



## European Myositis Network (MyoNet)

Het *European Myositis Network* is een samenwerkingsverband dat zich inzet om binnen Europa kennis en expertise over myositis zowel bij kinderen als volwassenen te verzamelen en uit te wisselen. Die kennis en expertise zijn nu verdeeld over meerdere onderzoeks- en behandelcentra en diverse medische specialismen. Er wordt op Europees niveau een databank opgezet waarin gegevens verzameld worden van patiënten die over langere tijd gevolgd worden. Dit zullen niet alleen de gegevens zijn die de arts in de spreekkamer verzamelt, maar ook een zogenaamde biobank waarin DNA, bloed en spierbiopten worden opgeslagen. Het doel hiervan is een beter inzicht in de ziekte te krijgen en zo tot een betere behandeling te komen.

Myositis is een zeer zeldzame ziekte. Om voldoende patiënten te kunnen betrekken in gedegen onderzoek is het noodzakelijk op Europees niveau samen te werken. Het gaat dan zowel om onderzoek van patiënten als om het analyseren van de patiëntgegevens. De hoop is dat zo meer kennis wordt vergaard om beter te kunnen voorspellen welke invloed omgevingsfactoren en erfelijkheid hebben op de kans om myositis te krijgen en om uiteindelijk beter te kunnen bepalen welke behandeling het beste zal aanslaan en wat het te verwachten verloop van de ziekte bij een patiënt zal zijn.

In eerste instantie heeft men zich voorgenomen experts aan te trekken van buiten het bekende *Autocure*-netwerk en om minimaal 1350 sets patiëntgegevens in het myositisregister op te nemen.

### Onderliggende mechanismen van de inflammatoire myopathieën, myositis

Idiopathische inflammatoire myopathieën (IIM) ofwel myositis is een zeldzame auto-immuunziekte met als kenmerken spierzwakte in (met name boven)armen en (boven)benen, ontstekingscellen in spierbiopten en vaak de aanwezigheid van specifieke auto-antistoffen in het bloed. De meest gebruikelijke indeling van myositis in subgroepen is die in

- polymyositis (te onderscheiden in niet-specifieke myositis en necrotiserende auto-immuunmyopathie)
- dermatomyositis
- myositis in combinatie met andere bindweefselaandoeningen - ook wel *Connective Tissue Disease* genoemd zoals reumatoïde artritis, SLE, *mixed connective tissue disease* – en
- sporadische 'inclusion body'-myositis (sIBM).

Myositis komt ook voor bij kinderen, bij wie juveniele dermatomyositis (JDM) de meest bekende vorm is.

Bij de behandeling van *dermatomyositis* en *polymyositis* wordt meestal prednison en/of een ander immuunsysteemonderdrukkend middel zoals methotrexaat of azathioprine voorgeschreven, maar de resultaten zijn wisselend en teleurstellend. Soms overlijden er patiënten aan myositis en/of aan bijkomende complicaties, maar ook de patiënten die genezen krijgen meestal te maken met beperkingen of invaliditeit.

De mogelijkheden voor goed klinisch onderzoek worden beperkt door de zeldzaamheid van de ziekte en het gebrek aan goede definities van herstel. Mogelijk bieden de specifieke antistoffen betere aanknopingspunten om tot een indeling van subgroepen van myositis te komen en bieden ze ook nieuwe mogelijkheden voor het ontwikkelen van nieuwe behandelingsmethoden en medicijnen.

### Histopathologie (= leer van de weefselziekten)

Op basis van klinische en weefselkenmerken zien wetenschappers bij myositis vier verschillende types.

- Eén type laat ontstekingsreacties rond de bloedvaten in de spiervezels zien, wat suggereert dat die het doelwit van de ontstekingen zijn. Deze vorm wordt vaak in verband gebracht met de huiduitslag die typerend is voor dermatomyositis maar komt ook voor bij patiënten zonder huiduitslag (dat zijn de patiënten met niet-specifieke myositis).
- Een tweede myositistype heeft als voornaamste kenmerk ontstekingsreacties in (het bindweefsel van) de spierbundels. Dit doet vermoeden dat hier de spiervezels het doelwit zijn van de immuunreactie. Dit type myositis wordt vaak geassocieerd met patiënten zonder huiduitslag, polymyositis, maar wordt ook gezien bij patiënten met een andere spieraandoening, sporadische IBM.
- IBM, als derde type, heeft daarnaast andere onderscheidende kenmerken waaronder de zogenaamde omrande vacuolen en insluitingen. Gegeven het feit dat sIBM niet op prednison reageert, wordt ervan uitgegaan dat hier een ander ziektemechanisme een rol speelt.
- Bij een vierde type is sprake van afstervend spierweefsel: hier ontbreken ontstekingsreacties en wordt vaker een relatie met kanker en soms ook met staines gezien. Dit type heet necrotiserende auto-immuunmyopathie.

Al met al kunnen de klinische en weefselkenmerken per type myositis variëren, maar er kan ook sprake zijn van overlap. Dit betekent wellicht dat er bij verschillende types myositis verschillende ziektemechanismen een rol spelen.



## Auto-antistoffen

De gebruikelijke klinische testmethoden waaronder spierkrachttests, CK-waarden, EMG's en zelfs het beoordelen van spierbiopten zijn niet betrouwbaar genoeg om myositis van andere spierziekten te onderscheiden. Hier zouden auto-antistoffen een uitkomst kunnen bieden.

Auto-antistoffen worden aangetoond bij circa 80% van de DM- en PM-patiënten. Sommige auto-antistoffen worden alleen gevonden bij myositispatiënten: de zogenaamde myositisspecifieke auto-antistoffen (MSA's). Andere auto-antistoffen, de zogenaamde myositis-aanverwante auto-antistoffen (MAA's) worden ook gevonden bij andere auto-immunziekten. Daarnaast is het waarschijnlijk dat er nog een aantal andere specifieke auto-antistoffen bestaat dat nog niet is geïdentificeerd.

Interessant is dat MSA's vaak worden geassocieerd met bepaalde klinische kenmerken. Zo worden de meest voorkomende MSA's, de anti-tRNA-synthetase antistoffen waarvan anti-Jo-1 de belangrijkste is (namelijk bij 20-30% van de myositispatiënten) in verband gebracht met het anti-synthetasesyndroom. Dit syndroom komt meestal klinisch tot uiting als myositis, interstiële longziekte (ILD), artritis, fenomeen van Raynaud en huiduitslag aan de handen (de zogenaamde 'mechanic hands'). Anti-Mi-2-antistoffen worden geassocieerd met de typische DM-huiduitslag: paarsblauwe zwelling van de oogleden en Gottron's papels (kleine platte rode of paarsrode bultjes aan de gewrichten met name op de knokkels, de ellebogen, knieën en de enkels).

Anti-SRP-antistoffen worden in verband gebracht met necrotiserende auto-immunmyopathie die bij sommige patiënten behoorlijk ongevoelig lijkt voor behandeling.

De aanwezigheid van auto-antistoffen bij myositis biedt tot op heden het meest onweerlegbare bewijs dat een afwijkende immuniteit een rol speelt bij myositis hoewel de specifieke antigenen die het doelwit vormen voor de immunoreacties nog steeds onbekend zijn.

Onderverdeling van patiënten op basis van auto-antistofprofielen leidt wellicht tot een beter begrip van de verschillen in myositis en de ziektemechanismen.

Daarvoor is het noodzakelijk om de rol van deze auto-antistoffen bij het ontstaan van de inflammatoire (of ontstekings-) spierziekten en hun nut als bewijs (stofje) voor de aanwezigheid ervan vast te stellen.

## Risicofactoren zoals genetische aanleg en omgeving

Evenals bij andere auto-immunziekten, bijvoorbeeld bij reuma, is het waarschijnlijk dat genen en omgevingsfactoren een rol spelen bij het al of niet krijgen van myositis.

Van de omgevingsfactoren is van UV-licht het duidelijkst bewezen dat het van invloed is op het krijgen van of DM of PM en dan met name voor de groep van DM met anti-Mi-2-auto-antistoffen.

Er zijn ook aanwijzingen dat er een verband bestaat tussen myositis en virale en parasitaire infecties maar overtuigend bewijs daarvoor ontbreekt vooralsnog.

Studies die zich richten op genetische risicofactoren geven duidelijkere informatie over het onderscheid tussen verschillende types myositis. Sommige specifieke genen komen vaker voor bij bepaalde vormen van myositis, waarbij de genen soms een beschermingsfactor blijken te zijn en soms juist een risicofactor. Interessant is dat dit bij kinderen ook gevonden wordt, hoewel er bij kinderen net andere genen en andere verschijnselen voorkomen, zoals met name de vorming van kalkneerslagen en bij kinderen met JDM is er geen sprake van een associatie met kanker zoals dat bij volwassenen met DM het geval is.

De hoop is dat verder onderzoek naar deze risicofactoren het in de toekomst mogelijk maakt patiënten beter in te delen naar type myositis en ook beter te kunnen voorspellen welke behandeling het beste zal aanslaan en hoe het verloop van de ziekte zal zijn.

Meer informatie: <http://myonet.eu> (Engelstalig).