

277° Reunión Internacional ENMC

Título: Miopatías congénitas: revisión y actualización de la nomenclatura y las directrices para el diagnóstico

Fecha: 21-23 de junio de 2024

Informe para el público

26 individuos, incluidos expertos clínicos y de investigación, especialistas en nomenclatura y representantes de asociaciones de pacientes, representando a 8 países de 5 continentes, se reunieron en Ámsterdam del 21 al 23 de junio para la 277° reunión ENMC. Los objetivos de la reunión eran establecer una nomenclatura actualizada para las miopatías congénitas y revisar las directrices de diagnóstico. El grupo comenzó con el acuerdo de que el término "miopatía congénita" (CMyo) debería seguir siendo el término general utilizado para designar un grupo heterogéneo de trastornos musculares genéticos que típicamente se presentan al nacer (incluso prenatalmente) o durante la infancia, con hipotonía y debilidad muscular. Estos trastornos suelen ser no progresivos o progresar muy lentamente. Los hallazgos histopatológicos que los definen son anomalías estructurales distintivas en las fibras musculares esqueléticas sin alteraciones distróficas francas. Aunque esto describe a la mayoría de los pacientes, se reconoció que los pacientes con miopatías congénitas pueden consultar por primera vez a cualquier edad. Además, los pacientes con miopatía congénita pueden experimentar una evolución de las características de su enfermedad relacionada con la edad. Es importante destacar que se llegó a un acuerdo sobre un acrónimo abreviado para ser utilizado en la atención clínica, la literatura académica y las bases de datos en línea: CMyo.

Originalmente, las definiciones de las CMyo se basaban en los hallazgos característicos de la biopsia muscular. Sin embargo, dada la gran variabilidad de los hallazgos de la biopsia (que por otro lado no es realizada sistemáticamente en todos los casos) y la gran relevancia de la genética en el enfoque diagnóstico actual, se requiere una actualización de la clasificación y nomenclatura existentes para las CMyo. Dicho esto, un enfoque basado únicamente en la genética tiene sus limitaciones, ya que las variantes patogénicas en un gen pueden estar asociadas a diferentes presentaciones clínicas, múltiples características de biopsia muscular y diferentes modos de herencia. Por lo tanto, es esencial una nueva clasificación y nomenclatura que incluya estas particularidades (gen, modo de herencia, histotipo, presentaciones clínicas), ya que la nomenclatura tiene implicaciones importantes para el tratamiento y el manejo del paciente. Además, las organizaciones de pacientes han expresado la importancia de establecer un sistema claro de clasificación y nomenclatura, ya que actualmente hay una falta de consistencia y especificidad que resulta en confusión dentro de la comunidad de pacientes, así como en la comunidad médica en general. Un diagnóstico preciso es parte de la identidad de cada paciente y también tiene implicaciones para el desarrollo de terapias, ensayos clínicos y acceso a recursos.

El grupo concluyó que, aunque la designación de "miopatía congénita" es el punto de partida común, el modo de herencia, el gen y las características de la biopsia muscular, si se conocen, deben formar parte del diagnóstico específico de un individuo. En base en esto, se formularon las

directrices para una nueva nomenclatura y una clasificación complementaria que incorpore estas características. Un ejemplo ilustrativo de esta nueva nomenclatura es el siguiente: "miopatía congénita, autosómica recesiva, relacionada con *RYR1*, con cores ". Los componentes incorporados en esta nomenclatura dependerán de la información clínica, genética e histopatológica disponible para cada individuo afectado. En los casos en que el gen sea desconocido y/o la biopsia no esté disponible o sea inespecífica, se puede usar el diagnóstico de miopatía congénita solo, aunque por definición el término miopatía congénita debe aplicarse solo a individuos que tengan una base genética confirmada (es decir, variantes patogénicas en un gen conocido de CMyo) o características musculares consistentes. El grupo solicitó que las bases de datos online (por ejemplo, ClinGen, OMIM, Orphanet) coordinen su clasificación y nomenclatura para establecer un núcleo mínimo de sistemas consistentes y compatibles con los que las comunidades académicas puedan trabajar y para reflejar las recomendaciones de esta reunión.

La información clínica adicional sobre la función motora, la distribución de la debilidad y las comorbilidades son importantes, pero no formarían parte del término diagnóstico. También se propuso conceptualizar las miopatías congénitas en torno a tres ejes: (1) Gen + mecanismo molecular, (2) "Clase" clínica o síndrome con hallazgos de biopsia si están disponibles, y (3) Impacto de la enfermedad en la función. Se propuso un sistema de clasificación, distinto pero consistente con la nomenclatura, que incluya las características principales: 1) Miopatía congénita; 2) Gen; 3) Patrón de herencia; 4) Principales características histopatológicas (u otras fenotípicas) (por ejemplo, miopatía congénita, relacionada con *RYR1*, AR, con cores). Los detalles de la clasificación fenotípica e histológica adicional serán formalizados por un grupo de trabajo virtual.

El segundo objetivo de la reunión fue actualizar las recomendaciones para el proceso diagnóstico. Para comenzar, el diagnóstico de CMyo puede hacerse cuando hay síntomas clínicos compatibles con un diagnóstico genético confirmado que explique la presentación clínica o una biopsia muscular que apoye el diagnóstico. En los casos en que ninguno esté disponible o no se haya obtenido aún, se podría hacer referencia a una miopatía congénita probable o posible, aunque dichos pacientes pertenecen más adecuadamente a una categoría más amplia de enfermedad muscular congénita que permita la consideración de diagnósticos alternativos. El grupo enfatizó la importancia de un diagnóstico genético, cuando sea posible, para facilitar el cribado de comorbilidades específicas del subtipo (por ejemplo, miocardiopatía en pacientes con miopatía congénita relacionada con *TTN* genéticamente confirmada), la planificación familiar y los ensayos clínicos.

La evaluación diagnóstica siempre comienza con una evaluación clínica integral y, a menudo, multidisciplinaria, con especial atención a la historia familiar y la ascendencia. El análisis genético generalmente es el siguiente paso en el caso de una sospecha de miopatía congénita, después de haber excluido otros diagnósticos alternativos posibles en función de la edad del paciente. El tipo de análisis genético puede variar. Las ventajas y desventajas potenciales de cada tipo se describirán claramente en una publicación final de directrices de diagnóstico para asegurar una toma de decisiones completamente informada sobre las diferentes opciones de análisis genético. Los enfoques basados en secuenciación de próxima generación (incluidos secuenciación de exoma, genoma o panel de genes) se considera el patrón de referencia o gold

standard. En última instancia, la elección de la prueba genética depende en gran medida de la disponibilidad y la experiencia en cada entorno. El grupo enfatizó que se debe realizar un asesoramiento adecuado antes y después de la realización de cualquier prueba genética. En algunos países, puede ser necesario un asesoramiento adicional sobre las implicaciones del seguro respecto a las diferentes opciones de pruebas. En la población adolescente y adulta, se pueden realizar pruebas diagnósticas adicionales como electromiografía (EMG), imágenes y biopsia muscular antes de las pruebas genéticas con el fin de excluir otros trastornos (algunos tratables) que son más comunes en la población adulta. Cuando las pruebas genéticas no son informativas o concluyentes, se deben realizar investigaciones adicionales inicialmente utilizando pruebas clínicamente disponibles (biopsia, imágenes) pudiendo incluir tecnologías basadas en investigación, como la secuenciación de ARN a partir de tejido muscular. Un grupo de expertos completará un algoritmo de diagnóstico actualizado y un manuscrito de directrices específicas.

La reunión concluyó enfatizando la necesidad de educación y aumento de la conciencia sobre las miopatías congénitas dentro de la comunidad de pacientes y médica. Las organizaciones de defensa de los pacientes y los referentes internacionales en el campo ayudarán a difundir esta información a nivel mundial. Debemos mejorar nuestro compromiso con los países de ingresos bajos y medianos que a menudo están infrarrepresentados en estas reuniones académicas. Las futuras discusiones sobre nomenclatura, diagnósticos y tratamiento en las CMYo deben incluir defensores de los pacientes y participantes de diferentes territorios para una representación transversal y global.