

275th ENMC International Workshop:

Plats: Hoofddorp, Nederland

Titel: Seronegativ myastenia gravis: En uppdatering av riktlinjer för diagnos och behandling

Datum: 9.-11. februari 2024

Organiserad av:

Prof Amelia Evoli (IT)

Dr Lorenzo Maggi (IT)

Prof Jacqueline Palace (UK)

Prof Jan Verschuuren (NL)

Svensk översättning: Prof Anna Rostedt Punga

Deltagare:

Prof John Vissing (Danmark), Dr Anthony Behin (Frankrike), Dr Sarah Hoffmann (Tyskland), Prof Ulrike Schara-Schmidt (Tyskland), Dr Marta Cheli (Italien), Dr Valentina Damato (Italien), Prof Amelia Evoli (Italien), Dr Lorenzo Maggi (Italien), Dr Renato Mantegazza (Italien), Dr Gregorio Spagni (Italien), Mrs Maya Uccheddu (patientrepresentant, Italien), Dr Erik Niks, (Nederländerna), Dr Annabel Ruitter (Nederländerna), Dr Martijn Tannemaat (Nederländerna), Prof Jan Verschuuren (Nederländerna), Mr Johan Voerman (patientrepresentant, Nederländerna), Prof Nils Erik Gilhus (Norge), Dr Jeanine Heckmann (Sydafrika), Dr Elena Cortes - Vicente (Spanien), Dr Daniel Natera (Spanien), Dr Anna Rostedt Punga (Sverige), Dr Bettina Schreiner (Schweiz), Dr Jackie Palace (Storbritannien), Dr Sithara Ramdas (Storbritannien), Prof Angela Vincent (Storbritannien), Prof Donald Sanders (USA).

Myasthenia Gravis (MG) är en autoimmun sjukdom som karaktäriseras av svaghet och uttrötthet av skelettmuskulaturen, med variation från endast ögonsymptom till allvarlig och generaliserad muskelsvaghet med livshotande andningssvikt. MG orsakas av antikroppar mot muskelmembranet i den neuromuskulära synapsen, vanligtvis mot acetylkolinreceptorn (AChR). Antikroppar mot muskelspecifikt tyrosinkinaser (MuSK) finns hos färre än 1% av nordiska patienter. Hos 10-15% av alla MG patienter hittar man inga antikroppar vid rutintestning. Denna undergruppen av MG kallas seronegativ MG (SNMG). Tidig och säker diagnos av dessa patienter är viktigt för att kunna starta effektiv behandling. Diagnosen baseras på typiska symptom och kliniska fynd, samt neurofysiologiska tester (framförallt repetitiv nervstimulering och singel-fiber EMG) som visar störad signalöverföring mellan nerv och muskel. Det finns flera typer av antikroppstest och dessa har olika sensitivitet och specificitet. Det betyder att de har olika kvalitet. Mest sensitiv är ett cellbaserat test, men inte ens med detta klarar man att påvisa antikroppar hos en liten grupp MG-patienter. I dessa fall är neurofysiologiska undersökningar och, i mindre utsträckning, svar på kolinesterashämmare (tex Mestinon) eller i vissa fall ett mycket typiskt mönster av klinisk muskelsvaghet, mycket användbara för att bekräfta en neuromuskulär transmissionsstörning. Icke desto mindre kan det vara mycket utmanande att fastställa MG-diagnos hos patienter utan detekterbara antikroppar, med en betydande risk för feldiagnostik med andra differentialdiagnoser såsom kongenital myasteni eller mitokondriella myopatier. Dessutom

är detektion av antikroppar också mycket relevant för tillgången till innovativa terapier som nyligen godkänts för behandling av MG med antikroppar mot AChR i vissa länder.

Målen med ENMC-mötet var att granska den nuvarande kunskapen om SNMG's kliniska och icke-kliniska egenskaper, inklusive prognos och svar på behandlingar, att fastställa diagnostiska kriterier för SNMG, och att definiera lämplig handläggning av SNMG. Workshopens huvudmål var (1) att tillhandahålla en diagnostisk algoritm för SNMG, (2) att sammanfatta aktuell kunskap om patofysiologi och naturhistoria av SNMG och identifiera öppna frågor som ska behandlas i framtida forskningsstudier, och (3) att definiera patienters otillfredsställda kliniska behov.

Mötet inleddes med en serie samtal som behandlade workshopens kärnämnen: stora problem inom SNMG, kliniska egenskaper som skiljer seronegativ och antikroppspositiv MG, och en kritisk bedömning av huruvida de nuvarande riktlinjerna är tillräckliga för att diagnostisera SNMG. Därefter fokuserades samtalen och diskussionen på differentialdiagnosen SNMG, kongenital myasteni och pediatrik MG. Den första dagen av workshopen avslutades med fokus på patientperspektivet, inklusive bidrag från två patientrepresentanter. Under den andra dagen täcktes flera aspekter av SNMG och diskuterades livligt av experterna, inklusive antikroppstestningstekniker, neurofysiologiska studier och andra diagnostiska verktyg, demografiska och kliniska data om SNMG, såväl som konventionell immunterapi och nya målbehandlingar.

Under den sista dagen, efter att ha granskat de senaste bevisen med experter från Europa, Sydafrika och USA, utvecklade arbetsgruppen ett diagnostiskt flödesschema för SNMG med tydliga råd om antikroppsanalyser såväl som andra tester, och fokus på ledtrådarna för differentialdiagnos av SNMG.

Tillgängligheten av ett diagnostiskt flödesschema kommer sannolikt att leda till en förbättrad diagnos av SNMG och erkännande av alternativa diagnoser, som t.ex. kongenital myastheni eller en funktionell neurologisk störning, vilket i slutändan resulterar i förbättrad patientvård.

De framtida projekten som identifierades var att samla in mer data om naturlig historia och behandlingseffekter vid SNMG, att skapa en europeisk studiegrupp om SNMG, och att ytterligare utvärdera och jämföra prestanda för olika antikroppsanalyser för SNMG-serologisk diagnos.

En fullständig rapport kommer att publiceras i tidskriften *Neuromuscular Disorders*.