

## Zusammenfassung des Workshops:

26 Personen, darunter Expert:Innen aus Klinik- und Forschung, Kurationspezialisten und Patientenvertreter, aus 8 Ländern von 5 Kontinenten trafen sich vom 21. bis 23. Juni in Amsterdam zum 277. ENMC-Workshop. Ziele des Workshops waren die Etablierung einer aktualisierten Nomenklatur für angeborene Myopathien und die Überarbeitung der Diagnoserichtlinien. Die Gruppe war sich zunächst einig, dass der Begriff „angeborene Myopathie“ (CMYO) der Oberbegriff bleiben sollte, der zur Beschreibung einer heterogenen Gruppe genetischer Muskelerkrankungen verwendet wird, die typischerweise bei der Geburt (sogar pränatal) oder im Säuglingsalter mit Hypotonie und Muskelschwäche auftreten. Sie verlaufen typischerweise nicht oder nur langsam fortschreitend. Die zunächst bestimmenden histopathologischen Befunde sind ausgeprägte strukturelle Anomalien in den Skelettmuskelfasern ohne offensichtliche dystrophische Merkmale. Obwohl dies auf die Mehrzahl der Patienten zutrifft, wurde hervorgehoben, dass angeborene Myopathien in jedem Alter klinisch auftreten können. Darüber hinaus kann es bei Personen mit angeborener Myopathie zu einer altersbedingten Entwicklung ihrer Krankheitsmerkmale kommen. Man hat sich auf eine Abkürzung geeinigt, die in der klinischen Versorgung, in der wissenschaftlichen Kommunikation und Literatur sowie in Online-Datenbanken verwendet werden soll: CMYo

Ursprünglich basierten die Definitionen von CMYOs auf charakteristischen Muskelbiopsiebefunden. Angesichts der nun offensichtlichen Variabilität der Biopsiebefunde, des Vorrangs der Genetik im aktuellen diagnostischen Ansatz für diese Gruppe von Erkrankungen und der Tatsache, dass viele Patienten mit CMYOs möglicherweise keine Biopsie hatten, ist eine Aktualisierung/Überarbeitung der bestehenden Klassifizierung und Nomenklatur von CMYOs erforderlich. Allerdings hat ein reiner Gen-Ansatz zur Nomenklatur seine Grenzen, da pathogene Varianten in einem Gen mit mehreren klinischen Erscheinungsformen, mehreren Muskelbiopsiemerkmalen und unterschiedlichen Vererbungsarten verbunden sein können. Daher ist eine neue Klassifizierung und Nomenklatur, die diese Merkmale (Gen, Vererbungsart, Histologie, einzigartige klinische Erscheinungsformen) umfasst, von wesentlicher Bedeutung, da die Nomenklatur wichtige mechanistische, behandlungsbezogene und beratende/leitende Auswirkungen hat. Darüber hinaus haben Patientenorganisationen betont, wie wichtig es ist, ein klares Klassifizierungs- und Nomenklatorsystem zu etablieren, da es in der aktuellen Situation an Konsistenz und Spezifität mangelt, was zu Verwirrung innerhalb der Patientengemeinschaft und der gesamten medizinischen Gemeinschaft führt. Eine präzise und genau benannte Diagnose ist Teil der Identität jedes Patienten und hat auch Auswirkungen auf die Entwicklung von Therapien, klinische Studien und den Zugang zu Ressourcen.

Die Gruppe kam zu dem Schluss, dass die Bezeichnung „kongenitale Myopathie“ zwar der übliche Ausgangspunkt ist, dass aber der Vererbungsmodus, das Gen und die Muskelbiopsiemerkmale, sofern bekannt, Teil der spezifischeren Diagnose einer Person sein sollten. Auf dieser Grundlage formulierten sie einen Rahmen für eine neue Nomenklatur und eine begleitende Klassifikation, die diese Merkmale einschließt. Ein anschauliches Beispiel für diese neue Nomenklatur lautet wie folgt: „autosomal rezessive RYR1-kongenitale Myopathie mit cores“. Welche Komponenten in diese Nomenklatur aufgenommen werden, hängt von den klinischen, genetischen und histopathologischen Erkenntnissen ab, die für jede betroffene Person vorliegen. In Fällen, in denen das Gen unbekannt ist und/oder die Biopsie nicht verfügbar oder unspezifisch ist, kann die Diagnose der kongenitalen Myopathie allein verwendet werden, obwohl der Begriff kongenitale Myopathie definitionsgemäß nur auf Personen angewendet werden sollte, die entweder eine bestätigte genetische Grundlage (d. h. pathogene Variante(n) in einem bekannten CMYO-Gen) oder konsistente Muskelsymptome aufweisen. Die Gruppe forderte die Online-Datenbanken (z. B. ClinGen, OMIM, Orphanet) auf, ihre Klassifizierung und Nomenklatur zu koordinieren, um ein Mindestmaß an konsistenten/kompatiblen

Systemen zu schaffen, mit denen die akademischen Gemeinschaften arbeiten können, und die Empfehlungen dieses Treffens zu berücksichtigen.

Zusätzliche klinische Informationen über die motorische Funktion, die Verteilung der Schwäche und Komorbiditäten sind wichtig, werden aber nicht Teil des Diagnosebegriffs sein. Es gab auch einen Vorschlag, kongenitale Myopathien nach dem Begriff „Myopathie“ zu konzeptualisieren.

Es wurde auch vorgeschlagen, kongenitale Myopathien anhand von drei Achsen zu konzeptualisieren: (1) Gen + molekularer Mechanismus, (2) klinische „Klasse“ oder Syndrom mit Biopsiebefund, falls vorhanden, und (3) Auswirkungen der Krankheit auf die Funktion. Es wurde ein Klassifizierungssystem vorgeschlagen, das sich von der Nomenklatur unterscheidet, aber mit ihr übereinstimmt und die folgenden Hauptmerkmale enthält: 1) Kongenitale Myopathie; 2) Gen; 3) Vererbungsmuster; 4) wichtigste histopathologische (oder andere phänotypische) Merkmale (d. h. Kongenitale Myopathie, RYR1-bezogen, AR, mit *cores*). Die Besonderheiten der zusätzlichen phänotypischen und histologischen Klassifizierung werden von einer virtuell arbeitenden Arbeitsgruppe formalisiert.

Das zweite Ziel des Workshops war die Aktualisierung der Empfehlungen für die diagnostische Bewertung einer vermuteten kongenitalen Myopathie. Zunächst kann die Diagnose CMYO gestellt werden, wenn kompatible klinische Symptome vorliegen und entweder eine bestätigte genetische Diagnose, die das klinische Bild erklärt, oder eine Muskelbiopsie, die die Diagnose einer kongenitalen Myopathie stützt, vorliegen. In Fällen, in denen weder eine genetische Diagnose noch eine Muskelbiopsie vorliegt, kann die Diagnose einer kongenitalen Myopathie gestellt werden, obwohl solche Patienten eher in eine weiter gefasste Kategorie von kongenitalen Muskelerkrankungen gehören, die die Berücksichtigung alternativer Diagnosen erlaubt. Die Gruppe betonte die Bedeutung einer genetischen Diagnose, wenn möglich, um ein gezieltes Screening auf Subtypen-spezifische Komorbiditäten zu ermöglichen (z. B. Kardiomyopathie bei Patienten mit genetisch bestätigter TTN-kongenitalen Myopathie), für eine Familienplanung und für die mögliche Teilnahme an klinischen Studien.

Die diagnostische Bewertung beginnt immer mit einer umfassenden und oft multidisziplinären klinischen Bewertung unter sorgfältiger Berücksichtigung der Patienten- und Familiengeschichte sowie der Abstammung. Genetische Tests sind im Allgemeinen der nächste Schritt bei Verdacht auf eine kongenitale Myopathie, wobei alternative Diagnosen altersgerecht ausgeschlossen werden. Die Art der Gentests kann je nach Alter des Patienten variieren. Die Vor- und potenziellen Nachteile der einzelnen Teststrategien werden in unserer endgültigen Publikation der diagnostischen Leitlinien klar beschrieben, um eine Entscheidungsfindung nach umfassender Information in Bezug auf klinische Gentests bei Verdacht auf kongenitale Myopathie bzw. bei Verdacht auf eine kongenitale Myopathie zu gewährleisten. Die Sequenzierung auf Genomebene (auf *Next Generation Sequencing* basierende Ansätze - einschließlich Exom-, Genom- oder umfassende Panel-Sequenzierung) gilt als Goldstandard. Letztendlich hängt die Wahl der Gentests in hohem Maße von der Verfügbarkeit und dem Fachwissen in der jeweiligen Umgebung ab. Die Gruppe betonte, dass vor und nach allen Formen von Gentests eine angemessene Beratung durchgeführt werden muss. In einigen Ländern kann eine zusätzliche Beratung zu den versicherungstechnischen Auswirkungen der Testoptionen gerechtfertigt sein. In der jugendlichen und erwachsenen Bevölkerung können zusätzliche diagnostische Tests wie Elektromyographie (EMG), Bildgebung und Muskelbiopsie vor Gentests durchgeführt werden, um andere (behandelbare) Erkrankungen auszuschließen, die in der Bevölkerung häufiger vorkommen.

Wenn Gentests nicht aussagekräftig sind oder nicht zu einem Ergebnis führen, sollten zunächst zusätzliche Untersuchungen mit klinisch verfügbaren Tests (Biopsie, Bildgebung) durchgeführt

werden, die später auch forschungsbasierte Technologien wie die Sequenzierung von Muskel-RNA umfassen können. Eine Expertenarbeitsgruppe wird einen aktualisierten Diagnosealgorithmus und ein Manuskript mit unterstützenden Leitlinien erstellen.

Zum Abschluss der Tagung wurde betont, dass Patienten und Mediziner über kongenitale Myopathien aufgeklärt und sensibilisiert werden müssen. Patientenorganisationen und Expert:Innen werden dazu beitragen, diese Informationen weltweit zu verbreiten. Wir müssen unser Engagement für Länder mit niedrigem und mittlerem Einkommen verbessern, die bei diesen akademischen Tagungen oft unterrepräsentiert sind. Künftige Diskussionen über Nomenklatur, Diagnostik und Behandlung von CMYOs müssen Patientenvertreter und eine globale Repräsentanz einschließen.

Ein vollständiger Bericht wird in der Zeitschrift *Neuromuscular Disorders* veröffentlicht.