



280° Workshop Internazionale\_Centro Neuromuscolare Europeo (ENMC)

**Luogo:** Hoofddorp, Paesi Bassi

**Titolo:** Criteri diagnostici e misure di esito nelle miopatie mitocondriali primarie

**Data:** 22-24 Novembre 2024

**Organizzatori:** Prof. M. Mancuso (Italia), Prof. C. Kornblum (Germania)

**Giovani Ricercatori:** (ECR): Dr. P. Lopriore (Italia), Dr. L. Semmler (Germania)

Traduzioni di questo documento in italiano prodotta dal Dr. P. Lopriore

**Partecipanti:** Prof. M. Mancuso (Italia), Prof. C. Kornblum (Germania), Dr. R. Artuch (Spagna), Dr. M. Bellusci (Spagna), Prof. E. Bertini (Italia), Prof. V. Carelli (Italia), Dr. J. van den Aemeele (Regno Unito), Prof. F. Distelmaier (Germania), Prof. M. Hirano (USA), Prof. R. Horvath (Regno Unito), Dr. M. Janssen (Paesi Bassi), Prof. A. Karaa (Francia/ USA), Prof. T. Klopstock (Germania), Dr. C. Lamperti (Italia), Prof. R. McFarland (Regno Unito), Dr. Y. Ng (Regno Unito), Prof. M. Schiff (Francia), Prof. S. Servidei (Italia), Prof. T. Taivassalo (USA), Prof. J. Vissing (Danimarca), Dr. P. Lopriore (Italia), L. Semmler (Germania), K. Waller (Regno Unito), V. Stoyanova-Beninska (Paesi Bassi)

#### **Contesto e obiettivi:**

Le malattie mitocondriali primarie (PMD) sono un gruppo eterogeneo e complesso di disordini genetici che influenzano la struttura o la funzione del sistema di fosforilazione ossidativa mitocondriale. Esse derivano da mutazioni nel DNA nucleare (nDNA) o mitocondriale (mtDNA) e sono considerate tra i più comuni errori congeniti del metabolismo, con una prevalenza stimata di circa 1 su 5.000 adulti. Le PMD spesso coinvolgono nervi periferici e muscoli, rendendole un gruppo significativo di disordini neuromuscolari ereditari. La diagnosi clinica delle PMD è impegnativa a causa della loro natura multi-sistemica, che richiede il coinvolgimento di diverse specialità mediche. Inoltre, in questo campo ci sono notevoli difficoltà, tra cui la mancanza di informazioni complete sulla storia naturale e i biomarcatori utilizzati per la diagnosi e la previsione del decorso, che mancano di sensibilità e specificità.

Le miopatie mitocondriali primarie (PMM) rappresentano un sottogruppo delle PMD che colpiscono prevalentemente i muscoli scheletrici. Questi disturbi possono manifestarsi a qualsiasi età, ma i fenotipi più gravi spesso si presentano precocemente nella vita. Nel novembre 2016, la maggior parte dei partecipanti a questo workshop si è incontrato a Roma e ha pubblicato un documento di consenso intitolato "Misure di esito e preparazione per i trial clinici nelle miopatie mitocondriali primarie nei bambini e negli adulti". Nell'incontro di Roma, le PMM furono definite per la prima volta come una specifica entità e furono fornite raccomandazioni sulle misure di esito per bambini e adulti.

Numerosi trial clinici, basati su queste misure di esito, sono stati eseguiti, sono in corso o stanno per iniziare e diversi studi osservazionali sono già stati pubblicati sulle PMM da allora. Inoltre, oltre dieci aziende farmaceutiche hanno annunciato lo sviluppo di nuove molecole mirate alle PMM.

In vista di questo sviluppo positivo, il consenso sulle PMM necessitava di essere aggiornato ed espanso per includere nuove misure di esito (OM), misure di esito riportate dai pazienti (PROM) e nuovi potenziali biomarcatori per studi di storia naturale e trial clinici interventistici sulle PMM. Inoltre, era necessaria una presa di posizione sull'uso delle nuove tecnologie digitali della salute (DHT) nelle PMM per sfruttare il loro potenziale. Pertanto, gli obiettivi principali di questo workshop sono stati:

- rivedere e aggiornare la definizione di PMM, armonizzando i criteri per la diagnosi di PMM e dei suoi fenotipi;
- condividere e rivedere i dati sulla storia naturale sia negli adulti che nei bambini;
- esplorare le OM e le sfide reali espandendo le esperienze dal precedente documento di consenso e trarre conclusioni dai trial clinici passati ed in corso;
- raggiungere un consenso su un set ottimale di OM, PROM, misure di esito funzionali, biomarcatori di malattia e misure di severità di malattia per studi di storia naturale e trial clinici;
- esplorare nuove DHT da applicare.

### **Risultati del workshop**

Prima di questo incontro, il gruppo ha condotto una revisione approfondita della letteratura focalizzandosi sugli studi su PMM pubblicati dal 2017 (anno in cui è stato pubblicato il precedente consenso) in poi. Sono stati analizzati in particolare gli studi sulle misure di esito utilizzate nelle PMM. Inoltre, sono stati selezionati articoli pertinenti provenienti da altri campi correlati come le miopatie metaboliche e le malattie neuromuscolari in generale. Come lavoro preparatorio, sono stati condotti diversi sondaggi online seguendo il cosiddetto "processo Delphi" per preparare l'incontro e facilitare il raggiungimento del consenso.

Durante il workshop, le sessioni sono state introdotte da una panoramica dello stato attuale dei registri clinici europei e statunitensi, dei progetti in corso (soprattutto collaborazioni internazionali) e della struttura delle reti nazionali e internazionali.

Successivamente, si è tenuta una discussione generale sui trial clinici sulle PMM condotti negli ultimi anni. Inoltre, il Patient Engagement and Advocacy Manager della Lily Foundation ha fornito una panoramica della prospettiva dei pazienti riguardo i parametri utili per l'inclusione nei trial clinici. Infine, un esperto dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha spiegato in dettaglio cosa è necessario per implementare i trial clinici nelle malattie rare e ultra-rare e come fare progressi nell'identificazione di nuovi farmaci.

### **Definizione di PMM**

Le PMM sono state definite come "disturbi mitocondriali geneticamente determinati con coinvolgimento predominante dei muscoli scheletrici. Altre malattie, con coinvolgimento secondario dei mitocondri, non sono considerate PMM". Sono stati proposti due tipi principali di PMM, in base alla presenza o meno di oftalmoplegia esterna progressiva (PEO), che è una condizione che colpisce i muscoli oculari. Vi è stato un accordo unanime sul fatto che attività enzimatiche della catena respiratoria normali non escludono le PMM, poiché in pazienti adulti affetti da PMM le attività

enzimatiche possono essere normali. Se si sospetta una PMM, il test genetico del DNA dal sangue è un approccio di prima linea appropriato. Tuttavia, se negativo, o per la conferma della diagnosi, in alcuni casi potrebbe essere necessaria una biopsia muscolare. In caso di storia familiare materna o presentazione tipica di PMM, il test per mutazioni puntiformi comuni e specifiche/delezioni dell' mtDNA può essere utile prima del sequenziamento dell'esoma o del genoma. Le delezioni singola dell' mtDNA negli adulti possono essere rilevate nei muscoli e nel sedimento urinario, e queste sono fonti migliori per l'estrazione del DNA rispetto al sangue.

### ***Misure di esito cliniche per PMM***

#### *PROMs*

Sono state discusse alcune delle scale precedentemente approvate, come la sezione IV di NMDAS/NPMDS, la scala di gravità della fatica (FSS), ecc. Alcune di esse sono state validate in contesti reali (coorti di pazienti), altre specificamente create per PMM o PMD. È stato proposto un set di diversi PROMs, che coprono diverse tematiche come dolore, affaticamento, intolleranza all'esercizio fisico, attività della vita quotidiana, rilevanza per il caregiver, anche derivanti dall'esperienza in altre malattie neuromuscolari come la miastenia gravis e le miopatie metaboliche.

#### *Scale Cliniche*

Diverse scale sono state progettate specificamente per le malattie mitocondriali, tra cui la Newcastle Mitochondrial Disease Adult Scale (NMDAS), la Newcastle Paediatric Mitochondrial Disease Scale (NPMDS) e la International Paediatric Mitochondrial Disease Scale (IPMDS). Inoltre, sono state valutate altre scale dal mondo delle malattie neuromuscolari. I partecipanti hanno proposto un set di scale specifiche per le PMM da utilizzare negli studi. E' stato concluso che diverse altre scale, prevalentemente relative ai sintomi motori, potrebbero rappresentare validi supporti. Queste includono la Hammersmith Functional Motor Scale Expanded e il punteggio di composizione Gait, Stair, Gower Manoeuvre e Chair (GSGC). Inoltre, è stato concordato l'uso di scale con un campo di applicazione più ampio, tra cui due scale multidimensionali: la Physician Global Assessment (PhGA) e la Clinical Global Impression (CGI). Sono stata anche approvate una scala per valutare la fatica nei pazienti adulti con PMM e la Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) per valutare la qualità della vita nei bambini con PMM.

#### *Test funzionali e misure di performance*

Anche se i test funzionali e le misure di performance sono stati discussi in due gruppi separati, sono state riconosciute notevoli sovrapposizioni. Sono stati concordati i seguenti test per valutare la capacità di camminare: il test del cammino di 6 minuti, il test del cammino di 6 minuti con calcolo della pendenza (metri percorsi/minuto), il test del cammino di 12 minuti e la velocità di cammino spontaneo. Per gli adulti, è stato raccomandato il Quick Motor Function Test (QMFT), il test Timed Up-and-Go e il test Five Times Sit-to-Stand per valutare la funzione motoria. Inoltre, è stato raccomandato di valutare l'equilibrio in diverse condizioni, come la posizione tandem con occhi aperti e chiusi. Per i bambini, sono state positivamente valutate batterie di valutazione come il North Star Ambulatory Assessment (NSAA) e l'Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE).

Per quanto riguarda le misure di performance, è stato concluso che il test di esercizio cardiopolmonare (CPET) è appropriato per adulti e bambini sopra i 6 anni. Qualora un paziente non fosse in grado di eseguire il CPET, può essere eseguito un test di esercizio submassimale che valuta il lattato nel sangue e la frequenza cardiaca. Inoltre, eseguire il test di sit-to-stand di 30 secondi

potrebbe essere utile sia per adulti che per bambini. Infine, nel sospetto di una debolezza dei muscoli respiratori, è stato concordato di misurare la pressione inspiratoria massima (MIP).

### *Biomarcatori*

Attualmente, la pratica clinica utilizza vari metodi per distinguere le malattie mitocondriali da altre patologie, tra cui test di laboratorio su sangue e urina, analisi del liquor, biopsia muscolare e tecniche di imaging. Studi recenti hanno esplorato nuovi potenziali biomarcatori, in particolare due marcatori ematici: il fattore di differenziazione della crescita 15 (GDF-15) e il fattore di crescita dei fibroblasti 21 (FGF-21). Questi parametri sono stati studiati per la loro utilità nella diagnosi differenziale delle PMM e come obiettivi clinici. Tuttavia, tutti i biomarcatori studiati e discussi mancavano della specificità e sensibilità elevate attese da biomarcatori affidabili. E' stato dunque concluso che è necessario raccogliere più dati prima di raccomandare l'uso completo di questi nuovi biomarcatori. Dal momento che la distinzione tra fenotipi è già ottenuta attraverso indagini cliniche, è stato concluso che un biomarcatore per questo scopo non è necessario.

### *DHTs*

Tutti i membri hanno concordato che non esistono DHTs validati per la valutazione delle PMM ad oggi, e che non ci sono studi su questo argomento. È necessario condurre ulteriori studi per sviluppare e validare tali strumenti nelle PMM. Basandosi sulla ricerca di letteratura e sull'esperienza derivante da altre malattie neuromuscolari, il gruppo ha proposto un set di DHTs che potrebbero essere utilizzati in studi futuri focalizzati sulle PMM. In particolare, il gruppo si è concentrato sull'analisi del cammino e del movimento utilizzando tecnologie indossabili (come l'accelerometro per misurare l'attività fisica remota), tecnologie non indossabili (come il tappetino per il cammino), inserti per sensori personalizzati per i piedi o strumenti di monitoraggio basati su smartphone (per i bambini). Inoltre, sono stati approvati DHTs per valutare i parametri del sonno, la debolezza faringea e la respirazione.

### ***Impatto per i pazienti e le loro famiglie***

Il nostro workshop ha definito le PMM e i fenotipi correlati, valutato misure di esito utili per lo studio della storia naturale e discusso quali di queste misure implementare nei trial clinici. Raccogliere più dati sulla storia naturale delle PMM è cruciale per i pazienti e le loro famiglie, poiché pone le basi per future terapie. Inoltre, comprendere il carico e il punto di vista dei pazienti e delle famiglie è particolarmente importante, poiché può aiutare a selezionare parametri appropriati per i trial clinici. Lo scopo è garantire che i trial misurino non solo i 'progressi accademici' dei farmaci sperimentali, ma si concentrino anche su parametri in grado di rilevare benefici percepibili per i pazienti nella loro vita quotidiana. Questo sforzo collaborativo tra ricercatori e pazienti è essenziale per condurre a progressi significativi nel campo della medicina mitocondriale.

### **Bibliografia**

Mancuso, M., McFarland, R., Klopstock, T., Hirano, M., & consortium on Trial Readiness in Mitochondrial Myopathies (2017). International Workshop:: Outcome measures and clinical trial readiness in primary mitochondrial myopathies in children and adults. Consensus recommendations. 16-18 November 2016, Rome, Italy. *Neuromuscular disorders : NMD*, 27(12), 1126–1137.  
<https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.08.006>



***Un rapporto completo sarà pubblicato nel rivista scientifica Neuromuscular Disorders (PDF)***