

Dirençli inflammatuar miyozitli olgulara klinik yaklaşım: Romatoloji perspektifi

Clinical approach to resistant inflammatory myositis: rheumatology perspective

Sevil Kamalı

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul

Özet

Dirençli idiyopatik inflammatuar miyozit (İİM), tedavi altında, anormal klinik ve/veya laboratuvar bulgularında iyileşme görülmeyen, İİM'li olguları tanımlamaktadır. Standart tedavi yaklaşımları ile hastalık aktivitesinin devam ettiği düşünülen İİM'li olgularda, gerçek bir tedavi direnci olasılığı ile birlikte, yetersiz tedavi, aktivite izlenimi veren kas hasarı, altta yatan malign hastalık olasılığı akla getirilmelidir. Dirençli İİM'de, İİM dışı kas patolojileri mutlaka dışlanmalıdır. Anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulgularının ayrıntıları dikkatle ve yeniden gözden geçirilmelidir. Tanı koyma aşamasında gerçekleştirilen kas biyopsisinin, uygun koşullarda alınıp alınmadığı ve yeterli ayrıntıda incelemeye tabi tutulup tutulmadığı dikkate alınmalıdır. İİM dışı kas patolojilerini dışlayabilmek için yeni bir kas biyopsisine ihtiyaç duyulabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar sözcükler: Miyozit, dermatomiyozit, polimiyozit, inflammatuar miyopati, tedaviye dirençli

Summary

Resistant idiopathic inflammatory myositis (IIM) defines IIM with clinical and/or laboratory findings not responding to immunosuppressive treatment. In the presence of the lack of response to standard treatment modalities, disease related damage, underlying malignancy, undertreatment should be considered besides resistant myositis. Different types of non-inflammatory myopathies that mimics IIM also need to be ruled out in resistant myositis cases. Detailed history, physical examination and laboratory work-up should carefully be re-evaluated. Muscle biopsy performed at initial diagnosis has to be scrutinized in terms of prerequisites of sampling and adequate pathologic evaluation in resistant cases. Taking a new biopsy sample might be needed to exclude the myopathies that mimics IIM.

Key words: Myositis, dermatomyositis, polymyositis, inflammatory myopathy, resistance to treatment

İdiyopatik inflammatuar miyozitler (İİM), otoimmünite zemininde gelişen, proksimal iskelet kaslarının inflamasyonuna bağlı heterojen bir hastalık grubudur. Polimiyozit (PM), dermatomiyozit (DM), kanserle ilişkili miyozit ve bağ dokusu hastalıklarına ikincil olarak gelişen miyozit, İİM alt gruplarını oluşturur. Sporadik inklüzyon cisimli miyozit (İCM), distal iskelet kaslarının tutulumu ile seyreden, kortikosteroide yanıtızsız, son yıllarda tanımlanmış, farklı bir alt gruptur. Granüloamatöz miyozit, eozinofilik miyozit, fokal miyozit ve orbital miyozit, diğer nadir görülen İİM'lerdir.^[1] Klinik araştırmalarda, İİM tanı kriterleri olarak, 1975 yılında geliştirilen Bohan-Peter kriterleri kullanılmaktadır.^[2] PM ve DM'de "kesin" tanı için en az 4, "olası" tanı için en az 3 ve "mümkün olabi-

len" tanı için en az 2 kriterin varlığı gerekir. Raş, tanı koyarken, PM kriterleri içinde yer almamak, DM kriterleri içinde yer almak zorundadır (Tablo 1). Kriterlerin, kesin tanı koydurma duyarlılığı %70, özgüllüğü %93 olarak bildirilmiştir.^[2] Bu kriterler oluşturulurken, yavaş ilerleyen kas güçsüzlüğü, aile hikayesi, baldır kaslarında hipertrofi, nöropati, fasikülasyonlar, EMG'de sinir ileti hızlarında azalma, biyopside kas lifi atrofi ve gruplaşmalar görülmesinin, İİM dışı kas hastalıklarını akla getirmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Dirençli miyozit, tedavi altında anormal klinik ve/veya laboratuvar bulgularında iyileşme görülmeyen, İİM'li olguları tanımlamaktadır. Uluslararası Miyozit Değerlen-

İletişim / Correspondence:

Prof. Dr. Sevil Kamalı. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, Millet Cad., Çapa 34390 İstanbul. e-posta: sevilkamali@hotmail.com

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

Tablo 1. Bohan-Peter kriterleri.^[2]

1. Proksimal kas güçsüzlüğü: Genellikle simetrik
2. Serum kas enzimlerinde artış: CK, aldolaz
3. Elektromiyografik anomaliler a. Sık: Miyopatik potansiyel – düşük amplitüdü, kısa süreli ve polifazik aksiyon potansiyelleri b. Karakteristik triad: (i) Miyopatik potansiyeller (ii) Fibrilasyonlar, pozitif keskin dalgalar, artmış insersiyonel aktivite (iii) Kompleks tekrarlayıcı deşarjlar
4. Polimiyozit ve dermatomiyozit için tipik kas biyopsisi bulguları: Nekroz, fagositoz, rejenerasyon, inflamasyon
5. Gottron belirtisi veya papülleri veya heliotrop raş gibi dermatomiyozit deri bulguları

dirme ve Klinik Çalışmalar Grubu (IMACS) tarafından oluşturulan ölçütlerle, hekim ve hastanın genel hastalık değerlendirmesi, sağlık değerlendirme formu, manuel kas testi, serumda kas enzimlerinin (CK, LDH, aldolaz, AST, ALT) en az ikisinin düzeyi ve kas dışı hastalık aktivitesinin skorlanması ile hastalık aktivitesinin ayrıntılı değerlendirilmesi yapılabilmektedir. İİM'de, aktivitenin hasardan ayırt edilmesi önemlidir. Bu nedenle, IMACS tarafından, objektif değerlendirme ölçütü olarak, klinik çalışmalarda kullanılmak üzere, miyozit aktivite ve hasar indeksleri geliştirilmiştir.^[3]

İİM'nin standart tedavisinde, yüksek doz glukokortikoidler ve beraberinde, metotreksat, azatiyoprin gibi temel etkili antiinflamatuvar ilaçlar yer alır. Ciddi hastalık aktivitesi olan olgularda, siklofosamid kullanımı ve plazmafereze başvurulabilmektedir.^[4] İntravenöz immünoglobulin, İİM'de, temel etkili antiinflamatuvar ilaçlara dirençli olgularda, etkili bir immünomodülatuar tedavi seçeneğidir.^[5]

PM'li bir olgu kohortunun 20 yıl üzerinde takibini içeren bir gözlemsel çalışmada, tek fazlı (%17), tam remisyona seyreden (%15), nüks eden (%20) ve kronik, ilerleyici (%35) hastalık seyirleri tanımlanmıştır.^[6]

Standart tedavi yaklaşımları ile hastalık aktivitesinin devam ettiği düşünülen İİM'li olgularda, gerçek bir tedavi direnci olasılığı ile birlikte, yetersiz tedavi, aktivite izlenimi veren kas hasarı, altta yatan malign hastalık olasılığı akla getirilmelidir.^[7]

İİM grubunda yer alan İCM, son yıllarda tanımlanan ve giderek artan sıklıkta bildirilen, proksimal ve distal kasları asimetrik olarak da tutabilen, yavaş ilerleyen bir inflamatuvar kas hastalığıdır.^[8] PM ve DM'den farklı olarak, immünoşüpresif tedavilere dirençli olduğu bilinen İCM, dirençli İİM'de akla getirilmelidir. Diğer yandan, kas distrofilerde olduğu gibi, İİM dışı kas patolojilerinde de glukokortikoidlere klinik ve kas enzimi yanıtı alınabildiği bilinmelidir.^[9] Tedavi direnci, malignite ve İCM olasılıklarının dışlanabildiği durumlarda, romatoloğun, İİM tanısını anamnez, muayene ve laboratuvar bulguları ile yeniden gözden geçirmesi gerekir.

Anamnez

Anamnezde, hastalığın ortaya çıkış süresi ve seyri, başlangıç yaşı, ataklı seyir varlığında, atağı tetikleyici faktörler ve yanısıra, ilaç, toksik madde maruziyeti ısrarla sorulanmalıdır. İİM, sıklıkla haftalar aylar içerisinde başlasa da, İCM istisnai olarak, daha yavaş ve sinsi seyirlidir. Hastalık başlangıç yaşı çoğunlukla ayırt ettirici değildir. Birçok metabolik miyopatinin erişkin yaşta başlayabilen hafif seyirli alt grubu söz konusudur.^[10] Ataklar halinde seyir, İİM için atipiktir. Metabolik miyopatilerde, atakların, egzersiz, açlık ve toklukla ilişkisi, eşlik eden baş ağrısı, bulantı gibi yakınmaların varlığı, ayırıcı tanıyı kolaylaştırır. Aile hikayesinin, çok nadir olmakla birlikte, İİM'li olgularda da var olabildiği bildirilmiştir.^[10]

Fizik Muayene

Fizik muayenede, simetrik proksimal kas güçsüzlüğü, bağ dokusu hastalığı düşündürülen bulgu veya bulguların varlığı ve/veya DM'ye özgül deri bulguları, İİM tanısını destekler. Ciddi kas krampları, fasikülasyon, miyotoni, yüz ve göz kaslarının tutulumu, erken kas atrofi veya herhangi bir dönemde kas hipertrofi, İİM tanısından uzaklaştıran bulgulardır. Bununla birlikte, İCM'de, proksimal ekstremitelere kasları yanısıra, distal kaslar, yüz kasları, kuadriseps femoris ve el ayak parmak fleksör kaslarının tutulabildiği bilinmektedir. Solunum kasları, ciddi İİM ve asid maltaz eksikliği ile ilişkili metabolik miyopatiler, göz kasları, mitokondriyal miyopatiler ve miyotonik distrofilerde tutulabilmektedir. Disfaji, İİM ve kas distrofilerinde beklenebilen bir bulgudur. Ayırt ettirici özellikte anamnez ve fizik muayene bulgularına rağmen, farklı kas hastalıklarında benzer semptom ve hastalık paterni veya aynı kas hastalığında farklı klinik paternler görülebildiği bilinmelidir. **Tablo 2'**de miyoziti taklit edebilen klinik tablolar verilmiştir.^[7,11,12]

Laboratuvar

İİM'nin tanı koydurucu laboratuvar bulgusu, kreatin fosfokinaz (CK) ve aldolaz gibi kasa özgül enzimlerde ar-

Tablo 2. Miyoziti taklit edebilen klinik tablolar.^[10]

Toksik miyopatiler
İnfeksiyonlar: Trişineloz, toksoplazmoz, virüsler
Endokrin hastalıklar: Hipotiroidizm, hipertirodizm, Cushing sendromu, akromegali, hiperparatiroidi, D vitamini eksikliği
Nörolojik hastalıklar: Amiyotrofik lateral skleroz, spinal musküler atrofi, miyastenia gravis, Lambert-Eaton sendromu, kanalopatiler
Metabolik hastalıklar: Glikojen depo hastalıkları (asid maltaz, fosfofruktokinaz eksikliği, miyofosforilaz, fosforilaz B kinaz, debrancher enzimi, lipid depo hastalıkları (karnitin palmitoiltransferaz eksikliği)
Kas distrofileri: Kavşak kas distrofileri (kalpainopati, kaveolin 3 mutasyonu), disferlinopati, miyotonik distrofi tip II, fasyoskapulohumeral musküler distrofi, distrofinopati taşıyıcısı kadın, desminmiyopati
Mitokondrial hastalık

taş saptanmasıdır. CK seviyesinin yüksekliği, kimi olgularda ayırıcı tanıyı yönlendirebilir. Serum CK seviyesi, distrofinopatilerde 200-300, İİM'de 20-30, nörojenik hastalıklarda 2-5 kat artabilmektedir. CK seviyesinin 100 kat ve üzerinde olduğu olgularda İİM dışı kas patolojileri dışlanmalıdır. Antinükleer antikor ve kasa özgül antikorlar başta olmak üzere, bağ dokusu hastalığı düşündürülen otoantikorların varlığı, İİM tanısını çoğu zaman destekler. Antinükleer antikorlar, İİM'de sıklıkla benekli ve/veya sitoplazmik pozitiflik gösterir. Kasa özgül antikorlar olan aminoasil t-RNA sentetazlar, başlıca anti-Jo-1 (%25-30) olmak üzere, düşük sıklıkta (%1-5) pozitif bulunurlar.^[7,11-13]

Elektromiyografi (EMG), kas hastalıklarında önemli bir tanı koydurucu yöntemdir. İİM'de, sık görülen ve karakteristik EMG bulguları söz konusudur. Kısa süreli, düşük amplitüdü ve polifazik aksiyon potansiyelleri, sık rastlanan EMG bulguları olarak tanımlanmıştır. İİM'nin karakteristik EMG triadında, miyopatik potansiyeller, fibrilasyonlar, pozitif keskin dalgalar, artmış iğne yeri aktivitesi ve kompleks tekrarlayan deşarjlar yer alır.^[2]

Kasa yönelik manyetik rezonans görüntüleme (MRG), T2 ağırlıklı, yağ dokusunun baskılandığı fazda yüksek sinyal, T1 *short-tau inversion recovery* (STIR) incelemede düşük sinyal, kas dokusundaki inflamasyonu yansıtır. İİM'de kas MRG, ideal biyopsi yerinin seçimi ve takipte kullanılır. Kalıtsal kas hastalıklarının ayırıcı tanısında da MRG'ye başvurulabilmektedir.^[14-16]

Kas histopatolojisi, İİM ve diğer kas patolojilerinin ayırt edilmesinde altın standarttır. İİM'de tipik biyopsi bulguları, nekroz, fagositoz, rejenerasyon ve inflamasyon olarak tanımlanmıştır.^[2] Histopatolojik bulguların değerlendirilmesinde, biyopsi yeri, doğru örnekleme ve ayrıntılı inceleme büyük önem taşır. Tanıda şüphe duyulan olgularda, yeni kas biyopsisine başvurmak gerekebilir. Bununla birlikte, tanı koydurucu olmayan kas biyopsisinin, kas patolojisini dışlamayacağını unutmamak gerekir. Kas

biyopsisi, elektrod artefaktından kaçınmak için, her zaman EMG yapılan tarafın karşısındaki ekstremiteden yapılmalıdır. Yeni tutulmuş olan, kısmi tutulumlu ve hassas kas dokusu tercih edilmelidir. MRG ile inflamasyon saptanan kas dokusu, biyopsi için idealdir. Histokimyasal, biyokimyasal ve genetik incelemeler için taze biyopsi örneğine ihtiyaç vardır. Kas biyopsisi yapıldıktan sonra, Hematoksilen boyası ile inceleme için formalin fiksasyonu, elektron mikroskopisi ile inceleme için glutaraldehid fiksasyonu tercih edilmelidir. Romatoloğun, biyopsi raporunu incelerken, kas dokusunun hangi ayrıntıda incelendiğini dikkate alması gereklidir. Parafin kesitlerde, interstiyel inflamasyon, vaskülit, fibrinoid nekroz, endomiyal ve perimiyal fibrozis, yağlı infiltrasyon, kas liflerinin morfolojisi, nüve yerleşimi, santral kapiller migrasyon varlığı gibi çok sayıda bulgunun varlığı gözden geçirilmiş olmalıdır. Histokimyasal analiz için, temel panelde, hematoksilen eozin, modifiye Gomori Trikrom, ATPaz, NADH-TR esteraz, genişletilmiş panelde, süksinat dehidrogenaz, sitokrom C oksidaz, PAS±diastaz, adenilat deaminaz, miyofosforilaz, asid fosfataz, oil red O boyamaları kullanılmaktadır. Elektron mikroskopisi ile inceleme mümkün olabilmişse, miyofibril yapısı, plazma membranı, sarkolemmal membran ve mitokondri yapısı yanı sıra, lipid ve glikojen miktarına ilişkin ayrıntılı rapor bildirilebilir. Uygun koşullarda alınmış ve standart değerlendirmelere tabi tutulmuş kas biyopsisi örneklerinde dahi, tanı koymakta güçlükler söz konusu olabilir. İİM serilerinde, klinik, laboratuvar ve tedavi yanıtı PM ile uyumlu ancak, biyopsi bulguları uyumsuz, klinik ve tedavi yanıtı İCM ile uyumlu ancak, biyopsi bulguları PM ile uyumlu, *PM/İCM overlap* düşündürülen olgular bildirilmiştir. Klinik ve tedavi yanıtı başlangıçta PM veya DM ile uyumlu iken, takip süresince tedaviye yanıtı olmayan ve tekrarlanan kas biyopsisinde İCM saptanan atipik olgular da mevcuttur. PM ve DM için karakteristik kabul edilen, kapiller deplesyon, neovaskülarizasyon, MHC Class I ekspresyonu,

perivasküler ve endomisyal dendritik infiltrasyon, sitokin-kemokin profili ile periferik IFN- α/β transkriptleri gibi bulguların her iki İİM alt grubunda da görülebileceği göz önünde tutulmalıdır. Öte yandan, İCM ve PM'de de kas biyopsisinde benzer inflamatuvar değişikliklere rastlanabilmektedir.^[17,18]

Özet olarak, dirençli İİM'de, İİM dışı kas patolojileri mutlaka dışlanmalıdır. Anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulgularının ayrıntıları dikkatle ve yeniden gözden geçirilmelidir. Tanı koyma aşamasında gerçekleştirilen kas biyopsisinin, uygun koşullarda alınıp alınmadığı ve yeterli ayrıntıda incelemeye tabi tutulup tutulmadığı dikkate alınmalıdır. İİM dışı kas patolojilerini dışlayabilmek için yeni bir kas biyopsisine ihtiyaç duyulabilir. Bu aşamada, romatoloğun deneyimli bir nörolog ve patologdan yardım alabilmesi büyük önem taşır. İİM tanısı ile izlenen dirençli olguda, İİM'nin dışlanması halinde, immünosüpresif tedavinin uygun bir şekilde sonlandırılması ve olgunun ilgili bölüme yönlendirilmesi uygun olur.

Kaynaklar

1. Dimitri D. İnflammatory myopathies: diagnosis and classifications. *Presse Med* 2009;38:1141-63.
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975;292:344-7.
3. Isenberg DA, Allen E, Farewell W, Ehrenstein MR, Hanna MG; for the International Myositis and Clinical Studies Group (IMACS). International consensus outcome measures for patients with idiopathic inflammatory myopathies. Development and initial validation of myositis activity and damage indices in patients with adult onset disease. *Rheumatology* 2004;43:49-54.
4. Lundberg I, Chung YL. Treatment and investigation of idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology* 2000;39:7-17.
5. Dalakas MC, IIIa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, Dinsmore ST, McCrosky S. A controlled trial of high-dose intravenous immunoglobulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993;329:1993-2000.
6. Sultan SM, Ioannou Y, Moss K, Isenberg DA. Outcome in patients with idiopathic inflammatory myositis: morbidity and mortality. *Rheumatology* 2002;41:22-6.
7. Mann HF, Vencovsky J, Lundberg IE. Treatment resistant inflammatory myopathy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:427-440.
8. Needham M, Mastaglia FL. Inclusion body myositis: current pathogenetic concepts and diagnostic and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 2007;6:620-31.
9. Straathof CS, Overweg-Plandsoen WC, van den Burg GJ, van der Kooij AJ, Verschuuren JJ, de Groot IJ. Prednisone 10 days on/10 days off in patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol* 2009;256:768-73.
10. Vladutiu GD. Complex phenotypes in metabolic muscle diseases. *Muscle Nerve* 2000;23:1157-9.
11. Christopher-Stine L, Plotz PH. Adult inflammatory myopathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:331-44.
12. Niranjana N, Holton JL, Hanna MG. Is it really myositis? A consideration of the differential diagnosis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:684-91.
13. Mammen AL. Dermatomyositis and polymyositis. Clinical presentation, autoantibodies, and pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1184:134-53.
14. Hernandez RJ, Keim DR, Chenevert TL, Sullivan DB, Aisen AM. Fat-suppressed MR imaging of myositis. *Radiology* 1992;182:217-9.
15. Garcia J. MRI in inflammatory myopathies. *Skeletal Radiol* 2000;29:425-38.
16. Cardy CM, Potter T. The predictive value of creatine kinase, EMG and MRI in diagnosing muscle disease. *Rheumatology* 2007;46:1617-8.
17. Kissel JT. Polymyositis. Not a unicorn or mythological beast... but maybe a duck? *Neurology* 2008;70:414-5.
18. Gerald J D Hengstman, Baziél G M van Engelen. Polymyositis, invasion of non-necrotic muscle fibres, and the art of repetition. *BMJ* 2004;329:1464-7.