

263rd ENMC werkgroep: Samenvatting

Locatie: deels Marriott conference hotel, deels online

Titel: Focus op vrouwelijke draagsters met dystrofinopathie:

Focus on female carriers of dystrophinopathy: refining recommendations for prevention, diagnosis, surveillance and treatment.

Data: 13 – 15 Mei 2022

Organisatoren: Prof. A. Ferlini Italië, Dr Anna Sarkozy Verenigd Koninkrijk, Dr John Bourke Verenigd Koninkrijk, Prof Rosaline Quinlivan Verenigd Koninkrijk.

Deelnemers: Prof John Vissing Denemarken, Dr Michela Guglieri Verenigd Koninkrijk, Dr Nicol Voermans Nederland, Dr Erik Niks Nederland, Dr Anca Floran Duitsland, Dr Ines Barthelemy Frankrijk, Ms Saskia Houwen Nederland, Dr Fernanda Fortunato Italië, Ms Aleksandra Pietrusz Verenigd Koninkrijk, Ms Lidia Gonzalez Quereda Spanje, Ms Elizabeth Vroom Nederland, Prof. Teresinha Evangelista Frankrijk, Prof. Linda Cripe USA, Dr Rahul Padke Verenigd Koninkrijk, Prof. Luisa Politano Italië.

Beschrijving van de doelen van de werkgroep

De 263^e ENMC Werkgroep was hybride (zowel in persoon als virtueel) bijeengekomen op 13 tot en met 15 mei 2022. Hierbij waren 19 experts aanwezig uit verschillende landen binnen Europa en de USA die verschillende specialismen vertegenwoordigen om te discussiëren over het diagnostisch proces, klinische kenmerken en de impact van skeletspier en hartspier betrokkenheid bij vrouwen die een pathogene variant (mutatie) dragen in het DMD gen. De werkgroep heeft daarnaast ook de implicaties voor medische zorg en cardiale screening besproken. Vanwege de COVID pandemie hebben er twee sessies online plaatsgevonden in juni en november 2021, ter voorbereiding van deze werkgroep.

Background

Vrouwen die een pathogene variant (mutatie) dragen in het DMD gen kunnen zich presenteren met een breed spectrum aan kenmerken: sommigen hebben geen symptomen of abnormaliteiten in bloedtesten of cardiale screening, sommigen hebben geen symptomen, maar hebben wel een verhoogd creatine kinase in het bloed, sommigen ontwikkelen een cardiomyopathie en sommigen ontwikkelen spierpijn en of spierzwakte. Bij sommige vrouwen hebben de spierzwakte en/ of de cardiale kenmerken een belangrijke impact op de kwaliteit van leven.

Hoe er het best gezorgd kan worden voor deze vrouwen die symptomen hebben is niet duidelijk door het ontbreken van kennis over het natuurlijk beloop en gedegen onderzoek naar deze groep. Deze werkgroep is bijeengeroepen om beter te begrijpen wat er tot op heden bekend is uit onderzoek en welke lacunes er mogelijk nog zijn. Bovendien zal de benodigde zorg voor deze doelgroep worden besproken en overeenstemming over aanbevelingen met een holistische en systemische benadering van zorgmanagement.

Belangrijkste discussiepunten tijdens de bijeenkomst

De deelnemers hebben elk hun eigen klinische expertise en onderzoek in dit veld gepresenteerd en een levendige discussie benadrukte de volgende punten:

- De huidige termen die gebruikt worden om 'asymptomatische draagsters van het DMD/ BMD gen' en 'manifeste draagsters' te beschrijven, volstaan niet voor vrouwen die zijn aangedaan. De term 'draagster van

Prepared by Drs JP Bourke, A Sarkozy, R Quinlivan & A Ferlini (19/5/22)

een DMD gen mutatie' zou alleen gebruikt moeten worden bij vrouwen die draagster zijn, maar geen klachten hebben en geen abnormale uitkomsten bij medische onderzoeken.

- Voor vrouwen bij wie er bewijs is voor klinische kenmerken (tekenen of symptomen), de term 'manifeste draagsters' dekt niet de lading. Hiervoor in de plaats is het beter deze vrouwen te beschrijven als 'vrouwelijke patiënten met dystrofinopathie', dit is inclusief de vrouwelijke patiënten met spier dystrofie en of cardiomyopathie veroorzaakt door dystrofinopathie.
- Vrouwen die aangedaan zijn ontwikkelen symptomen, mogelijk door het inactivatie proces van het X-chromosoom. Echter, de resultaten die vanuit onderzoek hierover bekend zijn, spreken elkaar tegen en ook de mate van X- chromosoom inactivatie kan niet voorspellen hoe ernstig een vrouw is aangedaan. Om deze redenen is het meten van de mate van X- chromosoom inactivatie op dit moment niet ondersteunend in de klinische praktijk.
- Om het proces in het verkrijgen van de diagnose, juiste begeleiding en therapie te verbeteren, een verbetering in bewustwording is nodig dat het mogelijk is dat er symptomen van spieren en hart kunnen ontwikkelen bij vrouwen die een DMD gen mutatie dragen. Dit zijn vaak, maar niet altijd, de moeders en zussen van jongens met DMD.
- Er is ook meer bewustwording nodig onder zorgprofessionals (bijv. neurologen -volwassen en kindzorg-, klinisch genetici, cardiologen en huisartsen) over de range van mogelijke uitingsvormen en hun impact. Op deze manier kunnen aangedane vrouwen gebruik maken van verscheidene preventieve maatregelen, snelle diagnose en tijdige behandeling, inclusief prenatale of pre-implantatie testopties in het geval van een kinderwens.
- Er is mogelijk ook een belangrijke rol voor orthopedagogen en psychologen bij het in kaart brengen van cognitieve problemen die mogelijk samenhangen met dystrofine tekort in het brein van deze vrouwen.
- Er is een dringende behoefte om het tempo van onderzoek en systemische dataverzameling op te voeren, aangezien er veel lacunes zijn in het onderzoek en ons huidige begrip van de aandoening.

De volgende aanbevelingen zijn geformuleerd:

- De deelnemers zijn overeengekomen dat de naam 'manifeste draagster' niet behulpzaam is en dat het veranderd moet worden om tegemoet te komen aan het klinische beeld.
- Minimum zorg zou moeten bestaan uit volledig genetisch testen van alle vrouwen die mogelijk draagster kunnen zijn van een DMD gen mutatie.
- Alle vrouwen welke dragster blijken te zijn van een DMD gen mutatie zouden verwezen moeten worden naar een neuromusculair centrum en cardioloog voor verder onderzoek.
- Er zijn continue investeringen nodig op verschillende niveaus om bewustwording rondom vrouwelijke draagsters van een DMD gen mutatie te verhogen, hierbij kunnen patiëntverenigingen bij uitstek een belangrijke rol spelen.
- Er is overeengekomen dat internationale onderzoekssamenwerking belangrijk is om zorg- en behandelstandaarden te verbeteren voor vrouwen die aangedaan zijn. Dit kan zijn het ontwikkelen van patiënt databases en natuurlijk beloop studies welke leiden tot robuuste uitkomstmaten voor klinische trials en onderzoeksaanvragen.