



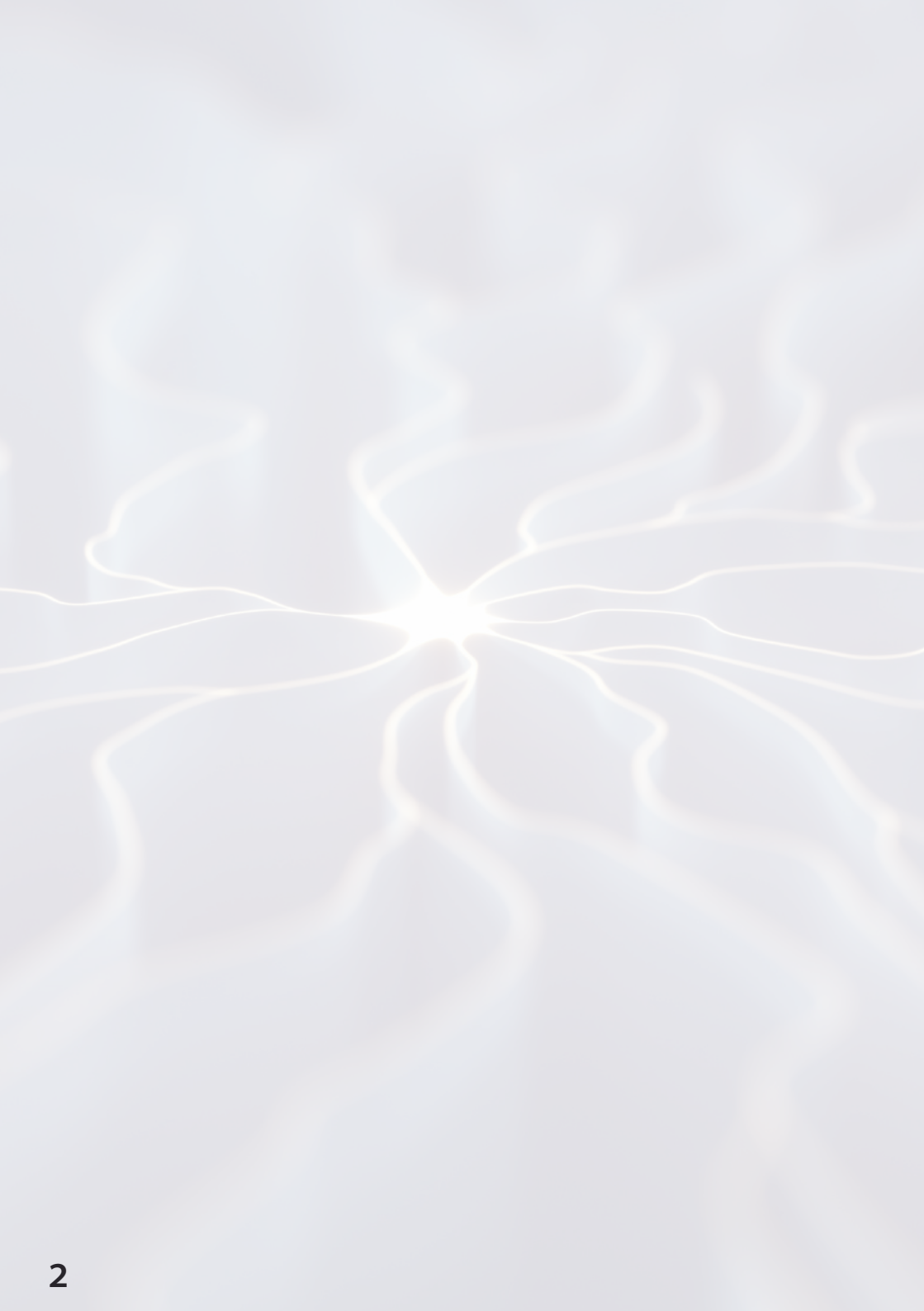
Duchenne  
**Parent  
Project**  
a p s

# Lo sviluppo neurocognitivo nelle distrofinopatie

Francesca Cumbo  
Michele Tosi

Aggiornamento 2026





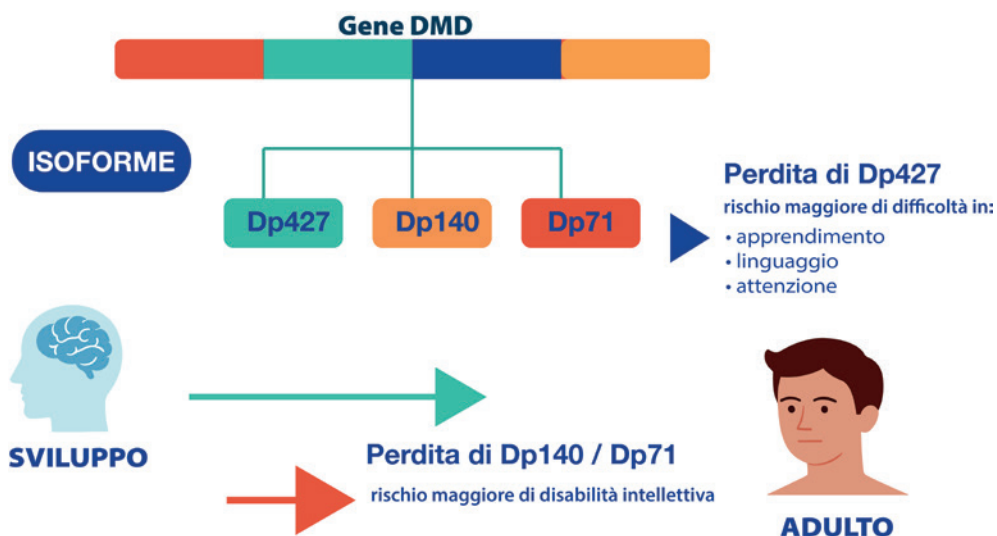
# 1

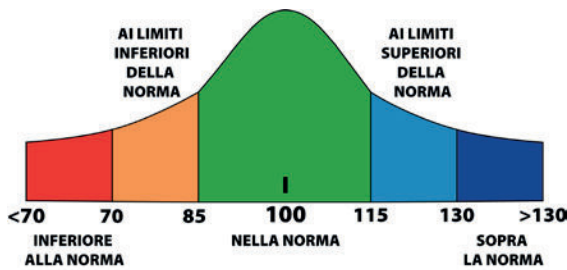
# A NEUROBIOLOGIA E RELAZIONE TRA GENI E SVILUPPO COGNITIVO

Negli ultimi anni (2018-2025) la ricerca ha chiarito meglio come i geni coinvolti nella distrofia muscolare influenzino anche lo sviluppo del cervello. Nella distrofia muscolare di **Duchenne (DMD)** e in quella di **Becker (BMD)**, il gene interessato si chiama **DMD** e serve a produrre una proteina chiamata **distrofina**. Questa proteina non si trova solo nei muscoli, ma anche nel cervello, dove esiste in diverse forme ("**isoforme**") che svolgono funzioni specifiche in aree come la **corteccia**, **l'ippocampo** e il **cervelletto** <sup>1-12</sup>.

Quello che si è appreso è che più la **mutazione** è "verso la fine" del gene (**mutazioni distali**), più è probabile che vengano colpite anche le forme della **distrofina** che servono al cervello e quindi che possano esserci difficoltà cognitive o di apprendimento oltre ai problemi muscolari.

Fra le isoforme principali ci sono **Dp427**, **Dp140** e **Dp71**.





Quando una o più di queste mancano, possono comparire difficoltà di apprendimento, attenzione o linguaggio. In particolare, la perdita di Dp140 e Dp71 è associata ad un rischio maggiore di **disabilità intellettiva**

ed a un QI (quoziente di intelligenza) più basso rispetto alla media <sup>1-12</sup>.

Gli studi più recenti indicano che circa **1 bambino su 5** con DMD presenta un ritardo dello sviluppo intellettivo, mentre nella BMD questa percentuale è più bassa, circa **1 su 10**. Il rischio aumenta quando più isoforme della **distrofina** sono assenti: più isoforme mancano, più alta è la probabilità che si manifestino difficoltà cognitive <sup>1-5,11</sup>.

Le ricerche di **neuroimaging** (cioè le tecniche che permettono di “vedere” il cervello in azione) mostrano che nei bambini con DMD, in particolare in quelli privi di Dp140, alcune aree del cervello comunicano tra loro in modo meno efficiente. Queste differenze nella “connettività cerebrale” riguardano soprattutto le reti che controllano il **movimento**, l'**attenzione** e la **pianificazione**, e spiegano in parte i problemi di memoria, linguaggio e comportamento osservati <sup>5,8,10</sup>.

Nella Becker, le difficoltà cognitive tendono a essere più lievi, ma possono comunque essere presenti, specialmente se mancano le isoforme Dp140 o Dp71. Anche in questo caso, possono comparire disturbi dell'attenzione <sup>1,2,6,9,11</sup>.

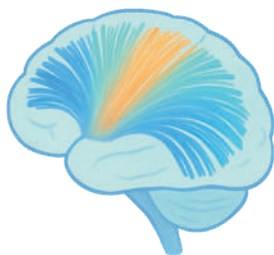
In sintesi, la ricerca conferma che il tipo e la posizione della mutazione nel gene DMD, e quindi quali isoforme della distrofina mancano nel cervello, rappresentano i principali fattori che influenzano lo sviluppo cognitivo nei bambini e nei ragazzi con DMD o BMD <sup>1-12</sup>.

# 1

## B EVIDENZE DAL NEUROIMAGING

Negli ultimi anni, gli studi di **neuroimaging** hanno mostrato che nella **distrofia muscolare di Duchenne (DMD)** il cervello può presentare alcune differenze strutturali e funzionali rispetto a quello di bambini senza la malattia <sup>10,13,14</sup>.

Le indagini condotte con **risonanza magnetica quantitativa e tensore di diffusione (DTI)** hanno evidenziato che, in media, le persone con DMD mostrano:



- un **volume cerebrale totale leggermente ridotto**
- una **diminuzione della materia grigia**
- una **alterata organizzazione della materia bianca**, cioè delle fibre che collegano le varie aree del cervello.

Queste differenze sono più marcate nei ragazzi che non producono l'isoforma Dp140, e sono collegate a maggiori difficoltà nei compiti che richiedono attenzione, pianificazione e velocità di elaborazione delle informazioni <sup>13,14</sup>.

Gli studi di **risonanza magnetica funzionale (fMRI)**, che mostrano come le aree del cervello lavorano insieme, hanno rivelato che nella DMD alcune regioni, come la **corteccia prefrontale** e il **cervelletto**, mostrano un'attività e una connettività insolite. In particolare, si osserva una **iperattivazione** delle reti che controllano le **funzioni esecutive** (come l'organizzazione e la regolazione del comportamento) e una **minore attivazione** dei circuiti motori e visivi <sup>15</sup>. Questi cambiamenti sembrano essere collegati alla gravità delle difficoltà cognitive, suggerendo che le alterazioni della connettività cerebrale possano rappresentare un vero

e proprio “biomarcatore” neurologico della DMD <sup>14,15</sup>.

Anche le ricerche su **modelli animali** hanno fornito informazioni importanti. Gli studi metabolici e molecolari mostrano che nel cervello dei individui con DMD possono esserci **squilibri nel metabolismo** del glucosio e degli amminoacidi, che variano con l’età e la regione cerebrale coinvolta <sup>14,16</sup>.

La carenza di distrofina negli astrociti (cellule che supportano i neuroni) ostacola la corretta eliminazione del glutammato, una sostanza che, se accumulata, può causare ipereccitabilità neuronale e contribuire a sintomi come ansia, irritabilità o iperattività <sup>17</sup>.

Questi cambiamenti iniziano molto presto nello sviluppo, interessando aree fondamentali come l’ippocampo, la corteccia prefrontale e il cervelletto <sup>7,18–21</sup>. Negli adulti con DMD, le indagini con **risonanza magnetica (MRI)**, la **TAC** e altri esami che misurano il flusso di sangue e l’attività del cervello hanno anche evidenziato una **lieve atrofia del lobo frontale** e una **riduzione del flusso sanguigno cerebrale**, soprattutto in chi presenta mutazioni che eliminano l’isoforma Dp140 <sup>22</sup>. Tuttavia, la relazione tra le anomalie viste all’imaging e le capacità cognitive non è sempre diretta o lineare <sup>16,22</sup>.

Nel complesso, questi risultati indicano che la base neurale dei deficit cognitivi nella DMD comporta anomalie strutturali, connettomiche e metaboliche, determinate dal **genotipo** e dall’espressione delle isoforme durante lo sviluppo neurologico <sup>5,7,8,10,13–19,22</sup>.



# 2

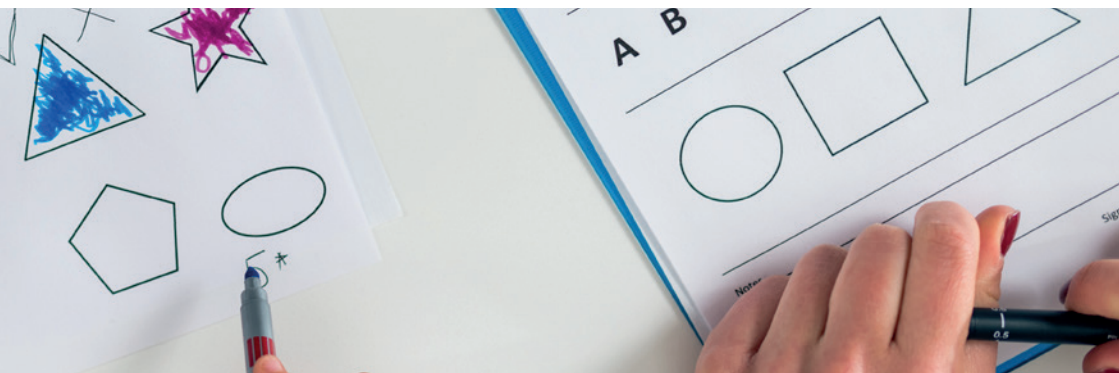
## SVILUPPO, PROFILO INTELLETTIVO E FUNZIONI ESECUTIVE NELLA DMD



I bambini e i ragazzi con DMD possono presentare punteggi di quoziente intellettivo (QI) leggermente più bassi rispetto alla media della popolazione, con una maggiore probabilità di incontrare difficoltà cognitive o di apprendimento. Il grado di difficoltà può variare molto da persona a persona e dipende in parte dal **tipo di mutazione del gene DMD**. Quando vengono a mancare alcune forme della distrofina presenti nel cervello, in particolare **Dp140** e **Dp71**, aumenta la probabilità di avere un QI più basso o di presentare una **disabilità intellettiva**<sup>2-5</sup>.

Una delle caratteristiche più frequenti è la **disfunzione esecutiva**, cioè la difficoltà a pianificare, organizzare e gestire più attività contemporaneamente, oppure a controllare le risposte impulsive. Questi aspetti possono comparire anche in bambini con DMD che non hanno una disabilità intellettiva generale<sup>23-25</sup>. Un ruolo importante è svolto in particolare dalla **memoria di lavoro**, cioè la capacità di mantenere e usare le informazioni per brevi periodi (per esempio ricordare le istruzioni mentre si svolge un compito): questa funzione è spesso ridotta e contribuisce a molte delle difficoltà cognitive osservate<sup>7,8</sup>.

Gli studi che hanno seguito nel tempo i bambini con DMD mostrano che le capacità cognitive tendono a rimanere stabili negli anni, senza





un peggioramento progressivo del QI. In alcuni casi si osserva persino un miglioramento della comprensione verbale con l'età e alcuni studi suggeriscono che la terapia precoce con corticosteroidi possa avere un effetto positivo sul funzionamento cognitivo <sup>3,5,26</sup>.

Il linguaggio nella DMD può essere interessato in diversi modi: si possono osservare difficoltà nell'espressione verbale (soprattutto lessicale), nella comprensione e nell'elaborazione di frasi (**morfosintassi** e **semantica**) <sup>1,2,7,9</sup>. Alcune abilità, come la comprensione di singole parole, risultano spesso **conservate** anche nell'ambito di un ritardo di linguaggio, ma altre funzioni linguistiche più complesse possono essere ridotte <sup>7,27</sup>.

In un sottogruppo di bambini e ragazzi con DMD possono inoltre comparire **disturbi del neurosviluppo**, come il **disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD)** o il **disturbo dello spettro autistico (ASD)**. Anche in questo caso, il rischio è maggiore negli individui con mutazioni che colpiscono le regioni più "distali" del gene DMD, cioè quelle che eliminano le isoforme cerebrali <sup>4,10,13,28,29</sup>.

Negli ultimi anni, sono stati messi a punto **strumenti di valutazione neuropsicologica più standardizzati** (p.es. Griffiths e scale Wechsler), che aiutano a individuare precocemente i punti di forza e le difficoltà cognitive e comportamentali, facilitando così interventi mirati e la correlazione con il tipo di mutazione genetica <sup>30-32</sup>.

In sintesi, il profilo cognitivo nella DMD è caratterizzato da **un QI mediamente più basso, difficoltà nelle funzioni esecutive e nel linguaggio**, con una gravità che dipende dal tipo di mutazione e dalle isoforme di distrofina coinvolte. Una **valutazione neuropsicologica precoce e regolare** è fondamentale per pianificare il supporto educativo, riabilitativo e psicologico più adatto <sup>1-3,7,8</sup>.

# 3

## SVILUPPO, PROFILO INTELLETTIVO E FUNZIONI ESECUTIVE NELLA BMD

Negli ultimi anni, la letteratura ha riconosciuto che anche la BMD, tradizionalmente considerata una forma più lieve delle distrofie legate alla distrofina, può comportare **alterazioni neurocognitive e psicologiche**, sebbene con un profilo generalmente meno severo rispetto alla DMD <sup>6,33,34</sup>.

Il funzionamento intellettuale globale risulta mediamente **nella norma o ai limiti inferiori**, con valori di QI compresi tra 88 e 94. Tuttavia, sono frequentemente osservati **disturbi dell'apprendimento, difficoltà linguistiche e deficit nelle funzioni esecutive**, in particolare nella memoria di lavoro, nell'inibizione e nella pianificazione <sup>35-37</sup>. Alcuni studi longitudinali hanno dimostrato che, pur mantenendo stabile l'intelligenza generale, le **funzioni esecutive possono declinare nel tempo**, riflettendo una vulnerabilità specifica dei circuiti fronto-cerebellari <sup>34</sup>.



Dal punto di vista linguistico, **ritardi nell'acquisizione del linguaggio e difficoltà nella costruzione sintattica e nella memoria fonologica** sono stati descritti anche in assenza di deficit cognitivi globali, suggerendo un possibile coinvolgimento cerebellare e un'alterata integrazione tra memoria di lavoro verbale e linguaggio <sup>38,39</sup>.

Le **comorbidità neuroevolutive** non sono rare: sintomi di disattenzione ed iperattività sono riportati nel 30–35% dei pazienti, mentre tratti autistici o difficoltà di regolazione emotiva si osservano in una minoranza <sup>6</sup>. Tali caratteristiche, insieme alla possibile comparsa di **ansia e depressione** in età adolescenziale e adulta, incidono in modo rilevante sul funzionamento adattivo e sulla qualità di vita.

Nel complesso, il profilo neurocognitivo della BMD appare **più sfumato e variabile** rispetto alla DMD, ma riconosce una **continuità patogenetica** legata all'espressione ridotta delle isoforme cerebrali di distrofina (in particolare Dp140 e Dp71). Una valutazione neuropsicologica sistematica e multidimensionale, inclusiva di funzioni esecutive, linguaggio, apprendimento e adattamento comportamentale, è raccomandata per tutti i pazienti fin dall'età prescolare, al fine di individuare precocemente le difficoltà e attivare interventi riabilitativi e di supporto mirati.

# 4

## SVILUPPO DELLE ABILITÀ DI LINGUAGGIO



I bambini con distrofia muscolare di Duchenne (DMD) possono mostrare una certa debolezza nella produzione linguistica già in età precoce, che tende a diventare più evidente con **l'ingresso a scuola**, quando aumenta anche il rischio di difficoltà negli apprendimenti. Questo aspetto può manifestarsi anche in bambini con un quoziente intellettivo nella norma<sup>40</sup>. Un quoziente intellettivo verbale basso e le difficoltà di linguaggio possono infatti ostacolare l'acquisizione della lettura e della scrittura<sup>38,41</sup>.

Nei bambini con un ritardo nello sviluppo del linguaggio, si può osservare una difficoltà specifica nel passaggio dalle frasi di due parole alla costruzione di frasi più articolate e complete<sup>39</sup>.

Una possibile spiegazione di queste difficoltà potrebbe risiedere in un coinvolgimento del cervelletto: è infatti stato dimostrato che in questa struttura si riscontrano livelli ridotti o assenti di distrofina, una proteina la cui carenza è alla base della malattia. Il cervelletto, oltre al controllo dei movimenti, partecipa a molte funzioni cognitive, tra cui la memoria di lavoro e l'elaborazione del linguaggio<sup>38</sup>.

Secondo questa ipotesi, anche la memoria fonologica, cioè la capacità di trattenere e manipolare temporaneamente le informazioni uditive o fonologiche, risulta coinvolta nelle difficoltà di linguaggio, nella lettura e nel recupero delle parole<sup>39</sup>.

Alla luce di questo profilo neurolinguistico, è importante impostare precocemente un percorso diagnostico accurato per individuare tempestivamente eventuali difficoltà e avviare al più presto un intervento riabilitativo, così da ridurre il rischio di sviluppare disturbi dell'apprendimento.

# 5

## PROFILO EMOTIVO- COMPORTAMENTALE ED ASPETTI PSICOPATOLOGICI



Oltre alle difficoltà motorie e cognitive, molti bambini e ragazzi con **distrofia muscolare di Duchenne (DMD)** possono presentare anche **difficoltà emotive o comportamentali**, note come **comorbidità psichiatriche**.

Gli studi più recenti <sup>7,22,42,43</sup> mostrano che **fino a 4 persone su 10** con DMD manifestano sintomi riconducibili a condizioni come:

- **disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD)**
- **disturbo dello spettro autistico (ASD)**
- **disturbi d'ansia o dell'umore**
- **disturbo ossessivo-compulsivo (OCD)**
- **più raramente, disturbi psicotici o tratti simil-psicotici.**

In generale, **ADHD e ASD** sono più frequenti nei bambini, mentre **ansia e depressione** tendono a comparire più spesso durante l'adolescenza e l'età adulta <sup>7,42</sup>. Il rischio di sviluppare queste difficoltà non dipende solo dal tipo di mutazione o dalle isoforme della distrofina coinvolte (come Dp140 o Dp71), ma anche da **fattori ambientali, familiari e psicologici** (modello bio-psico-sociale) <sup>7,44</sup>.

Le analisi più ampie (revisioni e meta-analisi) confermano che le problematiche psichiatriche sono **più comuni nella DMD rispetto alla popolazione generale**, con percentuali medie di circa 7% per **l'ASD**, 18% per **l'ADHD**, 11% per la **depressione**, 24% per **l'ansia** e 12% per **l'OCD** <sup>7,43</sup>. Sono inoltre frequenti **comportamenti impulsivi, difficoltà nella gestione delle emozioni, tratti compulsivi**, che possono comparire insieme nello stesso bambino. Queste difficoltà tendono a essere più evidenti nei casi in cui la

mutazione genetica colpisce la parte “distale” del gene DMD, cioè le regioni che eliminano le forme cerebrali della distrofina<sup>43</sup>.

Negli ultimi anni si è riconosciuto sempre più chiaramente che anche nei bambini e nei ragazzi con distrofia muscolare di Becker (BMD) possono comparire difficoltà di tipo neuropsicologico e neuroevolutivo, sebbene in genere queste manifestazioni siano **meno gravi** rispetto a quelle osservate nella distrofia di Duchenne (DMD)<sup>6</sup>. Tra le difficoltà più frequentemente riportate vi sono i **tratti di disattenzione e iperattività**, con una prevalenza di diagnosi di **ADHD** (disturbo da deficit di attenzione e iperattività) che varia dal 32,1% al 36%<sup>6</sup>.

Anche i **tratti dello spettro autistico** sono segnalati, sebbene con percentuali molto variabili a seconda degli studi (dallo 0,8% all’11,4%)<sup>6</sup>. I ragazzi con BMD possono inoltre presentare **problemi di adattamento e disturbi dell’umore**, probabilmente amplificati da eventuali difficoltà cognitive che possono ridurre la flessibilità mentale e la capacità di adattarsi alle nuove situazioni. Vivere con una condizione cronica e progressiva come la BMD può, infatti, aumentare il rischio di sviluppare sintomi di **ansia e depressione**. Le preoccupazioni legate al futuro, la perdita di autonomia e le limitazioni fisiche possono alimentare sentimenti di tristezza, frustrazione o ansia riguardo all’evoluzione della malattia e al suo impatto sulla vita quotidiana<sup>45</sup>.

Tali comorbidità possono avere un impatto importante sulla **qualità della vita**, sull’autonomia e anche sulla gestione medica complessiva della malattia<sup>46,47</sup>.

Per questo motivo, le **linee guida internazionali**<sup>48,49</sup> raccomandano di:

- eseguire **screening regolari della salute mentale e valutazioni annuali del comportamento;**
- coinvolgere **psicologi/psicoterapeuti, neuropsichiatri infantili e specialisti della salute mentale** all’interno del team neuromuscolare.

Il **supporto psicologico e psicosociale** dovrebbe accompagnare il bambino e la famiglia in tutte le fasi della vita, con interventi personalizzati in base all'età e all'evoluzione della malattia<sup>49-51</sup>. Nei casi in cui i sintomi siano **moderati o gravi**, possono essere utili trattamenti **comportamentali o farmacologici basati su evidenze scientifiche**, sempre valutando con attenzione la situazione cardiaca e le possibili interazioni con altre terapie<sup>48,49</sup>.

Nonostante i progressi, diversi studi segnalano che ancora oggi molti bambini e ragazzi con DMD **non ricevono una valutazione psicologica regolare** e che **l'accesso ai professionisti della salute mentale** resta limitato in molti contesti<sup>44,51</sup>. È quindi importante considerare anche il **punto di vista dei genitori**, che spesso osservano e segnalano difficoltà comportamentali o emotive più frequenti rispetto a quanto riferiscono i figli stessi. Un'assistenza psicosociale efficace deve quindi essere **multidisciplinare, continua e coordinata**, con un'attenzione particolare alla **diagnosi precoce** e al **sostegno costante** dei bambini e delle loro famiglie<sup>48-50</sup>.

In sintesi, le **difficoltà emotive e comportamentali nella DMD sono frequenti e clinicamente significative**, e richiedono un approccio strutturato, basato su valutazioni regolari, interventi scientificamente fondati e un forte lavoro di squadra tra famiglia e professionisti<sup>7,42,48-51</sup>.



# 6

## PERCORSO DIAGNOSTICO E VALUTATIVO

*Qualora si evidenziassero alcune problematiche riferibili anche a quanto esposto sinora, le famiglie possono rivolgersi al centro clinico di riferimento ai fini di eventuali valutazioni diagnostiche ad hoc.*

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

### A. L'ETÀ PRESCOLARE



### B. 12 MESI

### C. 36 MESI

### D. 72 MESI

#### Follow-up una volta l'anno

1. Valutazione dello sviluppo cognitivo
2. Valutazione delle funzioni esecutive



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



Valutazione dello sviluppo psicomotorio

#### Follow-up ogni sei mesi

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



3. Valutazione degli aspetti comunicativo/linguistici
4. Valutazione delle abilità di funzionamento adattivo
5. Valutazione degli aspetti comportamentali/psicopatologici



**E. L'ETÀ SCOLARE  
11 ANNI**

**Follow-up una volta l'anno**

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

**F. DOPO I 12 ANNI**

**Follow-up una volta l'anno**

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

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

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

### **G. PSICOMOTRICITÀ**

**DAI 18 MESI FINO AI 7-8 ANNI**

### **H. LOGOPEDIA**

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

### **I. PSICOTERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTALE**

**DAI 6-7 ANNI + PARENT TRAINING**

### **L. TRAINING NEUROPSICOLOGICO A SUPPORTO DELLE FUNZIONI ESECUTIVE**

**DAI 6-7 ANNI CONSULENZA ALLA SCUOLA**



# 7

## ITER ABILITATIVO/ RIABILITATIVO

### A. Percorsi Terapeutici Assistenziali



**0-12 MESI:**

**sviluppo motorio.**

**(Follow-up ogni 6 MESI):**

- **sviluppo psico-motorio/ sviluppo cognitivo**
- **aspetti comunicativo-linguistici**
- **abilità di funzionamento adattivo.**



**36-72 mesi (follow-up 1 volta l'anno):**



- **sviluppo cognitivo**
- **aspetti socio-comunicativo-linguistici**
- **funzioni esecutive**
- **abilità di funzionamento adattivo**
- **aspetti comportamentali/ psicopatologici.**

## **6-11 anni (follow-up 1 volta l'anno):**



- **sviluppo cognitivo**
- **funzioni esecutive**
- **aspetti socio-comunicativo-linguistici (6-8 anni)**
- **competenze accademiche**
- **abilità di funzionamento adattivo**
- **aspetti comportamentali/psicopatologici.**

## **Dopo i 12 anni (follow-up 1 volta l'anno):**



- **sviluppo cognitivo**
- **funzioni esecutive**
- **competenze accademiche**
- **abilità di funzionamento adattivo**
- **aspetti comportamentali/psicopatologici.**

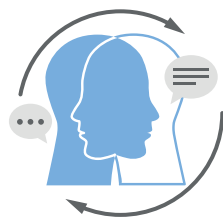
## B. Nuove evidenze sui disturbi emotivi e sulla qualità della vita



Negli ultimi anni, la ricerca ha mostrato con chiarezza che bambini e adolescenti con DMD e BMD possono vivere difficoltà legate **all'ansia, alla depressione e ai disturbi dell'attenzione o dello spettro autistico**. Questi aspetti emotivi e comportamentali influiscono in modo diretto sulla **qualità della vita**, soprattutto nelle aree emotiva, sociale e scolastica.

Diversi studi hanno evidenziato che la **qualità della vita percepita dai genitori** è spesso inferiore rispetto a quella riportata dai figli stessi: questo può dipendere dalle preoccupazioni quotidiane legate alla gestione della malattia, ma anche dalla fatica emotiva che i genitori vivono<sup>52,53</sup>. Quando la DMD si associa a un **disturbo del neurosviluppo**, la qualità di vita tende a peggiorare ulteriormente, in particolare negli aspetti relazionali e di adattamento. Per questo motivo è importante **valutare precocemente i disturbi del comportamento** e predisporre **interventi mirati** di supporto psicologico e familiare.

## C. Approccio centrato sulla famiglia e resilienza



Le evidenze scientifiche più recenti sottolineano che un **approccio di cura centrato sulla famiglia** è fondamentale per migliorare il benessere di bambini e genitori nelle malattie croniche. Ciò significa includere la famiglia nel processo decisionale, favorire una comunicazione aperta con i professionisti e fornire informazioni chiare e continue.

La **resilienza familiare**, ovvero la capacità di affrontare in modo positivo le difficoltà e adattarsi ai cambiamenti, è un vero e proprio

**fattore protettivo** per la salute emotiva di tutto il nucleo familiare<sup>54,55</sup>. Un buon sostegno sociale, l'accesso ai servizi e la presenza di reti di aiuto (scuola, associazioni, équipe cliniche) contribuiscono a migliorare la **qualità della vita della famiglia**. È importante monitorare questi aspetti non solo nei primi anni di diagnosi, ma anche durante l'adolescenza, quando le esigenze e le sfide cambiano.

## D. Parent Training



Negli ultimi anni si è compreso sempre più chiaramente che **sostenere i genitori** è una parte fondamentale della presa in carico dei bambini con distrofia muscolare di Duchenne o Becker. I genitori sono infatti i principali mediatori del benessere psicologico e comportamentale dei figli: la loro capacità di comprendere e gestire le difficoltà quotidiane può avere un impatto di retto sulla qualità della vita dell'intera famiglia.

Il **Parent Training** è un insieme di programmi strutturati che hanno l'obiettivo di fornire ai genitori **strumenti pratici** e **strategie comunicative** per affrontare le sfide educative ed emotive che possono emergere durante la crescita di un bambino con una malattia cronica<sup>56,57</sup>. Si tratta di interventi **basati su evidenze scientifiche**, sviluppati inizialmente per disturbi del comportamento e dell'attenzione, ma oggi adattati con successo anche alle malattie neuromuscolari.

Questi programmi insegnano ai genitori a:

- riconoscere e comprendere i segnali di disagio del bambino;
- gestire i comportamenti problematici in modo coerente e non punitivo;
- promuovere l'autonomia e l'autostima del figlio;
- migliorare la comunicazione all'interno della famiglia;
- ridurre lo stress e la sensazione di solitudine del caregiver.

# Approcci principali

## 1. Interventi cognitivo-comportamentali (CBT-based)

Molti programmi di Parent Training si basano su principi della **terapia cognitivo-comportamentale**, insegnando a individuare e modificare pensieri e reazioni che possono amplificare le difficoltà genitoriali. Attraverso esempi pratici e simulazioni, i genitori imparano a rinforzare i comportamenti positivi del bambino, a stabilire routine prevedibili e a reagire in modo calmo e coerente agli episodi di oppositività o ansia.

## 2. Problem-Solving Skills Training (PSST)

Il PSST è uno degli interventi più studiati<sup>58</sup>. Si concentra sullo sviluppo delle **abilità di risoluzione dei problemi familiari**, aiutando i genitori a scomporre una difficoltà in passaggi gestibili: definire il problema, generare soluzioni, valutarle e metterle in pratica. Gli studi dimostrano che il PSST migliora la capacità dei genitori di gestire le sfide quotidiane, riduce la depressione e rafforza la coesione familiare. È stato inoltre adattato con successo anche in **formato online**, mantenendo un'elevata efficacia.

## 3. The Incredible Years (IY)

Il programma Incredible Years è un modello di Parent Training nato per supportare famiglie con bambini che presentano comportamenti oppositivi o difficoltà emotive. È strutturato in incontri di gruppo guidati da terapeuti, durante i quali si utilizzano video, discussioni e giochi di ruolo per imparare a **promuovere comportamenti prosociali e regolare quelli problematici**. Il focus è sul rinforzo positivo, sull'ascolto attivo e sulla costruzione di una relazione affettuosa e stabile con il bambino.



## 4. Triple P – Positive Parenting Program

Il programma Triple P (Positive Parenting Program) è un modello flessibile che può essere erogato in vari livelli di intensità (dal supporto informativo ai gruppi clinici). Aiuta i genitori a **favorire comportamenti positivi, prevenire i conflitti familiari e promuovere la fiducia nel proprio ruolo educativo**. Nelle famiglie con bambini affetti da malattie croniche, il Triple P si è dimostrato efficace nel ridurre lo stress genitoriale e migliorare la comunicazione tra genitori e figli.

## 5. Terapia multisistemica (MST)

La Multisystemic Therapy è un approccio più ampio, rivolto alle famiglie che affrontano situazioni complesse, integrando il lavoro con genitori, scuola e servizi sociali. L'obiettivo è **potenziare le risorse del sistema familiare e sociale** che circonda il bambino, creando un piano condiviso di intervento. Nei contesti di malattia cronica, può essere utile quando il disagio del bambino si intreccia con difficoltà scolastiche o sociali.

## 6. Positive Action e programmi di promozione del benessere

Programmi come Positive Action puntano a migliorare il **benessere emotivo generale** del bambino e della famiglia, potenziando la consapevolezza emotiva, la comunicazione empatica e la gratitudine. Pur non essendo specifici per le distrofie, questi approcci sono facilmente adattabili e contribuiscono a costruire un clima familiare più sereno e collaborativo.

## 7. Parent-Child Interaction Therapy (PCIT)

Un programma con solide evidenze per bambini piccoli (2-7 anni) con difficoltà di regolazione emotiva o comportamentale. Lavora sull'interazione genitore-bambino in tempo reale, con il terapeuta che guida il genitore tramite auricolare durante giochi strutturati. Ha dimostrato miglioramenti nella relazione affettiva, nella gestione dell'ansia e nel comportamento oppositivo. È adattabile per famiglie con bambini con disturbi del neurosviluppo o disabilità motorie lievi.

## 8. Strengthening Families Program (SFP)

Un intervento preventivo che coinvolge **tutta la famiglia** (genitori e figli). Mira a migliorare la comunicazione, la gestione dello stress, la coesione e il problem-solving familiare. È uno dei programmi più studiati a livello internazionale, con versioni per diverse fasce d'età (inclusa la fascia 10-14 per la preadolescenza). Potrebbe essere utile per le famiglie Duchenne/Becker durante la transizione all'adolescenza, quando aumentano le sfide emotive e di autonomia.

## 9. Helping the Noncompliant Child (HNC)

Un programma breve e strutturato, utile nei casi in cui il bambino mostra **oppositività o difficoltà nel seguire le regole**. Basato sul rinforzo positivo e sulla comunicazione chiara. Si concentra sulla costruzione di routine prevedibili e sull'uso efficace dei comandi genitoriali. È particolarmente utile quando i comportamenti problematici derivano da frustrazione o difficoltà di regolazione emotiva, comuni anche nei bambini con patologie croniche.

## 10. Parents Under Pressure (PuP)

Progettato per famiglie che vivono **elevati livelli di stress o vulnerabilità psicologica**. Combina principi di mindfulness, regolazione emotiva e parenting positivo. È stato adattato con successo in contesti di malattie croniche e disabilità. Particolarmente rilevante per genitori di bambini con Duchenne o Becker, in cui lo stress assistenziale e l'incertezza prognostica sono forti fattori di vulnerabilità.


## 11. Resilient Families Program

Un modello recente che integra **educazione emotiva, supporto psicoeducativo e promozione della resilienza**. Mira a rafforzare le risorse familiari e il senso di competenza dei genitori. In contesti come la DMD/BMD può servire come complemento a interventi psicoeducativi già attivi (es. gruppi Parent Project).

### Evidenze e benefici

La letteratura <sup>56,58-61</sup> dimostra che questi interventi, soprattutto quando combinati con un supporto psicologico o psicoeducativo, portano a:

- **miglioramento delle competenze genitoriali**, con maggiore coerenza e sicurezza;
- **riduzione dello stress e del senso di sovraccarico emotivo**;
- **miglioramento della relazione genitore-figlio** e della comunicazione familiare;
- **incremento della qualità di vita** percepita da entrambi i genitori e dai bambini.



## **Indicazioni per l'implementazione e l'invio ai servizi**

L'indicazione di avviare un percorso di Parent Training viene data alle famiglie dagli specialisti del Centro Clinico di riferimento o dall'equipe dei servizi territoriali dopo specifica valutazione.

Gli interventi di Parent Training descritti possono essere erogati all'interno di servizi di neuropsichiatria infantile territoriali, psicologia clinica, consultori familiari e programmi territoriali di salute mentale dell'età evolutiva, nonché tramite enti privati accreditati ed organizzazioni del terzo settore con comprovata esperienza nel supporto alla genitorialità e alla disabilità.

Le associazioni di pazienti e le reti familiari rappresentano un ulteriore canale rilevante per l'orientamento su interventi psicoeducativi strutturati e sui servizi locali.

La scelta del modello di Parent Training deve essere guidata da una valutazione multidisciplinare dei bisogni del bambino e della famiglia, considerando età, profilo di sviluppo, complessità clinica e risorse disponibili nel contesto territoriale come indicato nelle Linee Guida.

# 8

## RICERCA EMERGENTE SULLA DMD



Negli ultimi anni, la ricerca sulla distrofia muscolare di Duchenne (DMD) si è ampliata molto. Oggi non si concentra più solo sul muscolo, ma cerca di capire anche come e perché il cervello possa essere coinvolto, esplorando le basi biologiche delle difficoltà cognitive e l'influenza di fattori genetici, epigenetici e ambientali.

Sappiamo che la perdita delle forme di distrofina presenti nel cervello (Dp427, Dp140, Dp71) resta il principale fattore genetico che contribuisce ai disturbi cognitivi e alle difficoltà di apprendimento<sup>1-4</sup>. Tuttavia, la ricerca sta mostrando che anche altri meccanismi, come la regolazione dei geni da parte di **RNA non codificanti, i meccanismi epigenetici e l'influenza dell'ambiente**, possono modificare il modo in cui la malattia si manifesta<sup>62-77</sup>.

Le **terapie basate sull'RNA**, come gli **oligonucleotidi antisenso (ASO)**, rappresentano una delle linee di ricerca più promettenti. Queste terapie mirano a **ripristinare la produzione di distrofina** e a rallentare la progressione della patologia<sup>62,63,67-72</sup>. Alcuni di questi trattamenti sono già approvati per l'uso a livello sistemico, ma **far arrivare il farmaco al cervello** resta una sfida complessa a causa della **barriera emato-encefalica**, che impedisce a molte molecole di attraversare dal sangue al sistema nervoso<sup>64,65,71-73</sup>.

Negli **studi su modelli animali** di DMD, la somministrazione diretta nel cervello, ad esempio attraverso iniezioni **nelle cavità cerebrali o nel liquido che circonda il cervello e il midollo spinale**, ha permesso di ripristinare parzialmente la produzione di distrofina in alcune aree, con **miglioramenti comportamentali** promettenti<sup>73</sup>.

I ricercatori stanno lavorando per migliorare i metodi di somministrazione e il dosaggio, con l'obiettivo di arrivare potenzialmente a trattamenti mirati anche alle difficoltà cognitive e neuropsichiatriche<sup>65,71</sup>.

Sempre in ambito di potenziali terapia basate sull'RNA, un altro campo di studio riguarda gli **RNA non codificanti**, in particolare i microRNA che regolano l'attività dei geni. Alcuni di questi microRNA, presenti sia nei muscoli sia nel cervello, sembrano influenzare **l'espressione della distrofina** e potrebbero diventare **biomarcatori** o **bersagli terapeutici** per future terapie<sup>[20]</sup>.

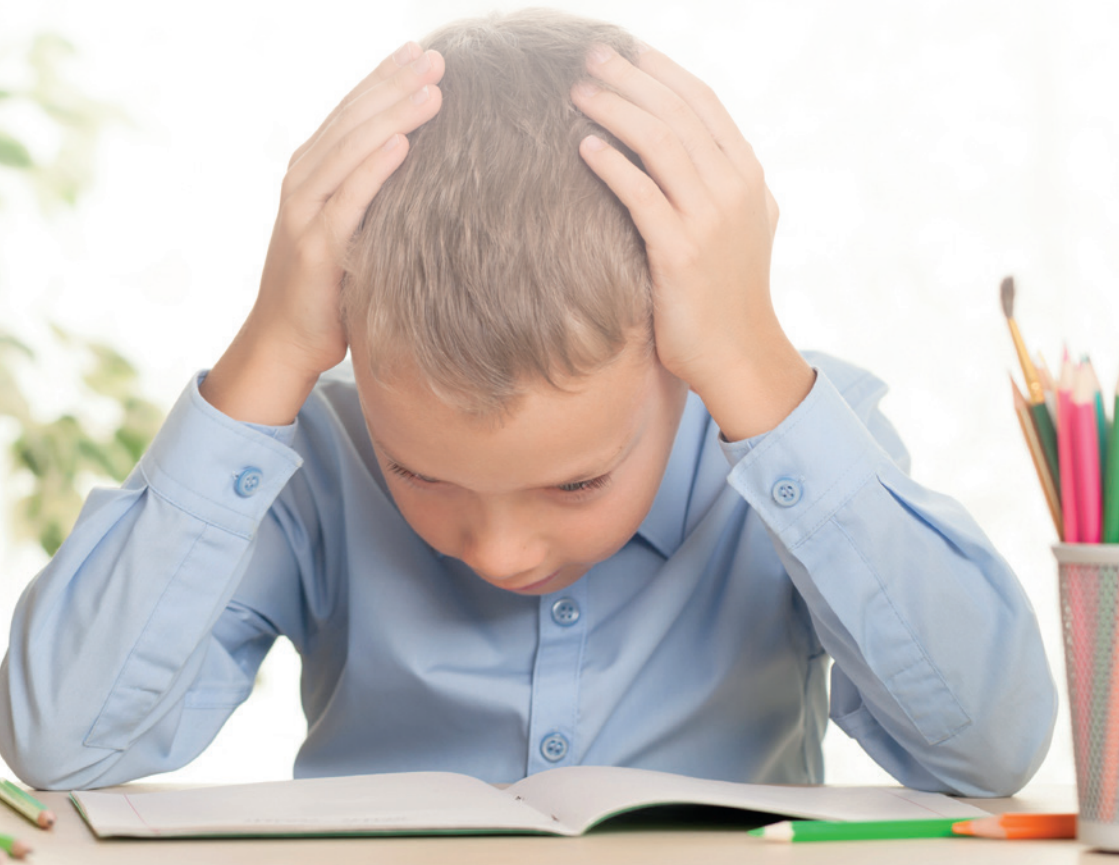
In parallelo, cresce l'interesse per i **meccanismi epigenetici**, cioè quei processi che controllano l'attività dei geni senza modificarne la sequenza, e che possono contribuire alla vulnerabilità del cervello nella DMD<sup>10,66</sup>.

Anche i **fattori ambientali** stanno ricevendo sempre più attenzione. In particolare, il **microbiota intestinale** (cioè l'insieme dei microrganismi che vivono nell'intestino) sembra influenzare non solo la salute muscolare ma anche quella cerebrale. Alcuni studi esplorativi hanno mostrato che i ragazzi con DMD e disabilità intellettiva presentano un **profilo del microbiota diverso**, con più batteri dei generi *Protonibacterium* e *Bifidobacterium*, e meno *Bulleidia*. Queste differenze possono influenzare il funzionamento del cervello attraverso la produzione di **sostanze neuroattive** e la comunicazione lungo l'asse intestino-cervello<sup>75,76</sup>. L'idea di un "**asse intestino-muscolo**" sta diventando una nuova frontiera terapeutica: agire sul microbiota, ad esempio con **probiotici, prebiotici o trapianto fecale**, potrebbe non solo aiutare i muscoli, ma anche migliorare alcuni aspetti cognitivi<sup>74</sup>. È importante ricordare che la **terapia cronica con corticosteroidi**, pur essendo molto utile per i muscoli, può alterare l'equilibrio del microbiota e peggiorare alcuni sintomi emotivi o comportamentali, motivo per cui è necessario un approccio integrato e attento<sup>74</sup>.

In sintesi, la ricerca più recente sulla DMD si muove in direzioni nuove e complementari:

- lo sviluppo di **terapie basate sull'RNA** mirate anche al cervello;
- lo studio dei **meccanismi epigenetici e dei microRNA**;
- l'esplorazione del **ruolo del microbiota intestinale** nella salute cognitiva e muscolare.

Questi progressi stanno aprendo la strada a **interventi combinati** che affrontano sia le **cause genetiche** sia i **fattori ambientali**, con l'obiettivo di migliorare la qualità di vita e lo sviluppo neurologico delle persone con DMD<sup>62-76</sup>.



# Glossario

## **Distrofina**

Proteina codificata da un gene localizzato sul cromosoma X che, quando è mutato, causa la distrofia muscolare di Duchenne o di Becker, malattie genetiche ereditarie legate al cromosoma X che provocano debolezza muscolare progressiva.

Proteina fondamentale che stabilizza la membrana delle fibre muscolari, agendo come un "ammortizzatore" contro le sollecitazioni meccaniche durante il movimento.

## **Funzioni esecutive**

Processi cognitivi che permettono di pianificare e controllare il comportamento da attuare in vista di un obiettivo.

Si tratta di processi "top-down" (dall'alto verso il basso) di tipo consapevole e volontario, che consentono di controllare in modo cosciente pensiero, emozione e comportamento.

Sono fondamentali quando occorre concentrarsi e focalizzare l'attenzione, dunque soprattutto nei casi in cui le risposte automatiche e l'intuizione siano insufficienti o impossibili da attuare.

Possono essere metaforicamente intese come il "direttore di orchestra" del nostro cervello; sono fondamentali, infatti, per attività quali inibizione, shifting, switching, assegnazione di priorità ed ordine alle azioni, stabilire obiettivi, finalizzare il comportamento per il loro raggiungimento e regolare le emozioni.

### **La classificazione delle funzioni esecutive:**

Il Modello di Miyake et al. (2000) prevede tre funzioni esecutive fondamentali:

- inibizione o Controllo inibitorio;
- memoria di lavoro;
- flessibilità cognitiva.

Il Modello di Diamond (2013) ha aggiunto **tre ulteriori funzioni esecutive definite di ordine superiore**, in quanto derivate da quelle fondamentali. Appartengono ad un unico costrutto, l'Intelligenza fluida:

- ragionamento;
- risoluzione dei problemi;
- pianificazione.

Tutte le funzioni esecutive descritte sono interconnesse e la loro efficacia richiede che operino in coordinamento tra loro.

## **Isoforme**

Versioni di una stessa proteina che presentino alcune piccole differenze rispetto alle altre, spesso dovute a fenomeni di splicing alternativo o a modificazioni post traduzionali. Pur svolgendo la stessa funzione di base, differiscono leggermente nella loro sequenza amminoacidica o struttura, permettendo una regolazione fine dei processi cellulari in risposta a diverse condizioni fisiologiche o patologiche.

## **Fenomeni di splicing**

La rimozione degli introni per la generazione di mRNA maturi. Processi fondamentali nella biologia molecolare eucariota, nei quali l'RNA messaggero (pre-mRNA) appena trascritto viene "modificato" nel nucleo: le sequenze non codificanti (introni) vengono rimosse e quelle codificanti (esoni) vengono unite per formare un mRNA maturo pronto per la traduzione in proteina, permettendo a un singolo gene di generare più proteine (splicing alternativo) e garantendo la corretta sintesi proteica.

## **Astrocita**

Cellula gliale a forma di stella, fondamentale nel sistema nervoso centrale, caratterizzata da un ampio citoplasma, microfilamenti e prolungamenti che vengono inviati intorno

ad altre cellule nervose o ai vasi. Gli astrociti fibrosi sono prevalenti nella sostanza bianca, gli astrociti protoplasmatici sono più numerosi nella sostanza grigia.

Supportano i neuroni fornendo nutrimento, mantenendo l'ambiente cerebrale, creando la barriera emato-encefalica e modulando le connessioni sinaptiche, svolgendo ruoli cruciali nello sviluppo, nell'apprendimento, nella memoria e in diverse patologie.

### **Ippocampo**

Struttura cerebrale cruciale per memoria ed apprendimento, metaforicamente il "direttore di orchestra della memoria", responsabile della memoria a breve e lungo termine, dell'apprendimento e dell'orientamento spaziale.

Si trova all'interno del lobo temporale, in una piega interna del cervello, formando una struttura a forma di cavalluccio marino (da cui il nome). È una parte cruciale del sistema limbico.

### **Corteccia cerebrale**

Strato distintivo di sostanza grigia che ricopre la superficie esterna del cervello: può essere descritta con ancora maggiore precisione come la sottile copertura di materia grigia che abbraccia gli emisferi cerebrali. Questi ultimi, due grandi formazioni semisferiche separate da una profonda scanalatura longitudinale, costituiscono il cervello nel suo insieme. La corteccia cerebrale rappresenta la parte più estesa e funzionalmente essenziale dell'intero sistema nervoso centrale. Per convenzione, la corteccia cerebrale di ogni emisfero cerebrale può essere suddivisa in quattro principali regioni, note come "lobi cerebrali" o "lobi del cervello". Questi lobi sono identificati individualmente come lobo frontale, lobo temporale, lobo parietale e lobo occipitale.

### **Cervelletto**

Dal latino *Cerebellum*, "piccolo cervello", per via della sua forma, è una componente fondamentale del sistema nervoso centrale. Oltre a svolgere un ruolo cruciale nel controllo dei movimenti, il cervelletto partecipa anche a importanti processi cognitivi, come l'attenzione, la memorizzazione e il linguaggio. Inoltre, è coinvolto nella regolazione delle risposte emotive, come la paura ed il piacere. La sua rilevanza è incentrata in diversi ambiti funzionali. Le sue funzioni motorie hanno ricevuto maggiori attenzioni e studi nel corso degli anni, nonostante si stimi che solo il 20% delle funzioni cerebrali sia di natura motoria. Il cervelletto regola la coordinazione dei movimenti, il controllo dell'equilibrio e della postura, oltre a contribuire all'apprendimento motorio (rendendo automatici i gesti) e a funzioni cognitive come il linguaggio e l'attenzione. È composto da due emisferi e da una parte centrale chiamata verme, contiene più della metà dei neuroni del cervello, ma costituisce solo circa un decimo del suo volume.

Gli emisferi cerebellari, infatti, sono coinvolti in una vasta gamma di domini neuropsicologici. È connesso con le altre parti dell'encefalo e col midollo spinale.

### **Genotipo-Fenotipo**

Il genotipo è il corredo genetico di un organismo, il fenotipo è l'espressione di quel genotipo in un determinato ambiente.

### **Barriera emato-encefalica**

Barriera emato-encefalica (Blood brain barrier – BBE)

Baluardo di difesa a protezione della purezza del cervello, particolarmente affascinante come idea e concetto, anche se poco indagabile nel suo funzionamento; è, inoltre, difficile capire come si presenti e dove si

# Glossario

collochi esattamente, anche in un neonato.

*Meccanismo cellulare di cui ha suggerito l'esistenza nel XIX secolo Paul Ehrlich, che regola selettivamente il passaggio sanguigno di sostanze chimiche da e verso il cervello, proteggendo il sistema nervoso da avvelenamenti e intossicazioni. In particolare, essa influenza l'accesso di farmaci e tossine al sistema nervoso centrale. La barriera ematoencefalica è costituita da due meccanismi cellulari. In primo luogo, le cellule endoteliali delle pareti dei capillari sanguigni del cervello formano giunzioni strette, e, quindi, più compatte e uniformi rispetto alle pareti dei capillari del resto del corpo. In secondo luogo, speciali cellule gliali, chiamate astrociti, avvolgono con i loro filamenti gli stessi capillari cerebrali, esercitando un'attiva azione di filtro rispetto a sostanze e molecole varie. Anche le dimensioni delle molecole influenzano la velocità con cui queste passano la barriera ematoencefalica e influenzano il cervello: per esempio piccole molecole come il saccarosio (peso molecolare pari a 360) passano più velocemente, mentre l'insulina (peso molecolare 5000) è più lenta e le proteine lo sono ancora di più.*

## **Microbiota**

*Rappresenta l'insieme di tutti i singoli microrganismi - dai batteri, ai funghi, ai protozoi fino ai virus - che convivono con il nostro organismo senza danneggiarlo. I microrganismi che compongono il microbiota sono addirittura dieci volte più numerosi rispetto alle cellule del nostro organismo. Infatti, in ciascun individuo se ne contano oltre 100 mila miliardi, corrispondenti a circa 100 trillions in inglese. Nel corpo umano, il microbiota si trova non solo nell'intestino, ma anche sulla pelle, sui capelli, nella cavità orale, nei polmoni, negli*

*organi genitali (vagina), nelle narici, nella cavità oculare e nel canale uditivo.*

## **Morfosintassi**

*Settore della linguistica che studia l'interconnessione tra la morfologia (la forma delle parole) e la sintassi (il modo in cui le parole si combinano nelle frasi), analizzando come le regole di formazione delle parole e quelle di costruzione delle frasi interagiscono per creare enunciati grammaticalmente corretti, come gli accordi tra nomi, articoli e aggettivi o le concordanze verbali.*

## **Semantica**

*Ramo della linguistica che studia il significato degli enunciati di una lingua o di un dialetto, come rapporto tra il significante e il significato di ciascun elemento e come relazioni reciproche tra i vari significati. Branca della linguistica e della semiotica che studia il significato delle parole, delle frasi e dei simboli, analizzando come vengono trasmessi, interpretati e come cambiano in base al contesto, includendo anche la logica e l'informatica per il significato dei linguaggi formali. Ciò che fa capire "cosa vuol dire" un'espressione, andando oltre la semplice struttura grammaticale (sintassi).*

## **Mutazione distale**

*Mutazione genetica che causa effetti, in particolare patologie, localizzati nelle parti distali del corpo, ovvero quelle più lontane dal centro.*

## **Mutazione prossimale**

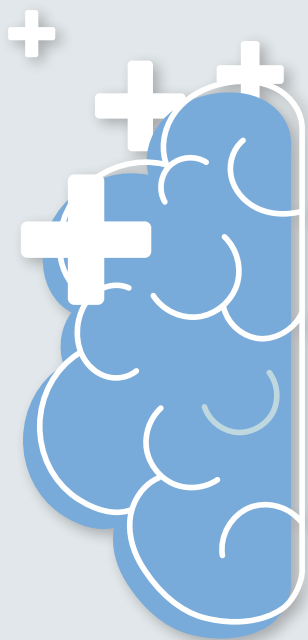
*Mutazione genetica che si riferisce ad una alterazione del DNA che si verifica in una regione vicina (prossimale) ad un gene o ad un elemento regolatore specifico, come un promotore.*

## Bibliografia

1. Pascual-Morena, C. et al. Global prevalence of intellectual developmental disorder in dystrophinopathies: A systematic review and meta-analysis. *Dev. Med. Child Neurol.* 65, 734–744 (2023).
2. Pascual-Morena, C. et al. Intelligence quotient–genotype association in dystrophinopathies: A systematic review and meta-analysis. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 49, e12914 (2023).
3. Sharawat, I. K. et al. Intellectual disability and genotype-phenotype correlation between full-scale intelligence quotient and mutation characteristics in boys with dystrophinopathy. *Brain Dev.* 47, 104350 (2025).
4. Taylor, P. J. et al. Dystrophin Gene Mutation Location and the Risk of Cognitive Impairment in Duchenne Muscular Dystrophy. *PLoS ONE* 5, e8803 (2010).
5. Preethish-Kumar, V. et al. Disrupted structural connectome and neurocognitive functions in Duchenne muscular dystrophy: classifying and subtyping based on Dp140 dystrophin isoform. *J. Neurol.* 269, 2113–2125 (2022).
6. Ferrero, A. & Rossi, M. Cognitive profile and neuropsychiatric disorders in Becker muscular dystrophy: A systematic review of literature. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 137, 104648 (2022).
7. Vaillend, C. et al. Duchenne muscular dystrophy: recent insights in brain related comorbidities. *Nat. Commun.* 16, 1298 (2025).
8. De Stefano, M. E., Ferretti, V. & Mozzetta, C. Synaptic alterations as a neurodevelopmental trait of Duchenne muscular dystrophy. *Neurobiol. Dis.* 168, 105718 (2022).
9. Magri, F. et al. Genotype and phenotype characterization in a large dystrophinopathic cohort with extended follow-up. *J. Neurol.* 258, 1610–1623 (2011).
10. Doorenweerd, N. Combining genetics, neuropsychology and neuroimaging to improve understanding of brain involvement in Duchenne muscular dystrophy – a narrative review. *Neuromuscul. Disord.* 30, 437–442 (2020).
11. Darras, B. T., Urion, D. K. & Ghosh, P. S. Dystrophinopathies. in *GeneReviews*<sup>®</sup>.
12. Szabo, S. M., Goch, K. L., Mickle, A. T., Salthany, R. M. & Connolly, A. M. The impact of genotype on outcomes in individuals with Duchenne muscular dystrophy: A systematic review. *Muscle Nerve* 65, 266–277 (2022).
13. Cheng, B. et al. Connectomic disturbances in Duchenne muscular dystrophy with mild cognitive impairment. *Cereb. Cortex* 33, 6785–6791 (2023).
14. Mastrotstefano, F. et al. Central Neurophysiological Alterations in Dystrophic mdx Mice Correlate With Reduced Hippocampal Levels of the Endogenous NMDA Receptor Ligand D-Aspartate. *J. Neurochem.* 169, e70223 (2025).
15. Doorenweerd, N. et al. Reduced cerebral gray matter and altered white matter in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Ann. Neurol.* 76, 403–411 (2014).
16. Pomeroy, J. et al. Spatiotemporal diversity in molecular and functional abnormalities in the mdx dystrophic brain. *Mol. Med.* 31, 108 (2025).
17. Verhaeg, M. A. T., Govaarts, R. & Van Putten, M. Understanding Duchenne muscular dystrophy-associated brain pathology. *Dis. Model. Mech.* 18, dmm052302 (2025).
18. Gorecki, D. C., Patel, A. M., Pomeroy, J. & Verkhratsky, A. Deficient Astrocyte Homeostatic Support Contributes to Brain Impairment in Duchenne Muscular Dystrophy. *Neurochem. Res.* 50, 213 (2025).
19. Mori-Yoshimura, M. et al. Frontal lobe-dominant cerebral blood flow reduction and atrophy can be progressive in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul. Disord.* 32, 477–485 (2022).
20. Tetour, K. et al. Regional Expression of Dystrophin Gene Transcripts and Proteins in the Mouse Brain. *Cells* 14, 1441 (2025).
21. González-Reyes, M. et al. Expression of Dystrophin Dp71 Splice Variants Is Temporally Regulated During Rodent Brain Development. *Mol. Neurobiol.* 61, 10883–10900 (2024).
22. Preethish-Kumar, V. et al. In Vivo Evaluation of White Matter Abnormalities in Children with Duchenne Muscular Dystrophy Using DTI. *Am. J. Neuroradiol.* 41, 1271–1278 (2020).
23. Battini, R. et al. Cognitive profile in Duchenne muscular dystrophy boys without intellectual disability: The role of executive functions. *Neuromuscul. Disord.* 28, 122–128 (2018).
24. Battini, R. et al. Longitudinal data of neuropsychological profile in a cohort of Duchenne muscular dystrophy boys without cognitive impairment. *Neuromuscul. Disord.* 31, 319–327 (2021).
25. Tyagi, R., Arvind, H., Goyal, M., Anand, A. & Mohanty, M. Working Memory Alterations Plays an Essential Role in Developing Global Neuropsychological Impairment in Duchenne Muscular Dystrophy. *Front. Psychol.* 11, (2021).
26. Geuens, S. et al. Genotype and corticosteroid treatment are distinctively associated with gray matter characteristics in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul. Disord.* 45, 105238 (2024).
27. Kenep, A., Russell-Giller, S., Seehra, S., Fee, R. & Hinton, V. J. Reading skills over time among children with Duchenne muscular dystrophy. *Child Neuropsychol.* 31, 467–486 (2025).
28. Gregg, J., Wilson, C., Curran, D. & Hanna, D. Neurocognitive functioning among children and young people with Duchenne Muscular Dystrophy: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Neuropsychol.* 38, 1806–1833 (2024).
29. Parravicini, S., Quaranta, C. A., Dainesi, M. I. & Berardinelli, A. The hidden face of Duchenne (Neuro)Muscular Dystrophy. Preliminary evidence of social cognition impairment as a feature of the neuropsychological phenotype of DMD. *Front. Psychol.* 15, 1504174 (2025).
30. Saito, Y., Takeshita, E., Komaki, H., Nishino, I. & Sasaki, M. Determining neurodevelopmental manifestations in Duchenne muscular dystrophy using a battery of brief tests. *J. Neurol.* Sci. 440, 120340 (2022).
31. Geuens, S., Goemans, N., Lemiere, J., Doorenweerd, N. & De Waele, L. Development and Pilot Validation of the DuMAND Checklist to Screen for Duchenne Muscular Dystrophy-Associated Neurobehavioral Difficulties (DuMAND). *J. Neuromuscul. Dis.* 11, 801–814 (2024).
32. Weerkamp, P. et al. Psychological test usage in duchenne muscular dystrophy: An EU multi-centre study. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 46, 42–47 (2023).
33. Cumbo, F. et al. Neuropsychological and behavioral profile in a cohort of Becker muscular dystrophy pediatric patients. *Neuromuscul. Disord.* NMD 32, 736–742 (2022).
34. Cumbo, F. et al. Evolution of neuropsychological and behavioral profile in a cohort of pediatric patients with Becker muscular dystrophy in a longitudinal study. *Neuromuscul. Disord.* 36, 33–37 (2024).
35. Chamova, T. et al. Association between loss of Dp140 and cognitive impairment in Duchenne and Becker dystrophies. *Balk. J. Med. Genet.* 16, 21–30 (2013).
36. Hellebrekers, D. M. J., Vles, J. S. H., Klinkenberg, S. & Hendriksen, J. G. M. The Neurocognitive and Behavioral Profiles of 3 Brothers With Becker Muscular Dystrophy. *Child Neurol. Open* 7, 2329048X2095721 (2020).
37. Pezzoni, L. et al. Cognitive abnormalities in Becker muscular dystrophy: a mysterious link between dystrophin deficiency and executive functions. *Neurol. Sci.* 45, 1691–1698 (2024).
38. Gyrulnik, S. E. & Hinton, V. J. Duchenne muscular dystrophy: A cerebellar disorder? *Neurosci. Biobehav. Rev.* 32, 486–496 (2008).
39. Marvel, C. L. & Desmond, J. E. From storage to manipulation: How the neural correlates of verbal working memory reflect varying demands on inner speech. *Brain Lang.* 120, 42–51 (2012).
40. Chieffo, D. P. R. et al. Language Development in Preschool Duchenne Muscular Dystrophy Boys. *Brain Sci.* 12, 1252 (2022).
41. Billard, C., Gillet, P., Barthez, M., Hommet, C. & Bertrand, P. Reading ability and processing in Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Dev. Med. Child Neurol.* 40, 12–20 (1998).
42. Birnkrant, D. J. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *Lancet Neurol.* 17, 445–455 (2018).
43. Pascual-Morena, C. et al. Prevalence of Neuropsychiatric Disorders in Duchenne and Becker Muscular Dystrophies: A Systematic Review and Meta-

- analysis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 103, 2444–2453 (2022).
44. Baldi, O. et al. Gaps in the Assessment and Care of Neurodevelopmental and Psychiatric Conditions Associated With Dystrophinopathy. *Muscle Nerve* 71, 377–383 (2025).
45. Tesei, A. et al. Mental health and coping strategies in families of children and young adults with muscular dystrophies. *J. Neurol.* 267, 2054–2069 (2020).
46. Brogna, C. et al. Identification and treatment of neurodevelopmental and mental disorders in boys and adults with Duchenne muscular dystrophy: a cohort study. *Arch. Dis. Child. archdischild-2024-328344* (2025) doi:10.1136/archdischild-2024-328344.
47. Tizzoni, F. et al. Living with Duchenne Muscular Dystrophy Beyond the Physical Implications: Cognitive Features, Psychopathology Aspects, and Psychosocial Resources—A Narrative Review. *Brain Sci.* 15, 695 (2025).
48. Darmahkash, A. J. et al. Neurodevelopmental, behavioral, and emotional symptoms common in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 61, 466–474 (2020).
49. Bushby, K. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol.* 9, 77–93 (2010).
50. Colvin, M. K. et al. Psychosocial Management of the Patient With Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatrics* 142, S99–S109 (2018).
51. Jesus, A., Bennett, C., Masterson, C., Brenner, L. & Scharf, R. Self- and Caregiver-Reported Participation, Quality of Life, and Related Mood and Behavior Challenges in People Living With Dystrophinopathies. *Pediatr. Neurol.* 151, 37–44 (2024).
52. Xu, R. H., Dai, Y., Ng, S. S. M., Zhang, S. & Dong, D. Health-related quality of life in children and adolescents with Duchenne muscular dystrophy and comorbid attention-deficit hyperactivity disorder using propensity-score matching. *J. Affect. Disord.* 333, 147–153 (2023).
53. Jonsson, U. et al. Annual Research Review: Quality of life and childhood mental and behavioural disorders – a critical review of the research. *J. Child Psychol. Psychiatry* 58, 439–469 (2017).
54. Chow, A. J. et al. Family-centred care interventions for children with chronic conditions: A scoping review. *Health Expect.* 27, e13897 (2024).
55. Garrido, D., Catena, A. & Garcia-Retamero, R. Neurodevelopmental disorders and family quality of life: emerging trends and future research directions. *Pediatr. Res.* 97, 107–114 (2025).
56. Mitchell, A. E., Morawska, A. & Mihelic, M. A systematic review of parenting interventions for child chronic health conditions. *J. Child Health Care* 24, 603–628 (2020).
57. United Nations Office on Drugs and Crime. *Compilation of Evidence-Based Family Skills Training Programmes.* (United Nations, Vienna, 2010).
58. Zhou, T. et al. Problem-Solving Skills Training for Parents of Children With Chronic Health Conditions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Pediatr.* 178, 226 (2024).
59. Law, E., Fisher, E., Eccleston, C. & Palermo, T. M. Psychological interventions for parents of children and adolescents with chronic illness. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021, (2019).
60. Yang, J. et al. Interventions to address parenting stress among caregivers of children with chronic diseases: An umbrella review. *J. Clin. Nurs.* 33, 1626–1646 (2024).
61. Garcia Rodrigues, M. et al. Impact in the quality of life of parents of children with chronic diseases using psychoeducational interventions – A systematic review with meta-analysis. *Patient Educ. Couns.* 105, 869–880 (2022).
62. Holm, A., Hansen, S. N., Klitgaard, H. & Kauppinen, S. Clinical advances of RNA therapeutics for treatment of neurological and neuromuscular diseases. *RNA Biol.* 19, 594–608 (2022).
63. Saifullah, Motohashi, N., Tsukahara, T. & Aoki, Y. Development of Therapeutic RNA Manipulation for Muscular Dystrophy. *Front. Genome Ed.* 4, 863651 (2022).
64. Padmakumar, S., D'Souza, A., Parayath, N. N., Bleier, B. S. & Amiji, M. M. Nucleic acid therapies for CNS diseases: Pathophysiology, targets, barriers, and delivery strategies. *J. Controlled Release* 352, 121–145 (2022).
65. Di Francesco, V. et al. RNA therapies for CNS diseases. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 208, 115283 (2024).
66. Brusa, R., Magri, F., Bresolin, N., Comi, G. P. & Corti, S. Noncoding RNAs in Duchenne and Becker muscular dystrophies: role in pathogenesis and future prognostic and therapeutic perspectives. *Cell. Mol. Life Sci.* 77, 4299–4313 (2020).
67. Brunet De Coursou, J.-B., Durr, A., Adams, D., Corvol, J.-C. & Mariani, L.-L. Antisense therapies in neurological diseases. *Brain* 145, 816–831 (2022).
68. Bubenik, Jodi. L., Scotti, M. M. & Swanson, M. S. Therapeutic targeting of RNA for neurological and neuromuscular disease. *Genes Dev. genesdev.gad.351612.124v1* (2024) doi:10.1101/gad.351612.124.
69. Anthony, K. RNA-based therapeutics for neurological diseases. *RNA Biol.* 19, 176–190 (2022).
70. D'Ambrosio, E. S. & Mendell, J. R. Evolving Therapeutic Options for the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy. *Neurotherapeutics* 20, 1669–1681 (2023).
71. Brentari, I., Zadorozhna, M., Denti, M. A. & Giorgio, E. RNA therapeutics for neurological diseases. *Br. Med. Bull.* 147, 50–61 (2023).
72. Roberts, T. C., Wood, M. J. A. & Davies, K. E. Therapeutic approaches for Duchenne muscular dystrophy. *Nat. Rev. Drug Discov.* 22, 917–934 (2023).
73. Saoudi, A. et al. Investigating the Impact of Delivery Routes for Exon Skipping Therapies in the CNS of DMD Mouse Models. *Cells* 12, 908 (2023).
74. Marullo, A. L. & O'Halloran, K. D. Microbes, metabolites and muscle: Is the gut–muscle axis a plausible therapeutic target in Duchenne muscular dystrophy? *Exp. Physiol.* 108, 1132–1143 (2023).
75. Panicucci, C. et al. Exploratory Analysis of Gut Microbiota Profile in Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) Patients with Intellectual Disability. *Mol. Neurobiol.* 62, 11799–11809 (2025).
76. Mostosi, D. et al. Exploring the Gut Microbiota–Muscle Axis in Duchenne Muscular Dystrophy. *Int. J. Mol. Sci.* 25, 5589 (2024).
77. Vacca, O., Nagy, C. & Goyenvalle, A. Beyond muscle: Delivering RNA therapeutics to the CNS in Duchenne muscular dystrophy. *J. Neuromuscul. Dis.* 22143602251360668 (2025) doi:10.1177/22143602251360668.





**Duchenne  
Parent  
Project**  
a p s

**Parent Project aps**  
Via P. De Francisci, 36  
00165 - Roma  
tel. 06 66182811

[www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)  
seguici su



*Realizzato con il contributo di*

