

Località: Hoofddorp, Paesi Bassi

Titolo: "Disturbi cognitivo-comportamentali nei pazienti con DM1 a esordio pediatrico: cosa dovremmo misurare in preparazione agli studi clinici?"

Data: 24-26 gennaio 2025

Organizzatori: Prof V. Sansone (ITA), Prof N. Johnson (USA)

Ricercatori: Dr F. Trucco (ITA), Dr D. Sweere (NL)

Traduzioni a cura di:

Italiano Dott. F. Trucco (ITA)

Olandese Dr D. Sweere (NL)

Francese Dott. N. Angeard (FRA)

Tedesco Prof. C. Kornblum (GER)

Partecipanti: Dr G. Bassez (FRA), Dr G. Gourdon (FRA), Dr E. Wang (USA), Dr. M. Gomez Pereira (FRA), Prof. C. Kornblum (GER), Dr S. Pozzi (ITA), Dr H. Braakman (NL), Dr K. Berggren (USA), Dr. N. Nikolenko (UK), Dr. N. Angeard (FRA), Dr. V. Stoyanova-Beninska (NL), Dr I. Gaudet (CAN), Dr. J. Eisengart (USA), Dr S. Klinkenberg (NDL), M. Codegoni (rappresentante dei pazienti, ITA), D. Sala (rappresentante dei pazienti ITA), J. van Gent (rappresentante dei pazienti, NL), B. Haasakker (rappresentante dei pazienti, NL).

- **Introduzione.** La Distrofia Miotonica di tipo 1 (DM1) è estremamente variabile clinicamente, con esordio che va dal periodo neonatale alla tarda età adulta. In tutti i casi si tratta di una malattia che presenta un coinvolgimento multisistemico, compreso il cervello. Gli aspetti cognitivo-comportamentali della DM1 ad esordio in età adulta sono stati ampiamente descritti. Per il DM1 ad esordio in età pediatrica, al contrario, la traiettoria dello sviluppo cognitivo-comportamentale e il coinvolgimento cerebrale non sono state ancora caratterizzate in modo approfondito.

- **Obiettivi.** Il workshop mira (i) a definire un insieme comune di test diagnostici per affrontare i problemi cognitivi e comportamentali nei bambini affetti da DM1 congenito e infantile che siano adeguati all'età e (ii) a fornire un protocollo di test minimo da somministrare al basale e nel tempo per migliorare la cura dei pazienti; (iii) discutere potenziali biomarcatori del coinvolgimento cerebrale che potrebbero essere utilizzati negli studi clinici sulla base delle prove attuali e del consenso degli esperti.

- **Risultati.** Durante il workshop è stato raggiunto il consenso sulla definizione della patologia sulla base dell'esordio: la DM1 con esordio congenito è definito come esordio della malattia < 1 mese mentre l'esordio infantile è definito come esordio della malattia dopo 1 mese dalla nascita fino ai 18 anni di età.

Complessivamente, tutti i bambini di età <18 anni dovrebbero essere indicati come DM1 pediatrico. Le revisioni della letteratura presentate hanno mostrato un profilo coerente di problemi cognitivo-comportamentali, riconosciuti anche a livello clinico. Sono coinvolte in particolare l'intelligenza generale, le funzioni visuospatiali, l'attenzione e le funzioni esecutive. È importante armonizzare la valutazione cognitivo-comportamentale per: (i) screenare i bambini a rischio, (ii) ottimizzazione dell'assistenza internazionale e della gestione clinica per quanto riguarda il benessere cognitivo-

comportamentale durante le diverse fasi di sviluppo (iii) progettazione di risultati affidabili, fattibili e misure sensibili in previsione delle sperimentazioni cliniche.

Anche se l'armonizzazione dei protocolli di test cognitivi si è rivelata impegnativa, è stato raggiunto un consenso su una batteria di test cognitivi di base da amministrare a livello internazionale. Il protocollo comprensivo dei test di base sarà diffuso attraverso un report completo del workshop e tramite documenti condivisi dalle associazioni dei pazienti. È stato inoltre riconosciuto che la combinazione di problemi di attenzione, comportamento e funzioni esecutive dovrebbe essere considerata come un sintomo di DM1 ad esordio infantile anche in assenza di debolezza muscolare.

- **Impatto sui pazienti e sulle loro famiglie.** L'armonizzazione della batteria di test cognitivi ottimizzerà la cura e la gestione clinica a livello internazionale e consentirà il disegno di studi multicentrici di storia naturale che forniranno una visione più approfondita del coinvolgimento cerebrale in questi pazienti. Il punto di vista dei pazienti è stato preso in considerazione in tutti i passaggi di sviluppo del protocollo di valutazione.

- **Sviluppi futuri.** Nel prossimo futuro verranno esplorate ulteriori batterie di test per valutare gli aspetti cognitivo-comportamentali dei pazienti con Distrofia Miotonica tipo 1 a esordio in età pediatrica, compresi ulteriori test neuropsicologici, e verrà valutato anche il potenziale ruolo dell'imaging cerebrale come biomarcatore. I dati preclinici presentati durante i workshop da diversi laboratori hanno fornito ulteriori approfondimenti sul ruolo delle anomalie della sostanza grigia e bianca nei soggetti affetti. Più specificamente, la ricerca mirerà a chiarire ulteriormente l'impatto del coinvolgimento del cervelletto e del corpo calloso nel profilo cognitivo-comportamentale nel DM1 ad esordio in età pediatrica.

Il report completo verrà pubblicato su Neuromuscular Disorders (PDF)