

263° Workshop dell'ENMC: Lay Report

Sede: Hoofddorp, Paesi Bassi, in parte presso Hotel Marriott, in parte online.

Titolo: Focus sulle donne portatrici di distrofinopatia: affinamento delle raccomandazioni per la prevenzione, la diagnosi, la sorveglianza e il trattamento.

Data: 13 – 15 maggio 2022

Organizzatori: Prof.ssa Alessandra Ferlini (Italia), Dr.ssa Anna Sarkozy (Regno Unito), Dr. John Bourke (Regno Unito), Prof.ssa Rosaline Quinlivan (Regno Unito)

Partecipanti: Prof. John Vissing (Danimarca), Dr.ssa Michela Guglieri (Regno Unito), Dr.ssa Nicol Voermans (Paesi Bassi), Dr Erik Niks (Paesi Bassi), Dr.ssa Anca Floran (Germania), Dr.ssa Ines Barthelemy (Francia), Dr. Saskia Houwen (Paesi Bassi), Dr.ssa Fernanda Fortunato (Italia), Sig.ra Aleksandra Pietrusz (Regno Unito), Sig.ra Lidia Gonzalez Quereda (Spagna), Sig.ra Elizabeth Vroom (Paesi Bassi), Prof.ssa Teresinha Evangelista (Francia), Prof.ssa Linda Cripe (Stati Uniti), Dr Rahul Padke (Regno Unito), Prof.ssa Luisa Politano (Italia)

Descrizione e scopi del workshop

Il 263° workshop dell'ENMC si è tenuto in formato ibrido, faccia a faccia e virtuale, dal 13 al 15 maggio 2022, ed ha riunito 19 esperti di varie specialità provenienti da tutta Europa e dagli Stati Uniti per discutere la diagnosi, le caratteristiche cliniche e l'impatto sull'apparato muscolo-scheletrico e le manifestazioni cardiache nelle donne portatrici di varianti patogenetiche (mutazioni) nel gene DMD. Il workshop ha anche esaminato le implicazioni per una corretta assistenza medica inclusa la sorveglianza cardiaca.

A causa delle restrizioni legate alla pandemia di COVID-19, due sessioni virtuali si sono svolte a giugno e novembre '21, in preparazione di questo incontro.

Premessa

Le femmine portatrici di una mutazione nel gene DMD possono presentare un ampio spettro di quadri clinici che vanno dall'assenza di sintomi o di alterazioni a livello del sangue o dei test cardiaci (nella maggioranza dei casi), all'assenza di sintomi ma con aumento dei valori nel sangue della creatinichinasi, allo sviluppo di cardiomiopatia, e talvolta alla presenza di dolori muscolari e/o debolezza muscolare. In alcune donne la debolezza muscolare ed il coinvolgimento cardiaco possono avere un impatto significativo sulla qualità della vita.

Il modo migliore di gestire le portatrici che presentano sintomi non è chiaro, sia per la mancanza di dati sulla storia naturale che per la scarsità di ricerche dedicate. Questo workshop è stato voluto per capire ciò che è già noto dalla ricerca, e quali punti rimangono ancora oscuri. Le esigenze di cura delle donne che presentano sintomi sono state già oggetto di discussione e le raccomandazioni di consenso emerse hanno sottolineato la necessità di un approccio più olistico e sistematico.

Punti chiave discussi durante l'incontro

I partecipanti hanno condiviso le loro competenze cliniche e le ricerche intraprese in questo settore e un vivace dibattito ha evidenziato i seguenti punti chiave:

- Gli attuali termini usati per descrivere le donne asintomatiche, comprese le portatrici di DMD/BMD, e le donne "portatrici che manifestano sintomi", non sono appropriati. Il termine "portatrice di una mutazione del gene DMD" dovrebbe essere riservato per indicare *una donna portatrice di una mutazione del gene DMD asintomatica, e con indagini di laboratorio e/o strumentali normali.*

- Per le donne in cui invece vi è evidenza di coinvolgimento clinico (segni e/o sintomi), il termine "portatrice manifesta" non è stato ritenuto appropriato. Invece, tali donne sarebbero meglio descritte come "pazienti di sesso femminile con distrofinopatia", oppure "pazienti di sesso femminile con distrofia muscolare e/o cardiomiopatia, causata da distrofinopatia".
- L'insorgenza di sintomi nelle donne affette è probabilmente dovuta all'inattivazione del cromosoma X che porta il gene non mutato. Tuttavia, i dati presentati al riguardo sono contrastanti per cui conoscere il grado di inattivazione del cromosoma X non sarebbe di aiuto nel prevedere se o quanto gravemente una femmina sarà malata. Per questo motivo, attualmente, l'analisi del grado di inattivazione dell'X non è ritenuta utile da un punto di vista clinico.
- Per migliorare l'accesso alla diagnosi, ai servizi di supporto e alla terapia, vi è una evidente necessità di aumentare nelle donne che portano una mutazione del gene DMD - di solito, ma non sempre, le madri e le sorelle dei ragazzi colpiti - la consapevolezza del possibile sviluppo di sintomi a livello muscolare e/o cardiaco.
- C'è anche la necessità di aumentare la consapevolezza della varietà di possibili fenotipi e del loro significato tra gli operatori sanitari (es: neurologi-adulti e pediatrici, genetisti clinici, cardiologi e medici di medicina generale). In questo modo le donne affette potranno beneficiare dell'intera gamma di misure preventive, dalla diagnosi genetica alle terapie tempestive, ed alle opzioni di test diagnostici prenatali o di pre-impianto.
- Un ruolo importante potrebbe essere svolto anche dagli psicologi dell'educazione nella valutazione precoce di eventuali problemi cognitivi dovuti al deficit di distrofina, presente anche a livello cerebrale in presenza di specifiche mutazioni.
- Vi è urgente bisogno di accelerare il ritmo della ricerca e della raccolta sistematica dei dati poiché vi sono ancora molte lacune sia nella ricerca che nell'attuale comprensione della condizione di portatrice.

Alla fine del workshop, sono state formulate le seguenti raccomandazioni:

- I partecipanti hanno convenuto che il nome "portatrice manifesta" non chiarisce il concetto e dovrebbe essere cambiato per riflettere meglio il quadro clinico.
- Gli standard minimi di cura dovrebbero includere i test genetici completi su tutte le donne a rischio di essere portatrici di una mutazione del gene DMD.
- Tutte le femmine risultate portatrici di una mutazione del gene DMD devono essere indirizzate a uno specialista neuromuscolare e ad un cardiologo per un'ulteriore valutazione.
- Gli sforzi per aumentare la consapevolezza nelle donne portatrici di una mutazione nel gene DMD dovrebbero continuare a vari livelli e, per raggiungere questo obiettivo, si è convenuto che i gruppi di difesa dei diritti dei cittadini potrebbero essere particolarmente utili.
- È stato inoltre convenuto che le collaborazioni internazionali di ricerca sono fondamentali per migliorare gli standard di cura ed il trattamento delle donne affette. Tra queste vanno incluse sia lo sviluppo di registri dei pazienti che gli studi di storia naturale, che portano a solide misure di esito per studi clinici e facilitano le domande di finanziamento della ricerca.