



REVISIÓN

Alteración cognitiva en la distrofia miotónica tipo 1 (enfermedad de Steinert)



A. Rosado Bartolomé^{a,*}, V. Puertas Martín^b, C. Domínguez González^c
y M. Ramos Miranda^d

^a Medicina de Familia y Comunitaria, Grupo de Trabajo de Neurología SEMERGEN, Centro de Salud Mar Báltico, Madrid, España

^b Facultad de Educación, Universidad Internacional de la Rioja (UNIR), Logroño, La Rioja, España

^c Centro de Referencia Nacional para Enfermedades Neuromusculares Raras, Unidad U-723 del CIBERER. Instituto de Investigación i+12, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^d Trabajo social y gerencia, Associació Catalana de Persones amb Malalties Neuromusculars (ASEM), Barcelona, España

Recibido el 26 de abril de 2021; aceptado el 30 de enero de 2022

Disponible en Internet el 12 de marzo de 2022

PALABRAS CLAVE

Anosognosia;
Distrofia miotónica tipo 1;
Enfermedad de Steinert;
Funcionamiento cognitivo;
Nivel educativo;
Síndrome disejecutivo

KEYWORDS

Anosognosia;
Myotonic dystrophy type 1;
Steinert's disease;
Cognitive functioning;

Resumen Tradicionalmente se ha reconocido que los enfermos con distrofia miotónica tipo 1 (DM-1), o enfermedad de Steinert, presentan una conducta muy característica, dejando aparte aquellos casos en que existe patología mental o un retraso del neurodesarrollo. Se describe el sustrato neurológico de dicha conducta. El objetivo de este texto es doble. Por una parte, se pretende que los clínicos, ante un paciente con DM-1, consideren siempre los aspectos cognitivos de la enfermedad. Por otra, se busca desmontar ideas preconcebidas sobre el peculiar comportamiento de estos pacientes.

© 2022 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1 (Steinert's disease)

Abstract Traditionally, it has been recognized that patients with myotonic dystrophy type 1 (MD-1) – also known as Steinert disease –, they show a specific behaviour, not including those who suffer from mental or neurodevelopmental diseases. The neurological substrate of this behaviour is described. The aim of this text has two purposes. The first intention is that clinical staff, when faced with a patient with MD-1, always consider the cognitive aspects of the disease.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alfredorosado76@gmail.com (A. Rosado Bartolomé).

Educative level;
Disexecutive
syndrome

On the other hand, it is intended to combat preconceived ideas about the particular behaviour of these patients.

© 2022 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La distrofia miotónica tipo 1 (DM-1), o enfermedad de Steinert, es la miopatía hereditaria más frecuente en el adulto, aunque realmente es un trastorno multisistémico con alteraciones cardíacas, respiratorias, endocrinológicas, oftalmológicas, digestivas y cognitivas. La prevalencia en Europa de la DM-1 es de 5/100.000¹. Tradicionalmente, las alteraciones cognitivas han recibido poca atención por los clínicos, centrados en la variada semiología sistémica de la enfermedad, especialmente en las alteraciones del ritmo cardíaco y en las frecuentes complicaciones respiratorias que marcan el pronóstico de la enfermedad.

El más reciente consenso internacional sobre su seguimiento clínico² recoge una serie de recomendaciones para la prevención de las complicaciones tratables de esta enfermedad, carente hasta la fecha de tratamiento que modifique su evolución. Dicho consenso sistematiza una serie de recomendaciones relativas a la sintomatología de los diferentes sistemas corporales. También propone tener presentes los que denomina «síntomas psicosociales»:

«Valorar las circunstancias sociales del paciente en su domicilio; considerar y ser consciente de un posible abandono infantil, necesidades financieras perentorias, peligro en la conducción de vehículos, inseguridad o falta de higiene en el domicilio; derivar a servicios sociales, programas y organizaciones de apoyo.»

Con el presente trabajo se pretende extraer una imagen lo más exacta posible de los trastornos cognitivo-conductuales de los enfermos con DM-1, que permita sustentar –y comprender– las anteriores recomendaciones. En primer lugar, se revisará la bibliografía sobre el perfil neuropsicológico de estos enfermos, y a continuación, se describirán algunas consecuencias funcionales identificadas en el ámbito del trabajo social a partir de observaciones directas de profesionales de este ámbito, que son precisamente los responsables de reconocerlas.

Otro propósito de este trabajo es combatir las ideas preconcebidas que han venido estigmatizando a los afectados por la DM-1. El tópico del enfermo de Steinert insociable, apático e indolente debió surgir poco después de la primera descripción concluyente de la enfermedad por H.G.W. Steinert en 1909. En 1923, en una amplia recopilación de casos de DM-1, se podía leer la siguiente observación anecdótica, que permite inferir cuáles se consideraban ya por entonces rasgos propios del comportamiento de estos pacientes³:

«El paciente es inteligente, posee buena memoria, es ingenioso y persona de trato agradable, carente por completo de los defectos de temperamento frecuentes en esta enfermedad.»

En 1963, J.E. Caughey y N.c. Myriantopoulos publicaron una monografía que, pese a no incorporar aportaciones originales, presentaba un panorama exhaustivo de la enfermedad⁴. Su capítulo dedicado a problemas mentales en la DM-1 lleva este elocuente título: «Estado mental y deterioro social en la distrofia miotónica». Tras excluir los casos de retraso mental y los problemas psiquiátricos, los autores consideran que el deterioro social es una característica de las familias aquejadas por esta enfermedad. Afirman que el deterioro de las relaciones sociales en la DM-1 no obedece únicamente a la discapacidad física, sino también, y en el mismo grado, al deterioro mental y a la disminución de la iniciativa. Sin embargo, pese a las limitaciones físicas y a unas «condiciones de vida miserables», los pacientes con DM-1 tienen un temperamento despreocupado y franco: «Generalmente, están satisfechos y contentos y no es fácil que se enfaden». Los autores los encontraron dispuestos a colaborar en sus investigaciones neurológicas, con un excesivo afán de agradar que reflejaría una baja autoestima.

Esta actitud tiene su reverso negativo en la actitud conformista de estos enfermos respecto a su propia salud. Los pacientes con DM-1 presentan con frecuencia una disminución de la conciencia de enfermedad y de su progresión, definida también como anosognosia, que da lugar secundariamente a una atribución errónea de síntomas, demora en los procedimientos diagnósticos oportunos y escaso cumplimiento terapéutico⁵.

Perfil neuropsicológico

Es incuestionable la existencia de deterioro cognitivo en la DM-1, pero no existe un consenso sobre el patrón ni grado de alteración, que puede comprender desde una alteración leve a un retraso mental moderado⁶. En las formas congénitas es frecuente la presencia de retraso mental, leve o moderado. Mientras que en la variante de inicio adulto es habitual la presencia de alteraciones cognitivas, con coeficiente intelectual dentro de un rango normal⁷. En el estudio del «retraso intelectual», varios trabajos no encuentran un deterioro cognitivo global, por lo que no puede definirse como el coeficiente intelectual que conceptualizó Wechsler. Más bien se han encontrado limitaciones de forma particular en determinadas funciones⁸. Las funciones o dominios

cognitivos que más han sido descritos como afectados en los pacientes con DM-1 son:

- **Habilidades visuoespaciales y visuconstructivas:** los pacientes con DM-1 muestran un déficit en tareas como diseños de cubos y copias de figuras⁹. Otros autores no encuentran un rendimiento inferior en el diseño de bloques¹⁰.
- **Funciones ejecutivas:** en pacientes con DM-1 se ha descrito la presencia de un «síndrome disejecutivo frontal». Este síndrome se caracteriza por problemas en la planificación, fluencia verbal, capacidad de inhibición y flexibilidad cognitivas, entre otros aspectos de la disfunción frontal⁹. En memoria de trabajo, se ha descrito un bajo rendimiento en *span* de dígitos y en localización espacial, en comparación con datos normativos¹¹. Sin embargo, en otros trabajos no se han encontrado estas diferencias en el *span* de dígitos a la hora de compararlo con un grupo control¹².
- **Velocidad de procesamiento:** se ha descrito un enlentecimiento psicomotor en estos pacientes^{13,14}.
- **Atención sostenida y alternante:** en algunos estudios, aplicando el *Trail Making Test*¹⁵, los resultados ponen de manifiesto un rango de puntuaciones inferiores al compararse al grupo de edad¹⁶. Sin embargo, una vez más, otros autores no llegan a estos mismos resultados¹⁷.
- **Memoria verbal a corto y largo plazo,** evaluada normalmente con listas de palabras, los resultados son dispares. Existen varios trabajos que no encuentran diferencias significativas respecto al rendimiento de un grupo control¹¹, mientras que otros autores si describen resultados inferiores¹². En relación con la memoria visual algunos autores encuentran déficits¹⁸, incluso sugiriendo una disociación entre memoria verbal y visual, observando que el componente visuconstructivo de esta memoria influye en el rendimiento.
- **La función del lenguaje** generalmente está conservada en pacientes con DM-1 adulto¹⁹. Aunque puede aparecer disartria, debido a debilidad facial o de los músculos de la lengua y mandíbula. También la miotonía puede provocar dificultades en la comunicación oral.
- **En los últimos años,** los aspectos sociales de la cognición se están estudiado más profundamente. Algunos trabajos han demostrado déficit en el reconocimiento y memoria facial, especialmente de las expresiones negativas²⁰. También se ha estudiado deterioro en cognición social y una baja sociabilidad, con dificultad para entender los estados mentales de las otras personas, menor sensibilidad a reconocer observaciones inapropiadas e incapacidad para reconocer el impacto emocional en los otros de sus acciones. Al examinar el constructo de teoría de la mente (ToM) en pacientes con DM-1^{20,21}, se ha llegado a la conclusión de que la ToM se ve afectada.

Los rasgos de personalidad podrían estar relacionados con los déficits en cognición social, pero otra posible hipótesis sería la de que la hipotonía facial frecuente en estos pacientes no les permitiría 'imitar' la expresión que están observando, lo que dificultaría poder interpretarla⁷. Pueden

aceptarse otras teorías, como la afectación del lóbulo frontal. En la población con DM-1, particularmente entre formas congénitas e infantiles, se ha descrito comorbilidad con el trastorno del espectro autista (TEA)²². Un estudio de neuroimagen ha encontrado daño en el córtex frontodorsolateral y en la amígdala en la DM-1²³. Ciertos estudios demuestran que estas estructuras están relacionadas con cognición social en la población general²⁴. Sin embargo, las habilidades sociales en este grupo de pacientes podrían estar más asociadas con un deterioro global, en lugar de ser una característica específica de la enfermedad. De hecho, una revisión señala que la alta comorbilidad encontrada entre la DM-1 y el TEA podría explicarse, en parte, por el bajo coeficiente intelectual subyacente de los pacientes de la muestra²⁵.

Un estudio sueco mostró que el deterioro cognitivo en adultos DM-1 se correlacionaba con un inicio más temprano y una mayor duración de la enfermedad¹³.

Sin embargo, el estudio de las funciones cognitivas todavía no está claro. No se conoce si estas dificultades son síntomas de la enfermedad *per se* o son secundarias a un deterioro cognitivo general¹². Los problemas motores que presentan los pacientes con DM-1 pueden sesgar los resultados de algunas pruebas cognitivas⁷. También existen estudios que sugieren que el grado de pérdida en la cognición puede diferir en función de la complejidad de las tareas, y no tanto por los problemas reales de los pacientes¹⁴, además de la dificultad añadida de la alta variabilidad que existe entre pacientes⁷. Recordemos que la DM-1 es una de las enfermedades humanas más variables en cuanto a su expresividad clínica.

Rasgos psicológicos y de la personalidad

También se han encontrado déficits relacionados con las evaluaciones de personalidad, del comportamiento y a nivel emocional en pacientes con DM-1²¹, destacando entre las alteraciones conductuales la abulia, la apatía y la evitación social²⁶.

La ansiedad y la depresión son muy frecuentes²⁷. Aunque en varios estudios puntúan por debajo de la población normal o del grupo de referencia, en estos dominios no suelen cumplir criterios de depresión o ansiedad como entidades psicopatológicas^{7,18}.

La apatía es un rasgo muy característico de esta enfermedad y parece estar asociada con la cognición y disfunción del lóbulo frontal, independientemente de la fatiga, somnolencia, edad, género, discapacidad motora y psicopatología²⁸.

Los rasgos de personalidad que han sido descritos²⁹ van desde rasgos ansiosos de personalidad («tipo B»), evitativos, dependientes^{12,30}, obsesivo-compulsivos y pasivo-agresivos²⁹, frente a otros que destacan los rasgos de personalidad del «tipo A», esquizotípicos^{21,29}, paranoides^{12,30}, agresivos¹² y de inestabilidad emocional⁷.

Existe debate sobre si los problemas psicológicos de estos pacientes son consecuencia de la afectación cerebral de la enfermedad¹⁷ o son el resultado de un proceso adaptativo²⁹, siendo la primera posibilidad la más aceptada en los últimos años.

Actividades de la vida diaria y calidad de vida

El estado cognitivo y emocional tiene un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes, al igual que influye en la realización de las actividades de la vida diaria (AVD). En comparación con otras enfermedades neuromusculares, los pacientes con DM-1 tienen más discapacidad funcional y mayor dependencia en las AVD³¹. A esto hay que añadir el hecho de que muestran un menor compromiso social y más problemas psicosociales⁷.

La fatiga y la somnolencia están muy presentes a lo largo de toda la enfermedad y se relacionan marcadamente con la pérdida de calidad de vida. A esto hay que añadir la apatía y la falta de iniciativa³¹. Los pacientes sufren un exceso de somnolencia³² y la fatiga es una de las principales quejas referidas por los pacientes con DM-1³³. Además, la apatía puede mediar la influencia de la función cognitiva en la calidad de vida, lo que sugiere que la reducción de la apatía podría conducir a un mejor rendimiento cognitivo o viceversa³⁴.

La depresión y la fatiga son los predictores centrales de la calidad de vida psicológica y física en pacientes con enfermedades musculares³⁵. Además, la apatía, junto con la fatiga y la depresión, podrían promover la inhibición social y la evitación de las interacciones³¹, que también conducen al deterioro de la calidad de vida.

Todos estos factores interfieren con el manejo clínico de la DM-1³⁶. Es posible que el deterioro cognitivo y los problemas psicológicos puedan afectar a los pacientes, con comportamientos no adecuados hacia el cuidado médico y de otros agentes sociales y que limiten su acceso a una atención adecuada, lo que conduce a una peor calidad de vida³⁷. A esto se une la negativa del paciente a reconocer la existencia de síntomas de la enfermedad (anosognosia), por lo que no busca ayuda y rechaza el apoyo del cuidador¹⁸.

Las evaluaciones cognitivas pueden proporcionar información útil para los pacientes, permitiéndoles planificar el apoyo sustitutivo en su vida diaria. Además, las intervenciones cognitivas también pueden contribuir a mejoras en la calidad de vida de los pacientes con DM-1. La rehabilitación neuropsicológica y cognitiva, ha sido eficaz para disminuir deficiencias asociadas con otras alteraciones neurológicas³⁸.

Progresión del deterioro cognitivo

En la última década, los estudios longitudinales apoyan la noción de una disminución del rendimiento cognitivo relacionada con la edad en la población con DM-1¹⁴. Se ha descrito una disminución de las funciones frontales y temporales^{9,10}, aunque no se dispone de suficientes datos de seguimiento para establecer el grado de deterioro cognitivo y su relación con la enfermedad o el propio envejecimiento¹⁸. La evaluación por resonancia magnética de pacientes con DM-1 durante 13,4 (\pm 3,8) años demostró que las lesiones de la sustancia blanca progresaron con el tiempo, aunque con extensión variable dependiendo de los pacientes evaluados. Esto sugiere un proceso degenerativo de la sustancia blanca³⁹. Por otro lado, la presencia de alteraciones neuroanatómicas similares a las encontradas en las demencias hace pensar en una evolución de la DM-1

hacia este síndrome¹⁰, aunque este extremo no ha podido establecerse con seguridad.

Fuera de la consulta: la distrofia miotónica en la vida diaria

La *Associació Catalana de Persones amb Malalties Neuromusculars* (ASEM Catalunya) organiza semanalmente y desde hace años sesiones de lo que denominan «grupos socioterapéuticos» para la enfermedad de Steinert. En estas sesiones participan tanto afectados por DM-1 como sus familias con el propósito de poner en común experiencias y promover habilidades sociales, entre otros fines. De esta forma ha sido posible percibir la existencia de comportamientos propios de la enfermedad, diferenciándolos de aquellos rasgos de personalidad propios de cada individuo. El grupo lo forman en promedio unas veinticinco personas, por lo que se le puede considerar numeroso (recuérdese la baja prevalencia de la DM-1) y es dinamizado por un psicólogo y un trabajador social. Hay que decir que es un grupo estable, uno de los más duraderos y el que registra menos ausencias de los que organiza ASEM Catalunya.

A partir de las observaciones realizadas durante las sesiones de estos grupos, y de la dilatada experiencia de ASEM Catalunya desde sus comienzos en los años ochenta del pasado siglo, los profesionales sociosanitarios han identificado algunas conductas características de los enfermos de Steinert. Su siguiente descripción es lo que percibiría cualquier persona desconocedora de la enfermedad y, obviamente, no se trata ni pretende ser una descripción clínica.

Respecto al aspecto externo, suelen ser capaces de caminar, aunque con dificultades. Sufren múltiples caídas, que relatan cómo anécdotas o como accidentes, y que no suelen relacionar con la enfermedad. El aspecto del rostro tiene unos rasgos muy característicos, muy poco agradados: párpados caídos, ojos semicerrados y boca casi siempre medio abierta, lo que les hace «babear». Habitualmente, miran al suelo o al infinito. Pocas veces se logra un contacto visual directo. Su habla débil y mal articulada hace difícil entenderlos. Esta apariencia provoca un cierto rechazo. De esta forma, poco a poco, y a medida que avanza la enfermedad, se van aislando y disminuyendo sus relaciones sociales, lo que a su vez los empobrece a nivel intelectual y en cuanto a habilidades sociales, agravando sus deficiencias.

En cuanto a comportamiento, suelen ser apáticos, dejados, abúlicos y en ocasiones insensibles. Les cuesta conectar con los sentimientos del otro. En su comportamiento llaman la atención una falta total de sensibilidad y empatía o una actitud negativista.

Las dinámicas familiares suelen seguir un determinado patrón. Siempre hay una mujer y/o madre hiperactiva que puede con todo y que lo hace todo. Esta cuidadora hiperactiva y todopoderosa provoca un retraimiento todavía mayor del enfermo. Si la madre o la esposa lo hacen todo y pueden con todo, ¿para qué preocuparse? También encontramos un marido con paciencia infinita, que se queda enganchado en el cuidado de la persona con DM-1, aunque también los hay que rompen con la familia. Esta dinámica familiar hace casi imposible cualquier cambio, ya que mantiene el equilibrio familiar. Si se produce alguna modificación

del funcionamiento familiar, ese equilibrio desaparece y la dinámica familiar puede empeorar todavía más.

Respecto a la escolarización infantil, suelen ser niños que no molestan. No generan problemas. No preguntan ni intervienen en clase y a veces dormitan. Ya sea por iniciativa de los propios niños o por indicación de los profesores, suelen ubicarse en las últimas filas. Como uno de los progenitores suele estar afectado por la enfermedad, y el otro muy ocupado, no exigen cambios a los profesores. Los pequeños van quedando rezagados o repitiendo curso.

En cuanto a la incorporación de estos enfermos al mundo laboral, si no han logrado un mínimo de formación que les permita un trabajo adecuado a sus características, estarán en su casa sin hacer nada, lo que implica un progresivo retroceso y empobrecimiento personal. Hemos encontrado casos que buscan trabajo en actividades muy poco adecuadas para ellos. Por ejemplo, cocinero o camarero, en el que el ajetreo incesante de un restaurante impide mantener ese empleo más allá de unos días. Son despedidos y vuelven a insistir en un trabajo que no se ajusta a sus posibilidades, acumulando así frustración tanto ellos como su familia.

El deseo de maternidad implica a veces que mujeres afectadas deseen tener hijos a cualquier precio. Se han visto casos en los que la madre ha puesto en riesgo su vida en el momento del parto y se siente orgullosa de ello. En ocasiones, incluso se postulan a sí mismas como ejemplo. Algunas han dado a luz niños muy afectados, que no han sobrevivido, y no obstante han vuelto a quedar embarazadas.

Conclusiones y recomendaciones

Habitualmente se define la DM-1 como una miopatía acompañada de afectación de varios órganos, entre ellos el cerebro. Pero, según lo expuesto, y dadas las repercusiones de los problemas cognitivos en todos los ámbitos de la vida del enfermo, parece razonable asignar mayor relevancia a la afectación cerebral que la que ha venido recibiendo.

La observación cotidiana del comportamiento de estos pacientes puede hacer pensar que, en ocasiones, su discapacidad muscular es la única causa de su pasividad y falta de iniciativa. Sin embargo, en otros casos, se inhiben o abandonan actividades que están perfectamente dentro de sus posibilidades («*Para realizar la tarea, puede tener capacidad física, pero, frecuentemente, no tiene la voluntad para hacerla.*»). Esto siembra el desconcierto y el cansancio en cuidadores y convivientes, saturados con las responsabilidades que el enfermo elude («*ya decidirá por mí*») o con las actividades que deja incompletas o de las que se desentiende.

Para prevenir las frecuentes complicaciones médicas que caracterizan a este trastorno, resulta fundamental que el médico sea consciente de la posible alteración cognitiva que puede estar asociada y de su influencia en la expresión clínica de la enfermedad.

En definitiva, ante el enfermo con DM-1 el profesional médico *siempre* debe buscar los síntomas de forma proactiva. De este modo, es crítico evaluar periódicamente la función respiratoria, deglutoria y cardiológica, siguiendo los protocolos definidos en la literatura y no condicionando el seguimiento clínico a los síntomas que los pacientes puedan referir⁴⁰.

Ayudar a estos enfermos requiere que todos los profesionales implicados en su atención sean conscientes de la existencia de alteraciones cognitivas, evitando tanto el paternalismo como la estigmatización.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. Orphanet/INSERM. 2019 [consultado 31 Oct 2021]. Disponible en: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_diseases.pdf.
2. Ashizawa T, Gagnon C, Groh WJ, Gutmann L, Johnson NE, Meola G, et al. Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 1. *Neurol Clin Pract*. 2018;8:507–20, <http://dx.doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000531>.
3. Adie WJ, Greenfield JG. Dystrophia Myotonica (Myotonia atrophica). *Brain*. 1923;46:73–127.
4. Caughey JE, Myriantopoulos NC. Dystrophia myotonica and related disorders. Springfield: Charles C. Thomas; 1963.
5. Rosado-Bartolomé A, Gutiérrez-Gutiérrez G. La distrofia miotónica de Steinert en urgencias. *Emergencias*. 2016;28:270–2.
6. Jean S, Richer L, Laberge L, Mathieu J. Comparisons of intellectual capacities between mild and classic adult-onset phenotypes of myotonic dystrophy type 1 (DM-1). *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:186, <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-014-0186-5>.
7. Seijas-Gomez R, Basterra-Jimenez I, Luna-Lario P, Tirapu-Ustarroz J, Cabada-Giadas T, Iridoy-Zulet M, et al. Estudio descriptivo del perfil neuropsicológico y psicopatológico en pacientes con distrofia miotónica tipo 1 [A descriptive study of the neuropsychological and psychopathological profile in patients with type 1 myotonic dystrophy]. *Rev Neurol*. 2015;61:529–35.
8. Tanaka NH, Arai M, Harada M, Hozumi A, Hirata K. Cognition and event-related potentials in adult-onset non-demented myotonic dystrophy type 1. *Clin Neurophysiol*. 2012;123:261–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2011.06.012>.
9. Modoni A, Silvestri G, Pomponi MG, Mangiola F, Tonali PA, Marra C. Characterization of the pattern of cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1. *Arch Neurol*. 2004;61:1943–7, <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.61.12.1943>.
10. Zalonis I, Bonakis A, Christidi F, Vagiakis E, Papa-georgiou SG, Kalfakis N, et al. Toward understanding cognitive impairment in patients with myotonic dystrophy type 1. *Arch Clin Neuropsychol*. 2010;25:303–13, <http://dx.doi.org/10.1093/arclin/acq016>.
11. Weber YG, Roebeling R, Kassubek J, Hoffmann S, Rosenbohm A, Wolf M, et al. Comparative analysis of brain structure, metabolism, and cognition in myotonic dystrophy 1 and 2. *Neurology*. 2010;74:1108–17, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181d8c35f>.
12. Sistiaga A, Urreta I, Jodar M, Cobo AM, Emparanza J, Otaegui D, et al. Cognitive/personality pattern and triplet expansion size in adult myotonic dystrophy type 1 (DM-1): CTG repeats, cognition and personality in DM-1. *Psychol Med*. 2010;40:487–95, <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291709990602>.
13. Gallais B, Gagnon C, Mathieu J, Richer L. Cognitive decline over time in adults with myotonic dystrophy type 1: A

- 9-year longitudinal study. *Neuromuscul Disord.* 2017;27:61–72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2016.10.003>.
14. Winblad S, Samuelsson L, Lindberg C, Meola G. Cognition in myotonic dystrophy type 1: a 5-year follow-up study. *Eur J Neurol.* 2016;23:1471–6, <http://dx.doi.org/10.1111/ene.13062>.
 15. Fujino H, Shingaki H, Suwazono S, Ueda Y, Wada C, Nakayama T, et al. Cognitive impairment and quality of life in patients with myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve.* 2018;57:742–8, <http://dx.doi.org/10.1002/mus.26022>.
 16. Axford MM, Pearson CE. Illuminating CNS and cognitive issues in myotonic dystrophy: Workshop report. *Neuromuscul Disord.* 2013;23:370–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2013.01.003>.
 17. Caso F, Agosta F, Peric S, Rakočević-Stojanović V, Copetti M, Kostic VS, et al. Cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1 is associated with white matter damage. *PLoS One.* 2014;9:e104697, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0104697>.
 18. Baldanzi S, Bevilacqua F, Lorio R, Volpi L, Simoncini C, Petrucci A, et al. Disease awareness in myotonic dystrophy type 1: an observational cross-sectional study. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:34, <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-016-0417-z>.
 19. Meola G, Sansone V, Perani D, Colleluori A, Cappa S, Cotelli M, et al. Reduced cerebral blood flow and impaired visual-spatial function in proximal myotonic myopathy. *Neurology.* 1999;53:1042–50, <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.53.5.1042>.
 20. Kobayakawa M, Tsuruya N, Kawamura M. Theory of mind impairment in adult-onset myotonic dystrophy type 1. *Neurosci Res.* 2012;72:341–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neures.2012.01.005>.
 21. Serra L, Cercignani M, Bruschini M, Cipolotti L, Mancini M, Silvestri G, et al. I Know that You Know that I Know’’: Neural Substrates Associated with Social Cognition Deficits in DM-1 Patients. *PLoS One.* 2016;11:e0156901, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0156901>.
 22. Ekström AB, Hakenäs-Plate L, Samuelsson L, Tulinus M, Wentz E. Autism spectrum conditions in myotonic dystrophy type 1: a study on 57 individuals with congenital and childhood forms. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008;147B:918–26, <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.b.30698>.
 23. Serra L, Silvestri G, Petrucci A, Basile B, Masciullo M, Makovac E, et al. Abnormal functional brain connectivity and personality traits in myotonic dystrophy type 1. *JAMA Neurol.* 2014;71:603–11, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.130>.
 24. Adolphs R. The neurobiology of social cognition. *Curr Opin Neurobiol.* 2001;11:231–9, [http://dx.doi.org/10.1016/s0959-4388\(00\)00202-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0959-4388(00)00202-6).
 25. Angeard N, Huerta E, Jacqueline A, Cohen D, Xavier J, Gargiulo M, et al. Childhood-onset form of myotonic dystrophy type 1 and autism spectrum disorder: Is there comorbidity? *Neuromuscul Disord.* 2018;28:216–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2017.12.006>.
 26. D’Angelo MG, Bresolin N. Cognitive impairment in neuromuscular disorders. *Muscle Nerve.* 2006;34:16–33, <http://dx.doi.org/10.1002/mus.20535>.
 27. Turner C, Hilton-Jones D. Myotonic dystrophy: diagnosis, management and new therapies. *Curr Opin Neurol.* 2014;27:599–606, <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.000000000000128>.
 28. Fujino H, Shingaki H, Suwazono S, Ueda Y, Wada C, Nakayama T, et al. Cognitive impairment and quality of life in patients with myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve.* 2018;57:742–8, <http://dx.doi.org/10.1002/mus.26022>.
 29. Delaporte C. Personality patterns in patients with myotonic dystrophy. *Arch Neurol.* 1998;55:635–40, <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.55.5.635>.
 30. Peric S, Sreckov M, Basta I, Lavnric D, Vujnic M, Marjanovic I, et al. Dependent and paranoid personality patterns in myotonic dystrophy type 1. *Acta Neurol Scand.* 2014;129:219–25, <http://dx.doi.org/10.1111/ane.12173>.
 31. Nätterlund B, Ahlström G. Activities of daily living and quality of life in persons with muscular dystrophy. *J Rehabil Med.* 2001;33:206–11, <http://dx.doi.org/10.1080/165019701750419590>.
 32. Heatwole C, Bode R, Johnson N, Quinn C, Martens W, McDermott MP, et al. Patient-reported impact of symptoms in myotonic dystrophy type 1 (PRISM-1). *Neurology.* 2012;79:348–57, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e318260cbe6>.
 33. Angelini C, Tasca E. Fatigue in muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord.* 2012;22 Suppl 3:S214–20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2012.10.010>.
 34. Lohner V, Brookes RL, Hollocks MJ, Morris RG, Markus HS. Apathy, but not depression, is associated with executive dysfunction in cerebral small vessel disease. *PLoS One.* 2017;12:e0176943, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0176943>.
 35. Rose MR, Sadjadi R, Weinman J, Akhtar T, Pandya S, Kissel JT, et al. Role of disease severity, illness perceptions, and mood on quality of life in muscle disease. *Muscle Nerve.* 2012;46:351–9, <http://dx.doi.org/10.1002/mus.23320>.
 36. Gagnon C, Meola G, Hébert LJ, Laberge L, Leone M, Heatwole C. Report of the second Outcome Measures in Myotonic Dystrophy type 1 (OMMYD-2) international workshop San Sebastian, Spain October 16 2013. *Neuromuscul Disord.* 2015;25:603–16, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2015.01.008>.
 37. Fujino H, Shingaki H, Suwazono S, Ueda Y, Wada C, Nakayama T, et al. Cognitive impairment and quality of life in patients with myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve.* 2018;57:742–8, <http://dx.doi.org/10.1002/mus.26022>.
 38. Rosti-Otajärvi EM, Hämäläinen PI. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;CD009131, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009131.pub3>.
 39. Conforti R, de Cristofaro M, Cristofano A, Brogna B, Sardaro A, Tedeschi G, et al. Brain MRI abnormalities in the adult form of myotonic dystrophy type 1: A longitudinal case series study. *Neuroradiol J.* 2016;29:36–45, <http://dx.doi.org/10.1177/1971400915621325>.
 40. Rosado-Bartolomé A, Gutiérrez-Gutiérrez G, Prieto-Matos J. Actualización en distrofia miotónica tipo 1 del adulto. *Semergen.* 2020;46:355–62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2020.01.002>.