

## **Workshop 263 do ENMC:**

**Local:** Reunião híbrida parcialmente em presencial no “Marriott Conference Hotel”, parcialmente online.

**Título:** Mulheres portadoras de distrofinopatia: definição de recomendações para prevenção, diagnóstico, vigilância e tratamento.

**Data:** 13 a 15 de Maio de 2022

**Organizadores:** Prof. A. Ferlini Itália, Dra Anna Sarkozy UK, Dr John Bourke UK, Prof Rosaline Quinlivan UK

**Participantes:** Prof John Vissing Dinamarca, Dr Michela Guglieri UK, Dr Nicol Voermans Holanda, Dr Erik Niks Holanda, Dr. Anca Floran Alemanha, Dr. Ines Barthelemy França, Dr. Saskia Houwen Holanda, Dr. Fernanda Fortunato Itália, Sra. Aleksandra Pietrusz UK, Sra. Lidia Gonzalez Quereda Espanha, Sra. Elizabeth Vroom Holanda, Dr Teresinha Evangelista França, Prof. Linda Cripe USA, Dr. Rahul Padke UK, Prof. Luisa Politano Itália

### **Descrição e objetivos do workshop**

O workshop nº 263 do ENMC foi organizado num formato híbrido, presencial e virtual, entre 13 e 15 de maio de 2022. Reuniu 19 especialistas europeus e dos Estados Unidos de diferentes especialidades para discutir o diagnóstico, características clínicas e impacto das manifestações esqueléticas e cardíacas em mulheres portadoras de variantes patogénicas (mutações) no gene DMD. O workshop analisou igualmente a repercussão destas manifestações nos cuidados de saúde, incluindo entre outros a vigilância cardíaca. Devido às restrições impostas pela pandemia de COVID, duas sessões virtuais preparatórias deste workshop tiveram lugar em junho e novembro de 2021.

### **Contextualização**

As mulheres portadoras de uma mutação no gene DMD podem apresentar um espectro de manifestações que vão da ausência de sintomas e alterações nos exames de sangue ou cardíacos (a maioria); algumas não apresentam sintomas, mas tem um aumento de Creatina Kinase (CK) no sangue; algumas desenvolvem uma cardiomiopatia e outras podem apresentar dores musculares e/ou fraqueza muscular. Em algumas mulheres a falta de força muscular e o envolvimento do coração podem ter um impacto significativo na qualidade de vida.

Não está bem definida qual é a melhor forma de acompanhamento médico das mulheres que apresentam sintomas. Esta falta de definição é devida por um lado à falta de dados de história natural e por outro à falta de investigação clínica dedicada a este grupo de doentes. Este workshop foi organizado para compreender o que já se sabe em termos de investigação e determinar quais são

as lacunas que podem existir. Além disso, foram discutidas as necessidades em termos de cuidados de saúde que as portadoras sintomáticas podem apresentar e as recomendações de consenso incluíam a necessidade de uma abordagem holística e sistemática dos cuidados de saúde.

### **Principais pontos discutidos na reunião**

Os participantes compartilharam os conhecimentos clínicos e a investigação por eles realizada e em conjunto tiveram uma discussão animada da qual ressaltam os seguintes pontos:

- Os termos atualmente usados para descrever as mulheres assintomáticas, incluindo “portadora de DMD/BMD” e “portadora sintomática”, não são apropriados para as mulheres afetadas. O termo “portadora de uma mutação no gene DMD” deve ser reservado para indicar uma mulher portadora de uma mutação no gene DMD que é assintomática e com avaliações laboratoriais normais.
- Para mulheres nas quais há evidência de envolvimento clínico (sinais ou sintomas), o termo “Portadora sintomatica” não foi considerado adequado. Em vez disso, essas mulheres seriam melhor descritas como “doentes do sexo feminino com distrofinopatia”, incluindo “doentes do sexo feminino com distrofia muscular e/ou cardiomiopatia causada por uma distrofinopatia.”
- As mulheres afetadas desenvolvem sintomas possivelmente devido à inativação de um dos cromossomos X. No entanto, os resultados apresentados não são conclusivos. Conhecer o grau de inativação do cromossoma X não pode prever se ou com que gravidade uma mulher será afetada. Por esse motivo, a determinação do grau de inativação do cromossoma X não é ao presente clinicamente útil.
- Para melhorar o acesso ao diagnóstico, serviços de apoio e terapia, há uma clara necessidade de aumentar a consciencialização sobre o potencial de desenvolvimento de sintomas musculares e/ou cardíacos em mulheres portadoras de uma mutação do gene DMD. Geralmente, mas nem sempre, são as mães e irmãs dos meninos afetados.
- Há também a necessidade de aumentar a consciencialização entre os profissionais de saúde (por exemplo: neurologistas adultos e pediátricos, geneticistas clínicos, cardiologistas e clínicos gerais) sobre a variedade de fenótipos possíveis e o seu significado para que as mulheres afetadas

possam beneficiar de todas as medidas preventivas, desde o diagnóstico genético, tratamento atempado às opções de testes de diagnóstico pré-natal ou pré-implantação.

- Pode haver um papel importante dos psicólogos educacionais na avaliação de problemas cognitivos associados ao défice de distrofina no cérebro dessas mulheres.
- Há uma necessidade premente de acelerar o ritmo de pesquisa e coleta sistemática de dados, pois há muitas lacunas na nossa compreensão atual da condição.

**Foram feitas as seguintes recomendações:**

- Os participantes concordaram que o nome “portadora manifesta” não ajuda e deve ser alterado para refletir o quadro clínico.
- Os padrões mínimos de cuidados de saúde devem incluir estudos genéticos completos de todas as mulheres em risco de serem portadoras de uma mutação do gene DMD.
- Todas as mulheres portadoras de uma mutação no gene DMD devem ser orientadas para consultas especializadas de cardiologia e de doenças neuromusculares para avaliação adicional.
- Os esforços para aumentar a consciencialização sobre a problemática das mulheres portadoras da mutação do gene DMD devem continuar a vários níveis, sendo reconhecido que as associações de doentes podem ser particularmente importantes nessa consciencialização.
- Foi acordado que as colaborações internacionais de investigação são essenciais para melhorar os padrões de atendimento e tratamento das mulheres afetadas. Isso pode incluir o desenvolvimento de registos de pacientes e estudos de história natural, que resultem em escalas de avaliação robustas (outcome measures) a serem utilizadas em ensaios clínicos e igualmente em pedidos de financiamento de investigação.