



## **273° Workshop Internazionale ENMC:**

**Luogo:** Hoofddorp, Paesi Bassi

**Titolo:** Classificazione clinico-sero-morfologica della Sindrome antisintetasi (ASyS)

**Data:** 27.-29. Ottobre 2023

**Organizzatori:** Prof. A. Mammen (USA), Prof. O. Benveniste (Francia), Prof. W. Stenzel (Germania), Prof. Y. Allenbach (Francia)

### **Traduzione di questo report a cura di:**

Danese, L. Diederichsen

Olandese, L. Kolsters

Tedesco, M.-T. Holzer e F. Kleefeld

Greco, I. Minopoulou

Francese, L. Gallay

Italiano, M. Giannini

Svedese, I. Lundberg

Thailandese, J. Tanboon

**Partecipanti:** J. Tanboon (Thailandia), D. Fiorentino (USA), A. Meyer (Francia), S.K. Danoff (USA), L. Diederichsen (Danimarca), Y. Uzunhan (Francia), C. Preusse (Germania), T. Ruck (Germania), L. Kolsters (rappresentante dei pazienti, Paesi Bassi), S. Tansley (UK), J. Damoiseaux (Paesi Bassi), I. Lundberg (Svezia, online), I. Minopoulou (Germania), M. Giannini (Francia), F. Kleefeld (Germania, Giovane ricercatore), M.-T. Holzer (Germania, Giovane ricercatore), L. Gallay (Francia), L. De Ceuninck (argenx, Belgio).

Dal 27 al 29 Ottobre 2023 si é tenuto il 273° workshop dell'ENMC. Con lo scopo di definire gli aspetti clinici, sierologici e morfologici della Sindrome antisintetasi (ASyS), 22 partecipanti, incluso un rappresentante dei pazienti e un rappresentante dell'industria farmaceutica, hanno partecipato al workshop. La Sindrome antisintetasi non è stata definita come una entità distinta nell'ambito dei criteri classificativi ACR/EULAR 2016 per le miopatie infiammatorie idiopatiche (IIM). Inoltre, negli ultimi anni, sono emerse nuove evidenze scientifiche sulla ASyS che non si ritrovano nella classificazione attuale delle IIM.

Nella sessione di apertura del workshop, sono stati presentati e discussi i bisogni insoddisfatti e le questioni aperte nel contesto della ASyS: il problema degli autoanticorpi che vengono testati con tecniche non standardizzate e degli anticorpi recentemente identificati, la definizione della ASyS come "malattia" o "sindrome", gli aspetti clinici e l'identificazione di nuove opzioni terapeutiche e di specifiche misure per valutare la risposta al trattamento.

Successivamente vari *talk* sulle diverse presentazioni cliniche dell'ASyS hanno enfatizzato che talvolta la ASyS può presentarsi con solo alcuni dei sintomi possibili come la miosite, l'interstiziopatia

polmonare o l'artrite. La presentazione clinica è variabile e, in molti casi, specificamente associata al tipo di anticorpo antisintetasi.

Sono state sottolineate le caratteristiche istopatologiche della biopsia muscolare nei pazienti affetti da ASyS. Inoltre, è stato specificato che le biopsie muscolari dovrebbero essere, se possibile, interpretate con l'aiuto di esperti perché alcune caratteristiche possono essere facilmente trascurate o considerate aspecifiche.

I *talk* successivi si sono focalizzati sulle differenze geografiche tra Europa e Asia riguardo la frequenza dei vari autoanticorpi individuati nel siero dei pazienti affetti da ASyS.

Inoltre, è stata fornita un'*overview* dell'artrite nei pazienti affetti da ASyS, ed è stato evidenziato un pattern radiologico specifico (caratterizzato da calcinosi della capsula articolare e sublussazioni). In merito alle manifestazioni cutanee, sono stati identificati alcuni aspetti comuni nei pazienti affetti da ASyS. Comunque, molte tra le lesioni cutanee si ritrovano anche in corso di dermatomiosite, in particolare il segno e le papule di Gottron, il rash eliotropo, ma anche le lesioni vasculitiche e le mani da meccanico.

Il secondo giorno, il sabato, sono state discusse le manifestazioni cardiache della ASyS, incluse la miocardite e l'ipertensione polmonare. A tal riguardo, per potere concludere circa la prevalenza dell'interessamento cardiaco e il trattamento ottimale, sono necessari dati su coorti più ampie.

Inoltre, è stato definito che il coinvolgimento polmonare è più importante nei pazienti con anticorpi non-Jo-1. L'outcome dell'interstiziopatia polmonare nei pazienti affetti da ASyS è generalmente migliore che in altri pazienti affetti da IIM, ma la concomitanza degli anticorpi anti-Ro-52 sembrerebbe essere un fattore di rischio per interstiziopatia polmonare ad evoluzione progressiva. L'attività di malattia dovrebbe essere regolarmente monitorata (per esempio con le prove di funzionalità respiratoria e con i *patient reported outcomes*) al fine di identificare una eventuale progressione ed adeguare il trattamento. Inoltre, le più recenti ricerche suggeriscono che il polmone e una combinazione dei fattori ereditari e ambientali possono giocare un ruolo nello sviluppo della malattia. Le prospettive terapeutiche future sono state illustrate durante la presentazione dei dati sull'importanza delle cellule B e delle plasmacellule nella patogenesi della ASyS, e del ruolo dei modelli animali nella comprensione dei meccanismi della malattia.

Riguardo l'individuazione degli anticorpi antisintetasi, è stato sottolineato che i risultati possono variare a seconda delle metodiche, soprattutto per gli anticorpi rari; i risultati falsi positivi quanto i falsi negativi possono essere problematici.

La rappresentante dei pazienti ha condiviso con gli altri partecipanti il suo lungo viaggio per arrivare alla diagnosi. Ha espresso i bisogni insoddisfatti del paziente, compresa la problematica del ritardo tra l'esordio dei sintomi e la diagnosi, il bisogno di informazioni più attendibili per i gruppi di supporto dei pazienti, e la necessità di un sostegno psicologico. Ha enfatizzato la necessità di supporto per tutti gli aspetti della malattia compreso l'esercizio fisico, il regime dietetico, il follow-up subito dopo la diagnosi, l'accesso alle visite mediche di follow-up.

I *talk* di chiusura del sabato sono stati incentrati sul trattamento e sul monitoraggio dei vari aspetti della ASyS, ma anche sull'opportunità di nuovi approcci terapeutici sperimentali come le CAR-T cells.

Il terzo giorno, la domenica, i partecipanti hanno discusso di come la ASyS può essere definita da un punto di vista clinico, sierologico e morfologico. Si è concluso che un anticorpo altamente positivo e un tipico sintomo della malattia, come l'interstiziopatia polmonare o la miosite, permettono di fare diagnosi di ASyS. Inoltre, c'è stata un'intensa discussione sulle migliori strategie di trattamento a

seconda delle manifestazioni d'organo della ASyS, e a seconda della severità (forme leggere-moderate-severe di malattia). Poiché il livello di evidenza riguardo la terapia delle ASyS è limitato principalmente a *case series* e all'opinione di esperti, o ai dati provenienti da trials che inglobano diversi sottotipi di IIM, è necessario intensificare la ricerca a tal proposito. Il gruppo ha raggiunto il consenso sul fatto che i pazienti affetti da ASyS hanno un alto rischio di recidiva e pertanto, prima di pensare di ridurre il trattamento, una remissione di lunga durata dovrebbe essere raggiunta.

Definire la ASyS come un'entità distinta nello spettro delle miopatie infiammatorie permetterà di migliorare la presa in carico dei pazienti e i futuri progetti di ricerca nel contesto della ASyS.

Un report completo sulle linee guida diagnostiche e sulle raccomandazioni terapeutiche sarà pubblicato sulla rivista medica *Neuromuscular Disorders*.