

Poster P.04.25

REGISTRY FOR TRIAL READINESS IN SPINAL AND BULBAR MUSCLE ATROPHY

Fenu S.*^[1], Soraru G.^[2], Mariotti C.^[1], Sabatelli M.^[3], Querin G.^[2], Gellera C.^[1], Conte A.^[3], Calabrese D.^[1], Chiapparini L.^[1], Aquino D.^[1], Filosto M.^[4], Casali C.^[5], Silani V.^[6], Riva N.^[7], Mora G.^[8], Lunetta C.^[9], Giannini F.^[10], Bisogni G.^[3], Vitelli E.^[11], Montesano M.^[1], Pareyson D.^[1]

^[1]Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta ~ MILANO ~ Italy, ^[2]Università di Padova ~ Padova ~ Italy, ^[3]Policlinico Agostino Gemelli ~ Roma ~ Italy, ^[4]ASST Spedali Civili di Brescia ~ Brescia ~ Italy, ^[5]Università La Sapienza ~ Roma ~ Italy, ^[6]Istituto Auxologico Italiano ~ MILANO ~ Italy, ^[7]Ospedale San Raffaele ~ Milano ~ Italy, ^[8]Fondazione IRCCS Salvatore Maugeri ~ Milano ~ Italy, ^[9]Centro Clinico Nemo ~ Milano ~ Italy, ^[10]Azienda Ospedaliera Universitaria Senese ~ Siena ~ Italy, ^[11]Ospedale di Lodi ~ Lodi ~ Italy

Spino-Bulbar Muscular Atrophy (SBMA) is a rare, slowly progressive X-linked neurodegenerative disorder, associated with a CAG repeat expansion in the androgen receptor gene, that causes wasting and weakness of facial, bulbar and limb muscles. No treatment is available, but several therapeutic compounds are under investigation and clinical trial readiness is a priority.

We developed a National SBMA Registry to obtain data on SBMA epidemiology, facilitate recruitment in clinical trials, test outcome measures, perform a natural history study, and build a biorepository.

This is a dual Registry (<https://www.registronmd.it>) where the patients register themselves, choose a reference centre among three in Italy (Milan, Padua, Rome, with 23 other supporting centres), where the clinicians collect a minimal dataset of information and clinical measures. Collected information includes: family data, pedigree, repeat length; clinical evaluation (spinal and bulbar involvement and sensory signs); clinical scales: SBMA-FRS (SBMA Functional Rating Scale, range 0-56, worst score 0, normal score 56); AMAT (Adult Myopathy Assessment Tool, range 0-45, severe 0-24, moderate 25-34, mild/normal 35-45); 6MWT (6 minute walking test); IIEF (International Index of Erectile Function); IPSS (International Prostate Symptoms Scale); blood test exams; standard and modified ECG (for Brugada-like pattern); spirometry; and a qMRI (quantitative muscle MRI) of thigh and leg with 3-point Dixon sequences to measure muscle fatty substitution consequent to denervation in a subgroup of patients. The biorepository includes storage of serum, plasma, DNA, immortalized lymphocytes, and when available fibroblasts and myocytes. Visits are repeated every year. All data are encrypted.

117 patients have registered thus far, mean age 61.3 ± 11.2 years, range 31-82. Most of them are from Veneto (31 patients), Lombardia (26), Emilia Romagna (20), Lazio (18); Toscana (7), Friuli Venezia Giulia (5); others are from Piemonte, Abruzzo, Campania, Molise, Sardegna and Puglia.

The CAG repeat number range is 39-57, mean 45.2 ± 3.2 . Weakness onset occurred at mean age of 45.2 years, range 29-69. 100 patients had gynecomastia (92 bilateral, 8 unilateral), 25 diabetes or glucose intolerance, 41 hypertension, 17 liver dysfunction.

Clinical scales' values (mean \pm SD, range) are the following: SBMA-FRS: 44.3 ± 6.6 , 24-56; AMAT: 27.3 ± 10.8 , 1-45; 6MWT (meters): 364.4 ± 129 , 90-625. Eighteen patients underwent q-MRI, 14 had a second MRI, and 7 a third one.

Analyses of data from the Registry are giving results important to know epidemiology across Italy and prepare for forthcoming clinical trials.

REGISTRO PER L'ATROFIA MUSCOLARE BULBO-SPINALE.

L'atrofia muscolare spino-bulbare (SBMA) è una malattia neurodegenerativa causata da un'espansione di triplette CAG nel gene del recettore degli androgeni sul cromosoma X, che causa debolezza della muscolatura facciale, bulbare e degli arti.

Non vi sono trattamenti efficaci, ma diversi composti sono in studio. Essere pronti per le

sperimentazioni cliniche farmacologiche è una priorità.

Abbiamo creato un Registro Nazionale per conoscere l'epidemiologia della malattia, facilitare il reclutamento nelle sperimentazioni cliniche, valutare misure di outcome e storia naturale di patologia, costruire un biorepository.

E' un registro duale (<https://www.registronmd.it>) compilato dal paziente - che si registra, sceglie un centro di riferimento tra tre in Italia (Milano, Padova, Roma, con altri 23 centri di supporto) - e dal medico che raccoglie i dati clinici.

Il protocollo comprende la raccolta di: minimal dataset di informazioni (anamnesi familiare, albero genealogico, numero di triplette ripetute al test genetico); valutazione clinica (coinvolgimento spinobulbare, segni sensitivi); somministrazione di scale cliniche: SBMA-FRS (SBMA Functional Rating Scale, range 0-56, 0 punteggio peggiore, 56 normale); AMAT (Adult Myopathy Assessment Tool, range 0-45, grave 0-24, moderato 25-34, lieve/normale 35-45); 6MWT (test del cammino in 6 minuti); IIEF (International Index of Erectile Function); IPSS (International Prostate Symptoms Scale); esami ematochimici; ECG; spirometria; Risonanza Magnetica quantitativa del muscolo (coscia e gamba) con sequenze Dixon in un sottogruppo di pazienti per misurare la sostituzione adiposa del muscolo causata dal processo di perdita di innervazione; costruzione di un biorepository (conservazione di siero, plasma e DNA, linfociti immortalati, ove possibile fibroblasti e miociti). Le visite sono annuali. I dati sono completamente anonimizzati.

Attualmente sono registrati 117 soggetti affetti da SBMA; età media 61.3 anni (range 31-82). La maggior parte proviene dal Veneto (31 pazienti), Lombardia (26), Emilia Romagna (20), Lazio (18), Toscana (7), Friuli Venezia Giulia (5).

Il range di espansione delle triplette CAG è compreso fra 39 e 57, valori medi 45.2 ± 3.2 . L'età media di esordio della debolezza muscolare è 45.2 anni, range 29-69. 100 pazienti presentano ginecomastia (92 bilaterale, 8 unilaterale), 25 sono affetti da diabete o intolleranza al glucosio, 41 da ipertensione, 17 hanno segni di disfunzione epatica.

Le scale cliniche mostrano i seguenti valori: SBMA-FRS: 44.3 ± 6.6 (range 24-56); AMAT: 27.3 ± 10.8 (1-45); 6MWT (metri): 364.4 ± 129 (90-625). 18 pazienti hanno eseguito la risonanza magnetica muscolare, 14 hanno effettuato una risonanza di controllo e 7 una terza risonanza.

L'analisi dei dati ottenuti consente una migliore conoscenza dell'epidemiologia della malattia e di preparare al meglio le prossime sperimentazioni cliniche farmacologiche.

Dahlqvist: "Disease progression and outcome measures in spinobulbar muscular atrophy", Ann Neurol 2018

Querin: "Kennedy disease (X-linked recessive bulbospinal neuronopathy): A comprehensive review from pathophysiology to therapy", Rev Neurol. 2017

Atrofia Muscolare Spinale e Bulbare

Coordinator: Caterina Mariotti

Partners: Davide Pareyson, Giovanni Sorarù, Mario Sabatelli

Duration (N. Years): 3

Starting year: 2016

Telethon Project (nr):

GUP15009

Disease Name:

Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA)

Keywords:

SBMA, Registry, Clinical trial