

Resumen del Taller nº 263 organizado por ENMC.

Ubicación: Presencial en el Hotel de conferencias Marriott además de conexión en línea: formato híbrido.

Título: Enfoque en mujeres portadoras de distrofinopatía: Mejorando las recomendaciones para la prevención, el diagnóstico, la vigilancia y el tratamiento.

Fecha: 13 – 15 de mayo de 2022

Organizadores: Prof. A. Ferlini Italia, Dra. Anna Sarkozy Reino Unido, Dr. John Bourke Reino Unido, Prof. Rosaline Quinlivan Reino Unido

Participantes: Prof. John Vissing Dinamarca, Dra. Michela Guglieri Reino Unido, Dr. Nicol Voermans Países Bajos, Dr. Erik Niks Países Bajos, Dra. Anca Floran Alemania, Dra. Ines Barthelemy Francia, Dra. Saskia Houwen Países Bajos, Dra. Fernanda Fortunato Italia, Sra. Aleksandra Pietrusz Reino Unido, Dra. Lidia González Quereda España, Sra. Elizabeth Vroom Países Bajos, Prof. Teresinha Evangelista Francia, Prof. Linda Cripe EE. UU., Dr. Rahul Padke Reino Unido, Prof. Luisa Politano Italia

Descripción y objetivos del taller

El taller ENMC 263 se convocó en un formato híbrido, presencial y virtual, entre el 13 y el 15 de mayo de 2022, y reunió a 19 expertos que cubren una variedad de especialidades en toda Europa y los Estados Unidos. Discutieron diversos aspectos como el diagnóstico, las características clínicas y el impacto en el músculo esquelético y las manifestaciones cardíacas en mujeres portadoras de variantes patogénicas (mutaciones) en el gen *DMD*. El taller también revisó las implicaciones para la atención médica, incluido el seguimiento cardíaco. Debido a las restricciones de la pandemia de COVID, se llevaron a cabo dos sesiones virtuales en junio y noviembre del año 21 para preparar el citado taller.

Antecedentes, estado del tema

Las mujeres que portan una mutación del gen *DMD* pueden presentar un espectro de características que van desde ausencia de síntomas hasta anomalías en los resultados de los análisis sanguíneos o cardíacos (la mayoría de ellas). Algunas no tendrán síntomas pero mostrarán un aumento de los niveles de creatina quinasa en sangre. Algunas desarrollarán cardiomiopatía y algunas pueden desarrollar dolores musculares y/o debilidad muscular. En algunas mujeres, la debilidad muscular y las características cardíacas pueden tener un impacto significativo en su calidad de vida.

No está claro cuál es el mejor manejo clínico para las mujeres portadoras que presentan síntomas, debido a la falta de datos de historia natural y a la poca investigación dirigida a mujeres portadoras de distrofinopatía. Este taller se convocó para recopilar y comprender lo que ya se sabe fruto de la investigación y cuáles podrían ser las brechas a cubrir. Además, se discutieron las necesidades de atención de aquellas mujeres que presentaban síntomas y las recomendaciones de consenso incluyeron la necesidad de un enfoque más holístico y sistemático para su manejo clínico.

Puntos clave discutidos en la reunión

Los participantes compartieron su experiencia clínica e investigadora en esta área con un animado debate que destacó los siguientes puntos clave:

- Los términos actuales utilizados para describir a las mujeres asintomáticas, incluidas las portadoras de DMD/BMD, así como las “portadoras sintomáticas”, no son apropiados. El término "portadora de una mutación del gen *DMD*" debe reservarse para designar a una mujer que presenta una mutación en el gen *DMD* y que es asintomática.
- Para las mujeres en las que hay evidencia de compromiso clínico (signos o síntomas), el término “portadoras sintomáticas” no se consideró apropiado. En cambio, estas mujeres se describirían mejor como "pacientes femeninas con distrofinopatía", incluyendo "pacientes femeninas con distrofia muscular y/o cardiomiopatía causada por distrofinopatía".
- Las mujeres afectadas desarrollan síntomas posiblemente debido a la inactivación de un cromosoma X. Sin embargo, los resultados presentados sobre esto son contradictorios y, por lo tanto, el grado de inactivación del cromosoma X no es válido para predecir si una mujer se verá afectada o con qué gravedad. Por esta razón, medir el grado de inactivación del cromosoma X no es clínicamente útil en la actualidad.
- Para mejorar el acceso al diagnóstico, los servicios de apoyo y la terapia, existe una clara necesidad de aumentar la conciencia sobre el potencial que tienen las mujeres portadoras de desarrollar síntomas en los músculos o el corazón. Por lo general, aunque no siempre, son las madres y hermanas de los niños afectados las que se encuentran a mayor riesgo.
- También es necesario aumentar la conciencia entre los profesionales de la salud (p. ej., neurólogos (adultos y pediátricos), genetistas clínicos, cardiólogos y médicos generales) sobre la gama de posibles fenotipos y su significado. Así los pacientes podrían beneficiarse de toda la gama de medidas preventivas, desde diagnóstico genético, terapias oportunas y opciones de pruebas prenatales o preimplantacionales.
- Puede ser importante que los psicólogos educativos realicen una evaluación de los problemas cognitivos, debido a los déficits de distrofina en el cerebro de mujeres portadoras.
- Existe una necesidad apremiante de acelerar el ritmo de la investigación y la recopilación sistemática de datos, ya que existen muchas lagunas en la investigación y nuestra comprensión actual de la enfermedad.

Se hicieron las siguientes recomendaciones:

- Los participantes acordaron que el nombre “portador sintomático” no es útil y debe cambiarse para reflejar el cuadro clínico.
- Los estándares mínimos de atención deben incluir pruebas genéticas completas para todas las mujeres en riesgo de ser portadoras de una mutación del gen *DMD*.

- Todas las mujeres que demuestren ser portadoras de una mutación del gen *DMD* deben ser derivadas a un especialista en neuromuscular y en cardiología para una evaluación adicional.
- Los esfuerzos para aumentar la concienciación sobre las mujeres portadoras de mutación en el gen *DMD* deben continuar a varios niveles y se reconoció que las asociaciones de pacientes podrían ser particularmente útiles para lograrlo.
- Se acordó que las colaboraciones internacionales de investigación son fundamentales para mejorar los estándares de atención y tratamiento para las mujeres afectadas. Esto puede incluir el desarrollo de registros de pacientes y estudios de historia natural que conduzcan a resultados sólidos para ensayos clínicos y solicitudes de financiación para investigación.