



273rd ENMC International Workshop:

Location: Hoofddorp, The Netherlands

Title: Clinico-Sero-Morphological Classification of the Antisynthetase Syndrome (ASyS) – Associated Myositis

Klinisk- serologisk.morfologisk Klassifikation av Antisyntetassyndrom -associerad myosit

Datum: 27.-29. Oktober 2023

Organisatörer: Prof. A. Mammen (USA), Prof. O. Benveniste (Frankrike), Prof. W. Stenzel (Tyskland), Prof. Y. Allenbach (Frankrike)

Översättning av denna rapport

Danska av L. Diederichsen

Holländska av L. Kolsters

Tyska av M.-T. Holzer och F. Kleefeld

Grekiska av I. Minopoulou

Franska av L. Gallay

Italienska av M. Giannini

Svenska av I. Lundberg

Thailändska av J. Tanboon

Deltagare: J. Tanboon (Thailand), D. Fiorentino (USA), A. Meyer (Frankrike), S.K. Danoff (USA), L. Diederichsen (Danmark), Y. Uzunhan (Frankrike), C. Preusse (Tyskland), T. Ruck (Tyskland), L. Kolsters (patientrepresentant, Holland), S. Tansley (UK), J. Damoiseaux (Holland), I. Lundberg (Sverige, online), I. Minopoulou (Tyskland), M. Giannini (Frankrike), F. Kleefeld (Tyskland, yngre forskare) M.- T. Holzer (Tyskland, yngre forskare), L. Gallay (Frankrike), L. De Ceuninck (argenx, Belgien).

Den 273 ENMC workshopen hölls den 27 till den 29 oktober 2023. 22 deltagare inkluderande en patientrepresentant och en industrirepresentant deltog i workshopen som hade som mål att definiera kliniska, serologiska och morfologiska aspekter av antisynthetassyndrom (ASyS).

Antisynthetassyndrom var inte definierat som en distinkt subgrupp i 2016 ACR/EULAR klassifikationskriterier för idiopatisk inflammatorisk myopati (IIM) eller kort myosit. Under senare år har nya vetenskapliga observationer presenterats om ASyS som ännu inte reflekterats i de nuvarande klassifikationskriterierna för myosit.

I öppningssessionen av workshopen presenterades och diskuterades behov och obesvarade frågor för ASyS: antikroppstester med olika metoder, nya antisynthetasantikroppar, definition av ASyS som sjukdom eller syndrom, kliniska aspekter och identifiering av nya behandlingsmöjligheter och behov av specifika utfallsmått för detta tillstånd.

Denna diskussion följdes av olika presentationer om kliniska manifestationer och det framhölls att ASyS kan debutera med endast ett eller ett par symtom såsom myosit eller lungsjukdom eller ledinflammation (artrit).

Den kliniska presentationen vid ASyS varierar mellan olika individer och i många fall är den associerad med specifika ASyS-antikroppar. Specifika förändringar i muskelbiopsier vid ASyS poängterades i följande presentationer. Det framfördes att muskelbiopsier bör, om möjligt, bedömas av muskelpatolog som har erfarenhet att bedöma biopsier från patienter med ASyS eftersom en del fynd i biopsierna lätt kan förbises eller tolkas som ospecifika.

Den följande presentationen fokuserade på regionala skillnader i frekvensen av autoantikroppar i blodet hos patienter med ASyS mellan Europa och Asien. Därefter presenterades en översikt av ledinflammationer hos patienter med ASyS. Det poängterades att vissa patienter uppvisar karaktäristiska manifestationer såsom förkalkningar i ledkapseln i distala leder i händerna eller sublaxationer av leder. Beträffande hudutslag beskrevs att vissa hudutslag också kan ses hos patienter med subgruppen dermatomyosit, såsom Gottrons papler och tecken, svullnad och rodnad av ögonlocken, utslag från kärlinflammationer samt s.k. mekanikerhänder (torr hud med sprickor).

På lördagen diskuterades hjärtmanifestationer, inkluderande hjärtmuskelinflammation, men också förhöjt tryck i lungkretsloppet. Det poängterades att för att förstå hur vanligt hjärtpåverkan är vid ASyS behövs mer forskning likaså för att förstå vilken som är optimal behandling av hjärtpåverkan.

Förekomst av lungpåverkan är vanligare hos patienter med ASyS som har andra ASyS-antikroppar än anti-Jo1. Utfallet av interstitiell lungsjukdom vid ASyS är oftast bättre än för patienter med andra subgrupper av myosit men om patienter samtidigt med ASyS-antikroppar också har anti-Ro52 antikroppar ökar risken att få en mer aggressiv lungsjukdom. Sjukdomsaktivitet avseende lungsjukdom bör följas regelbundet med lungfunktionstester och med patientrapporterade utfallsmått för att kunna styra behandlingen.

Nyliga forskningsrön talar för att lungan och en kombination av arvsanlag och miljöfaktorer kan spela en viktig roll i utveckling av ASyS. Rollen av immunsystemets B lymfocyter och plasmaceller för sjukdomsutveckling diskuterades liksom behov av djurmodeller för att öka kunskapen om sjukdomen.

Beträffande bestämning av ASyS antikroppar konstaterades betydelsen av analysmetod och att resultaten kan variera särskilt när det gäller sällsynta antikroppar. Både falskt negativa och falskt positiva resultat förekommer.

Patientrepresentanten delade med sig av sin långa resa inom sjukvården innan hon fick diagnos. Patienten uttryckte patienternas behov: önskan om kortare tid från symtomdebut till diagnos, behov av mer tillförlitlig och tillgänglig information, information om patientgrupper och behov av psykologiskt stöd. Hon underströk behovet av stöd vid alla aspekter av sjukdomen inkluderande träning, rekommendationer om kost liksom om önskemål om uppföljning en vecka efter diagnos och att det skulle vara enklare att få återbesök till behandlande läkare.

De avslutande föredragen på lördagen belyste behandling, uppföljning och utvärdering av behandlingseffekter av olika manifestationer av ASyS liksom om nya experimentella behandlingar såsom CD19 CAR T cellbehandling.

På söndagen diskuterades hur ASyS kan definieras utifrån klinisk bild, autoantikroppar och vävnadsundersökningar, Slutsatsen bland experterna var att förekomst av en kraftigt positiv anti-syntetasantikropp tillsammans med ett typiskt symptom såsom inflammation i lungorna eller myosit är tillräckligt för diagnosen ASyS. Därefter följde en intensiv diskussion om behandlingsalternativ för olika organmanifestationer vid ASyS och vid mild respektive svår sjukdom. Det finns få vetenskapliga studier som underlag för behandlingsrekommendationer varför fler kontrollerade behandlingsstudier är viktiga. Expertgruppen var enig i att patienter med ASyS har stor risk för nya skov i sjukdomen eller återfall varför man rekommenderade att patientens sjukdomsbild skulle vara under god kontroll (remission) under en lång period innan man försöker avveckla den immundämpande behandlingen.

Definition av ASyS som en separat sjukdomsgrupp inom spektrat av idiopatiska inflammatoriska myopatier bedömdes viktigt för att förbättra vården av patienter med ASyS samt också för framtida forskning för dessa patienter.

En fullständig rapport från workshopen om diagnostiska riktlinjer och behandlingsrekommendationer kommer att publiceras i den medicinska tidskriften *Neuromuscular Disorders*.