene che la sonnolenza di un paziente DM1 sia correlata all'ipoventilazione notturna o diurna o all'apnea notturna. I pazienti devono essere indirizzati agli pneumologi che hanno esperienza nelle malattie neuromuscolari per l'esame della ventilazione assistita. La terapia con stimolanti come modafinil, metilfenidato o altri può essere presa in considerazione se si sospetta un'ipersonnia centrale.

1.2 Distrofia miotonica di tipo 2

La distrofia miotonica di tipo 2 (DM2) è una patologia multisistemica con presentazione clinica eterogenea. Inizialmente erano stati identificati tre fenotipi clinici diversi da tre diversi ricercatori: da Ricker come PROMM (miopatia miotonica prossimale) da Ranum come DM2 e da Udd come PDM (distrofia miotonica prossimale). Nel 2001 si scoprì che i tre fenotipi erano in realtà relazionati alla medesima mutazione genetica. La mutazione responsabile della DM2 è una ripetizione di CCTG del gene ZNF9 localizzato nel cromosoma 3q21.3.(Finsterer, 2002)

1.2.1 Epidemiologia

È difficile stabilire l'incidenza precisa di questa patologia in quanto le caratteristiche sono spesso abbastanza sfumate e la miotonia poco evidente, ciò ha condotto per molti anni a diagnosi errate. Il quadro al giorno d'oggi si sta comunque facendo più chiaro. Nella maggior parte delle nazioni, tra cui Inghilterra e Stati Uniti è molto rara, con una percentuale che va dall'1% al 5% rispetto all'insieme dei pazienti affetti da Distrofia Miotonica. In Germania è molto più comune, addirittura quasi quanto il tipo 1, e la gran parte dei pazienti nel Mondo sembrano discendere da un numero esiguo di antenati tedeschi.(Harper, n.d.)

1.2.2 Genetica

La DM2 è provocata dalla mutazione intronica costituita dalla ripetizione della sequenza CCTG del gene ZNF9 (chiamato anche CNBP), localizzato sul cromosoma 3q21.3 e facente parte di un complesso ripetitivo composto da ripetizioni (TG)_n(TCTG)_n(CCTG)_n. Gli alleli dei soggetti normali hanno un numero di ripetizioni inferiori a 26, le ripetizioni tra 27 e 74 vengono definite come area grigia e per il momento non è stata chiarita la loro correlazione alla patologia. Il più piccolo numero di ripetizioni che è stato associato alla DM2 era compreso tra 55 e 75 mentre il più grande superiore a 11000. Nei soggetti affetti da tale patologia le ripetizioni risultano instabili sia a livello somatico che nella trasmissione intergenerazionale, a differenza della DM1 però in questo caso non si ha una importante espansione durante la trasmissione di ripetizioni da una generazione all'altra e il rapporto tra il numero di ripetizioni e la gravità dei sintomi è debole. Le espansioni di CCTG acquisite da generazioni precedenti sono più corte nei bambini, questo potrebbe spiegare la mancanza di una forma congenita nella DM2 e l'assenza del fenomeno dell'anticipazione. (Meola, 2017)

1.2.3 Patogenesi

Il meccanismo patogenetico è lo stesso presente nella DM1, anche qui vi è la sintesi di RNA tossico, che presenta in questo caso ripetizioni CCUG, e che determina il sequestro delle proteine MBNL portando all'espressione di forme immature di proteine che correlano con la clinica di questa patologia. Nella DM2 però l'alterazione dello splicing è meno grave rispetto alla DM1, questo sembra dovuto alla presenza di una proteina che compete con MBLN nel legame al RNA tossico riducendone quindi il sequestro e permettendo maggiormente sintesi di proteine mature. (Sznajder & Swanson, 2019)

1.2.4 Clinica

Nella DM2 la clinica ha inizio in età adulta (età media 48). Per molti pazienti il primo sintomo è rappresentato dalla miotonia mentre in altri questa non è presente. La progressione è in genere lenta anche se in alcuni pazienti accelera passati i 50 anni. La DM2 interessa in modo specifico la cintura pelvica, i muscoli flessori del collo e gli estensori del gomito (per lo più la muscolatura prossimale). Comparandola alla DM1 non vi è una forma congenita e l'interesse dei muscoli del cranio e di quelli respiratori è inferiore. Il dolore muscolare è una caratteristica frequente e la fibromialgia come prima ipotesi diagnostica è comune.(Thornton, 2014)

Disturbi muscolari

La mialgia è uno dei sintomi principali della DM2, la si trova infatti tra il 56 e il 76% dei pazienti, 1/3 dei pazienti circa la considera come condizione che genera maggiore disabilità. La ridotta forza muscolare rappresenta un altro elemento che caratterizza questa patologia, ci sono due metodiche per valutarla e sono: l'MMT (test che misura la forza nella stretta di mano) e il QMT (test muscolare quantitativo). La miotonia non è sempre presente nei pazienti con DM2 e in caso ha una manifestazione meno grave rispetto i pazienti con DM1.(Rastelli & Montagnese, 2018)

Così come la DM1 è un disturbo multisistemico quindi si hanno manifestazioni cliniche extramuscolari.

Sistema cardiaco

La patologia cardiaca rappresenta la maggiore causa di mortalità e di morbidità nella DM1, nella DM2 sembra presentarsi meno frequentemente e con minore gravità. I disordini legati alla conduzione si manifestano nella maggior parte dei casi con blocchi atrioventricolari di primo grado. Le cardiomiopatie sono condizioni che si verificano raramente ma se presenti sono associate a prognosi negativa. Le coronaropatie sono invece più frequenti nella DM2 così come l'incidenza dell'ipertensione arteriosa.(Peric et al., 2018)

Sistema oculare

La cataratta subcapsulare posteriore a esordio precoce (<50 anni di età) è una caratteristica della distrofia miotonica di tipo 2 (DM2). Questa può anche essere una caratteristica di

presentazione della malattia, che precede tutti gli altri sintomi, rendendo così l'oculista, a volte, il primo medico che un paziente visiterebbe. In questi casi e soprattutto in assenza di altre cause secondarie di cataratta, la consapevolezza da parte del medico curante che la cataratta ad esordio precoce possa essere una manifestazione di una malattia multisistemica è essenziale per un adeguato rinvio dei pazienti, per evitare esami superflui e per effettuare diagnosi tempestive. Tuttavia molti pazienti con DM2 nonostante abbiano ricevuto una diagnosi e siano stati operati in giovane età per cataratta subcapsulare posteriore, rimangono non diagnosticati per anni e vengono sottoposti a valutazione in una clinica neurologica solo dopo la comparsa di debolezza muscolare o di altri sintomi della malattia. (Papadopoulos et al., 2017)

Sistema endocrino

Nella DM2 si può avere la presenza di diabete mellito di tipo 2, di disfunzioni tiroidee e di ipogonadismo soprattutto nel sesso maschile.

Disturbi del sonno

I disturbi del sonno associati alla DM2 includono: sonnolenza diurna, insonnia e sindrome delle gambe senza riposo. Il sintomo più comune riportato dai pazienti con DM2 è la stanchezza diurna. Questo sintomo può eventualmente essere una conseguenza del dolore muscolare frequente in questi soggetti. (Leonardis et al., 2015)

Sistema uditivo

La compromissione dell'udito si ha nel 60% dei soggetti con DM2.

DM2 e cognizione

I pazienti con DM2 presentano caratteristicamente una sindrome disesecutiva frontale con apatia, ridotta iniziativa e capacità strategiche. Le disfunzioni visuo-spaziali ed esecutive sembravano essere i principali difetti cognitivi, mentre i disturbi della memoria e del linguaggio appaiono in fenotipi più gravi. È stata riportata anche una forma di personalità evitante ma più lieve rispetto ai pazienti con DM1. (Gourdon & Meola, 2017)

1.2.5 Diagnosi

La diagnosi delle distrofie miotoniche è spesso tardiva, con un ritardo diagnostico maggiore per la DM2 rispetto alla DM1. I pazienti con DM2 inoltre in genere subiscono a confronto un maggior numero di elettromiografie e di biopsie muscolari prima dell'accertamento diagnostico mediante test molecolare. Vi sono elementi clinici che possono condurre in modo più rapido all'ipotesi diagnostica di DM2. Il dolore ad esempio è un indicatore iniziale importante della DM2, può essere particolarmente problematico e più distinto nella DM2 rispetto alla DM1 in quanto può fluttuare nel tempo e può essere influenzato da esercizio fisico, palpazione e temperatura.(Manuscript, 2014)

La diagnosi di DM2 ha origine dal sospetto clinico e ad oggi viene accertata mediante test molecolari che vanno a identificare l'espansione genetica eterozigote di una ripetizione complessa CNBP. Si potrebbero utilizzare come metodiche le stesse della DM1 quali la RP-PCR e la Southern blot standard, tuttavia spesso le ripetizioni della DM2 sono troppo estese per poter essere valutate mediante queste metodiche. Un procedimento mediante il quale è possibile identificare ampie ripetizioni è ad esempio la FIGE Southern blot.(Chakraborty et al., 2016)

1.2.6 Trattamento

Una terapia causale non è ancora disponibile; tuttavia, trattamenti sintomatici tempestivi e appropriati sono essenziali per limitare le complicanze legate alla malattia.

Gestione del dolore: trattare con farmaci antidolorifici convenzionali come ad esempio l'ibuprofene. Gli oppioidi possono essere usati ma dovrebbero essere evitati se possibile. Possono essere utilizzati inoltre altri rimedi, come massaggi, calore / ghiaccio o chiropratica. Alcuni pazienti hanno riferito che cannabis, cannabinoidi o fitocannabinoidi alleviano il dolore; tuttavia, ciò deve essere dimostrato in studi clinici controllati.

Gestione debolezza muscolare: trattare con esercizi aerobici e di resistenza di media o bassa intensità, ortesi o tutori. Si consiglia di ottenere una valutazione cardiaca prima di iniziare una nuova routine di allenamento.

Gestione miotonia: la messiletina può essere considerata in pazienti selezionati per il trattamento della miotonia delle mani, con un adeguato monitoraggio cardiaco.

Gestione respiratoria: vaccinare per polmonite e influenza; trattare rapidamente le infezioni respiratorie e utilizzare la ventilazione meccanica secondo necessità, nonché ottenere consulti da gruppi di terapia respiratoria e medicina polmonare. Alcuni pazienti richiederanno eventualmente il supporto del ventilatore notturno. La maggior parte dei pazienti con insufficienza respiratoria cronica risponde al supporto ventilatorio non invasivo (NIV). Per insufficienza respiratoria cronica, usare ossigeno supplementare con cautela e in combinazione con NIV.

Gravidanza e gestione ostetrica: la diagnosi genetica prenatale e preimpianto può consentire l'interruzione della gravidanza o l'impianto selettivo di embrioni non affetti, se desiderato. (Schoser et al., 2019)

Capitolo 2: DISTROFIA MIOTONICA E ALTERAZIONE DELLA PRAGMATICA DEL LINGUAGGIO

2.1 Pragmatica del linguaggio

Il linguaggio rappresenta un dominio molto complesso, costituito da varie componenti: la sintassi, la morfologia, la fonetica, la semantica e la pragmatica. I primi quattro elementi caratterizzano la struttura del linguaggio, includendo la grammatica e il significato delle parole ma non sono sufficienti per spiegare la sua rilevanza nella comunicazione. La pragmatica è stata definita in modi diversi, tra questi, quale capacità di usare il linguaggio in modo appropriato nelle relazioni interumane. Attenendosi alla definizione classica si possono individuare cinque componenti che compongono la pragmatica:

- L'atto linguistico: è il possibile fine di un messaggio di cui il significato delle parole dipende da come vengono utilizzate in un discorso e dal modo in cui vengono proposte dall'oratore.
- Il codice linguistico: la capacità di utilizzare il linguaggio appropriato in base al contesto e all'interlocutore.
- L'abilità conversazionale: include la capacità di iniziare una conversazione, di compiere domande adeguate, di proporre nuovi argomenti di conversazione.
- L'inferenza: la capacità di comprendere il significato di un discorso compiuto dall'oratore anche tramite le parole non dette, per deduzione logica.
- La comunicazione referenziale: la capacità di dare informazioni riguardo un certo argomento, assicurandosi che l'interlocutore abbia chiaro a cosa ci si stia riferendo.

I soggetti che presentano deficit nell'ambito della pragmatica del linguaggio hanno difficoltà nella comprensione contestuale dei segnali verbali e non verbali, nell'individuazione di espressioni non accettate a livello sociale, nell'iniziare e concludere in modo corretto un discorso e nella lettura delle emozioni facciali.(Cardillo et al., 2017)

2.1.1 Circuito neuronale della pragmatica

La comprensione pragmatica del linguaggio coinvolge rispettivamente la rete neuronale fronto-temporale bilaterale e quella della corteccia prefrontale. I processi che portano alla formulazione del linguaggio letterale e di quello pragmatico condividono abbastanza strutture, ma la componente pragmatica richiede anche le risorse cognitive della porzione fronto-temporale destra per attivare e integrare le informazioni semantiche in modo da utilizzare un'espressione nel modo più adeguato possibile, e l'attività della corteccia prefrontale (mPFC) per la comprensione dell'intenzione comunicativa. Queste risorse sono reclutate in modo diverso in base alla componente della pragmatica utilizzata: gli atti linguistici necessitano di entrambi gli emisferi per la comprensione del significato delle parole, le metafore coinvolgono le aree del linguaggio appartenenti al network di sinistra e la corteccia prefrontale per comprendere le intenzioni. La comprensione dell'ironia necessita sia del circuito di sinistra che di quelle componenti coinvolte nel processo della mentalizzazione. Il "network della pragmatica", il quale riflette l'interazione bilaterale tra le porzioni della corteccia perisilviana e le aree deputate alla cognizione sociale, è necessario per la decodifica della pragmatica del linguaggio. Questo pattern di attivazione supporta la teoria per cui il linguaggio umano sia uno strumento comunicativo che coinvolge l'attivazione semantica (corteccia parietale), l'integrazione (corteccia temporale), la selezione (corteccia frontale) e il riconoscimento delle intenzioni (mPFC). (Reyes-aguilar et al., 2018)

2.1.2 La pragmatica del linguaggio e le sue componenti

La pragmatica del linguaggio è composta da diversi substrati cognitivi, tra questi la Teoria della mente e le funzioni esecutive ne rappresentano un'importante porzione. (Arcara & Bambini, 2016) Per quello che riguarda la teoria della mente questa viene definita come la capacità di attribuire a se stessi e agli altri gli stati mentali presentati (come credenze, pensieri ed emozioni) in modo tale da comprendere il significato e la finalità dell'atteggiamento altrui. La ToM è caratterizzata da diverse sotto componenti o sfaccettature quali: ToM in prima persona e in terza persona (ovvero, rispettivamente, la capacità di comprendere le proprie convinzioni e quelle di un'altra persona), ToM affettivo e ToM cognitivo, ToM di primo e secondo ordine (cioè, rispettivamente, la capacità di comprendere le credenze di qualcuno su uno stato del mondo e la capacità più complessa di comprendere le credenze di

qualcuno sulla convinzione di qualcun altro). I soggetti che presentano alterazione della pragmatica del linguaggio possono avere un deficit della ToM in quanto tendono a comprendere unicamente la componente verbale del linguaggio e ad attribuire unicamente a questa lo stato mentale dell'interlocutore, non avendo la capacità di comprendere le altre sfumature che caratterizzano la comunicazione interpersonale. Vi è quindi una stretta correlazione tra pragmatica del linguaggio e ToM anche se comunque è importante sottolineare che ciascuna rappresenta una facoltà distinta dall'altra.(Bosco et al., 2018)

2.2 Associazione tra distrofia miotonica e alterazione della pragmatica del linguaggio

La presenza di deterioramento cognitivo nella distrofia miotonica è certa, però ad oggi non vi è ancora consenso sull'esatto modello di alterazione. Alcuni autori indicano deficit dell'attenzione, della memoria e del linguaggio, suggerendo un modello di degenerazione del lobo frontale. Altri hanno trovato risultati coerenti con un modello di compromissione della funzione visuo-spaziale / costruttiva ed esecutiva. Un aspetto importante in questi pazienti è la presenza di alterazione della cognizione sociale. Questa si riferisce a un insieme di funzioni cognitive che consentono a una persona di comprendere e interagire correttamente nelle situazioni sociali. In altre parole, la cognizione sociale comprende tutti i processi implicati nella percezione, interpretazione e generazione di una risposta quando si affrontano comportamenti, interessi o intenzioni degli altri. Include percezione delle emozioni, empatia, teoria della mente (ToM) o stile di mentalizzazione e attribuzione. Il quadro teorico della cognizione sociale deve ancora essere definito, ma esiste una tendenza a distinguere una forma di elaborazione più affettiva (capacità di percepire e comprendere gli stati emotivi degli altri) da un'altra forma di elaborazione più cognitiva (ToM e presa di prospettiva).(Id, 2018)

Alla base del funzionamento della cognizione sociale vi sono più circuiti neuronali, il principale è localizzato nell'amigdala la quale svolge un ruolo primario nell'elaborazione delle emozioni ed è collegata ad aree cerebrali multiple coinvolte nel circuito di queste. Un altro circuito importante è quello della mentalizzazione il quale è localizzato prevalentemente nella regione temporo-parietale, questo viene attivato quando un soggetto cerca di comprendere in modo spontaneo gli stati mentali degli altri e quando è richiesta la mentalizzazione per l'elaborazione di un giudizio, come nel caso dei giudizi morali o anche quando un soggetto osserva uno scenario in cui un protagonista ha una falsa convinzione. A

questo proposito, mentre ToM si riferisce alla capacità cognitiva di inferire e ragionare sulle credenze, le intenzioni o le emozioni delle nostre stesse e altre persone, l'empatia consiste in una capacità percettiva di base di comprendere i sentimenti e gli stati psicologici degli altri soggetti, motivandone così il comportamento.(Christidi et al., 2018)

L'alterazione della pragmatica del linguaggio presente nei pazienti affetti da distrofia miotonica potrebbe essere correlata all'alterazione della cognizione sociale presentata da questi pazienti, essendo le due sfere cognitive fortemente correlate.(Carotenuto et al., 2018)
Come sopra scritto la cognizione sociale è costituita da diverse componenti e l'alterazione di ciascuna di queste può essere implicata della disfunzione della pragmatica del linguaggio.

Pragmatica del linguaggio e teoria della mente (ToM) nella DM

Le abilità pragmatiche si riferiscono alle abilità alla base della competenza nell'uso del linguaggio funzionale contestualmente determinato. Pertanto, la comprensione del linguaggio pragmatico si basa sulla conoscenza non linguistica di parole reali e sull'inferenza delle credenze e degli stati mentali di chi parla in un determinato contesto sociale, al fine di interpretare espressioni che trasmettono messaggi che vanno oltre il loro significato letterale. La comprensione pragmatica sembra dipendere dall'inferenza delle credenze dell'oratore, che è l'abilità della teoria della mente (ToM). Numerosi studi di neuroimaging hanno fornito prove di basi neurali sovrapposte di ToM e comprensione dell'ironia, tra cui la corteccia prefrontale mediale e la giunzione temporoparietale. ToM è un costrutto complesso e può essere differenziato in due sottocomponenti, vale a dire cognitivo e affettivo. Il ToM cognitivo si concentra sulle credenze, mentre il ToM affettivo si concentra su stati e sentimenti emotivi. La distinzione tra ToM cognitivo e affettivo è confermata da studi di neuroimaging, che hanno suggerito che circuiti neurali dissociati mediano le due sottocomponenti. Il ToM cognitivo è mediato da una rete che coinvolge la corteccia prefrontale dorsomediale e dorsolaterale, mentre il ToM affettivo è mediato da una rete che impegna la corteccia orbitofrontale e la corteccia prefrontale mediale ventrale.(X. Li et al., 2017)

I pazienti affetti da distrofia miotonica presentano alterazione della pragmatica del linguaggio e questa potrebbe essere correlata al deficit della ToM (anche questa presentata

da questi pazienti). Si è osservata infatti in questi soggetti la difficoltà nell'interpretare, sia mediante l'esposizione verbale che tramite le espressioni facciali, gli stati mentali altrui. (Kobayakawa et al., 2012). Alterazioni della ToM nella DM sono state provate sia mediante test che tramite risonanza magnetica. Si sono infatti osservate in questi pazienti alterazioni dei circuiti neuorionali che coinvolgono la Teoria della mente.(Serra et al., 2016)

Pragmatica del linguaggio e funzioni esecutive nella DM

I pazienti con DM presentano inoltre un'alterazione delle funzioni esecutive anche queste implicate nel giusto utilizzo e nella comprensione della pragmatica del linguaggio. In diversi studi è stato infatti dimostrato come un disordine disesecutivo, nello specifico l'alterata funzione della soppressione (meccanismo cognitivo il cui scopo è quello di attenuare l'interferenza causata dall'attivazione di informazioni estranee, non necessarie o non adeguate) sia coinvolto nella comprensione del linguaggio figurativo, in particolare metafore, proverbi e modi di dire. (Gemsbacher & Robertson, 2014)

L'origine della sindrome disesecutiva potrebbe essere associata al deficit visuo-spaziale il quale è presente in questi pazienti. Il disordine visuo-spaziale è correlato alla degenerazione dell'emisfero destro soprattutto del lobo parietale il quale presenta connessioni neuronali con la corteccia prefrontale e questo spiegherebbe la sua correlazione al deficit esecutivo presente nei soggetti con DM.(Peric et al., 2016)

Pragmatica del linguaggio ed empatia nella DM

Un altro fattore che caratterizza i pazienti con distrofia miotonica è l'apatia. In questi pazienti sembra associata allo stato cognitivo generale e alle capacità di lettura delle parole, riflettendo quindi un coinvolgimento del sistema nervoso centrale. Ciò è coerente con i risultati ottenuti in vari studi in cui nei pazienti che presentavano altre condizioni neurologiche, lo stato intellettuale globale inferiore era associato a livelli più alti di apatia. Questa è inoltre correlata a una disfunzione dei circuiti frontali-subcorticali, a seguito di lesione diretta della corteccia prefrontale o dopo lesioni delle strutture dei gangli della base. Nei pazienti affetti da distrofia miotonica la presenza di apatia e quindi il deficit nella sfera dell'empatia potrebbe spiegare l'alterazione della pragmatica del linguaggio.(Gallais et al., 2015)

L'empatia, quale capacità di comprendere e condividere gli stati emotivi degli altri, ha infatti un ruolo importante nell'uso e nella comprensione della pragmatica del linguaggio. (Powell et al., 2019) Inoltre anche studi di neuroimaging e di tipo neuropsicologico suggeriscono che fare inferenze pragmatiche durante l'elaborazione del linguaggio non letterale può essere supportato da meccanismi neurocognitivi alla base dell'interazione sociale generale. Si è osservato come una frase colloquiale o un'affermazione che richiede un processo inferenziale per arrivare alla sua interpretazione non letterale, come un'osservazione ironica o una -richiesta indiretta, può generare l'attivazione di regioni cerebrali tipicamente coinvolte nella mentalizzazione o empatia cognitiva. L'empatia può essere suddivisa in due componenti, quella affettiva caratterizzata da preoccupazione empatica e sofferenza personale e quella cognitiva composta da fantasia e presa di prospettiva. Mentre la preoccupazione empatica è collegata al sentimento di compassione e simpatia rivolta all'emozioni negative provate da altri soggetti, il disagio personale è associato a sentimenti personali di ansia che derivano dall'osservazione dell'esperienza negativa degli altri. Inoltre, mentre la fantasia si riferisce alla capacità di un individuo di trasporre se stesso in situazioni immaginarie e di identificarsi con i personaggi nelle situazioni, la presa di prospettiva si riferisce alla tendenza di un individuo di adottare le prospettive degli altri e vedere le cose dal loro punto di vista. In uno studio che ha differenziato i due aspetti dell'empatia è stato dimostrato che questi possono essere correlati a diverse strutture cerebrali: i punteggi di preoccupazione empatica erano negativamente correlati con il volume della materia grigia a livello del precuneo (regione del lobulo parietale superiore posta davanti al cuneo del lobo occipitale), dell'IFG e dell'ACC; le differenze nei punteggi di disagio personale erano negativamente correlate al volume della sostanza grigia della corteccia somatosensoriale, ma positivamente correlata al volume nell'insula. È importante sottolineare che questo studio ha anche dimostrato che i punteggi di fantasia degli individui erano correlati al volume di materia grigia della corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) mentre i punteggi di assunzione della prospettiva erano correlati al volume di materia grigia di ACC. È stato dimostrato che le attivazioni cerebrali nel fare inferenza pragmatica e nel trattare l'insuccesso pragmatico sono modulate da diversi componenti dell'empatia cognitiva.(S. Li et al., 2014)

CAPITOLO 3: DESCRIZIONE DELLO STUDIO

3.1 Obiettivo dello studio

Attualmente in letteratura non vi sono studi, secondo la nostra conoscenza, che indagano l'alterazione della pragmatica del linguaggio in pazienti affetti da DM1. È infatti noto che questi pazienti abbiano un'alterazione delle capacità cognitive, ad oggi però non è stato ancora descritto il profilo neuropsicologico specifico di questi soggetti.(Okkersen et al., 2017) . L'obiettivo di questo studio è volto a valutare l'alterazione della pragmatica del linguaggio nei pazienti affetti da distrofia miotonica di tipo 1 mediante la valutazione della cognizione sociale, della capacità esecutiva e della stessa pragmatica del linguaggio. L'importanza del valutare le funzioni cognitive complesse in questi pazienti è data dal fatto che sebbene i soggetti con DM1 (manifesto in età adulta) presentino un'intelligenza globale intatta, mostrano un deficit sociale importante, quindi la comprensione dell'origine di tali disabilità potrebbe apportare un miglioramento nella vita di questi pazienti. Nello specifico per l'esecuzione dello studio sono stati arruolati pazienti affetti da Distrofia Miotonica di tipo 1, cognitivamente integri sia in termini di raccolta anamnestica che di valutazione cognitiva formale.

3.2 Materiali e metodi

3.2.1 Popolazione arruolata nello studio

Per lo svolgimento dello studio sono stati arruolati 50 soggetti, di questi 24 i pazienti affetti da Distrofia miotonica di tipo 1 e 26 i casi controllo:

- *Pazienti affetti da DM1*: la selezione è stata fatta considerando quelli afferenti alla Clinica Neurologica degli Ospedali Riuniti di Ancona, escludendo dallo studio i soggetti con la forma congenita di malattia, quelli con patologie psichiatriche o facenti abuso di sostanze, quelli con altre patologie neurologiche e coloro presentanti gravi patologie internistiche. Sono stati inoltre esclusi i soggetti con deterioramento cognitivo o ritardo mentale e quelli per cui non era disponibile conferma genetica della diagnosi. Ciascun paziente è stato sottoposto ad un'approfondita anamnesi, ad un esame obiettivo neurologico completo e ad una batteria neuropsicologica standard.

Per comprendere l'età di esordio della patologia è stata effettuata l'anamnesi, interloquendo sia con i pazienti che con i *caregiver*, ed è stata valutata la documentazione clinica disponibile. L'esordio è stato definito come il momento in cui il paziente o i familiari hanno notato i primi sintomi muscolari (debolezza e/o fenomeno miotonico). In base all'età d'esordio i pazienti sono stati suddivisi nelle seguenti categorie:

- Forma ad esordio infantile (*childhood onset* cDM1): ad esordio entro i 10 anni,
 - Forma ad esordio giovanile (*juvenile onset* jDM1): ad esordio tra i 10 e i 20 anni,
 - Forma ad esordio nell'età adulta (*adult onset* aDM1): ad esordio dopo i 20 anni.
-
- *Gruppo di controllo*: sono stati esclusi soggetti con anamnesi positiva per patologie del sistema nervoso centrale, patologie psichiatriche e abuso di sostanze.

3.2.2 Indagini effettuate per la selezione dei pazienti per lo studio

Indagine genetica

L'indagine genetica è stata eseguita presso un altro Istituto con la seguente metodica: amplificazione mediante PCR e Southern blot con sonda non radioattiva per l'identificazione delle triplette CTG nella regione 3' non tradotta del gene *DMPK*. L'estrazione del DNA è stata effettuata dai linfociti prelevati dal sangue periferico.

Valutazione neuropsicologica standard

Prima di eseguire i test neuropsicologici finalizzati all'analisi della cognizione sociale della capacità esecutiva e della pragmatica del linguaggio, è stata effettuata una valutazione neuropsicologica standard. Questo passaggio è stato necessario per poter escludere dallo studio i soggetti con deterioramento della capacità cognitiva globale in modo da potersi concentrare sui deficit cognitivi complessi presenti in questi pazienti.

- Valutazione stato cognitivo generale
 - Mini mental state examination (MMSE): questo test è stato pubblicato 40 anni fa, nel 1975, come strumento pratico per la valutazione delle capacità cognitive. Attualmente risulta essere la metodica di screening più utilizzata per la valutazione della severità della demenza, sia per quello

che riguarda l'ambito clinico che quello di ricerca.(Ciesielska et al., 2016)
Lo score massimo che si può raggiungere con questo test è di 30, più basso sarà il risultato maggiore sarà il deficit cognitivo del soggetto. Gli item che compongono lo score fanno riferimento a sei domini cognitivi, rappresentati da: orientamento spazio-temporale, registrazione di parole, attenzione e calcolo, rievocazione, linguaggio, prassia costruttiva.(Creavin et al., 2014)

- Matrici progressive colorate di Raven: sono considerate una delle migliori misure di ragionamento e sono ormai usate da tempo per la valutazione dell'intelligenza fluida ovvero la capacità di ragionare e affrontare le novità senza fare affidamento su una base esplicita di conoscenza dichiarativa. In contrapposizione a questo tipo di intelligenza vi è quella cristallizzata che si basa invece sulla risoluzione di problematiche basandosi su conoscenze acquisite.(Vakil & Lifshitz-Zehavi, 2012). Il test si compone di tre serie da 12 prove ciascuna, a complessità crescente, in cui viene richiesto al soggetto di scegliere la forma colorata giusta per completare la serie presentata. Si spiega al soggetto che il criterio da seguire è quello di trovare la forma che crea con quelle già fornite una sequenza logica.

- Valutazione percezione visuo-spaziale

- Figure sovrapposte di Ghent: è un test che valuta la capacità di isolare una figura dallo sfondo. Al soggetto gli viene chiesto di identificare quante più immagini possibili, in seguito alla presentazione di figure con tratti sovrapposti. (Giannakopoulos et al., 1999)
- VOSP (visual object and space perception): è un test costituito da una batteria di prove basate su un modello di riconoscimento visivo ideato da McCarthy e Warrington nel 1991. In questo modello sono proposte tre tipologie di deficit del riconoscimento degli oggetti: errata discriminazione visiva sensoriale, agnosia percettiva e agnosia associativa. La batteria comprende un test di screening per valutare se il paziente abbia un'acuità sensoriale sufficiente e otto test clinici suddivisi in due gruppi da quattro. Tramite un gruppo vengono valutate le abilità visuo-percettive, mediante: incomplete Letters, Silhouettes, Object decision, e Progressive silhouettes test. Con l'altro sono valutate le abilità visuo-spaziali, mediante: Dot counting,

Position discrimination, Number location e il Cube analysis test.(Videaud et al., 2009)

- Prassia

- Prassia ideomotoria: questa consiste nell'incapacità di imitare i movimenti e di mimare l'utilizzo di certi strumenti. (Wheaton & Hallett, 2007)
- Copia della figura complessa di B Rey: L'aprassia costruttiva è stata definita da Benton come "la compromissione dell'attività combinatoria o organizzativa in cui i dettagli devono essere chiaramente percepiti e in cui deve essere compreso il rapporto tra le parti componenti dell'entità ". Per valutarla viene chiesto al soggetto di copiare delle figure che gli vengono proposte.(Canzano et al., 2016)

- Memoria

- Digit span forward: questo test valuta la memoria di lavoro. L'esaminatore legge ad alta voce una sequenza numerica, lasciando circa un secondo tra un numero e l'altro, successivamente viene chiesto all'esaminato di ripetere tale sequenza.(Botdorf & Riggins, 2019)
- Cubi di Corsi: questo test è stato inizialmente ideato per studiare le capacità cognitive associate all'attività del lobo temporale, ad oggi viene utilizzato per indagare la memoria di lavoro visuo-spaziale ed è ampiamente usato in ambito neuropsicologico. Nasce come variante del test di imitazione dei cubi (KCT), il razionale infatti è lo stesso: riproduzione di sequenze spaziali subito dopo che queste sono state mostrate da un esaminatore. Nello specifico l'esaminatore dispone i cubi in una certa sequenza che poi dovrà essere ripetuta dall'esaminato. (Vecchi & Richardson, 2001)
- Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT): è un test neuropsicologico utile e facile da eseguire, basato su un paradigma di apprendimento composto da liste di parole. Il test misura diversi componenti della memoria verbale come il richiamo immediato, l'apprendimento verbale e la conservazione delle informazioni dopo un certo periodo di tempo durante il quale vengono eseguite altre attività. RAVLT è stato originariamente sviluppato da Rey e successivamente modificato da autori di diversi paesi, in cui il test è stato riconosciuto come uno strumento utile per diagnosticare i disturbi della memoria.(Salgado et al., 2010)

- Rievocazione immediata e differita della Figura complessa di B Ray.
- Funzioni esecutive
 - Stroop test: questo test è usato tradizionalmente in neuropsicologia per valutare le funzioni esecutive. È suddiviso in tre parti definite quali: word task, color task e color-word task. Nel word task viene presentato al paziente un foglio con una lista di colori scritti con inchiostro nero. Nel color task sono presentate delle parole scritte con colori diversi, in questo caso viene chiesto al paziente di denominare i colori. Nel word-color task sono presentati al paziente nomi di colori scritti con un colore di inchiostro diverso rispetto al significato del colore stesso (esempio: parola verde stampata in rosso). Nel color-task le prestazioni possono essere ridotte per esempio dall'incapacità del soggetto di nominare i colori o a causa del daltonismo, il word-color task è invece stato correlato all'attenzione selettiva, alla flessibilità e all'inibizione cognitiva.(Rivera et al., 2017)
 - Sequenze motorie di Luria: il test diagnostico di Luria è suddiviso in numerose parti volte all'individualizzazione di diversi deficit. Include prove che valutano: la memoria di lavoro verbale e visiva, le abilità sensoriali, le abilità verbali e le abilità motorie. In questo studio è stata valutata l'attività motoria mediante tre test. Nel primo il paziente doveva aprire e chiudere il palmo della mano alternando le mani, nel secondo doveva eseguire una sequenza di due movimenti usando solo un arto superiore alla volta, nel terzo è stata fatta compiere la sequenza pugno-taglio- palmo prima con un arto poi con l'altro.(Zaytseva et al., 2014)
 - Verbal Associative Fluency Test (FAS): è un test che valuta la fluidità verbale ovvero la capacità di produrre un linguaggio fluente e spontaneo senza pause inutili o per trovare parole più appropriate. La fluidità verbale viene generalmente valutata rilevando il numero di parole che un individuo riesce a pronunciare con riferimento a una categoria specifica (ad esempio, tipi di animali o parole che iniziano con una lettera specifica). Al paziente viene chiesto di pensare al maggior numero di parole (esclusi nomi personali e luoghi geografici) che iniziano con una lettera specifica dell'alfabeto, fino a quando l'intervistatore non interrompe il test. (Muideen O Bakare, Peter O Ebigbo, 2008)

- Linguaggio
 - Fluenza verbale per categorie: in questo test viene chiesto al candidato di riprodurre quante più parole possibili appartenenti ad una determinata categoria semantica. Le categorie più usate sono: animali, frutta, verdura, vestiti. Nella pratica clinica questo test viene utilizzato sia per valutare la presenza di lievi deficit cognitivi che la demenza.(Nikolai et al., 2018)

3.2.3 Indagini svolte a scopo sperimentale

I test svolti in questa fase sono stati effettuati per valutare la pragmatica del linguaggio e la cognizione sociale nei soggetti affetti da DM1. Sono stati somministrati sia ai pazienti che ai casi controllo.

Faux pas test

Definizione faux pas

Un passo falso può essere definito come una dichiarazione o un'azione che involontariamente risulta essere sbagliata, inopportuna o socialmente inappropriata. Comprendere un passo falso significa attivare due tipi di stato mentale: da una parte la comprensione che la persona ha detto / fatto qualcosa che non avrebbe dovuto fare (ToM cognitiva) e dall'altra la comprensione che l'ascoltatore è stato ferito (ToM affettiva). (Garcia-Molina & Clemente-Estevan, 2019). Il riconoscimento di un passo falso commesso da altri è inoltre strettamente correlato al riconoscimento dell'imbarazzo, l'Oxford Dictionary definisce un passo falso come "un atto o un'osservazione imbarazzante effettuato in una situazione sociale". Per definizione, quindi, tutte le dichiarazioni di falsi passi portano a una situazione imbarazzante in cui uno o più personaggi sono in imbarazzo. In effetti, tutti coloro che sono coinvolti in una situazione particolare che si sono resi conto di un passo falso tendono a sentirsi in imbarazzo: la persona che ha commesso il passo falso, la persona che ne è stata colpita e tutti i testimoni.(Thiébaud et al., 2016)

Descrizione test faux pas

Il test comprende 20 racconti di diverse situazioni sociali, di cui 10 con un passo falso sociale (FP) e 10 di controllo.(Baron-cohen et al., 1999)

Svolgimento del test

Sono state presentate al soggetto 20 storie di cui 10 contenenti un errore sociale e 10 storie di controllo. Al partecipante è stata consegnata una copia contenente le storie ma non le domande a esse connesse. L'esaminatore una volta letta la storia presentante l'errore sociale ha posto al soggetto il primo quesito, questo riguarda il riconoscimento del faux pas. In caso di riconoscimento dell'errore sociale sono state poste altre 5 domande aperte per stabilire la comprensione della storia da parte del soggetto. La prima riguardante chi avesse detto qualcosa di sbagliato, la seconda sul perché quell'affermazione fosse errata (considerando tale risposta sbagliata nel caso in cui venga alla luce la non corretta comprensione del faux pas), la terza sulle motivazioni che hanno spinto il personaggio della storia a dire quella cosa (viene considerata errata nel caso in cui l'esaminato pensi che il personaggio abbia fatto quell'errore in modo consapevole), la quarta sulla comprensione dell'involontarietà del faux pas e la quinta per la verifica dell'empatia del soggetto, investigando su come pensava si fosse sentito il personaggio della storia "vittima dell'errore sociale". In caso di mancato riconoscimento dell'errore sociale ai soggetti sono state poste unicamente le due domande definite di controllo, che sono servite per capire se il soggetto si era confuso o se aveva dimenticato alcuni dettagli. Le domande di controllo vengono effettuate a tutti gli esaminati indipendentemente dal riconoscimento dell'errore sociale. Per le storie di controllo, quindi non contenenti l'errore sociale, è stata valutata la capacità dell'esaminato nel riconoscere l'assenza del faux pas e poi gli sono state somministrate unicamente le due domande di controllo.

Calcolo del punteggio

Storie con errore sociale: per questa parte il soggetto esaminato può arrivare a un totale di 60 punti. È stato dato infatti un punto positivo per ogni risposta corretta. Sono stati dati zero punti in totale a ciascuna storia nel caso in cui l'esaminato avesse risposto male alla domanda sul riconoscimento del faux pas.

Storie di controllo: per questa parte il soggetto esaminato può arrivare a un totale di 20 punti. Ciascun esaminato ha ottenuto due punti in caso di risposta corretta, ovvero riconoscimento dell'assenza dell'errore sociale, 0 punti in caso di risposta errata.

Le codifiche delle domande sulle storie con faux pas, le codifiche di domande di controllo sulle storie con faux pas, le codifiche delle domande sulle storie di controllo e le codifiche

delle domande di controllo rispettive sono state riportate separatamente. Questo è stato fatto per valutare se i soggetti stessero commettendo più errori relativamente al faux pas o alle domande relative al controllo dei fatti.

BLED Santa Lucia

Questo test comprende varie prove rappresentate da: metafore figurate (MF), metafore scritte (MS), inferenze (INF), richieste (RIC dirette/indirette), umorismo (UM) e prosodia (PROS-accento enfatico).

Metafore figurate: questa prova dura in media 5 minuti. È composta da 10 item più un item utilizzato per l'esempio. Ciascun item è formato da una frase contenente un'espressione metaforica, in associazione ad altri elementi verbali volti a creare un contesto inducente un'interpretazione di tipo metaforico rispetto a una letterale. Ciascuna delle undici frasi deve essere presentata in associazione alla tavola di immagini, in questa sono presenti quattro figure associate alla frase che rappresentano: l'interpretazione metaforica corretta, l'interpretazione letterale, un'interpretazione metaforica alternativa e un'interpretazione letterale alternativa.

Svolgimento: prima di iniziare la prova si è verificata la capacità visiva del paziente. Poi per ciascuna frase presentata al paziente è stata posta una tavola presentante quattro figure corrispondenti. Prima di iniziare la prova vera è propria è stato fatto un esempio.

Attribuzione del punteggio: è stato calcolato mediante una griglia in cui a ciascuna frase corrispondevano quattro caselle a loro volta rappresentanti le quattro figure. Per ciascuna frase è stata barrata la casella corrispondente all'immagine scelta dall'esaminato e poi è stato calcolato il numero totale di risposte.

Metafore scritte: questa prova dura in media 10 minuti. È composta da dieci item più uno di esempio. Ciascun item comprende una frase contenente la metafora associata ad elementi verbali che inducono un'interpretazione metaforica rispetto ad una letterale. Ogni frase è associata a tre possibili interpretazioni che rappresentano: l'interpretazione metaforica corretta, l'interpretazione letterale ed un'alternativa di controllo.

Svolgimento: è stato effettuato prima un esempio poi è iniziata la prova vera e propria. È stata letta la frase al soggetto poi sono state lette le 3 interpretazioni della frase ed è stato

chiesto al paziente quale fosse per lui la più corretta. È stato lasciato al paziente il libretto in modo da lasciarli la libertà di poter rileggere le interpretazioni.

Attribuzione punteggio: è stato calcolato mediante una griglia presentante le frasi e le rispettive interpretazioni. Si è sbarrata la risposta data dal paziente e successivamente si è calcolato il numero totale di risposte per ciascuna tipologia.

Inferenze: è una prova della durata di 15 minuti. Include 10 item più un item di esempio. Ogni item è formato da una coppia di frasi seguita da tre affermazioni per ciascuna delle quali il paziente deve indicare se è vera o falsa. La risposta corretta richiede al paziente di compiere un'inferenza basata sull'integrazione degli elementi forniti. Se si considera solo una frase questa può portare ad una conclusione fuorviante, si devono considerare infatti entrambe le frasi. Delle tre affermazioni che deve scegliere l'esaminato due sono inferenziali mentre una non richiede alcuna inferenza. Solo una delle due frasi inferenziali è corretta. L'affermazione fattuale è stata inserita per assicurarsi che il paziente non abbia un deficit di memoria più che un deficit inferenziale.

Svolgimento: sono state lette le due frasi all'esaminato lasciando 1-2 secondi di pausa tra una e l'altra. Successivamente, non mostrando più le due frasi al soggetto è stata presentata la prima affermazione ed è stato chiesto all'esaminato se fosse vera o falsa, ed è stata effettuata la stessa procedura per le altre due affermazioni.

Attribuzione del punteggio: il punteggio è stato calcolato mediante una griglia in cui ad ogni storia, composta dalle due frasi, corrispondevano le tre affermazioni. Se il soggetto dava la risposta corretta, veniva barrato il riquadro corrispondente altrimenti no. Si sono ottenuti così tre diversi punteggi: con uno si è valutata la capacità mnestica con gli altri due quella inferenziale.

Richieste: questa prova dura circa 10 minuti. È costituita da 10 item più 1 item di esempio. Ogni item è costituito da una breve storia, terminante con una domanda, a questa domanda seguono tre possibili risposte, tra queste il paziente deve scegliere quella più corretta in base al contesto della storia. La storia infatti può richiedere un'interpretazione diretta o una indiretta e l'esaminato deve capire quale sia più adatta in base al contesto.

Svolgimento: è stato effettuato prima l'esempio poi la prova vera. È stata letta la storia ed è stata prima mostrata al soggetto singolarmente poi in associazione alle tre possibili risposte. È stato poi chiesto all'esaminato di scegliere la risposta corretta.

Attribuzione del punteggio: è stato calcolato mediante una griglia in cui a ogni domanda corrispondevano le tre domande di cui: una corretta, una sbagliata ed una di controllo. È stata barrata la risposta data dal paziente e poi è stato calcolato per ogni tipologia (corretta, errata, controllo) il numero di risposte.

Umorismo: questa prova dura circa 10 minuti. Comprende 10 item più 1 item di esempio. Ogni item è costituito da una barzelletta che è stata privata della parte finale, e da tre possibili finali rappresentati da: uno umoristico corretto (coerente e sorprendente), uno coerente ma non sorprendente e uno sorprendente ma non coerente.

Svolgimento: è stata mostrata prima la barzelletta singolarmente, poi è stata somministrata all'esaminato anche la pagina con i tre possibili finali è gli è stato chiesto quale fosse per lui il più indicato per completare in modo umoristico la barzelletta.

Attribuzione del punteggio: per il calcolo del punteggio è stata utilizzata una griglia in cui ad ogni barzelletta incompleta corrispondevano i tre possibili finali. È stata barrata la risposta del paziente ed è stato fatto un calcolo delle risposte date.

Prosodia: questa prova dura circa 5 minuti e include 10 item più 1 di esempio. Ogni item consiste in una coppia di frasi costituite da soggetto, verbo e complemento oggetto. Le due frasi della coppia hanno contenuto verbale identico e l'unico aspetto che il paziente deve valutare è la posizione dell'accento enfatico all'interno di ognuna di esse. Le tre possibili posizioni dell'accento sono: sul soggetto, sul verbo, sul complemento oggetto.

Svolgimento: sono state fatte ascoltare all'esaminato coppie di frasi registrate e gli è stato chiesto su quale elemento fosse messo l'accento.

Attribuzione del punteggio: in questo caso per ciascuna coppia di frasi vi è un'unica casella corrispondente con la risposta corretta. Il segno = significa che le due frasi sono state pronunciate con accento uguale, il simbolo diverso in modo diverso appunto. È stato segnato un + o un – a seconda che la risposta data dall'esaminato fosse corretta o errata. Per ogni risposta corretta è stato dato 1 punto, ed infondo alla colonna è stato calcolato il numero delle risposte corrette.

Wisconsin card sorting test

Il Wisconsin card sorting test è uno dei test più utilizzati per la valutazione delle funzioni esecutive. Questo test valuta tre elementi che sono: l'abilità di cambiare una risposta in modo flessibile, la capacità di risolvere problemi ed il mantenimento di una risposta.(Chiu et al., 2018)

Descrizione

WCST è costituito da quattro carte stimolo e 128 carte risposta che raffigurano figure di forme diverse (croci, cerchi, triangoli o stelle), colori (rosso, blu, giallo o verde) e numero di oggetti (uno, due, tre, o quattro) su di essi.

Svolgimento

Sono state poste le quattro carte stimolo davanti all'esaminato, nello specifico, nell'ordine da sinistra a destra: un triangolo rosso, due stelle verdi, tre croci gialle e quattro cerchi blu. Al soggetto è stato richiesto di ordinare ciascuna carta di risposta in una delle carte di stimolo, a prescindere da ciò che ritenesse corretto. Dopo ogni ordinamento, al soggetto è stato detto se l'ordinamento era giusto o sbagliato. L'esaminato doveva scoprire la regola di corrispondenza corretta usando questo feedback (giusto o sbagliato). Non sono state fornite altre istruzioni durante il test. La prima corrispondenza era basata sul colore, e basandosi su questa una volta che il paziente ha risposto correttamente dopo la somministrazione di 10 carte, senza preavviso o commento, si è passati con la stessa modalità prima alla corrispondenza per la forma e successivamente alla corrispondenza per numero.

Calcolo del punteggio

Elementi valutati per il calcolo del punteggio:

Fallimento nel mantenere una serie; numero di categorie completate; prove per completare la prima categoria; numero totale di risposte corrette; numero totale di errori; risposte perseverative; errori perseverativi; errori non perseverativi; risposte di livello concettuale

Test delle Torri di Londra (ToL)

La Torre di Londra rappresenta uno dei test maggiormente utilizzati per la valutazione delle funzioni esecutive, sia in ambito clinico che nella neuropsicologia sperimentale. Questo è correlato soprattutto all'attività della corteccia prefrontale, come la capacità visuo-spaziale e quella di pianificazione. L'abilità di pianificazione richiede l'anticipazione mentale delle azioni future e delle loro conseguenze, rappresenta quindi una capacità cruciale nella vita di tutti i giorni. L'obiettivo finale della ToL è valutare la capacità di pianificazione attraverso vari movimenti che deve compiere l'esaminato, al fine di portare le sfere nella stessa posizione indicata dall'esaminatore. Questa capacità risulta alterata in numerose patologie come ad esempio: Parkinson, demenze e schizofrenia. In generale, comunque, le prestazioni nel ToL test sono correlate a varie funzioni cognitive, (oltre la capacità di pianificazione) quali: l'attenzione, la memoria di lavoro, la flessibilità, il controllo dell'inibizione e l'intelligenza fluida.(Boccia et al., 2017)

Descrizione

Il test della Torre di Londra (ToL) include problemi di difficoltà crescente. Si compone di una tavola (25×10 cm) con tre pioli verticali di lunghezza diversa e crescente (6, 12, 18 cm) in cui sono posizionate tre diverse sfere di legno (5 cm diametro) di diversi colori (rosso, bianco e verde). Il piolo più corto può contenere solo una sfera, il secondo due ed il terzo tre. Agli individui viene chiesto di organizzare in una data configurazione di partenza le sfere per poi raggiungere una configurazione finale tramite una serie di mosse prestabilite e seguendo una serie di regole: può essere mossa un'unica sfera alla volta, nessuna sfera può essere posizionata al di fuori dei tre pioli di legno che hanno una lunghezza diversa per contenere rispettivamente una, due o tre sfere.

Svolgimento

Ai soggetti è stata presentata una certa configurazione iniziale di sfere e un'immagine della configurazione finale. L'esaminato doveva giungere alla posizione finale delle sfere senza violare le seguenti regole: risolvere il problema in un numero massimo di mosse, muovere

una sfera alla volta, tenere a mente che il piolo piccolo poteva contenere un'unica sfera, quello medio due e quello più alto tre, la sfera inoltre non poteva andare fuori dal piolo.

3.3 Risultati

3.3.1 Caratteristiche demografiche pazienti

Le caratteristiche demografiche dei gruppi in studio sono:

Età alla valutazione: l'età media è di 44.42 anni (deviazione standard, $SD = \pm 9.97$) nei pazienti e di 43.27 anni ($SD = \pm 8.2$) nei controlli.

Scolarità: il gruppo di pazienti DM1 ha una scolarità media di 10.79 anni ($SD = \pm 3.34$), il gruppo di controllo di 11.35 anni ($SD = \pm 4.9$).

Sesso: il gruppo di pazienti è formato da 16 maschi e 8 femmine, il gruppo di controllo da 16 maschi e 10 femmine.

Sostegno: nel gruppo dei pazienti 3 hanno avuto il supporto di un insegnante di sostegno durante il percorso scolastico, mentre nel gruppo di controllo nessun soggetto.

Bocciature: nel gruppo di pazienti è risultata una media di 0.75 bocciature ($SD = \pm 0.99$), mentre nel gruppo di controllo di 0.4 ($SD = \pm 0.63$).

L'analisi inferenziale delle variabili demografiche condotta con il test non parametrico di Mann-Whitney non ha documentato differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto riguarda l'età ($U = 160.5$, $p = 0.57$) e la scolarità ($U = 123.5$, $p = 0.09$). Anche la variabile sesso è risultata omogenea nei due gruppi ($\chi^2 = 4.13$, $p = ns$).

3.3.2 Valutazione neuropsicologica standard

Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad una valutazione neuropsicologica standard volta ad escludere un deterioramento cognitivo. I dati relativi alla statistica descrittiva della valutazione neuropsicologica standard sono riportati in dettaglio nella Tabella 2.2.

Tabella 2.2. – Statistica descrittiva della valutazione neuropsicologica standard dei pazienti DM1

	Media (SD)	Minimo	Massimo
Stato cognitivo generale			
MMSE	28.04 ($\pm$ 2.06)	23	30
Matrici progressive colorate di Raven	27.74 ($\pm$ 5.79)	14	37.5
Percezione visuo-spaziale			
Figure sovrapposte di Ghent	8.96 ($\pm$ 0.21)	8	9
Shape detection	19.88 ($\pm$ 0.34)	19	20
Incomplete letters	19.25 ($\pm$ 0.77)	18	20
Silhouettes	17.88 ($\pm$ 4.63)	11	27
Object decision	16.5 ($\pm$ 1.86)	14	20
Position discrimination	19.13 ($\pm$ 2.73)	9	20
Dot counting	9.81 ($\pm$ 0.4)	9	10
Number location	8.31 ($\pm$ 2.5)	1	10
Cube analysis	8.94 ($\pm$ 2.17)	3	10
Prassia			
Prassia mano dominante	20 ($\pm$ 0)	20	20
Prassia mano non dominante	20 ($\pm$ 0)	20	20
Copia della ROCF	28.52 ($\pm$ 2.3)	20.7	31
Memoria			
Digit Span	5.26 ($\pm$ 0.98)	3.75	8
Cubi di Corsi	4.72 ($\pm$ 0.99)	3	7
RAVLT rievocazione immediata	43.98 ($\pm$ 7.52)	30.6	56.5
RAVLT rievocazione differita	9.45 ($\pm$ 2.02)	5.7	13
Rievocazione immediata ROCF	25.8 ($\pm$ 3.63)	15.55	31
Rievocazione differita ROCF	24.84 ($\pm$ 4.08)	15.05	31
Funzioni esecutive			
Stroop Test II parte	0.61 ($\pm$ 0.5)	0	1
Stroop Test I parte	0.96 ($\pm$ 0.21)	0	1
Sequenze motorie di Luria	47.69 ($\pm$ 5.19)	32	50
FAS	30.12 ($\pm$ 11.33)	10.1	54
Linguaggio			
Fluenza verbale per categorie	44.58 ($\pm$ 8)	28.75	58

3.3.3 Valutazione neuropsicologica sperimentale: confronto tra gruppi

Nel confronto dei risultati ottenuti alla batteria neuropsicologica sperimentale è stato utilizzato il test non parametrico di Mann-Whitney in relazione sia alla bassa numerosità del campione che alla distribuzione non normale dei dati.

I risultati ottenuti alla batteria sperimentale sono stati confrontati tra: Pazienti e gruppo di controllo.

3.3.3.1 Confronto tra pazienti e gruppo di controllo

I dati relativi alla statistica descrittiva della valutazione neuropsicologica sperimentale sono riportati in dettaglio nella Tabella 2.3. Di seguito si riportano nel dettaglio i risultati ottenuti dall'analisi statistica.

Tabella 2.3 – Statistica descrittiva della valutazione neuropsicologica sperimentale: confronto tra pazienti e gruppo di controllo

	N	DM1	P value
	Media (SD)	Media (SD)	
WCST			
Risposte corrette	54.03 ($\pm$ 4.72)	39.6 ($\pm$ 11.27)	<0.0001
Errori totali	11.01 ($\pm$ 4.37)	24.1 ($\pm$ 10.47)	<0.0001
Risposte perseverative	4.52 ($\pm$ 1.36)	14 ($\pm$ 8.49)	<0.0001
Errori perseverativi	4.23 ($\pm$ 1.45)	12.45 ($\pm$ 6.9)	0.02
Errori non perseverativi	6.15 ($\pm$ 4.21)	10.2 ($\pm$ 6.55)	0.09 (ns)
Numero categorie completate	4.06 ($\pm$ 1.17)	1.95 ($\pm$ 1.43)	<0.0001
Prove per prima categoria	4.06 ($\pm$ 1.17)	1.95 ($\pm$ 1.43)	0.9 (ns)
Fallimento mantenimento serie	0.65 ($\pm$ 1.17)	0.4 ($\pm$ 0.63)	0.42 (ns)
Risposte concettuali	47.67 ($\pm$ 8.44)	30.2 ($\pm$ 14.86)	0.002
Test delle stime cognitive			
Errori assoluti	15.9 ($\pm$ 3.03)	16.84 ($\pm$ 5.07)	0.69 (ns)
Risposte bizzarre	3.12 ($\pm$ 1.84)	3.84 ($\pm$ 3.17)	0.84 (ns)
Test della Torre di Londra	30.12 ($\pm$ 3.24)	24.63 ($\pm$ 4.03)	<0.001
BLED Santa Lucia			
<i>Punteggio totale</i>	56.8 ($\pm$ 3.02)	48.85 ($\pm$ 6.01)	<0.001

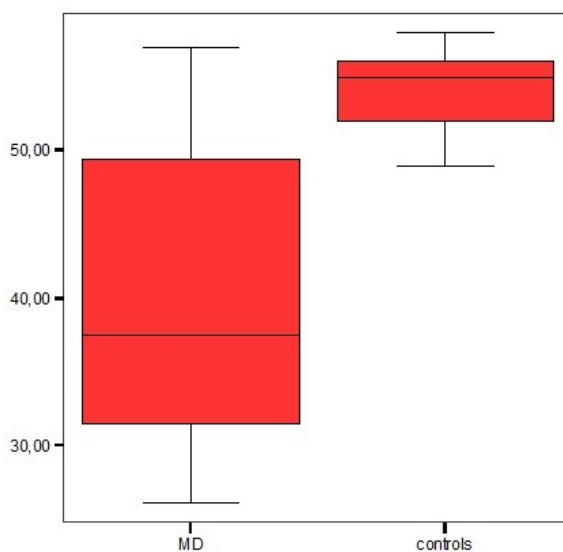
<i>Metafore figurate</i>			
Risposte corrette	9.43 ($\pm$ 0.61)	6.08 ($\pm$ 2.92)	<0.001
Risposte letterali	0.38 ($\pm$ 0.74)	3.79 ($\pm$ 2.83)	<0.001
Controlli metaforici	0.06 ($\pm$ 0.25)	0.04 ($\pm$ 0.2)	0.73 (ns)
Controlli letterali	0	0.2 ($\pm$ 0.51)	0.1 (ns)
<i>Metafore scritte</i>			
Risposte corrette	9.49 ($\pm$ 0.71)	6.08 ($\pm$ 2.92)	0.86 (ns)
Risposte letterali	0.06 ($\pm$ 0.23)	0.41 ($\pm$ 0.83)	0.14 (ns)
Risposte controllo	0.32 ($\pm$ 0.62)	0.41 ($\pm$ 0.93)	0.96 (ns)
<i>Inferenze</i>			
Inferenze corrette	8.72($\pm$ 0.86)	6.75 ($\pm$ 1.78)	0.001
Inferenze vere	8.73 ($\pm$ 0.8)	7.42 ($\pm$ 1.89)	0.02
Inferenze false	8.8 ($\pm$ 1.15)	6 ($\pm$ 2.19)	<0.001
Affermazioni fattuali	9.73 ($\pm$ 0.46)	9.38 ($\pm$ 0.71)	0.86 (ns)
<i>Richieste</i>			
Risposte corrette	9.53 ($\pm$ 0.83)	8.96 ($\pm$ 1.3)	0.12 (ns)
Risposte errate	0	0.67 ($\pm$ 0.96)	0.005
Risposte controllo	0.43 ($\pm$ 0.83)	0.36 ($\pm$ 0.56)	0.94 (ns)
<i>Umorismo</i>			
Finali corretti	8.67 ($\pm$ 1.59)	7.39 ($\pm$ 2.54)	0.67 (ns)
Finali coerenti	0.52 ($\pm$ 1.54)	2.48 ($\pm$ 3.37)	0.006
Finali sorprendenti	0.8 ($\pm$ 0.94)	1 ($\pm$ 1.48)	0.85 (ns)
<i>Prosodia</i>	9.93 ($\pm$ 0.26)	8.6 ($\pm$ 1.73)	0.002
Faux Pas Test			
Riconoscimento Faux Pas	48 ($\pm$ 7.13)	40.22 ($\pm$ 11.64)	0.05
Riconoscimento assenza Faux Pas	19.3 ($\pm$ 0.71)	18.17 ($\pm$ 1.99)	0.01
Domande controllo	39.15 ($\pm$ 0.21)	39.43 ($\pm$ 0.9)	0.06 (ns)

N= gruppo di controllo; DM1= gruppo soggetti con Distrofia Miotonica tipo 1; SD= deviazione standard; ns= non significativo

- **Wisconsin Card Sorting Test:** per quanto riguarda il Wisconsin Card Sorting Test dal confronto tra gruppi sono emersi i seguenti risultati:
 - Risposte corrette (Grafico 2.1): è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra pazienti e gruppo di controllo (U= 44; p< 0.001),
 - Errori totali: è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra pazienti e gruppo di controllo (U= 44; p< 0.001),
 - Risposte perseverative (Grafico 2.2): è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra pazienti e gruppo di controllo (U= 42; p< 0.001),

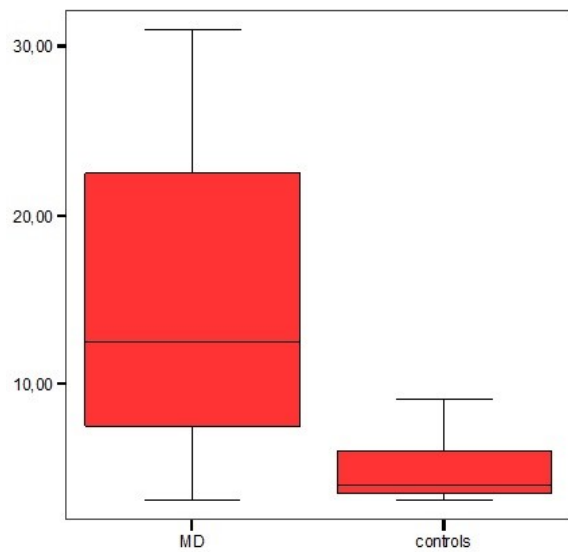
- Errori perseverativi: è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra pazienti e gruppo di controllo ($U= 103$; $p= 0.025$),
- Errori non perseverativi: non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra pazienti e gruppo di controllo ($U= 98.5$; $p= 0.85$),
- Numero di categorie completate: è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra pazienti e gruppo di controllo ($U= 40.5$; $p< 0.001$),
- Prove per prima categoria: non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra pazienti e gruppo di controllo ($U= 100$; $p= 0.09$),
- Fallimento mantenimento serie: non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra pazienti e gruppo di controllo ($U= 129$; $p= 0.42$),
- Risposte concettuali: è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra pazienti e gruppo di controllo ($U= 55.0$; $p= 0.002$).

Grafico 2.1 – WCST – Risposte corrette



MD = pazienti con Distrofia Miotonica di tipo 1;
controls = gruppo di controllo

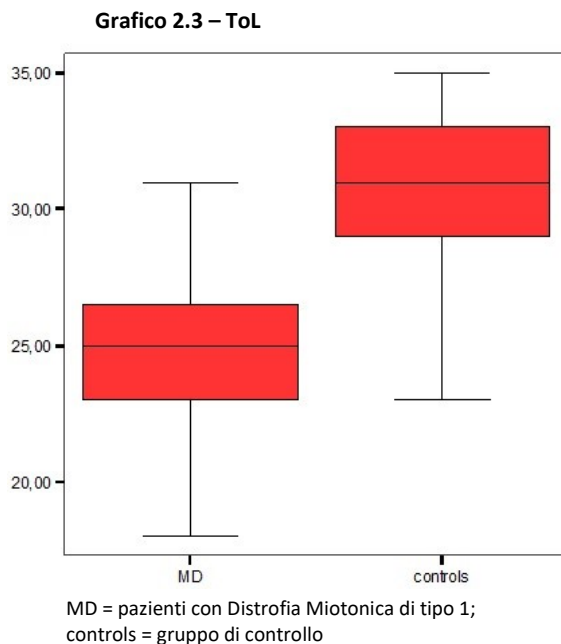
Grafico 2.2 – WCST – Risposte perseverative



MD = pazienti con Distrofia Miotonica di tipo 1;
controls = gruppo di controllo

- **Test delle stime cognitive:** per quanto riguarda il test delle stime cognitive dal confronto tra gruppi sono emersi i seguenti risultati:
 - Errori assoluti: non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra pazienti e gruppo di controllo ($U= 122$; $p= 0.69$),
 - Risposte bizzarre: non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra pazienti e gruppo di controllo ($U= 127.5$; $p= 0.84$).

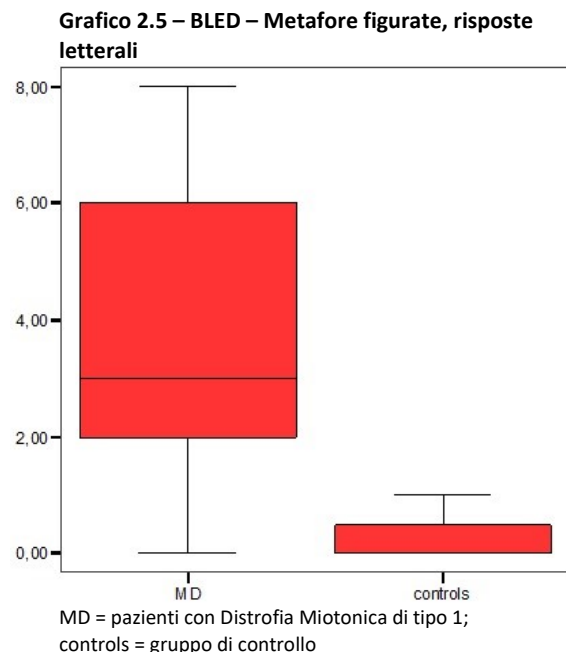
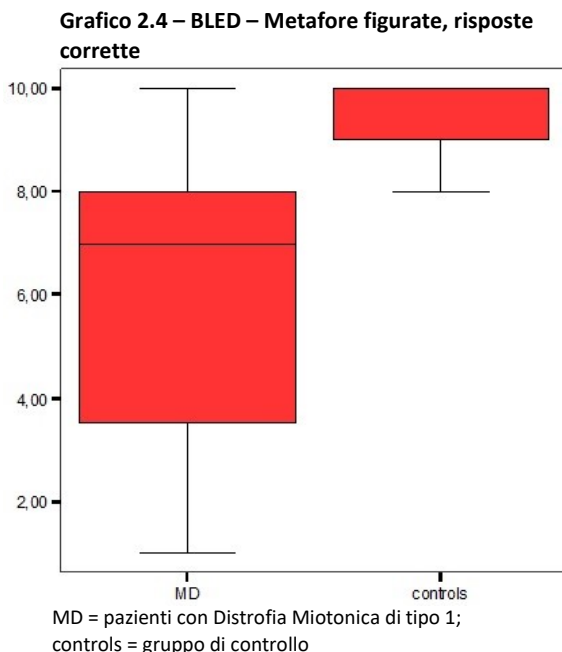
- **Test della Torre di Londra** (Grafico 2.3): per quanto riguarda il Test della Torre di Londra dal confronto tra gruppi è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra pazienti e gruppo di controllo ($U = 40.5$; $p < 0.001$).



- **BLED Santa Lucia:** per quanto riguarda la batteria sul linguaggio BLED Santa Lucia dal confronto tra gruppi è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra pazienti e gruppo di controllo sul punteggio totale ($U = 34.5$; $p < 0.001$). Analizzando le singole prove sono emersi i seguenti risultati:

Metafore figurate:

- Risposte corrette (Grafico 2.4): è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra pazienti e gruppo di controllo ($U = 48.5$; $p < 0.0001$),
- Risposte letterali (Grafico 2.5): è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra pazienti e gruppo di controllo ($U = 47$; $p < 0.0001$),
- Controlli metaforici: non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra pazienti e gruppo di controllo ($U = 175.5$; $p = 0.73$),
- Controlli letterali: non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra pazienti e gruppo di controllo ($U = 150$; $p = 0.1$).



Metafore scritte:

- Risposte corrette: non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra pazienti e gruppo di controllo ($U= 175$; $p= 0.86$),
- Risposte letterali: non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra pazienti e gruppo di controllo ($U= 145.5$; $p= 0.14$),
- Risposte Controllo: non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra pazienti e gruppo di controllo ($U= 178.5$; $p= 0.97$).

Inferenze:

- Inferenze corrette (Grafico 2.6): è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra pazienti e gruppo di controllo ($U= 63.5$; $p= 0.001$),
- Inferenze vere (Grafico 2.7): è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra pazienti e gruppo di controllo ($U= 102.5$; $p= 0.022$),
- Inferenze false (Grafico 2.8): è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra pazienti e gruppo di controllo ($U= 48.5$; $p< 0.0001$),
- Affermazioni fattuali: non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra pazienti e gruppo di controllo ($U= 128.5$; $p= 0.86$).

Grafico 2.6 – BLED – Inferenze corrette

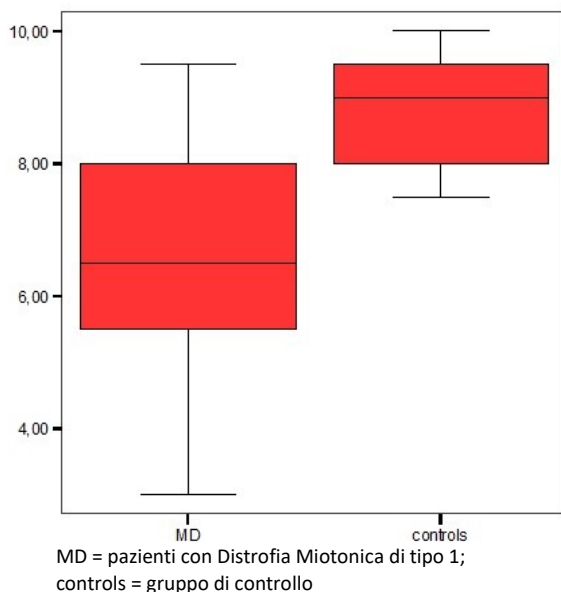


Grafico 2.7 – BLED – Inferenze vere

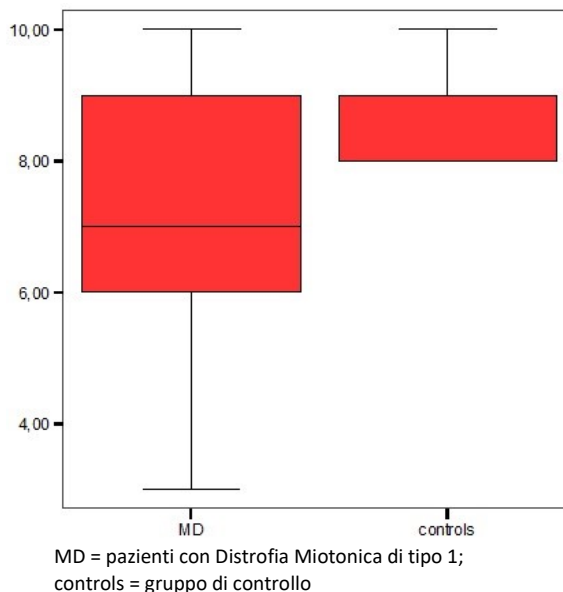
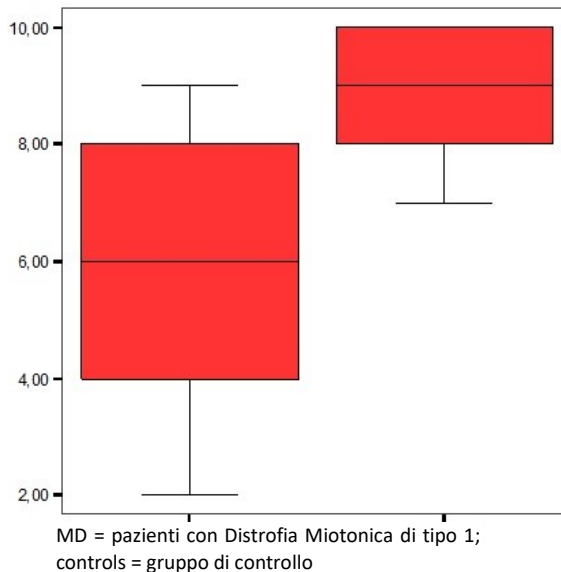


Grafico 2.8 – BLED – Inferenze false



Richieste:

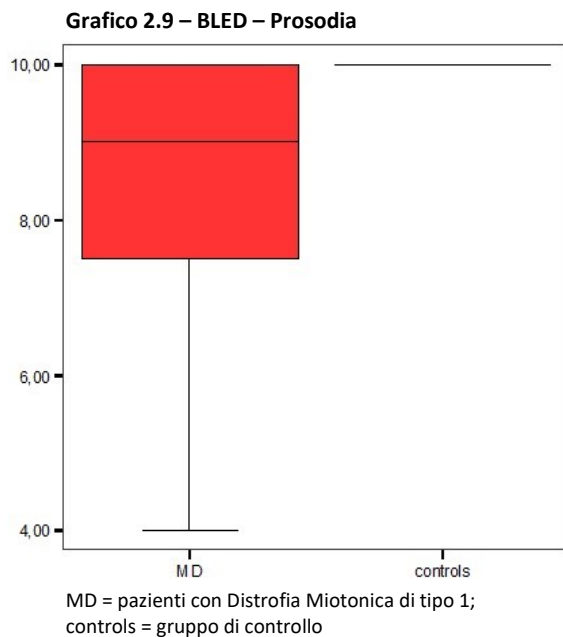
- Risposte corrette: non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra pazienti e gruppo di controllo ($U= 131.5$; $p= 0.120$),
- Risposte errate: è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra pazienti e gruppo di controllo ($U= 105.0$; $p= 0.005$),
- Risposte controllo: non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra pazienti e gruppo di controllo ($U= 178.0$; $p= 0.94$).

Umoreismo:

- Finali corretti: non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra pazienti e gruppo di controllo ($U= 113.0$; $p= 0.067$),
- Finali coerenti: è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra pazienti e gruppo di controllo ($U= 88.0$; $p= 0.006$),
- Finali sorprendenti: non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra pazienti e gruppo di controllo ($U= 166.5$; $p= 0.85$).

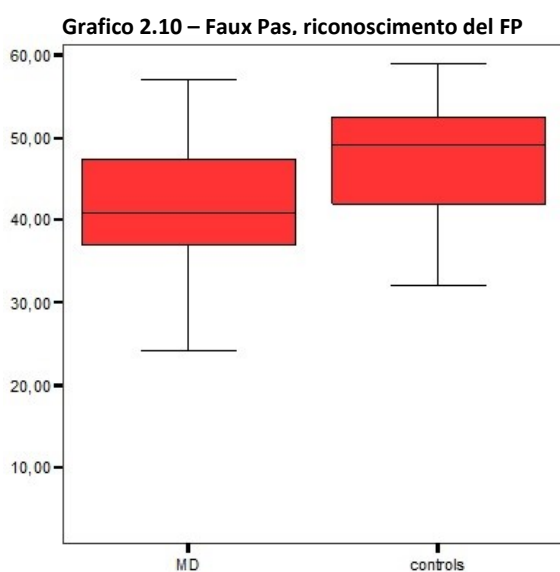
Prosodia:

- Prosodia (Grafico 2.9): è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra pazienti e gruppo di controllo ($U= 82.5$; $p= 0.002$).

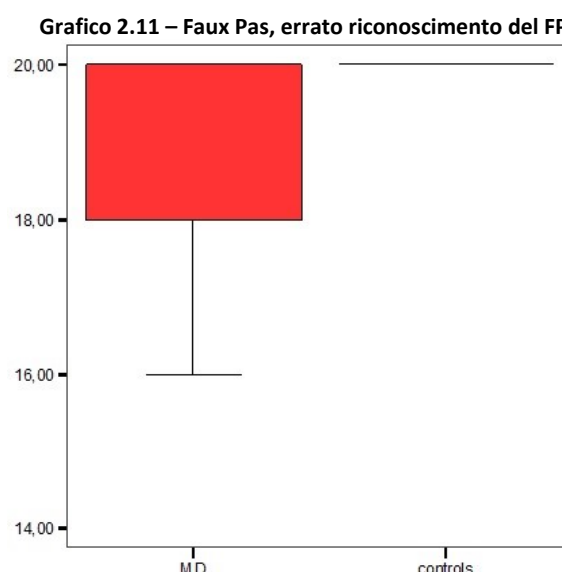


- **Faux Pas Test:** per quanto riguarda il Faux Pas Test dal confronto tra gruppi sono emersi i seguenti risultati:
 - *Riconoscimento Faux Pas (Grafico 2.10):* è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra pazienti e gruppo di controllo ($U= 107$; $p= 0.05$),
 - *Riconoscimento assenza del Faux Pas (Grafico 2.11):* è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra pazienti e gruppo di controllo ($U= 96$; $p= 0.01$),

- *Domande di controllo:* non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra pazienti e gruppo di controllo ($U= 122$; $p= 0.06$).



MD = pazienti con Distrofia Miotonica di tipo 1;
controls = gruppo di controllo



MD = pazienti con Distrofia Miotonica di tipo 1;
controls = gruppo di controllo

3.3.4 Valutazione neuropsicologica sperimentale: confronto tra variabili

Per la correlazione tra variabili è stato usato il test di correlazione di Spearman. Le variabili clinico-demografiche (tipo di patologia, grado di compromissione muscolare, scolarità, durata di malattia, età alla valutazione, stato civile, numero di boccature, funzionalità respiratoria), sono state correlate con i test risultati statisticamente diversi tra i pazienti e il gruppo di controllo, ottenendo i seguenti risultati.

3.3.4.1 Tipo di patologia (cDM1, jDM1, aDM1)

È emersa una correlazione statisticamente significativa tra tipo di malattia (cDM1, jDM1, aDM1), durata di malattia ($\rho = -0.61$; $p = 0.002$), età ($\rho = 0.56$; $p = 0.004$), scolarità ($\rho = -0.44$; $p = 0.03$), risposte corrette alle metafore figurate ($\rho = -0.61$; $p = 0.001$), risposte letterali alle metafore figurate ($\rho = 0.57$; $p = 0.004$), risposte corrette al WCST ($\rho = -0.57$; $p = 0.009$).

Non è emersa una correlazione statisticamente significativa tra tipo di patologia (cDM1, jDM1, aDM1) e le altre variabili analizzate, in particolare: inferenze false ($\rho = -0.033$; $p = 0.877$), riconoscimento del Faux Pas ($\rho = -0.11$; $p = 0.63$), Test della Torre di Londra ($\rho = -0.16$; $p = 0.51$), numero di bocciature ($\rho = -0.18$; $p = 0.39$), inferenze corrette ($\rho = 0.215$; $p = 0.313$), inferenze vere ($\rho = 0.38$; $p = 0.68$), finali corretti ($\rho = -0.37$; $p = 0.08$), finali coerenti ($\rho = 0.34$; $p = 0.11$), prosodia ($\rho = -0.36$; $p = 0.89$), riconoscimento assenza del Faux Pas ($\rho = 0.31$; $p = 0.15$), risposte perseverative al WCST ($\rho = 0.39$; $p = 0.88$), MIRS ($\rho = 0.35$; $p = 0.9$), stato civile ($\rho = 0.24$; $p = 0.24$), numero di categorie completate al WCST ($\rho = -0.43$; $p = 0.61$), scolarità ($\rho = -0.44$; $p = 0.31$).

3.3.4.2 Compromissione muscolare

Non è emersa una correlazione statisticamente significativa tra grado di compromissione muscolare e le altre variabili analizzate, in particolare: inferenze corrette ($\rho = -0.13$; $p = 0.55$), inferenze vere ($\rho = 0.65$; $p = 0.76$), prosodia ($\rho = -0.52$; $p = 0.82$), riconoscimento del Faux Pas ($\rho = -0.16$; $p = 0.48$), riconoscimento assenza del Faux Pas ($\rho = -0.17$; $p = 0.44$), test della Torre di Londra ($\rho = -0.14$; $p = 0.58$), stato civile ($\rho = -0.14$; $p = 0.95$), bocciature ($\rho = -0.21$; $p = 0.92$), risposte corrette alle metafore figurate ($\rho = -0.4$; $p = 0.54$), risposte letterali alle metafore figurate ($\rho = 0.38$; $p = 0.66$), inferenze false ($\rho = -0.33$; $p = 0.11$), finali corretti ($\rho = -0.22$; $p = 0.32$), finali coerenti ($\rho = 0.29$; $p = 0.18$), risposte corrette al WCST ($\rho = -0.26$; $p = 0.27$), risposte perseverative al WCST ($\rho = 0.27$; $p = 0.25$), numero di categorie completate al WCST ($\rho = -0.46$; $p = 0.06$), tipo di patologia ($\rho = 0.35$; $p = 0.09$), durata di malattia ($\rho = 0.3$; $p = 0.16$), età ($\rho = 0.33$; $p = 0.11$), scolarità ($\rho = -0.31$; $p = 0.14$).

3.3.4.3 Durata della malattia

È emersa una correlazione statisticamente significativa tra la durata di malattia, il tipo di malattia ($\rho = -0.61$; $p = 0.002$) e il riconoscimento dell'assenza del Faux Pas ($\rho = -0.54$; $p = 0.008$).

Non è emersa una correlazione statisticamente significativa tra la durata di malattia e le altre variabili analizzate, in particolare: inferenze corrette ($\rho = -0.17$; $p = 0.42$), inferenze false ($\rho = -0.07$; $p = 0.76$), riconoscimento del Faux Pas ($\rho = -0.01$; $p = 0.96$), test della Torre di Londra ($\rho = 0.03$; $p = 0.89$), risposte corrette al WCST ($\rho = 0.14$; $p = 0.57$), risposte perseverative al WCST ($\rho = 0.05$; $p = 0.83$), numero di categorie completate al WCST

($\rho = -0.06$; $p = 0.79$), età ($\rho = -0.006$; $p = 0.98$), scolarità ($\rho = 0.08$; $p = 0.72$), stato civile ($\rho = -0.07$; $p = 0.72$), bocciature ($\rho = 0.07$; $p = 0.73$), risposte corrette alle metafore figurate ($\rho = 0.28$; $p = 0.18$), risposte letterali alle metafore figurate ($\rho = -0.24$; $p = 0.26$), inferenze vere ($\rho = -0.36$; $p = 0.09$), finali corretti ($\rho = 0.3$; $p = 0.17$), finali coerenti ($\rho = -0.26$; $p = 0.21$), prosodia ($\rho = 0.31$; $p = 0.15$), MIRS ($\rho = 0.29$; $p = 0.16$).

3.3.4.4 Età alla valutazione

È emersa una correlazione statisticamente significativa tra l'età alla valutazione e prosodia ($\rho = -0.47$; $p = 0.02$), tipo di patologia ($\rho = 0.563$; $p = 0.004$), stato civile ($\rho = 0.52$; $p = 0.01$).

Non è emersa una correlazione statisticamente significativa tra l'età alla valutazione e le altre variabili analizzate, in particolare: inferenze corrette ($\rho = 0.17$; $p = 0.42$), inferenze vere ($\rho = 0.14$; $p = 0.52$), inferenze false ($\rho = 0.03$; $p = 0.9$), finali corretti ($\rho = 0.003$; $p = 0.99$), risposte perseverative al WCST ($\rho = 0.16$; $p = 0.49$), durata di malattia ($\rho = -0.01$; $p = 0.98$), risposte corrette alle metafore figurate ($\rho = -0.29$; $p = 0.17$), risposte letterali alle metafore figurate ($\rho = 0.27$; $p = 0.2$), finali coerenti ($\rho = 0.33$; $p = 0.12$), riconoscimento del Faux Pas ($\rho = -0.22$; $p = 0.3$), riconoscimento assenza Faux Pas ($\rho = 0.2$; $p = 0.34$), test della Torre di Londra ($\rho = -0.29$; $p = 0.23$), risposte corrette al WCST ($\rho = -0.3$; $p = 0.2$), numero di categorie completate al WCST ($\rho = -0.32$; $p = 0.16$), MIRS ($\rho = 0.33$; $p = 0.11$), scolarità ($\rho = -0.22$; $p = 0.29$), numero di bocciature ($\rho = -0.36$; $p = 0.08$).

3.3.4.5 Scolarità

È emersa una correlazione statisticamente significativa tra scolarità e risposte corrette al WCST ($\rho = 0.56$; $p = 0.01$), risposte perseverative al WCST ($\rho = -0.54$; $p = 0.01$), numero di categorie completate al WCST ($\rho = 0.56$; $p = 0.01$), tipo di patologia ($\rho = -0.44$; $p = 0.03$), risposte corrette alle metafore figurate ($\rho = 0.69$; $p < 0.001$), risposte letterali alle metafore figurate ($\rho = -0.7$; $p < 0.001$).

Non è emersa una correlazione statisticamente significativa tra la scolarità e altre variabili analizzate, in particolare: inferenze corrette ($\rho = 0.19$; $p = 0.38$), inferenze vere ($\rho = 0.06$; $p = 0.78$), finali coerenti ($\rho = -0.13$; $p = 0.56$), prosodia ($\rho = 0.17$; $p = 0.45$), riconoscimento assenza Faux Pas ($\rho = 0.19$; $p = 0.39$), durata di malattia ($\rho = 0.08$; $p = 0.98$),

stato civile ($\rho = -0.1$; $p = 0.64$), numero di bocciature ($\rho = -0.14$; $p = 0.53$), riconoscimento Faux Pas ($\rho = 0.23$; $p = 0.3$), test della Torre di Londra ($\rho = 0.36$; $p = 0.13$), MIRS ($\rho = -0.31$; $p = 0.14$), età ($\rho = -0.22$; $p = 0.29$), finali corretti ($\rho = 0.4$; $p = 0.053$).

3.3.4.6 Stato civile

È emersa una correlazione statisticamente significativa tra stato civile e riconoscimento assenza Faux Pas ($\rho = 0.46$; $p = 0.02$), età ($\rho = 0.52$; $p = 0.01$), e numero di bocciature ($\rho = -0.58$; $p = 0.003$).

Non è emersa una correlazione statisticamente significativa tra lo stato civile e le altre variabili analizzate, in particolare: risposte corrette alle metafore figurate ($\rho = -0.1$; $p = 0.65$), risposte letterali alle metafore figurate ($\rho = 0.06$; $p = 0.79$), inferenze corrette ($\rho = 0.03$; $p = 0.88$), inferenze vere ($\rho = 0.06$; $p = 0.79$), inferenze false ($\rho = -0.06$; $p = 0.78$), finali corretti ($\rho = 0.08$; $p = 0.72$), finali coerenti ($\rho = 0.16$; $p = 0.46$), prosodia ($\rho = -0.19$; $p = 0.39$), riconoscimento Faux Pas ($\rho = -0.16$; $p = 0.45$), test della Torre di Londra ($\rho = -0.19$; $p = 0.44$), risposte perseverative al WCST ($\rho = 0.16$; $p = 0.49$), MIRS ($\rho = -0.1$; $p = 0.95$), durata di malattia ($\rho = -0.77$; $p = 0.72$), scolarità ($\rho = -0.1$; $p = 0.64$), risposte corrette al WCST ($\rho = -0.24$; $p = 0.32$), numero di categorie completate al WCST ($\rho = -0.2$; $p = 0.41$).

3.3.4.7 Numero di bocciature

È emersa una correlazione statisticamente significativa tra numero di bocciature e stato civile ($\rho = -0.58$; $p = 0.003$).

Non è emersa una correlazione statisticamente significativa tra numero di bocciature e le altre variabili analizzate, in particolare: risposte letterali alle metafore figurate ($\rho = -0.19$; $p = 0.37$), inferenze corrette ($\rho = -0.04$; $p = 0.86$), inferenze vere ($\rho = -0.17$; $p = 0.44$), inferenze false ($\rho = 0.14$; $p = 0.53$), finali corretti ($\rho = -0.12$; $p = 0.58$), riconoscimento Faux Pas ($\rho = -0.2$; $p = 0.37$), test della Torre di Londra ($\rho = -0.25$; $p = 0.92$), risposte corrette al WCST ($\rho = 0.11$; $p = 0.66$), risposte perseverative al WCST ($\rho = -0.066$; $p = 0.78$), numero di categorie completate al WCST ($\rho = -0.046$; $p = 0.85$), tipo di patologia ($\rho = -0.18$; $p = 0.39$), MIRS ($\rho = -0.02$; $p = 0.92$), durata di malattia ($\rho = 0.07$; $p = 0.73$), scolarità ($\rho = -0.14$; $p = 0.53$), risposte corrette alle metafore figurate

($\rho = 0.23$; $p = 0.28$), prosodia ($\rho = 0.23$; $p = 0.29$), riconoscimento assenza del Faux Pas ($\rho = -0.33$; $p = 0.13$), età ($\rho = -0.36$; $p = 0.08$).

3.3.4.8 Funzionalità respiratoria

È emersa una correlazione statisticamente significativa tra ODI e scolarità ($\rho = -0.6$, $p = 0.83$).

Non è emersa una correlazione significativa tra i restanti indici di funzionalità respiratoria e le altre variabili analizzate.

In particolare tra la percentuale di saturazione inferiore al 90% e risposte corrette alle metafore figurate ($\rho = 0.04$, $p = 0.89$), risposte letterali alle metafore figurate ($\rho = -0.08$, $p = 0.76$), inferenze corrette ($\rho = 0.02$, $p = 0.93$), inferenze vere ($\rho = 0.14$, $p = 0.58$), inferenze false ($\rho = -0.19$, $p = 0.47$), finali corretti ($\rho = 0.28$, $p = 0.3$), finali coerenti ($\rho = -0.001$, $p = 0.99$), prosodia ($\rho = -0.26$, $p = 0.33$), riconoscimento Faux Pas ($\rho = 0.38$, $p = 0.14$), riconoscimento assenza Faux Pas ($\rho = 0.13$, $p = 0.63$), test della Torre di Londra ($\rho = 0.25$, $p = 0.35$), risposte corrette al WCST ($\rho = -0.38$, $p = 0.17$), risposte perseverative al WCST ($\rho = -0.16$, $p = 0.5$), numero categorie completate al WCST ($\rho = 0.39$, $p = 0.01$), tipo di patologia ($\rho = -0.15$, $p = 0.48$), grado di compromissione muscolare ($\rho = -0.17$, $p = 0.43$), durata di malattia ($\rho = -0.18$, $p = 0.49$), età ($\rho = 0.2$, $p = 0.96$), scolarità ($\rho = 0.5$, $p = 0.86$), stato civile ($\rho = -0.35$, $p = 0.17$), bocciature ($\rho = 0.36$, $p = 0.16$).

Tra la saturazione media dei picchi di desaturazione e risposte corrette alle metafore figurate ($\rho = 0.09$, $p = 0.73$), risposte letterali alle metafore figurate ($\rho = -0.12$, $p = 0.63$), inferenze corrette ($\rho = -0.17$, $p = 0.51$), inferenze vere ($\rho = -0.25$, $p = 0.34$), inferenze false ($\rho = 0.02$, $p = 0.93$), finali corretti ($\rho = -0.12$, $p = 0.67$), finali coerenti ($\rho = -0.11$, $p = 0.69$), prosodia ($\rho = 0.39$, $p = 0.13$), riconoscimento Faux Pas ($\rho = -0.38$, $p = 0.14$), riconoscimento assenza Faux Pas ($\rho = -0.33$, $p = 0.21$), test della Torre di Londra ($\rho = -0.2$, $p = 0.45$), risposte corrette al WCST ($\rho = 0.38$, $p = 0.17$), risposte perseverative al WCST ($\rho = -0.33$, $p = 0.22$), numero categorie completate al WCST ($\rho = 0.05$, $p = 0.86$), tipo di patologia ($\rho = -0.4$, $p = 0.1$), grado di compromissione muscolare ($\rho = 0.06$, $p = 0.82$), durata di malattia ($\rho = 0.36$, $p = 0.16$), età ($\rho = -0.05$, $p = 0.84$), scolarità ($\rho = -0.6$, $p = 0.83$), stato civile ($\rho = 0.33$, $p = 0.2$), bocciature ($\rho = -0.29$, $p = 0.27$).

Tra ODI e risposte corrette alle metafore figurate ($\rho = 0.13$, $p = 0.61$), risposte letterali alle metafore figurate ($\rho = -0.08$, $p = 0.77$), inferenze corrette ($\rho = 0.19$, $p = 0.46$), inferenze vere ($\rho = 0.23$, $p = 0.38$), inferenze false ($\rho = 0.26$, $p = 0.31$), finali corretti ($\rho = -0.14$, $p = 0.62$), finali coerenti ($\rho = -0.05$, $p = 0.87$), prosodia ($\rho = -0.22$, $p = 0.41$), riconoscimento Faux Pas ($\rho = 0.48$, $p = 0.06$), riconoscimento assenza Faux Pas ($\rho = -0.09$, $p = 0.75$), test della Torre di Londra ($\rho = 0.33$, $p = 0.22$), risposte corrette al WCST ($\rho = 0.0$, $p = 1.0$), risposte perseverative al WCST ($\rho = 0.07$, $p = 0.82$), numero categorie completate al WCST ($\rho = 0.23$, $p = 0.4$), tipo di patologia ($\rho = -0.5$, $p = 0.86$), grado di compromissione muscolare ($\rho = -0.01$, $p = 0.98$), durata di malattia ($\rho = -0.08$, $p = 0.76$), età ($\rho = -0.14$, $p = 0.59$), stato civile ($\rho = -0.45$, $p = 0.07$), bocciature ($\rho = 0.28$, $p = 0.27$).

Capitolo 4: DISCUSSIONE

La distrofia miotonica di tipo 1, patologia muscolare ereditaria più frequente nei soggetti adulti, è una malattia a trasmissione autosomica dominante multisistemica. È infatti associata non solo a miotonia e a debolezza muscolare progressiva, ma anche ad altre manifestazioni cliniche tra cui le alterazioni del sistema nervoso centrale. Questo è stato documentato per la prima volta in pazienti con esordio precoce della malattia (in cui si osserva un deficit della cognizione globale) e successivamente anche nella forma dell'adulto. In particolare i soggetti con DM1 dell'adulto, vengono descritti come apatici, con personalità evitante e mancanza di iniziativa e hanno gravi difficoltà nelle attività quotidiane comprese le interazioni sociali. (Gourdon & Meola, 2017) Queste alterazioni cognitive si associano ad un'intelligenza globale che risulta in vari studi nel limite della norma. In questo studio la capacità cognitiva globale è stata esaminata mediante il Mini Mental State Examination (MMSE) e con le Matrici Progressive di Raven, ed entrambi i test sono risultati nei limiti della norma.

Il focus dello studio è rappresentato dalla valutazione della pragmatica del linguaggio nei pazienti affetti da DM1 ed attualmente secondo le nostre conoscenze non vi sono studi riguardanti questa correlazione. L'elaborazione pragmatica corretta comporta la capacità di eseguire diversi compiti sia linguistici che cognitivi, i quali includono: la codifica della finalità del messaggio, la comprensione di tale fine in un determinato contesto, la scelta di una modalità comunicativa adeguata a una situazione, il dedurre informazioni non letterali e implicitamente comunicate. (Nocetti et al., 2018) Per la valutazione della pragmatica è stata somministrata la batteria BLED Santa Lucia dalla quale è risultata una differenza statisticamente significativa tra la performance dei soggetti affetti da DM1 e quella del gruppo di controllo. Nello specifico tra le diverse prove che caratterizzano questa batteria quelle in cui si sono trovate le maggiori differenze sono: le metafore figurate, le inferenze e la prosodia. Questi pazienti quindi tendono a comprendere solo la componente letterale del linguaggio, con difficoltà presente soprattutto in ambito metaforico-figurativo. Presentano inoltre un deficit nell'intuire quello che non viene esplicitamente detto da un interlocutore ma che è normalmente compreso per deduzione logica (inferenza) e anche una difficoltà nel percepire l'intonazione, il ritmo e l'accentuazione assunta.

Il corretto funzionamento della pragmatica del linguaggio risulta essere associato sia alla cognizione sociale (McDonald et al., 2013) che alle funzioni esecutive. In questo studio per l'analisi delle funzioni esecutive sono stati somministrati il Wisconsin card sorting test e il test delle Torri di Londra. Per entrambe le prove è stata osservata una differenza statisticamente significativa tra i soggetti affetti da DM1 ed i casi controllo. Questo ha portato alla luce un deficit delle funzioni esecutive in questi pazienti. Ciò conduce ad una ridotta abilità nel resistere all'interferenza da parte di informazioni irrilevanti, a un deficit della memoria di lavoro, della pianificazione, della fluidità verbale e della progettazione.(Friedman & Miyake, 2018)

La cognizione sociale è stata indagata mediante il Faux Pas test, in cui i pazienti affetti da DM1 hanno dimostrato una ridotta performance rispetto ai casi controllo. Questo giustifica le ridotte abilità presentate in questi pazienti nell'ambito della Teoria della Mente, nel riconoscimento di emozioni, nei processi decisionali e nell'empatia.

È stata fatto anche un confronto tra le variabili caratterizzanti i soggetti affetti da DM1 e ne è stata valutata la relazione con la performance dei test. Per quello che riguarda l'attività muscolare, coerentemente alle dimostrazioni di altri studi(Gallais et al., 2017), non è stata trovata una correlazione statisticamente significativa, così lo stesso per quello che riguarda l'attività respiratoria.

Capitolo 5: CONCLUSIONE

Il presente lavoro ha evidenziato nella distrofia miotonica di tipo I l'alterazione della pragmatica del linguaggio. Quest'ultima in diversi studi è stata correlata sia ad alterazioni delle funzioni esecutive che a deficit della cognizione sociale. Sono state esplorate entrambe le sfere cognitive e si è osservato tramite vari test l'alterazione di queste nei soggetti affetti da DM1. L'assenza della capacità di usare e interpretare il linguaggio in modo appropriato nei diversi contesti sociali ha un'influenza negativa importante nella quotidianità e nelle interazioni sociali di questi pazienti.

Nella pratica clinica, si nota comunemente che i soggetti affetti da DM1 mostrano spesso una ridotta consapevolezza del carico di malattia e della sua progressione, definita anche come anosognosia o mancanza di intuizione, ciò porta a una errata attribuzione secondaria dei sintomi, ritardo nelle procedure diagnostiche tempestive e bassa conformità al trattamento.(Baldanzi, Bevilacqua, et al., 2016) Uno studio di intervento cognitivo-comportamentale e fisico potrebbe far parte delle strategie terapeutiche volte a migliorare la qualità della vita di questi pazienti. Ciò è obbligatorio per prevenire eventi dannosi legati alla progressione della malattia e per raggiungere protocolli clinici specifici.

BIBLIOGRAFIA

- Alsaggaf, R., Marie, D., George, M. S., Zhan, M., Pfeiffer, R. M., Wang, Y., Wagner, K. R., Greene, M. H., Amr, S., & Gadalla, S. M. (2018). *Cancer Risk in Myotonic Dystrophy Type I: Evidence of a Role for Disease Severity*. 2, 1–7.
- Angeard, N., Gargiulo, M., Jacquette, A., Radvanyi, H., Eymard, B., & Héron, D. (2007). Cognitive profile in childhood myotonic dystrophy type 1: Is there a global impairment? *Neuromuscular Disorders*, 17(6), 451–458.
- Angeard, N., Jacquette, A., Gargiulo, M., Radvanyi, H., Moutier, S., Eymard, B., & Héron, D. (2011). A new window on neurocognitive dysfunction in the childhood form of myotonic dystrophy type 1 (DM1). *Neuromuscular Disorders*, 21(7), 468–476.
- Arcara, G., & Bambini, V. (2016). *A Test for the Assessment of Pragmatic Abilities and Cognitive Substrates (APACS) : Normative Data and Psychometric Properties*. 7(February),
- Baldanzi, S., Bevilacqua, F., Lorio, R., Volpi, L., Simoncini, C., Petrucci, A., Cosottini, M., Massimetti, G., Tognoni, G., Ricci, G., Angelini, C., & Siciliano, G. (2016). Disease awareness in myotonic dystrophy type 1: an observational cross-sectional study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 1–11.
- Baldanzi, S., Cecchi, P., Fabbri, S., Pesaresi, I., Simoncini, C., Angelini, C., Bonuccelli, U., Cosottini, M., & Siciliano, G. (2016). Relationship between neuropsychological impairment and grey and white matter changes in adult-onset myotonic dystrophy type 1. *NeuroImage: Clinical*, 12, 190–197.
- Bargiela, A., Cerro-Herreros, E., Fernandez-Costa, J. M., Vilchez, J. J., Llamusi, B., & Artero, R. (2015). Increased autophagy and apoptosis contribute to muscle atrophy in a myotonic dystrophy type 1 Drosophila model. *DMM Disease Models and Mechanisms*, 8(7), 679–690.
- Baron-cohen, S., Riordan, M. O., Stone, V., Jones, R., & Plaisted, K. (1999). *Recognition of Faux Pas by Normally Developing Children and Children with Asperger Syndrome or High-Functioning Autism*. 29(5).
- Bird, T. D. (2019). *Myotonic Dystrophy Type 1 Summary Genetic counseling Suggestive Findings*. 1–27.
- Boccia, M., Marin, D., D’Antuono, G., Ciurli, P., Incoccia, C., Antonucci, G., Guariglia, C., & Piccardi, L. (2017). The Tower of London (ToL) in Italy: standardization of the ToL test in an Italian population. *Neurological Sciences*, 38(7), 1263–1270.
- Bosco, F. M., Tirassa, M., & Gabbatore, I. (2018). *Why Pragmatics and Theory of Mind Do Not (Completely) Overlap*. 9(August), 1–7.
- Botdorf, M., & Riggins, T. (2019). *HHS Public Access*. 11–18.
- Campanati, A., Giannoni, M., Buratti, L., Cagnetti, C., Giuliadori, K., Ganzetti, G., Silvestrini, M., Provinciali, L., & Offidani, A. (2015). Skin features in myotonic dystrophy type 1: An observational study. *Neuromuscular Disorders*, 25(5), 409–413.

- Canzano, L., Scandola, M., Gobetto, V., Moretto, G., Imperio, D. D., & Moro, V. (2016). *The Representation of Objects in Apraxia : From Action Execution to Error Awareness*. 10(February),
- Cardillo, R., Garcia, R. B., & Mammarella, I. C. (2017). Applied Neuropsychology : Child Pragmatics of language and theory of mind in children with dyslexia with associated language difficulties or nonverbal learning disabilities. *Applied Neuropsychology: Child*, 0(0), 1–12.
- Carotenuto, A., Coccozza, S., Quarantelli, M., Arcara, G., Lanzillo, R., Brescia, V., Cerillo, I., Tedeschi, E., Ore, G., Bambini, V., Brunetti, A., & Iodice, R. (2018). *Brain and Language Pragmatic abilities in multiple sclerosis : The contribution of the temporo-parietal junction*. 185(February), 47–53.
- Castel, A. L., Overby, S. J., & Artero, R. (2019). MicroRNA-based therapeutic perspectives in myotonic dystrophy. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(22).
- Chakraborty, S., Vatta, M., Bachinski, L. L., Krahe, R., Dlouhy, S., & Bai, S. (2016). *Molecular Diagnosis of Myotonic Dystrophy*. October, 1–19.
- Chiu, E. C., Wu, W. C., Hung, J. W., & Tseng, Y. H. (2018). Validity of the Wisconsin Card Sorting Test in patients with stroke. *Disability and Rehabilitation*, 40(16), 1967–1971.
- Christidi, F., Migliaccio, R., Santamaría-garcía, H., Santangelo, G., & Trojsi, F. (2018). *Review Article Social Cognition Dysfunctions in Neurodegenerative Diseases : Neuroanatomical Correlates and Clinical Implications*. 2018.
- Ciesielska, N., Podhorecka, M., Kędziora-Kornatowska, K., Mazur, E., Sokołowski, R., & Polak-Szabela, A. (2016). Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. *Psychiatria Polska*, 50(5), 1039–1052.
- Creavin, S. T., Noel-Storr, A. H., Smailagic, N., Giannakou, A., Ewins, E., Wisniewski, S., & Cullum, S. (2014). Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer’s dementia and other dementias in asymptomatic and previously clinically unevaluated people aged over 65 years in community and primary care populations. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(6).
- Dauvilliers, Y. A., & Laberge, L. (2012). Myotonic dystrophy type 1 , daytime sleepiness and REM sleep dysregulation. *Sleep Medicine Reviews*, 16(6), 539–545.
- Echenne, B., & Bassez, G. (2013). Congenital and infantile myotonic dystrophy. In *Handbook of Clinical Neurology* (1st ed., Vol. 113). Elsevier B.V.
- Finsterer, J. (2002). *Myotonic dystrophy type 2*. 441–447.
- Flucher, B. E. (2020). *Skeletal muscle Ca V 1 . 1 channelopathies*.
- Franco-Guerrero, A. A., Márquez-Quiroz, L. C., Valadéz-Jiménez, V. M., Cortés, H., Murillo-Melo, N. M., Muñoz, B., Cisneros, B., & Magaña, J. J. (2019). Oropharyngeal dysphagia in early stages of myotonic dystrophy type 1. *Muscle and Nerve*, 60(1), 90–

- Friedman, N. P., & Miyake, A. (2018). *HHS Public Access*. 186–204.
- Gallais, B., Gagnon, C., Mathieu, J., & Richer, L. (2017). Cognitive decline over time in adults with myotonic dystrophy type 1: A 9-year longitudinal study. *Neuromuscular Disorders*, 27(1), 61–72.
- Gallais, B., Montreuil, M., Gargiulo, M., Eymard, B., Gagnon, C., & Laberge, L. (2015). Prevalence and correlates of apathy in myotonic dystrophy type 1. *BMC Neurology*, 15(1), 1–8.
- Garcia-Molina, I., & Clemente-Estevan, R. A. (2019). Autism and Faux Pas. Influences of Presentation Modality and Working Memory. *Spanish Journal of Psychology*, 1–11.
- Gemsbacher, M. A., & Robertson, R. R. W. (2014). *NIH Public Access*. 31(12), 1–11.
- Giannakopoulos, P., Gold, G., Duc, M., Michel, J., Hof, P. R., & Bouras, C. (1999). 71–78.
- Gourdon, G., & Meola, G. (2017). *Myotonic Dystrophies : State of the Art of New Therapeutic Developments for the CNS*. 11(April), 1–14.
- Groh, W. J., Groh, M. R., Saha, C., Kincaid, J. C., Simmons, Z., Ciafaloni, E., Pourmand, R., Otten, R. F., Bhakta, D., Nair, G. V., Marashdeh, M. M., Zipes, D. P., & Pascuzzi, R. M. (2008). Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *New England Journal of Medicine*, 358(25), 2688–2697.
- Harper, P. S. (n.d.). *I Fatti La Distrofia Miotonica*.
- Henke, C., Spiesshoefer, J., Kabitz, H., Herkenrath, S., Randerath, W., Brix, T., Görlich, D., Young, P., & Boentert, M. (2020). Characteristics of respiratory muscle involvement in myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscular Disorders*, 30(1), 17–27.
- Id, A. S. A. (2018). *Social cognition in myotonic dystrophy type 1 : Specific or secondary impairment ?* 1–11.
- Jean, S., Richer, L., Laberge, L., & Mathieu, J. (2014). Comparisons of intellectual capacities between mild and classic adult-onset phenotypes of myotonic dystrophy type 1 (DM1). *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9, 186.
- Jericó, I., García, S. K., Munáin, A. L. De, Martorell, L., Ramos, A., Bartolomé, A. R., Pérez, M. Á. R., Urtizberea, J. A., & Gutiérrez-rivas, G. Z. E. (2019). *ARTICLE IN PRESS*. 1–22.
- Jiménez-Moreno, A. C., Raaphorst, J., Babačić, H., Wood, L., van Engelen, B., Lochmüller, H., Schoser, B., & Wenninger, S. (2018). Falls and resulting fractures in Myotonic Dystrophy: Results from a multinational retrospective survey. *Neuromuscular Disorders*, 28(3), 229–235.
- Johnson, N. E., Aldana, E. Z., Angeard, N., Ashizawa, T., Berggren, K. N., Marini-Bettolo, C., Duong, T., Ekström, A. B., Sansone, V., Tian, C., Hellerstein, L., & Campbell, C. (2019). Consensus-based care recommendations for congenital and childhood-onset myotonic dystrophy type 1. *Neurology: Clinical Practice*, 9(5), 443–454.
- Kobayakawa, M., Tsuruya, N., & Kawamura, M. (2012). Theory of mind impairment in

- adult-onset myotonic dystrophy type 1. *Neuroscience Research*, 72(4), 341–346.
- Laberge, L., Gagnon, C., & Dauvilliers, Y. (2013). Daytime sleepiness and myotonic dystrophy. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 13(4).
- Lau, J. K., Sy, R. W., Corbett, A., & Kritharides, L. (2015). Myotonic dystrophy and the heart: A systematic review of evaluation and management. *International Journal of Cardiology*, 184(1), 600–608.
- Lenzoni, S., Bozzoni, V., Burgio, F., de Gelder, B., Wennberg, A., Botta, A., Pegoraro, E., & Semenza, C. (2020). Recognition of emotions conveyed by facial expression and body postures in myotonic dystrophy (DM). *Cortex*, 127(Dm), 58–66.
- Leonardis, L., Blagus, R., & Dolenc Groselj, L. (2015). Sleep and breathing disorders in myotonic dystrophy type 2. *Acta Neurologica Scandinavica*, 132(1), 42–48.
- Li, M., Zhuang, Y., Batra, R., Thomas, J. D., Li, M., Nutter, C. A., Scotti, M. M., Carter, H. A., Wang, Z. J., Huang, X.-S., Pu, C. Q., Swanson, M. S., & Xie, W. (2020). HNRNPA1-induced spliceopathy in a transgenic mouse model of myotonic dystrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.
- Li, S., Jiang, X., Yu, H., & Zhou, X. (2014). Cognitive empathy modulates the processing of pragmatic constraints during sentence comprehension. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(8), 1166–1174.
- Li, X., Hu, D., Deng, W., Tao, Q., Hu, Y., Yang, X., & Bosco, F. M. (2017). *Pragmatic Ability Deficit in Schizophrenia and Associated Theory of Mind and Executive Function*. 8(December), 1–11.
- Lorusso, S., Weiner, B., & Arnold, W. D. (2018). *Myotonic Dystrophies : Targeting Therapies for Multisystem Disease*. 872–884.
- M. Christopher, A. M. L. S. (2016). 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiology & Behavior*, 176(1), 100–106.
- Manuscript, A. (2014). *NIH Public Access*. 260(10), 2497–2504..Diagnostic
- Mcdonald, S., English, T., Randall, R., Longman, T., Togher, L., & Tate, R. L. (2013). *Assessing Social Cognition and Pragmatic Language in Adolescents with Traumatic Brain Injuries*. 528–538.
- Meola, G. (2017). *Myotonic dystrophy type 2 and modifier genes : an update on clinical and pathomolecular aspects*. 535–546.
- Meola, G., & Cardani, R. (2015). Myotonic dystrophies: An update on clinical aspects, genetic, pathology, and molecular pathomechanisms. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1852(4), 594–606.
- Minier, L., Lignier, B., Bouvet, C., Gallais, B., & Camart, N. (2018). A Review of Psychopathology Features, Personality, and Coping in Myotonic Dystrophy Type 1. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 5(3), 279–294.
- Minnerop, M., Weber, B., Schoene-Bake, J. C., Roeske, S., Mirbach, S., Anspach, C., Schneider-Gold, C., Betz, R. C., Helmstaedter, C., Tittgemeyer, M., Klockgether, T.,

- & Kornblum, C. (2011). The brain in myotonic dystrophy 1 and 2: Evidence for a predominant white matter disease. *Brain*, 134(12), 3527–3543.
- Miranda, P. S. F., Pereira, E. P. M. N., Barreto, J. S. C. B., Henriques, M. M. V., Mirante, M. A. S. C., & Ramos, L. M. J. F. C. (2020). Prepubertal Gynecomastia: a Rare Manifestation of Myotonic Dystrophy Type 1. *Revista Paulista de Pediatria : Orgao Oficial Da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo*, 38, e2018294.
- Morales, F., Vásquez, M., Santamaría, C., Cuenca, P., Corrales, E., & Monckton, D. G. (2016). A polymorphism in the MSH3 mismatch repair gene is associated with the levels of somatic instability of the expanded CTG repeat in the blood DNA of myotonic dystrophy type 1 patients. *DNA Repair*, 40, 57–66.
- Muideen O Bakare, Peter O Ebigbo, A. O. A. and N. Cm. (2008). Clinical Practice and Epidemiology Executive function abnormalities in pathological gamblers. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 6, 1–6.
- Nieuwenhuis, S., Okkersen, K., Widomska, J., Blom, P., Hoen, P. A. C., Engelen, B. Van, & Glennon, J. C. (2019). *Insulin Signaling as a Key Moderator in Myotonic Dystrophy Type 1*. 10(November), 1–17.
- Nikolai, T., Bezdicek, O., Markova, H., Stepankova, H., Michalec, J., Kopecek, M., Dokoupilova, M., Hort, J., & Vyhnalek, M. (2018). Semantic verbal fluency impairment is detectable in patients with subjective cognitive decline. *Applied Neuropsychology:Adult*, 25(5), 448–457.
- Nocetti, S., Cappelli, G., Bambini, V., & Arcara, G. (2018). *Pragmatic competence and its relationship with the linguistic and cognitive profile of young adults with dyslexia*. May, 1–13.
- Okkersen, K., Buskes, M., Groenewoud, J., Kessels, R. P. C., Knoop, H., van Engelen, B., & Raaphorst, J. (2017). The cognitive profile of myotonic dystrophy type 1: A systematic review and meta-analysis. In *Cortex* (Vol. 95). Elsevier Ltd.
- Papadopoulos, C., Kekou, K., Xirou, S., Kararizou, E., & Papadimas, G. K. (2017). Early onset posterior subcapsular cataract in a series of myotonic dystrophy type 2 patients. *Nature Publishing Group*, 32(3), 622–625.
- Peric, S., Bjelica, B., Aleksic, K., Kovacevic, M., Cvitan, E., & Mandic, G. (2018). Heart involvement in patients with myotonic dystrophy type 2. *Acta Neurologica Belgica*, 0(0), 0.
- Peric, S., Bjelica, B., Bozovic, I., Pesovic, J., Paunic, T., Banovic, M., Brkusanin, M., Aleksic, K., Basta, I., Pavicevic, D. S., & Stojanovic, V. R. (2019). Fatigue in myotonic dystrophy type 1: A seven-year prospective study. *Acta Myologica*, 38(4), 239–244.
- Peric, S., Rakocevic, V., Gorana, S., & Stojmenovic, M. (2016). *Clusters of cognitive impairment among different phenotypes of myotonic dystrophy type 1 and type 2*.
- Powell, J. L., Furlong, J., Bézenac, C. E. De, Sullivan, O., & Corcoran, R. (2019). N EUROSCIENCE The Pragmatics of Pragmatic Language and the Curse of Ambiguity : An fMRI Study. *Neuroscience*, 418, 96–109.
- Pratte, A., Prévost, C., Puymirat, J., & Mathieu, J. (2015). Anticipation in myotonic

- dystrophy type 1 parents with small CTG expansions. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 167(4), 708–714.
- Pucillo, E. M., Dibella, D. L., Hung, M., Campbell, C., & Johnson, N. E. (2018). *HHS Public Access*. 56(2), 224–229.
- Rastelli, E., & Montagnese, F. (2018). *Towards clinical outcome measures in myotonic dystrophy type 2 : a systematic review*. 599–609.
- Reyes-aguilar, A., Capetillo, E. V., & Giordano, M. (2018). A quantitative meta-analysis of neuroimaging studies of pragmatic language comprehension: in search of a universal neural substrate. *Neuroscience*.
- Rivera, D., Morlett-Paredes, A., Peñalver Guia, A. I., Irías Escher, M. J., Soto-Añari, M., Aguayo Arelis, A., Rute-Pérez, S., Rodríguez-Lorenzana, A., Rodríguez-Agudelo, Y., Albaladejo-Blázquez, N., García De La Cadena, C., Ibáñez-Alfonso, J. A., Rodríguez-Irizarry, W., García-Guerrero, C. E., Delgado-Mejía, I. D., Padilla-López, A., Vergara-Moragues, E., Barrios Nevado, M. D., Saracosti Schwartzman, M., & Arango-Lasprilla, J. C. (2017). Stroop Color-Word Interference Test: Normative data for Spanish-speaking pediatric population. *NeuroRehabilitation*, 41(3), 605–616.
- Salgado, J. V., Malloy-diniz, L. F., Silva, S., Abrantes, C., Schlottfeldt, C. G., Guimarães, W., Marcey, D., Freitas, U., Oliveira, J., & Fuentes, D. (2010). *Applicability of the Rey Auditory-Verbal Learning Test to an adult sample in Brazil O Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey : aplicabilidade para uma amostra de adultos brasileiros*. 33, 234–237.
- Savić Pavićević, D., Miladinović, J., Brkušanić, M., Šviković, S., Djurica, S., Brajušković, G., & Romac, S. (2013). Molecular genetics and genetic testing in myotonic dystrophy type 1. *BioMed Research International*, 2013.
- Schoser, B., Montagnese, F., Bassez, G., & Fossati, B. (2019). *Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 2*. 0.
- Serra, L., Cercignani, M., Bruschini, M., Cipolotti, L., Mancini, M., Licchelli, L., Span, B., Giacanelli, M., & Caltagirone, C. (2016). “ *I Know that You Know that I Know* ” : *Neural Substrates Associated with Social Cognition Deficits in DMI Patients*. 1–13.
- Smith, C. A., & Gutmann, L. (2016). *Myotonic Dystrophy Type 1 Management and Therapeutics*.
- Stokes, M., Varughese, N., Iannaccone, S., & Castro, D. (2019). Clinical and genetic characteristics of childhood-onset myotonic dystrophy. *Muscle and Nerve*, 60(6), 732–738.
- Sugiyama, A., Sone, D., Sato, N., Kimura, Y., Ota, M., Maikusa, N., Maekawa, T., Enokizono, M., Mori-Yoshimura, M., Ohya, Y., Kuwabara, S., & Matsuda, H. (2017). Brain gray matter structural network in myotonic dystrophy type 1. *PLoS ONE*, 12(11), 1–13.
- Swinnen, B., Robberecht, W., & Van Den Bosch, L. (2020). RNA toxicity in non-coding repeat expansion disorders. *The EMBO Journal*, 39(1), 1–23.
- Sznajder, Ł. J., & Swanson, M. S. (2019). Short tandem repeat expansions and RNA-

- mediated pathogenesis in myotonic dystrophy. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(13), 1–20.
- Thiébaud, F. I., White, S. J., Walsh, A., Klargaard, S. K., Wu, H. C., Rees, G., & Burgess, P. W. (2016). Does Faux Pas Detection in Adult Autism Reflect Differences in Social Cognition or Decision-Making Abilities? *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46(1), 103–112.
- Thornton, C. A. (2014). Myotonic dystrophy. *Neurologic Clinics*, 32(3), 705–719.
- Turner, C., & Hilton-Jones, D. (2010). The myotonic dystrophies: Diagnosis and management. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 81(4), 358–367.
- Turner, C., & Hilton-Jones, D. (2014). Myotonic dystrophy: Diagnosis, management and new therapies. *Current Opinion in Neurology*, 27(5), 599–606.
- Udd, B., & Krahe, R. (2012). The myotonic dystrophies: Molecular, clinical, and therapeutic challenges. *The Lancet Neurology*, 11(10), 891–905.
- Vakil, E., & Lifshitz-Zehavi, H. (2012). Solving the Raven Progressive Matrices by adults with intellectual disability with/without Down syndrome: Different cognitive patterns as indicated by eye-movements. *Research in Developmental Disabilities*, 33(2), 645–654.
- Vecchi, T., & Richardson, J. T. E. (2001). *Measures of Visuospatial Short-Term Memory: The Knox Cube Imitation Test and the Corsi Blocks Test Compared*. 291–295.
- Videaud, H., Torny, F., Prado-jean, A., Couratier, P., Videaud, H., Torny, F., Prado-jean, A., & Couratier, P. (2009). *Neurocase : The Neural Basis of Cognition Use of the Visual Object and Space Perception (VOSP) test battery in two cases of posterior cortical atrophy Use of the Visual Object and Space Perception (VOSP) test battery in two cases of posterior cortical*. November 2014, 37–41.
- Wenninger, S., Montagnese, F., & Schoser, B. (2018). Core clinical phenotypes in Myotonic Dystrophies. *Frontiers in Neurology*, 9(MAY), 1–9.
- Wheaton, L. A., & Hallett, M. (2007). *Ideomotor apraxia : A review*. 260, 1–10.
- Winblad, S., Samuelsson, L., Lindberg, C., & Meola, G. (2016). Cognition in myotonic dystrophy type 1: a 5-year follow-up study. *European Journal of Neurology*, 23(9), 1471–1476.
- Winblad, Stefan, Jensen, C., Månsson, J. E., Samuelsson, L., & Lindberg, C. (2010). Depression in Myotonic Dystrophy type 1: Clinical and neuronal correlates. *Behavioral and Brain Functions*, 6, 1–7.
- Winblad, Stefan, & Lindberg, C. (2019). Perceived fatigue in myotonic dystrophy type 1: A case-control study. *BMC Neurology*, 19(1), 1–6.
- Zaloni, I., Bonakis, A., Christidi, F., Vagiakis, E., Papageorgiou, S. G., Kalfakis, N., Manta, P., & Vassilopoulos, D. (2010). Toward understanding cognitive impairment in patients with myotonic dystrophy type 1. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 25(4), 303–313.

- Zapata-Aldana, E., Ceballos-Sáenz, D., Hicks, R., & Campbell, C. (2018). Prenatal, Neonatal, and Early Childhood Features in Congenital Myotonic Dystrophy. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 5(3), 331–340.
- Zaytseva, Y., Korsakova, N., Gurovich, I. Y., Heinz, A., & Rapp, M. A. (2014). Luria revisited: Complex motor phenomena in first episode schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry Research*, 220(1–2), 145–151.
- Zhang, B., Santamarí, C., Corrales, E., Va, M., Cuenca, P., Krahe, R., Id, D. G. M., Id, F. M., & Rica, C. (2019). *Analysis of mutational dynamics at the DMPK (CTG) n locus identifies saliva as a suitable DNA sample source for genetic analysis in myotonic dystrophy type 1. 1*, 1–17.

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio la professoressa e relatrice Simona Luzzi per avermi accettata come sua tesista e per avermi mostrato sempre grande disponibilità.

Un grazie speciale va alla mia famiglia, della quale affetto e sostegno sia morale che economico mi ha permesso di essere qua oggi. Ringrazio mio babbo Marcello che ha sempre creduto in me e che ha sempre cercato di sdrammatizzare i momenti di sconforto con una battuta. Ringrazio mia sorella Aura per aver sopportato i miei sbalzi di umore pre-esame, per essermi sempre stata vicino e per essere stata sempre fonte di allegria. Un grande grazie va a mia mamma Elena la quale è sempre stata punto di riferimento per me, grazie per avermi sempre ascoltata e per essere sempre stata pronta a darmi un consiglio in qualsiasi momento, senza il tuo supporto questi anni sarebbero stati sicuramente più duri. Grazie anche ai miei nonni e ai miei zii per aver sempre tifato per me.

Grazie a Luca, compagno di viaggio da sempre, grazie per esserci sempre stato e per aver condiviso con me ogni momento di questo percorso. Difficile descrivere a parole quanto sia stata importante la tua presenza in questi anni.

Grazie ai miei compagni di corso e amici, con i quali ho condiviso sia i momenti più stressanti che momenti di grande allegria, senza di loro questi anni non sarebbero passati così in fretta e sarebbero stati sicuramente più grigi. In particolar modo ringrazio Daisy, compagna di studio e amica con la quale ho condiviso tanti bei momenti, ringrazio anche Luca spalla nei giorni degli esami e amico, grazie per i momenti di allegria e leggerezza.

Grazie a tutti gli amici che mi hanno regalato momenti di spensieratezza. In modo particolare grazie ad Arianna, amica da sempre, grazie perché nonostante la lontananza, mi sei sempre stata vicina consolandomi nei momenti più difficili e gioendo con me per le vittorie. Grazie ad Assunta per aver trovato sempre tempo per me nei tuoi brevi ritorni e per esserci sempre stata in questi anni.

Al termine di questo viaggio durato sei anni è difficile esprimere a parole la gratitudine che provo nei confronti di tutti quelli che mi sono stati vicino, grazie davvero perché senza di voi non avrei raggiunto questo traguardo.