

**Località:** Hoofddorp, Paesi Bassi

**Titolo:** 265° Workshop internazionale ENMC “Imaging muscolare nella Distrofia Muscolare Facio-scapolo-omerale (FSHD): rilevanza per gli studi clinici”

**Data:** 22 – 24 aprile 2022

**Organizzatori:** Giorgio Tasca (Italia), Shahram Attarian (Francia), John Vissing (Danimarca), Jordi Diaz-Manera (Regno Unito).

**Partecipanti:** Hermien Kan (Paesi Bassi), Nens van Alfen (Paesi Bassi), Anna Pichiecchio (Italia), Pierre Carlier (Francia), Robert-Yves Carlier (Francia), Sabrina Sacconi (Francia), Roberto Fernandez Torron (Spagna), Francesco Santini (Svizzera), Teresa Gerhalter (Germania), David Bendahan (Francia), Doris Leung (USA), Linda Heskamp (Regno Unito), Kristen Meiburger (Italia), Nicol Voermans (Paesi Bassi), Aurea Martins-Bach (Regno Unito), Olof Dahlqvist Leinhard (Svezia).

Mauro Monforte (Italia) e Sanne Vincenten (Paesi Bassi) nel Programma “Early Career”. Maria Vriens-Munoz Bravo (Paesi Bassi), Raj Badiani (Regno Unito) e Michal Rataj (Polonia) in qualità di rappresentanti dei pazienti. George Padberg (Paesi Bassi) ha partecipato come uditor.

Il 265° Workshop internazionale ENMC su “Imaging muscolare nella Distrofia Muscolare Facio-scapolo-omerale (FSHD): rilevanza per gli studi clinici” si è svolto in modalità ibrida, con 21 partecipanti in loco e 5 collegati da remoto.

Per la distrofia muscolare muscolare Facio-scapolo-omerale (FSHD), una delle distrofie muscolari più frequenti, si prospettano nei prossimi anni numerosi studi terapeutici clinici. La comunità scientifica è impegnata nelle attività preparatorie e sono stati creati due importanti consorzi per questo scopo (FSHD Clinical Trial Research Network, con sede negli Stati Uniti, CTRN, e, più recentemente, FSHD European Trial Network, ETN). In particolare, la FSHD ha un meccanismo genetico unico e anche la progressione del danno muscolare appare molto peculiare rispetto alle altre distrofie muscolari.

L'imaging muscolare, utilizzando la risonanza magnetica (MRI), si è recentemente affermato come uno strumento importante per diagnosticare e seguire l'evoluzione di diversi disturbi neuromuscolari. Nella FSHD, le prove derivate dagli studi di risonanza magnetica hanno sostanzialmente contribuito a una migliore comprensione di questa malattia e della sua progressione variabile nel tempo. Tuttavia, un'esigenza importante non ancora affrontata è la chiara definizione dell'importanza dell'imaging muscolare per la diagnosi e il follow-up dei pazienti con FSHD e la definizione del suo ruolo in un contesto di sperimentazione clinica.

Questo workshop ha fornito un'opportunità unica per riunire gli esperti del settore, che hanno condiviso le loro conoscenze ed esperienze, e un'occasione per dedicare del tempo a concentrarsi e discutere sull'armonizzazione delle tecniche di imaging specificamente per l'FSHD, poiché nessun incontro precedente è stato specificamente dedicato ad affrontare questi problemi finora.

Come attività preparatoria del workshop, è stata divulgata un'indagine sulle strutture di imaging (MRI, ultrasuoni) disponibili in ciascun centro partecipante e utilizzate per la valutazione dell'FSHD e i risultati saranno parte dei risultati finali.

Giorno 1. La sessione 1 sull'uso della "RM Qualitativa" è stata presieduta da Giorgio Tasca e si è concentrata sull'applicazione di sequenze di risonanza magnetica convenzionale/standard (principalmente T1w e T2w-STIR) per affrontare le sfide diagnostiche e fornire indizi sull'attività e la progressione della malattia, che è particolarmente eterogenea. È stata presentata l'esperienza dei diversi centri neuromuscolari in Italia, Francia e Spagna. Sono state discusse la possibilità di derivare informazioni dalla valutazione visiva dei protocolli di risonanza magnetica quantitativa (Dixon), le differenze riscontrate nei pazienti con FSHD di tipo 1 rispetto a quelli di tipo 2, nonché le differenze di genere.

Giorno 2. La sessione 2 ("Risonanza magnetica quantitativa", presieduta da John Vissing) ha affrontato l'applicazione di protocolli di risonanza magnetica in grado di misurare il contenuto di grasso e la dinamica dell'acqua dei singoli muscoli. È stata presentata l'esperienza di diversi centri (situati in Danimarca, Italia, Paesi Bassi e USA) con l'uso di tali tecniche in coorti trasversali e longitudinali di pazienti con FSHD. Sono stati discussi i risultati comuni e le differenze nei protocolli di acquisizione ed è stata avanzata una proposta di analisi condivisa dei dati come punto d'azione del workshop. È stata inoltre presentata la possibilità di avere informazioni quantitative sul contenuto muscolare di grasso e acqua in tempi brevi utilizzando protocolli diversi, la cui applicazione può essere personalizzata in base al compromesso tra l'implementazione multicentrica e le risorse tecniche disponibili nei diversi centri.

La sessione 3 ("Esperienza da sperimentazioni che utilizzano la risonanza magnetica") è stata presieduta da Shahram Attarian. La risonanza magnetica muscolare è già stata utilizzata nel contesto di due studi interventistici multicentrici internazionali sulla FSHD (ATYR1940 di aTyr pharma e Redux4 di Fulcrum therapeutics). I partecipanti coinvolti hanno condiviso la loro esperienza ed evidenziato come sono stati implementati i biomarcatori di Risonanza Magnetica, sia per l'arruolamento che come misura di outcome, e quali lezioni sono state apprese, anche rispetto a esperienze simili in altri disturbi neuromuscolari. Olov Dahlqvist Leinhard (rappresentante della società AMRA medical, collegata in remoto per il momento del talk e la discussione successiva) ha illustrato il loro protocollo, la pipeline di analisi e i diversi biomarcatori derivati dalla risonanza magnetica per quanto riguarda il volume muscolare e l'analisi del contenuto di grasso che sono stati utilizzati nel trial ReDux4.

La sessione 4 su "Correlazione con risultati funzionali e altre tecniche" è stata presieduta da Jordi Diaz-Manera. La rilevanza clinica delle misurazioni di imaging è stata presentata attraverso un'analisi dettagliata delle evidenze disponibili. I dati hanno suggerito che la risonanza magnetica quantitativa è in grado di rilevare i cambiamenti nella struttura muscolare prima che i pazienti sperimentino un declino clinico e che alcuni parametri potrebbero essere utili per prevedere i cambiamenti nella funzione muscolare nel tempo. Sono stati presentati anche metodi basati sull'intelligenza artificiale per la segmentazione muscolare, che è un passaggio essenziale ma attualmente dispendioso in termini di tempo necessario per l'imaging quantitativo. Tecniche innovative in grado di rilevare la fibrosi e la spettroscopia MRI sono stati gli argomenti delle ultime presentazioni di questa sessione.

Infine, la sessione 5 su "Ultrasuoni muscolari" è stata presieduta da Nens van Alfen. L'ecografia è una tecnica non invasiva in grado di visualizzare i muscoli e valutarne le caratteristiche strutturali. Un protocollo dettagliato utilizzato per lo studio dei pazienti neuromuscolari ed FSHD in particolare, è stato presentato e discusso tra i partecipanti, con un interesse generale per una possibile applicazione in diversi centri. I dati ecografici trasversali e longitudinali, anche per i muscoli facciali, che sono difficili da valutare con altre tecniche di imaging, sono stati mostrati dal gruppo olandese. Il deep learning per la segmentazione muscolare ecografica automatica, parallelamente a quanto presentato nella sessione precedente, è stato l'argomento che ha chiuso i lavori della giornata.

Il giorno 3 è stato interamente dedicato alla discussione generale. I partecipanti hanno concordato sull'utilità diagnostica della risonanza magnetica in contesti particolari e sul suo ruolo nella stratificazione dei pazienti per entrare in uno studio clinico. Le competenze ecografiche sono attualmente limitate a centri specifici, ma emerge come una tecnica interessante che, se standardizzata in più centri, potrebbe aiutare a fornire informazioni aggiuntive alla risonanza magnetica anche in un contesto di sperimentazione clinica.

Per quanto riguarda la risonanza magnetica quantitativa, dovrebbero essere compiuti sforzi per armonizzare e migliorare i protocolli che erano già stati implementati negli studi precedenti. I ricercatori dovrebbero mirare ad ottenere una copertura dell'intero corpo data l'eterogeneità e l'imprevedibilità della FSHD, nonché a includere sequenze specifiche per valutare l'attività della malattia. È emersa chiaramente anche l'idea di personalizzare la scelta dei biomarcatori di imaging specifici, in base all'azione del farmaco studiato.

È stato raggiunto un consenso sulla necessità di eseguire un'analisi globale dei dati quantitativi di risonanza magnetica pubblicati nei diversi studi di storia naturale, con l'obiettivo di aumentare la validità ed eventualmente ottenere ulteriori approfondimenti sul meccanismo e la progressione della malattia. Dovrebbero essere perseguiti passi verso l'implementazione dei nuovi protocolli avanzati di imaging, che potrebbero fornire informazioni più complete in un tempo di acquisizione più breve. Un coordinamento con il gruppo di lavoro sull'imaging già in atto nel CTRN è obbligatorio per ottimizzare gli sforzi e a tale scopo saranno organizzati incontri congiunti, sia online che dal vivo.