

## 263 ENMC-workshop: Sammendrag til lægfolk

**Sted:** dels Marriott konferencehotel, dels online

**Titel:** Fokus på kvindelige bærere af dystrofin-gen mutationer: anbefalinger til forebyggelse, diagnose, overvågning og behandling.

**Dato:** 13. – 15. maj 2022

**Arrangører:** Prof. A. Ferlini Italy, Dr. Anna Sarkozy UK, Dr. John Bourke UK, Prof Rosaline Quinlivan UK

**Deltagere:** Professor John Vissing Danmark, Dr. Michela Guglieri UK, Dr. Nicol Voermans Holland, Dr. Erik Niks Holland, Dr. Anca Floran Tyskland, Dr. Ines Barthelemy France, Dr. Saskia Houwen Holland, Dr. Fernanda Fortunato Italien, Aleksandra Pietrusz UK, Lidia Gonzalez Quereda Spanien, Elizabeth Vroom Holland, Prof. Teresinha Evangelista Frankrig, Prof. Linda Cripe USA, Dr. Rahul Padke UK, Prof. Luisa Politano Italien

### **Beskrivelse og formål med workshopen**

Den 263 ENMC-workshop blev afholdt som et hybrid fysisk og virtuelt møde mellem den 13. og 15. maj 2022 og samlede 19 eksperter, dækkende en række specialiteter, fra hele Europa og USA for at diskutere diagnose, kliniske træk og graden af skelet- og hjertemanifestationer hos kvinder, der bærer patogene varianter (mutationer) i *DMD-genet*. Workshopen gennemgik betydningen af lægelig kontrol, inklusiv kontrol af hjertet. På grund af COVID-pandemiske restriktioner havde to virtuelle sessioner fundet sted i juni og november '21 som forberedelse til denne workshop.

### **Baggrund**

Kvinder der bærer en DMD-genmutation, kan præsentere med et spektrum af fund/symptomer fra ingen symptomer eller abnormiteter ved blod- eller hjertetest (flertallet), mens andre uden symptomer kan have en hævet blodkreatinkinase, og andre kan udvikle hjertesvigt (kardiomyopati) eller muskelsmerter og -svaghed. Hos nogle kvinder kan muskelsvaghed og hjertefunktioner have en betydelig indvirkning på livskvaliteten.

Hvordan man bedst kan behandle de kvinder der præsenterer symptomer, er ikke klart på grund af manglen på både naturhistoriske data og dedikeret forskning. Denne workshop blev afholdt for at forstå, hvad der allerede er kendt fra forskningen, og hvad hullerne kan være. Derudover blev behandlingsbehovene hos kvinder med symptomer diskuteret, og konsensusanbefalingerne inkluderede behovet for en mere holistisk og systematisk tilgang til behandlingen.

### **Nøglepunkter, der blev drøftet på mødet**

Deltagerne delte deres kliniske ekspertise og forskning på området, og en livlig diskussion fremhævede følgende nøglepunkter:

- De nuværende udtryk, der bruges til at beskrive asymptomatiske kvinder, herunder DMD-/BMD-bærere og 'manifeste bærere', er ikke passende for kvinder som har symptomer. Udtrykket "bærer af en DMD-genmutation" reserveres kvinder der bærer en DMD-genmutation, men som er asymptomatisk og med normale undersøgelser.
- For kvinder, hvor der er tegn på klinisk involvering (tegn eller symptomer), blev udtrykket 'manifesterende bærere' ikke anset for at være passende. I stedet ville sådanne kvinder bedre kunne beskrives som "kvindelige patienter med dystrofinopati", herunder "kvindelige patienter med muskelsvind og/eller hjertesvigt (kardiomyopati) forårsaget af dystrofinopati".

- Berørte kvinder udvikler symptomer muligvis på grund af skæv aktivering af et X-kromosom. Resultaterne på dette område er imidlertid modstridende, og derfor kan det at kende graden af X-kromosominaktivering ikke altid forudsige om eller hvor alvorligt en kvinde vil blive påvirket. Af denne grund er måling af graden af X-inaktivering i øjeblikket ikke nyttig klinisk.
- For at forbedre adgangen til diagnose, støttetjenester og terapi er der et klart behov for at øge bevidstheden om potentialet for at udvikle symptomer i muskler og hjerte blandt kvinder, der bærer en *DMD-genmutation*. Disse er oftest, men ikke altid, mødre og søstre til berørte drenge.
- Der er også behov for at øge bevidstheden blandt sundhedspersonale (f.eks. Neurologer og børnelæger, kliniske genetikere, hjertelæger og praktiserende læger) om rækken af mulige fænotyper og deres betydning. Dette for de kvinder som har symptomer kan drage nytte af forebyggende foranstaltninger, fra genetisk diagnose, rettidig terapi og prænatal eller præimplantation testmuligheder.
- Der kan være en vigtig rolle for pædagogiske psykologer også i vurderingen af kognitive problemer på grund af dystrofinunderskud i hjernen hos disse kvinder.
- Der er et presserende behov for at øge tempoet i forskningen og systematisk dataindsamling, da der er mange huller i forskningen og vores nuværende forståelse af tilstanden.

#### **Følgende anbefalinger blev fremsat:**

- Deltagerne var enige om, at navnet "manifesterende bærer" ikke er nyttigt og bør ændres for at afspejle det kliniske billede.
- Minimumsstandarder bør omfatte fuld genetisk testning af alle kvinder, der risikerer at blive bærer af en *DMD-genmutation*.
- Alle kvinder, der har vist sig at være bærere af en *DMD-genmutation*, bør henvises til en neuromuskulære og kardiologiske specialister for yderligere vurdering.
- Bestræbelserne på at øge bevidstheden omkring kvindelige bærere af *DMD-genmutation* bør fortsætte på forskellige niveauer, og opbygning af patientorganisationer kan være særligt nyttige til at opnå dette.
- Det blev aftalt, at internationale forskningssamarbejder er afgørende for at forbedre pleje- og behandlingsstandarderne for berørte kvinder. Dette kan omfatte udvikling af patientregistre og naturhistoriske undersøgelser, der kan afdække passende målepunkter til brug for kliniske forsøg og facilitere forskningsfinansiering.