

## 277° Workshop Internazionale ENMC

- Luogo: Hoofddorp, Paesi Bassi
- Titolo: Miopatie congenite: revisione e aggiornamento della nomenclatura e delle linee guida diagnostiche
- Data: 21-23 giugno 2024
- Organizzatori:
  - Dr. J. Dowling (CA)
  - Dr. C. Bönnemann (US)
  - Dr. E. Oates (AU)
  - Dr. A. Ferreiro (FR)
  
- Ricercatori in carriera iniziale:
  - Dr. L. Hayes (USA), N. Villar (Francia), S. Raga (Sudafrica)
  
- Traduzioni di questo rapporto:
  - Olandese: Prof. N. Voermans
  - Tedesco: Prof. U. Schara-Schmidt
  - Italiano: Prof. E. Malfatti
  - Spagnolo: Dr. N. Villar
  - Francese: Dr. N. Villar
  - Giapponese: Dr. I. Nishino
  
- Partecipanti:
  - Dr. J. Dowling (Canada), Dr. E. Oates (Australia), Dr. C. Bönnemann (USA), Dr. A. Ferreiro (Francia), Prof. E. Malfatti (Francia), Prof. V. Straub (UK), Dr. A. Sarkozy (UK), Prof. A. Beggs (USA), Dr. I. Nishino (Giappone), Prof. H. Jungbluth (UK), Prof. N. Voermans (Paesi Bassi), Prof. U. Schara-Schmidt (Germania), Prof. J. Wilmshurst (Sudafrica), Prof. S. Quijano-Roy (Francia), Dr. S. Donkervoort (USA), Dr. P. Agrawal (USA), Dr. L. Hayes (USA), Dr. N. Villar (Francia), Dr. S. Raga (Sudafrica), Sig.ra A. Lennox (rappresentante dei pazienti, UK), Sig.ra S. Foye (rappresentante dei pazienti, USA), Sig. M. Guillet (rappresentante dei pazienti, USA), Dr. M. De Carvalho (Francia), Prof. G. Ravenscroft (Australia); Sig. M. Goldberg (rappresentante dei pazienti, USA), Dr. M. Davis (Australia), Dr. A. Hamosh (USA).

L'ENMC ha ospitato un gruppo di esperti sulle Miopatie Congenite dal 21 al 23 giugno 2024 a Hoofddorp, Paesi Bassi.

### Sommario del workshop:

26 individui, tra cui clinici ricercatori, specialisti nel care delle miopatie congenite e rappresentanti di associazioni di famiglie dei pazienti provenienti da 8 paesi e 5 continenti, si sono incontrati ad Hoofddorp, dal 21 al 23 giugno per il 277° workshop ENMC. Gli obiettivi del workshop erano stabilire una nomenclatura aggiornata per le miopatie congenite e rivedere le linee guida diagnostiche. Il gruppo ha iniziato concordando che il termine

"Miopatia congenita" (CMyo : congenital myopathy in inglese) dovrebbe rimanere il termine 'ombrello' usato per descrivere un gruppo eterogeneo di disordini muscolari genetici che si presentano tipicamente alla nascita (o in epoca prenatale) o durante l'infanzia con ipotonia e debolezza muscolare. Le CMyo sono tipicamente non progressive o lentamente progressive. Le lesioni istopatologiche tipiche sono caratterizzate da anomalie strutturali specifiche nelle fibre muscolari scheletriche senza elementi distrofici evidenti. Nonostante quanto detto descriva la maggior parte dei pazienti, è stato riconosciuto che le miopatie congenite possono richiedere l'attenzione clinica a qualsiasi età. Inoltre, gli individui con miopatia congenita possono sperimentare un'evoluzione delle caratteristiche della malattia legata all'età.

In particolare, è stato raggiunto un accordo su un acronimo abbreviato da usare nella pratica clinica, nella letteratura accademica e nei database online: CMyo.

Originariamente, le definizioni di CMyo erano basate sul riscontro di elementi caratteristici alla biopsia muscolare. Tuttavia, data l'evidente variabilità dei dati istologici, la primaria importanza della genetica nell'attuale approccio diagnostico a questo gruppo di disordini ed il fatto che molti pazienti con CMyo potrebbero non aver avuto una biopsia, rende necessaria una revisione/aggiornamento della classificazione e nomenclatura esistente delle CMyo. Detto ciò, un approccio basato solo sui geni ha i suoi limiti, poiché varianti patogene in un gene possono essere associate a molteplici presentazioni cliniche, molteplici caratteristiche alla biopsia muscolare e diversi modelli di ereditarietà. Pertanto, è essenziale una nuova classificazione e nomenclatura che comprenda queste caratteristiche (gene, modalità di ereditarietà, istotipo, fenotipo clinico), in quanto la nomenclatura ha importanti implicazioni, relative al trattamento, la presa in carico e la diagnosi. Inoltre, le organizzazioni di pazienti hanno espresso l'importanza di stabilire un sistema chiaro di classificazione e nomenclatura, perché nella situazione attuale c'è una mancanza di coerenza e specificità che sta causando confusione all'interno della comunità dei pazienti e della più ampia comunità medica. Una diagnosi precisa ed una nomenclatura chiara fa parte dell'identità di ogni paziente ed ha anche implicazioni per lo sviluppo di terapie, studi clinici ed accesso alle cure.

Il gruppo ha concluso che, sebbene la designazione come "miopatia congenita" sia il punto di partenza comune, la modalità di ereditarietà, il genotipo e le caratteristiche della biopsia muscolare, se note, dovrebbero far parte della diagnosi più specifica di un individuo. Basandosi su questo, hanno formulato un quadro per una nuova nomenclatura e una classificazione di accompagnamento che incorpori queste caratteristiche. Un esempio illustrativo di questa nuova nomenclatura è il seguente: "miopatia congenita con cores *RYR1*-autosomica recessiva". I componenti incorporati in questa nomenclatura dipenderanno dalle conoscenze cliniche, genetiche e istopatologiche disponibili per ciascun individuo affetto. Nei casi in cui il gene sia sconosciuto e/o la biopsia non sia disponibile o non specifica, può essere utilizzata la diagnosi di miopatia congenita da sola, sebbene per definizione il termine miopatia congenita dovrebbe essere applicato solo a individui che hanno una base genetica confermata (cioè varianti patogene in un gene CMyo).

noto) o caratteristiche muscolari coerenti. Il gruppo ha richiesto che i database online (ad es. ClinGen, OMIM, Orphanet) coordinino la loro classificazione e nomenclatura per stabilire un nucleo minimo di sistemi coerenti/compatibili con cui le comunità accademiche possano lavorare e per riflettere le raccomandazioni di questo incontro.

Ulteriori informazioni cliniche riguardanti la funzione motoria, la distribuzione della debolezza e le comorbidità sono importanti ma non farebbero parte del termine diagnostico. È stata anche proposta una concettualizzazione delle miopatie congenite intorno a tre assi: (1) Gene + meccanismo molecolare, (2) Classe clinica o sindrome con risultati della biopsia se disponibili e (3) Impatto della malattia sulla funzione. È stato proposto un sistema di classificazione, distinto ma coerente con la nomenclatura, per includere le caratteristiche chiave come segue: 1) Miopatia congenita; 2) Gene; 3) Modello di ereditarietà; 4) Caratteristiche istopatologiche principali (o altre fenotipiche) (cioè, Miopatia congenita, correlata a *RYR1*, *AR*, con cores). I dettagli aggiuntivi di classificazione fenotipica e istologica saranno formalizzati da un gruppo di lavoro virtuale.

Il secondo obiettivo del workshop era aggiornare le raccomandazioni per la valutazione diagnostica di una sospetta miopatia congenita. Per cominciare, la diagnosi di CMyo può essere fatta quando ci sono sintomi clinici compatibili e una diagnosi genetica confermata che giustifica la presentazione clinica o una biopsia muscolare che supporta la diagnosi di una miopatia congenita. Nei casi in cui né l'una né l'altra siano disponibili o non siano state ancora ottenute, potrebbe essere definita come una miopatia congenita probabile o possibile, sebbene tali pazienti appartengano più accuratamente a una categoria più ampia di malattia muscolare congenita che consente di considerare diagnosi alternative. Il gruppo ha sottolineato l'importanza di una diagnosi genetica, quando possibile, per facilitare lo screening mirato per comorbidità specifiche del sottotipo (ad esempio, cardiomiopatia nei pazienti con miopatia congenita confermata geneticamente *TTN*), la pianificazione familiare e gli studi clinici.

L'iter diagnostico inizia sempre con una valutazione clinica completa e spesso multidisciplinare, prestando particolare attenzione alla storia familiare e alle origini. Il test genetico è generalmente il passo successivo in caso di sospetta miopatia congenita, con l'esclusione, in base all'età di presentazione, di diagnosi alternative. Il tipo di test genetico può variare a seconda dell'età del paziente. I vantaggi e gli svantaggi potenziali di ciascuna strategia di test basata su MPS saranno chiaramente descritti nella nostra pubblicazione finale delle linee guida diagnostiche per garantire la scelta della migliore opzione di test genetico nel contesto di sospetta/probabile miopatia congenita. Il sequenziamento multiplo e parallelo (approcci basati sul sequenziamento di nuova generazione - inclusi esoma, genoma o sequenziamento di pannelli completi) è considerato il gold standard. In definitiva, la scelta del test genetico dipende fortemente dalla disponibilità e dall'esperienza in ciascun paese. Il gruppo ha sottolineato che devono essere effettuate adeguate consulenze pre e post-test prima e dopo tutte le analisi genetiche per effettuare un consiglio genetico adeguato. In alcuni paesi, potrebbe essere necessaria un'ulteriore consulenza riguardo alle implicazioni assicurative delle opzioni di test. Nella popolazione

adolescente e adulta, test diagnostici aggiuntivi come elettromiografia (EMG), imaging e biopsia muscolare possono essere effettuati prima del test genetico per escludere altri disordini (trattabili) che sono più comuni nella popolazione adulta. Quando il test genetico non è informativo o è inconcludente, dovrebbero essere effettuate ulteriori indagini utilizzando le tecniche disponibili (biopsia, imaging) ed in seguito tecnologie utilizzate principalmente in ricerca, come il sequenziamento dell'RNA muscolare. In futuro, un algoritmo diagnostico aggiornato ed un manoscritto di linee guida di supporto saranno completati dal gruppo di esperti.

Il meeting si è concluso sottolineando la necessità di educazione e di una maggiore consapevolezza delle miopatie congenite all'interno della comunità dei pazienti e di quella medica. Le organizzazioni di difesa dei pazienti e gli esperti aiuteranno a diffondere queste informazioni in tutto il mondo. Dobbiamo migliorare il nostro coinvolgimento dei paesi a basso e medio reddito che sono spesso sottorappresentati in questi incontri accademici. Le future discussioni riguardanti la nomenclatura, la diagnostica e il trattamento delle CMyo devono includere membri delle associazioni dei pazienti e rappresentanti a livello globale.

Un rapporto completo sarà pubblicato su Neuromuscular Disorders.