



273^{ste} ENMC Internationaal Workshop:

Locatie: Hoofddorp, Nederland

Titel: klinische Serologische Morphologische Classificatie van het Antisynthetase Syndroom (ASyS) – geassocieerde Myositis

Datum: 27.-29. Oktober 2023

Organisatoren: Prof. A. Mammen (Amerika), Prof. O. Benveniste (Frankrijk), Prof. W. Stenzel (Duitsland), Prof. Y. Allenbach (Frankrijk)

Vertalingen van dit rapport door:

Deens door L. Diederichsen

Nederlands door L. Kolsters

Duits door M.-T. Holzer en F. Kleefeld

Grieks door I. Minopoulou

Frans door L. Gallay

Italiaans door M. Giannini

Zweeds door I. Lundberg

Thais door J. Tanboon

Deelnemers: J. Tanboon (Thailand), D. Fiorentino (Amerika), A. Meyer (Frankrijk), S.K. Danoff (Amerika), L. Diederichsen (Denemarken), Y. Uzunhan (Frankrijk), C. Preusse (Duitsland), T. Ruck (Duitsland), L. Kolsters (patient vertegenwoordiger, Nederlands), S. Tansley (Engeland), J. Damoiseaux (Nederlands), I. Lundberg (Zweden, online), I. Minopoulou (Duitsland), M. Giannini (Frankrijk), F. Kleefeld (Duitsland, beginnend onderzoeker), M.-T. Holzer (Duitsland, beginnend onderzoeker), L. Gallay (France), L. De Ceuninck (argenx, België).

De 273ste ENMC-workshop werd gehouden van 27 tot 29 oktober 2023. 22 deelnemers, waaronder een patiëntvertegenwoordiger en een vertegenwoordiger van een farmaceutische bedrijf, woonden de workshop bij met als doel klinische, serologische en morfologische aspecten van het antisynthetasesyndroom (ASyS) te definiëren. Antisynthetasesyndroom is niet eerder gedefinieerd als een afzonderlijke entiteit in de ACR/EULAR-classificatiecriteria van 2016 voor idiopathische inflammatoire myopathieën (IIM). In de afgelopen jaren is er nieuw wetenschappelijk bewijs over ASyS naar voren gekomen dat nog niet wordt weerspiegeld in de huidige classificaties van myositis.

In de openingssessie van de workshop werden onvervulde behoeften en open vragen in de context van ASyS gepresenteerd en besproken: de problemen van het testen van auto-antilichamen met verschillende technieken en nieuw geïdentificeerde antilichamen, de definitie van ASyS als "ziekte" of "syndroom", klinische aspecten en de identificatie van nieuwe behandelingsopties en specifieke uitkomstmaten.

Dit werd gevolgd door een lezing over verschillende klinische presentaties, en er werd benadrukt dat ASyS zich soms slechts met weinig symptomen kan presenteren, zoals myositis of interstitiële longziekte of artritis. De klinische presentatie is variabel en in veel gevallen gekoppeld aan specifieke ASyS-antilichamen. Specifieke histopathologische bevindingen in de spierbiopten van ASyS-patiënten werden belicht in de volgende lezingen. Er werd benadrukt dat spierbiopten, indien mogelijk, moeten worden geïnterpreteerd door iemand met ervaring, omdat sommige bevindingen gemakkelijk over het hoofd kunnen worden gezien of als niet-specifiek kunnen worden gerapporteerd. De volgende lezing concentreerde zich op regionale verschillen met betrekking tot de frequentie van auto-antilichamen die worden gedetecteerd in het bloed van ASyS-patiënten in Europa en Azië. Verder werd een overzicht gegeven van de presentatie van artritis bij ASyS-patiënten, en werd benadrukt dat sommige patiënten een karakteristiek patroon van symptomen vertonen (zoals calcinose van de gewrichtskapsels in distale gewrichten of sublaxaties). Met betrekking tot de huidmanifestaties werden enkele veel voorkomende huidsymptomen van ASyS geïdentificeerd. Veel van deze kenmerken kunnen echter ook worden gezien bij dermatomyositis, zoals Gottron-tekenen en papels, heliotroopuitslag, maar ook vasculopathische laesies en mechanic's hands.

Op zaterdag werden aspecten van cardiale manifestaties, waaronder myocarditis maar ook pulmonale hypertensie bij ASyS, besproken. Grotere analyses met betrekking tot prevalentie en optimale behandeling zijn nodig om definitieve conclusies te trekken. Er werd op gewezen dat de betrokkenheid van de longen hoger was bij niet-Jo-1-patiënten. De uitkomst van interstitiële longziekte (ILD) bij ASyS-patiënten is meestal beter dan bij andere myositispatiënten, maar de gelijktijdige detectie van Ro-52-antilichamen lijkt een risicofactor te zijn voor progressieve ILD. De ziekteactiviteit moet regelmatig worden gecontroleerd (bv. met longfunctietesten en door de patiënt gerapporteerde uitkomsten) om progressie te detecteren en de behandeling aan te passen. Bovendien suggereert recent onderzoek dat de longen en een combinatie van erfelijke en omgevingsfactoren een cruciale rol kunnen spelen bij de ontwikkeling van ziekten. Toekomstperspectieven werden geïllustreerd door de presentatie van gegevens over het belang van B- en plasmacellen en de rol van diermodellen om de onderbouwing van de ziekte te begrijpen.

Met betrekking tot de laboratoriumdetectie van ASyS-antilichamen werd gesteld dat, afhankelijk van de methode, de resultaten kunnen variëren en vooral bij zeldzame antilichamen kunnen vals-positieve resultaten of negatieve resultaten problematisch zijn.

De patiëntenvertegenwoordiger deelde haar lange diagnostische reis met de andere deelnemers. Ze verwoordde de on vervulde behoeften van de patiënten, waaronder de vertraging van het begin van de symptomen tot de diagnose, de behoefte aan betrouwbaardere informatie, aan informatie over patiëntengroepen en psychologische ondersteuning. Ze benadrukte de noodzaak van ondersteuning bij alle aspecten van de ziekte, inclusief aanbevelingen voor lichaamsbeweging en dieet, evenals voor een standaard follow-up een week na de diagnose en voor een gemakkelijker toegang tot vervolgesprekken met de behandelend arts.

De afsluitende gesprekken op zaterdag waren gericht op behandeling en ziektemonitoring van de verschillende aspecten van ASyS, evenals op de mogelijkheden van nieuwe experimentele behandelingsbenaderingen zoals CAR-T-celtherapieën.

Op zondag bespraken de deelnemers hoe ASyS op een klinische, serologische en morfologische manier kan worden gedefinieerd. Er werd geconcludeerd dat een zeer positief antilichaam en een typisch symptoom van de ziekte, zoals ILD of myositis, diagnostisch is voor ASyS. Daarna was er een intense discussie over de beste behandelingsopties voor de orgaanmanifestaties bij ASyS, en voor

milde tot matige en ernstige gevallen. Aangezien het bewijs met betrekking tot specifieke therapieën bij ASyS beperkt is tot voornamelijk casusreeksen en meningen van deskundigen of gegevens van myositis-mandonderzoeken, is meer onderzoek naar dit onderwerp gerechtvaardigd. De groep was het erover eens dat ASyS-patiënten een hoog risico op terugval hebben en dat daarom een langdurige remissie moet worden bereikt voordat wordt nagedacht over het afbouwen van de therapie.

Het definiëren van ASyS als een afzonderlijke ziekte-entiteit binnen het spectrum van idiopathische inflammatoire myopathieën zal helpen om de patiëntenzorg en toekomstig onderzoek in de context van ASyS te verbeteren.

Een volledig rapport over definitieve diagnostische richtlijnen en therapeutische aanbevelingen zal worden gepubliceerd in het medische tijdschrift *Neuromuscular Disorders*.