



285th ENMC International Workshop:

Località: Hoofddorp, Paesi Bassi

Titolo: Disturbi del neurosviluppo correlati alla proteina SMN: il coinvolgimento cerebrale nell'atrofia muscolare spinale di tipo 1

Data: 31 gennaio – 2 febbraio 2025

Organizzatori: Prof. S. Quijano-Roy (Francia), Prof. G. Baranello (Regno Unito), Prof. M. Farrar (Australia), Dott. D. Gómez Andrés (Spagna).

Ricercatori: Dott. R. Garcia-Uzquiano (Francia), Dott. C. Brusa (Regno Unito), Dott. M. Alvarez Molinero (Spagna).

Traduzioni a cura di:

Francese – Dott. R. Garcia Uzquiano

Spagnolo – Dott. M. Alvarez Molinero

Italiano – Dott. C. Brusa

Tedesco – Prof. U. Schara-Schmidt

Portoghese – Dott. J. Ribeiro

Turco – Dott. D. Ardiçlı

Olandese – Dott. R. Wadman

Polacco – Dott. M. Mroczek

Partecipanti: Prof. S. Quijano-Roy (Francia), Prof. G. Baranello (Regno Unito), Prof. M. Farrar (Australia), Prof. D. Gómez Andrés (Spagna), Dott. R. Garcia-Uzquiano (Francia), Dott. C. Brusa (Regno Unito), Dott. M. Alvarez Molinero (Spagna), Prof. T. Crawford (USA), Dott. M. Catteruccia (Italia), Dott. J. Ribeiro (Portogallo), Prof. U. Schara-Schmidt (Germania), Dott. D. Ardiçlı (Turco), Dott. C. Castiglioni (Cile), Prof. D. Germanaud (Francia), Dott. M. Scoto (Regno Unito), Prof. L. Ouss (Francia), Prof. T. Gillingwater (Regno Unito), Dott. N. Moliterno (Italia), Prof. P. Claus (Germania), Prof. B. T. Darras (USA), Prof. I. Desguerre (Francia), Prof. N. Deconinck (Belgio), Dott. D. Kariyawasam (Australia), Dott. F. Cumbo (Italia), Dott. R. Wadman (Olanda), Dott. M. Mroczek (ricercatore associazione SMA Polonia, Svizzera), Dott. Y. Erbas (rappresentante dei pazienti, Olanda, Belgio), Ms. P. Thorman (rappresentante dei pazienti, Regno Unito).

Informazioni di base:

Grazie ai significativi miglioramenti nell'assistenza medica e alle notevoli innovazioni terapeutiche raggiunte negli ultimi anni nell'ambito della SMA, la sopravvivenza e il coinvolgimento motorio tipici di questa malattia degenerativa sono drasticamente cambiati. Ciò è particolarmente evidente in coloro che ereditano le forme più gravi di SMA, per le quali i nuovi trattamenti possono essere salvavita o consentire progressi o stabilizzazione degli esiti motori, respiratori e/o nutrizionali. Infatti, la maggior parte dei neonati trattati in fase presintomatica e identificati tramite screening neonatale o per via di una storia familiare di SMA, mostra scarso o nessun ritardo dello sviluppo motorio. Ciò indica come la massima efficacia delle terapie si ottenga quando queste siano somministrate prima della comparsa dei sintomi di degenerazione dei motoneuroni.

Tuttavia, medici, scienziati e ricercatori stanno notando che una percentuale dei bambini con una buona risposta motoria alle terapie presenta, inaspettatamente, difficoltà cognitive o di interazione sociale nei primi anni di vita, o un ritardo nello sviluppo delle capacità comunicative rispetto ai coetanei, o aspetti comportamentali peculiari. Al momento, non è del tutto compreso quanto siano comuni queste differenze, quali siano le aree dello sviluppo maggiormente colpite, quale sia la causa di queste differenze, o se i nuovi trattamenti per la SMA possano influire sulla loro comparsa.

Per poter fornire la migliore assistenza e supporto ai bambini con SMA, è importante avere un quadro più chiaro di queste differenze nello sviluppo e studiarne frequenza ed evoluzione. Identificare le loro cause e gli esiti a lungo termine potrà aiutare a migliorare diagnosi, trattamento, assistenza e raccomandazioni per le famiglie. E' pertanto necessario proseguire nella ricerca per garantire ai bambini con SMA di ricevere il massimo supporto e progredire in tutti gli aspetti del loro sviluppo.

Obiettivi del workshop:

- **Riunire esperti:** Clinici, scienziati, ricercatori e rappresentanti di gruppi di pazienti provenienti da tutto il mondo hanno condiviso le loro esperienze e ricerche sul coinvolgimento cerebrale nei bambini con SMA, in particolare bambini con SMA di tipo 1 (SMA1) e bambini diagnosticati attraverso programmi di screening neonatale o test prenatali.
- **Considerare le preoccupazioni dei genitori e comprendere lo sviluppo:** Il gruppo di lavoro ha esaminato le pratiche attuali e valutato i modi migliori per analizzare le traiettorie del neurosviluppo nei bambini con SMA. Questo aiuterà a dare risposte alle preoccupazioni di genitori e caregivers e a migliorare l'identificazione precoce di alterazioni nello sviluppo.
- **Migliorare il supporto precoce e l'assistenza:** C'è un bisogno urgente di elaborare raccomandazioni sugli interventi precoci volti a supportare lo sviluppo cognitivo, della comunicazione e del comportamento dei bambini con SMA.
- **Pianificare la ricerca e le collaborazioni future:** Durante il workshop sono state identificate le principali lacune nella conoscenza e sono stati concordati progetti per la ricerca futura. In particolare, è stata condivisa la necessità di ampi studi sulle traiettorie del neurosviluppo nella SMA al fine di migliorare la conoscenza sugli aspetti

epidemiologici e sugli strumenti diagnostici, e al fine di sviluppare linee guida per la cura e facilitare l'identificazione di potenziali trattamenti.

Risultati del workshop:

Gli esperti hanno confermato che una parte sostanziale dei bambini con SMA1 da loro seguiti e che non sarebbero sopravvissuti oltre l'infanzia senza i nuovi trattamenti, ora presenta alcuni aspetti che sono tipicamente osservati nel caso di alterazioni del neurosviluppo. Questi aspetti possono manifestarsi in modi diversi e possono coinvolgere il linguaggio, l'interazione sociale, il comportamento e/o le capacità cognitive. Queste osservazioni sono supportate da recenti studi di base e preclinici che suggeriscono come bassi livelli di proteina SMN possano influenzare lo sviluppo del cervello durante la fase di vita intra-uterina e, successivamente, nelle prime fasi di vita postnatale.

I bambini portatori di 1 o 2 copie del gene *SMN2*, i bambini che presentano sintomi precoci di debolezza o quelli in cui il trattamento viene iniziato in ritardo, sembrano essere a più alto rischio. L'impatto delle terapie attualmente disponibili sul neurosviluppo non è ancora del tutto chiaro ed è pertanto necessario approfondire la ricerca in quest'ambito.

L'identificazione precoce di potenziali difficoltà e l'invio tempestivo agli specialisti per la cura e il trattamento di questi aspetti sembrano avere grande rilevanza. Inoltre, fornire supporto al benessere del bambino e della sua famiglia può essere di fondamentale importanza per ottenere i migliori risultati nei bambini affetti da SMA. Così facendo, potrebbe essere possibile intervenire sullo sviluppo dei bambini con SMA e modificarne gli esiti.

Se da una parte è stata concordata una strategia di screening di base per monitorare lo sviluppo in ambito clinico, dall'altra è stata condivisa la necessità di ulteriore ricerca e collaborazione in ambito internazionale al fine di sviluppare specifiche linee guida per la diagnosi e il trattamento. Gli esperti hanno sottolineato in particolare la necessità di includere valutazioni del neurosviluppo multidimensionali e standardizzate all'interno dei registri nazionali per poter migliorare la raccolta dei dati e la collaborazione dal punto di vista della ricerca.

Impatto sui pazienti e sulle loro famiglie:

- **Monitoraggio e Intervento precoci:** Come altri bambini che sono a maggior rischio di presentare alterazioni del neurosviluppo o che sono affetti da condizioni neurologiche croniche, i bambini con SMA possono trarre beneficio da uno stretto follow-up, da strategie preventive ed interventi precoci, in particolare in ambito logopedico. Il personale clinico dovrebbe assumere un approccio proattivo nella ricerca di eventuali alterazioni del neurosviluppo attraverso l'ascolto dei genitori e l'utilizzo di strumenti di screening o di valutazione appropriati.
- **Interpretazione attenta degli strumenti di valutazione:** I test standard per la valutazione delle alterazioni del neurosviluppo potrebbero non essere sempre accurati nei bambini con gravi difficoltà motorie, respiratorie o di deglutizione. Invece di riportare i risultati dei test in un determinato momento, il personale clinico dovrebbe considerarne il monitoraggio longitudinale per tenere traccia dello sviluppo nel tempo.
- **Supporto alle famiglie e Associazioni di pazienti:** I rappresentanti di gruppi di pazienti hanno sottolineato l'importanza di educare i genitori sui primi segni di difficoltà nello

sviluppo e di fornire indicazioni che si concentrino sui punti di forza. Le famiglie hanno bisogno di informazione, supporto dal punto di vista psicologico e sociale, connessioni tra pari e accesso ad interventi efficaci.

- **Impatto globale e Collaborazioni di ricerca:** Esperti di SMA a livello internazionale concordano sulla necessità urgente di collaborare tra diversi centri per definire gli aspetti epidemiologici delle differenze osservate nell'ambito del neurosviluppo e per facilitare la ricerca di base e clinica necessarie a comprendere meglio le cause del coinvolgimento cerebrale nella SMA. L'inclusione dei punti di vista delle famiglie nelle strategie di ricerca e assistenza sarà fondamentale per garantire un migliore supporto ai bambini con SMA.

Sviluppi futuri:

Per comprendere meglio il coinvolgimento cerebrale nella SMA, gli esperti pianificano di:

- Condividere i risultati del workshop – Diffondere le conclusioni chiave per aumentare la consapevolezza.
- Avviare un sondaggio online – Valutare la prevalenza delle difficoltà nell'ambito del neurosviluppo e studiarne le caratteristiche e le traiettorie per poter identificare sottogruppi di bambini con SMA con tratti simili.
- Sviluppare linee guida di diagnosi e cura per i disordini del neurosviluppo nella SMA.
- Formare gruppi di ricerca – Stabilire un'alleanza per la ricerca volta allo studio degli aspetti clinici e preclinici della SMA che includa aspetti quali la caratterizzazione dettagliata delle diverse presentazioni cliniche, gli strumenti diagnostici, l'anatomia cerebrale e le neuroimmagini, la biologia molecolare e i biomarcatori.

Queste iniziative aiuteranno a migliorare la cura delle persone con SMA e a sostenere ulteriore ricerca scientifica per capire come mai lo sviluppo nei bambini con SMA può essere diverso e in che modo.

Il report completo sarà pubblicato su Neuromuscular Disorders (PDF)