

## **277ste ENMC Internationale Workshop:**

**Locatie:** Hoofddorp, Nederland

**Titel:** Congenitale myopathieën: herzien en herziening van nomenclatuur en diagnostische richtlijnen

**Datum:** 21-23 juni 2024

### **Organisatoren:**

- Dr. J. Dowling (CA)
- Dr. C. Bönnemann (VS)
- Dr. E. Oates (AU)
- Dr. A. Ferreira (FR)

### **Jonge onderzoekers:**

- Dr. L. Hayes (VS), N. Villar (Frankrijk), S. Raga (Zuid-Afrika)

### **Vertalingen van dit rapport:**

- Nederlands: Prof. N. Voermans
- Duits: Prof. U. Schara-Schmidt
- Italiaans: Prof. E. Malfatti
- Spaans: Dr. N. Villar
- Frans: Dr. N. Villar
- Japans: Dr. I. Nishino

**Deelnemers:** Dr. J. Dowling (Canada), Dr. E. Oates (Australië), Dr. C. Bönnemann (VS), Dr. A. Ferreira (Frankrijk), Prof. E. Malfatti (Frankrijk), Prof. V. Straub (VK), Dr. A. Sarkozy (VK), Prof. A. Beggs (VS), Dr. I. Nishino (Japan), Prof. H. Jungbluth (VK), Prof. N. Voermans (Nederland), Prof. U. Schara-Schmidt (Duitsland), Prof. J. Wilmshurst (Zuid-Afrika), Prof. S. Quijano-Roy (Frankrijk), Dr. S. Donkervoort (VS), Dr. P. Agrawal (VS), Dr. L. Hayes (VS), Dr. N. Villar (Frankrijk), Dr. S. Raga (Zuid-Afrika), Mevrouw A. Lennox (patiëntenvertegenwoordiger, VK), Mevrouw S. Foye (patiëntenvertegenwoordiger, VS), De heer M. Guillet (patiëntenvertegenwoordiger, VS), Dr. M. De Carvalho (Frankrijk), Prof. G. Ravenscroft (Australië); De heer M. Goldberg (patiëntenvertegenwoordiger, VS), Dr. M. Davis (Australië), Dr. A. Hamosh (VS).

ENMC verwelkomde een groep experts op het gebied van congenitale myopathieën van 21-23 juni 2024 in Hoofddorp, Nederland.

### **Workshop samenvatting:**

26 individuen, waaronder onderzoekers, artsen, specialisten op gebied van ziekteclassificatie systemen en patiëntvertegenwoordigers, afkomstig uit 8 landen van 5 continenten, kwamen samen in Amsterdam van 21-23 juni voor de 277ste ENMC-workshop. De doelen van de workshop waren om een bijgewerkte naamgeving voor congenitale myopathieën vast te stellen en de diagnostische richtlijnen te herzien. De groep was het erover eens dat de term "congenitale myopathie" (CMYO) de overkoepelende term moet blijven om een heterogene groep genetische

spieraandoeningen te beschrijven die meestal bij de geboorte (of zelfs voor de geboorte) of tijdens de kindertijd optreden met hypotonie en spierzwakte. Ze zijn meestal niet- of langzaam progressief. De kenmerkende bevindingen bij een spierbiopsie zijn structurele afwijkingen in skeletspiervezels zonder duidelijke toename van bindweefsel tussen spiercellen. Hoewel dit beloopt de meerderheid van de patiënten beschrijft, werd benadrukt dat congenitale myopathieën ook op latere leeftijd tot uiting kunnen komen. Bovendien kunnen mensen met een congenitale myopathie merken dat hun klachten veranderen bij het ouder worden.

Oorspronkelijk waren de definities van CMYO gebaseerd op karakteristieke bevindingen bij spierbiopsie. Gezien de grote variatie hiervan, de belangrijke rol die genetica inmiddels speelt in het diagnostisch onderzoek van deze spierziekten, en het feit dat veel patiënten met CMYO's inmiddels geen biopsie meer krijgen, is een update van het bestaande classificatie systeem van CMYO's vereist.

Een systeem dat zich alleen zou baseren om de genetische oorzaak heeft ook duidelijke beperkingen omdat pathogene varianten in één gen geassocieerd kunnen zijn met verschillende ziektebeelden, meerdere spierbiopsie-kenmerken en verschillende overervingswijzen. Daarom zijn een nieuwe classificatie systeem en naamgeving vereist die deze kenmerken (gen, overervingswijze, kenmerkend beeld bij het biopsie, unieke klinische presentaties) omvat, essentieel. Een goed ontwikkeld systeem is belangrijk voor diagnostiek en inzicht in het ziektemechanisme. Dit belang werd door de patiëntenorganisaties benadrukt. In de huidige situatie is er een gebrek aan consistentie en specificiteit, wat leidt tot verwarring onder patiënten en onder artsen.

De groep concludeerde dat, hoewel de aanduiding "congenitale myopathie" het gemeenschappelijke uitgangspunt is, de overervingswijze, het gen en de spierbiopsiekenmerken, indien bekend, deel moeten uitmaken van een specifiekere diagnose. Op basis hiervan is een kader opgesteld voor een nieuwe classificatie en naamgeving die deze kenmerken omvat.

- Een voorbeeld van deze nieuwe naamgeving is: "autosomaal recessieve RYR1-congenitale myopathie met centrale kernen".
- In gevallen waar het gen onbekend is en/of de biopsie niet beschikbaar of niet-specifiek is, kan de diagnose van congenitale myopathie alleen worden gebruikt: "autosomaal recessieve congenitale myopathie met centrale kernen".
- De term congenitale myopathie wordt alleen toegepast op individuen die een bevestigde genetische oorzaak hebben (d.w.z. pathogene variant(en) in een bekend CMYO-gen) of bij wie het biopsie specifieke kenmerken vertoont.
- Aanvullende klinische informatie met betrekking tot spierfunctie, verdeling van zwakte en bijkomende ziekten zijn belangrijk, maar moeten geen deel uitmaken van de naamgeving.

De groep verzocht de vertegenwoordigers van online databases (bijv. ClinGen, OMIM, Orphanet) om hun classificatie en naamgeving in lijn met dit voorstel te coördineren.

Er werd een classificatiesysteem voorgesteld, dat verschillend maar consistent is met de naamgeving, om de belangrijkste kenmerken op te nemen als volgt:

- 1) Congenitale myopathie;
- 2) Gen;
- 3) Overervingspatroon;
- 4) Belangrijkste histopathologische (of andere fenotypische) kenmerken (d.w.z., Congenitale myopathie, RYR1-gerelateerd, AR, met centrale kernen.). De details van aanvullende fenotypische en histologische classificatie zullen worden geformaliseerd door een virtuele werkgroep.

Het tweede doel van de workshop was om de aanbevelingen voor het diagnostisch onderzoek van een vermoedelijke congenitale myopathie bij te werken. Om te beginnen kan de diagnose CMYO worden gesteld wanneer er typische klinische symptomen zijn en of een bevestigde genetische diagnose die de klinische presentatie verklaart of spierbiopsie die de diagnose van een congenitale myopathie ondersteunt. In gevallen waarin geen van beide beschikbaar is of nog niet is verkregen, kan er gesproken worden over een waarschijnlijke of mogelijke congenitale myopathie.

Het diagnostische onderzoek begint altijd met een uitgebreide klinische evaluatie met aandacht voor familiegeschiedenis en afkomst. Genetisch testen is over het algemeen de eerstvolgende stap, met leeftijdsadequate uitsluiting van alternatieve diagnoses. Het type genetische test kan variëren afhankelijk van de leeftijd van de patiënt. De voordelen en mogelijke nadelen van elke op MPS gebaseerde teststrategie zullen duidelijk worden beschreven in onze definitieve publicatie van de diagnostische richtlijnen om volledig geïnformeerde besluitvorming rondom klinische genetische testopties in de context van vermoedelijke/waarschijnlijke congenitale myopathie-genoomniveau sequencing (op next generation sequencing gebaseerde benaderingen - inclusief exoom, genoom, of uitgebreide paneelsequencing) wordt beschouwd als de gouden standaard. Uiteindelijk is de keuze van genetisch testen sterk afhankelijk van beschikbaarheid en expertise in elke omgeving.

De groep benadrukte dat passende pre- en post-test begeleiding moet worden uitgevoerd. Hierbij spreekt de klinisch geneticus met de patiënt en/of familie over de mogelijke emotionele, sociale en maatschappelijke gevolgen van de uitslag van de test voordat deze wordt aangevraagd.

In de adolescenten- en volwassen populatie kunnen aanvullende onderzoeken zoals elektromyografie (EMG), beeldvorming (MRI, echo) en spierbiopsie worden uitgevoerd voorafgaand aan genetisch testen om andere (behandelbare) aandoeningen uit te sluiten. Wanneer genetisch testen geen of een onduidelijke diagnose opleveren, kunnen aanvullende onderzoeken worden verricht.

De bijeenkomst werd afgesloten met de nadruk op de noodzaak van goede voorlichting congenitale myopathieën binnen de patiënten- en medische gemeenschap. Patiënten,

belangenorganisaties en sleutelpersonen zullen helpen om deze informatie wereldwijd te verspreiden. We moeten onze betrokkenheid met lage- en middeninkomenslanden, die vaak ondervertegenwoordigd zijn op deze academische bijeenkomsten, verbeteren. Toekomstige discussies over naamgeving, diagnostiek en behandeling van CMYO's moeten patiëntvertegenwoordigers en wereldwijde vertegenwoordiging omvatten.

Een volledig rapport zal worden gepubliceerd in *Neuromuscular Disorders*.