

**İnflamatuvar miyozitler: İdiyopatik mi? Çakışma mı? Paraneoplastik mi?*****Inflammatory myositis: Idiopathic? Overlap? Paraneoplastic?***Gerçek Can 

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

**Öz**

İnflamatuvar miyozitler temel olarak kas inflamasyonu ile karakterize, bunun yanında cilt, akciğer, kalp, gastrointestinal sistem gibi ekstremitaryer tutulum yapabilen heterojen bir grup hastalıktır. Proksimal kas güçsüzlüğü, kas enzim yüksekliği, elektromiyografide miyopatik patern, kas biyopsisinde tipik histolojik bulgular, dermatomyozitte tipik deri lezyonları ile karakterizedir. İnflamatuvar miyozitler, yeni miyozit spesifik otoantikolar, histopatolojik gelişmeler, sınıflandırma kriterlerinin ışığında; dermatomyozit, immün aracılı nekrotizan miyopati, overlap miyozit (antisentetaz sendromunu içeren), sporodik inklüzyon cisimcikli miyozit, amiyopatik dermatomyozit, polimiyozit, kanser ilişkili miyozit olmak üzere alt gruplara ayrılabilir.

**Anahtar Sözcükler:** İdiyopatik inflamatuvar miyozitler, inflamatuvar miyozit alt tipleri, miyozit spesifik otoantikolar, miyozit sınıflandırma kriterleri.

**Abstract**

*Inflammatory myositis is a heterogeneous group of diseases, mainly involving muscle inflammation, where extramuscular lesions such as the skin, lung, heart, and gastrointestinal tract can be involved. It is characterized by proximal muscle weakness, elevated muscle enzyme, myopathic pattern in electromyography, typical histological findings in muscle biopsy and typical skin lesions in dermatomyositis. Inflammatory myositis can be divided into subgroups, including dermatomyositis, immune-mediated necrotizing myopathy, overlap myositis (containing antisynthetase syndrome), inclusion body myositis, amyopathic dermatomyositis, polymyositis, cancer-associated myositis through new myositis specific autoantibodies, histopathological developments, and classification criteria.*

**Keywords:** Idiopathic inflammatory myositis, subgroups, myositis-specific autoantibodies, classification criteria.

**Giriş**

İdiyopatik inflamatuvar miyozitler (İİM) nadir, heterojen bir grup hastalıktır. Kas inflamasyonu temel bulguları olmakla birlikte cilt ve eklem tutulumu, gastrointestinal sistem, akciğer ve kardiyak tutulum gibi bulgular gösterebilirler (1). İİM'lerin alt tipleri genellikle sınıflandırma kriterleri temel alınarak yapılmaktadır. İİM'ler için çok sayıda sınıflandırma kriteri geliştirilmiştir. Nadir görülen bozukluklar olduğu için İİM'ler için sınıflandırma kriterlerinin geliştirilmesinde bazı zorluklar vardır. Bazı kriterler temel olarak klinik bulgulara diğerleri ise histopatolojiye odaklıdır. Son yıllarda yeni miyozit spesifik antikoların keşfi, farklı miyozit alt tiplerinin tanımlanmasına neden olmuştur.

Sınıflandırma kriterleri, hastalık mekanizmalarını anlamamızı ve yeni tedaviler geliştirmemizi sağlamak, diğer miyopatik hastalardan İİM'li hastaları tanımlamak ve ayırmak, hafif kas güçsüzlüğü olan, ekstremitaryer bulguları daha ön planda bulunan amiyopatik

dermatomyozit (ADM) ve antisentetaz sendromu (ASS) hastalarını da kapsayabilmek için gereklidir (2). Bu literatür gözden geçirme yazımızda, İİM alt tipleri ve özelliklerinin tartışılması planlanmıştır.

**Sınıflandırma Kriterlerinin Tarihsel Gelişimi:**

İİM'ler için ilk tanımlanan modern kriter seti Medgers kriterleridir (3). Ardından 1975 yılında uzun süre kullanılan Bohan ve Peter kriterleri yayınlanmıştır (4,5). Bohan ve Peter kriterleri, sınıflandırma kriterlerinin yanı sıra tanı kriteri olarak öne sürülmüş ve tek bir enstitüden uzman görüşü ve bu merkezin verileri temelinde geliştirilmiştir. Bu kriter setinin özelliği diğer miyopatilerin dışlanması gerekliliğidir. Hastalarda miyopati bulgusu olması şarttır. Polimiyozit (PM), dermatomyozit (DM), çakışma sendromu, kanser ilişkili miyozit alt tipleri mevcutken, inklüzyon cisimcikli miyozit (İCM) alt tipi yoktur. Serolojik özellikler ve interstisyel akciğer hastalığı (İAH) gibi musküler tutulum dışı bulgular kriterlerde yer almamaktadır. Yaklaşık 20 yıl sonra Tanimato ve arkadaşları 1995 yılında PM ve DM için yeni kriterler geliştirmişlerdir (6). Bohan ve Peter kriterlerine ilave olarak miyalji, noneroziv artrit, ateş gibi klinik bulgular ile serolojik olarak Anti-Jo1 antikör pozitifliği eklenmiştir. Targoff ve arkadaşları 1997 yılında Anti-SRP ve Anti-Mi2 antikolar ile kas manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de

Yazışma Adresi: Gerçek Can  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı  
E-mail: gercekcantuna@gmail.com

inflamasyon görülmesini kendi yayınladıkları kriterlerine dahil etmişlerdir (7). 2004 yılında Avrupa Nöromusküler Merkezi (ENMC, *European Neuromuscular Centre*) histopatolojiye oldukça odaklı olan yeni sınıflama kriterlerini yayınlamışlardır (8). Bu sınıflandırmada immün aracılı nekrotizan miyopati (İNMN, *immune mediated necrotizing myopathy*) ve nonspesifik miyozit alt tipleri tanımlanmıştır. Troyanov ve arkadaşları 2005 yılında klinikserolojik overlap miyozit tanımını ortaya atmışlardır, aynı zamanda otoantikör profilini genişletmişler ve kanser ilişkili miyozit kavramını gündeme getirmişlerdir (9). Son olarak 2017 yılında yayınlanan EULAR-ACR kriterleri daha geniş spektrumlu inflamatuvar miyopati hastaları ve alt gruplarını yakalayarak ve daha iyi tanımlanmış ve kolay erişilebilir klinik ve laboratuvar kriterleri içererek daha önce kullanılan sınıflandırma sistemlerinin eksikliklerini ele almaktadır (10). Kriterler, 976 idiopatik inflamatuvar miyopati hastası (%74 yetişkin, %26 çocuk) ve taklit eden 624 idiopatik olmayan inflamatuvar miyopati hastası (%82 yetişkin; %18 çocuk) verileriyle elde edilmiştir. Kas biyopsisi yapıp yapılmamasına bağlı olarak iki farklı skorlama sistemi içermektedir. Bir skor ve buna karşılık gelen hastalık olasılığına göre “kesin” ve “olası” şeklinde sınıflandırma ve bir alt gruplandırma ağacı içermektedir. Çocuk hastalar: juvenil dermatomiyozit (JDM), JDM dışı juvenil miyozitler, yetişkin hastalar: PM, DM, ADM, İCM olarak gruplandırılmaktadır. Skorlamayı kolaylaştırmak için web tabanlı bir hesaplayıcı da mevcuttur.

EULAR – ACR sınıflandırma kriterlerinin bazı kısıtlılıkları vardır. Bu proje 2004 yılında başladığında İNMN yeni tanımlandığı için, İNMN'nin klinik özelliklerine sahip olan çok az hasta kohorta dahil edilmiştir. Bu nedenle, polimiyozit alt grubu muhtemelen İNMN'li hastaları da içermektedir. Ayrıca bazı hastalar İİM'lere benzer inflamatuvar infiltratlara sahip musküler distrofileri olduğunda, İİM'ye sahip olarak yanlış sınıflandırılmış olabilirler. Çalışma kohortundaki hastaların %38'inden daha azında mevcut olan MRG bulguları gibi değişkenler ve ticari olarak mevcut olmayan miyozit spesifik antikörler (MSA) (örneğin, İNMN ile ilişkili antiHMGCRC antikörleri) kriterlere dahil edilmemiştir.

Tüm sınıflandırma kriterleri gözönüne alındığında İİM'ler aşağıdaki şekilde gruplandırılabilir:

- ✓ Dermatomiyozit
- ✓ İmmün aracılı nekrotizan miyopati
- ✓ Overlap miyozit (antisentetaz sendromunu içeren)
- ✓ Sporodik inklüzyon cisimcikli miyozit
- ✓ Amiyopatik dermatomiyozit
- ✓ Polimiyozit
- ✓ Kanser ilişkili miyozit

### Miyozit Spesifik Otoantikörler:

DM'te, tipik fenotipik bulguları olan hastalarda DM spesifik otoantikör sıklığı %70 olarak bildirilmiştir (11). Anti-Mi2 antikoru deri döküntüsü ile ilişkili ilk bildirilen MSA'dır. Anti-Mi2 antikör proksimal kas tutulumu ve ciddi cilt tutulumu olan klasik DM ile ilişkilidir. Dermatomiyozitte anti-Mi2 pozitif hastalarda güneşe maruz kalan bölgelerde sıklıkla klasik deri döküntüleri görülür (12).

Bazı MSA'lar dermatomiyozitte farklı klinik deri bulguları ile ilişkilidir. Nükleer matriks protein (*nuclear matrix protein 2*, NXP2=MORC3) antikoru, klasik DM'ten farklı olarak proksimal ve distal kas güçsüzlüğü, SC dokuda ödem, disfaji, kalsinozis gelişimi, daha hafif deri lezyonları ve Gottron işaretinin sıklığında azalma ile koreledir (13). Anti-transkripsiyon intermedier faktör 1γ (*anti-transcription intermediary factor 1γ*, TIF1γ=TRIM33) antikörleri olan hastalar sıklıkla daha geniş cilt tutulumuna sahiptir. Bu antikörün varlığı, palmar hiperkeratotik papüller psöriyazis benzeri lezyonlar, hipopigmente ve telanjiektatik alanlar ve kalsinoziste azalma ile ilişkilidir. Ek olarak, anti-TIF1γ antikörlerinin varlığı kanser ile de ilişkilidir (14). Kas tutulumundan çok cilt etkilenmesi ile ilişkili önemli 2 antikör: Anti-küçük ubiquitin benzeri modifiye edici enzim (*Anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme*, SAE) antikörleri (15), Melanom farklılaşma ilişkili gen 5 (*melanoma differentiation-associated gene 5*, MDA5) antikörleridir (16).

Anti-SAE antikörleri amiyopatik dermatomiyozitin başlangıç sunumu ile ilişkilidir. Bazen oldukça ciddi döküntüler, ciddi disfaji ile birlikte İİM'ye progresyon olabilir. Anti-MDA5 antikörleri pozitif olan hastalarda sıklıkla interfalangeal eklemler üzerinde ülserasyonlar, interfalangeal eklem kıvrımları üzerinde palmar eritematöz maküller ve papüller, palmar yüzde ve parmak ucunda benekli eritem görülür (17, 18). MDA5 antikör pozitif olan hastalar da hipomiyopatik ya da amiyomiyopatikdir. Diğer DM otoantikörlerinden farklı olarak MDA5 antikörü bazen progresif seyir ve interstisyel akciğer hastalığı (İAH) ile de ilişki göstermektedir (16, 18, 19). Bir çalışmada, anti-MDA5-pozitif Japon hastaların %93'ünde İAH ve %77'sinde ADM saptanmıştır (20). Genel olarak, hızlı ilerleyen İAH'na bağlı ADM hastalarının mortalitesi dermatomiyozit + İAH olan hastalar ile karşılaştırıldığında daha yüksektir, bu da İİM alt grubunun erken tanınması gerekliliğini vurgulamaktadır. Tüm miyozitli hastalar İAH şüphesinde SFT, DLCO, HRCT ile taranmalı ve izlenmelidir. Miyozit spesifik otoantikörler ve klinik ilişkileri aşağıda tablo 1'de verilmiştir (21).

**Tablo-1:** Miyozit spesifik antikörler ve klinik ilişkileri.

Otoantikör	Akciğer tutulumu	Cilt tutulumu	Kas tutulumu	Malignite ilişkisi	Diğer
Anti-ARS	İAH (başlangıç ya da hastalık seyrinde)	DM için tipik döküntü	Genel olarak yaygın ancak prevalans, spesifik anti-ARS otoantikörüne göre değişken	Bilinmiyor	Raynaud, artrit, mekanik el, ateş
Anti-MDA5	İAH sık, progresif seyir ve mortalite artışı	Klasik DM döküntüsü, Cilt ülserleri (İAH olanlarda daha fazla)	Hafif şiddette ya da yok	Bilinmiyor	
Anti-SAE	Bilinmiyor	Klasik DM döküntüsü	Tipik olarak başlangıçta yok.	Değişken veriler	
Anti-Mi2	Bilinmiyor	Klasik DM döküntüsü	Hafif şiddette tutulum	Değişken veriler	
Anti-NXP2	Bilinmiyor	Klasik DM döküntüsü	Ciddi kas tutulumu	Var	
Anti-TIF1γ	Bilinmiyor	Genellikle klasik DM döküntüsü Ciddi fotosensitif cilt tutulumu	Kas tutulumu hafif, amyopatik vakalar tanımlanmış	40 yaş üstü erişkinlerde güçlü ilişki	Kalsinozis
Anti-SRP	İAH olabilir	Atipik döküntü	Kas tutulumu ciddi, çok yüksek CK düzeyleri	Bilinmiyor	
Anti-HMGCR	Bilinmiyor	Atipik döküntü	Kas tutulumu ciddi, çok yüksek CK düzeyleri	Var	Statin kullanımı
Anti-cN1A	Bilinmiyor	Bilinmiyor	İCM paterninde güçsüzlük ve min yüksek CK	Bilinmiyor	SLE, Sjögren gibi diğer hastalık birliktelikleri

## 1. Dermatomiyozit

Dermatomiyozit haftalar-aylar içinde gelişen kas güçsüzlüğü, tipik cilt bulgularıyla karakterizedir. Kas enzimlerinde yükseklik, EMG'de miyopatik patern-miyopatik motor ünite potansiyelleri ve fibrilasyon, spontan keskin dalgalar gözlemlenir (22).

**Cilt bulguları:** Kaşıntı sık görülen semptomlardandır (23). Heliotrop raş-gottron işareti ve papülü, V-şal döküntü, SC kalsifikasyon tipik bulgulardır. Poikiloderma, hipo-hiper pigmentasyon, telanjiektaziler ve epidermis atrofiyle karakterize bir cilt bulgusudur (24). Deri biopsisinde interface dermatit bulguları, membran atak kompleks (*membrane attack complex* = MAC) depozisyonu karakteristiktir. İnterface dermatit kutanöz lupus, liken planus gibi diğer deri patolojilerinde de görülebilir. Deri biyopsisi dermatomiyozit teşhisini doğrulamak, psöriyazis, egzama ve multisentrik retikülohistiositoz gibi hastalıkları dışlamak için gereklidir (25).

**Kas biyopsisi bulguları:** Kas biopsisinde perifasiküler atrofi oldukça spesifiktir (>%90)(26). Perifasiküler atrofi yokluğunda kas biyopsisi sensitivitesi %25-50'dir (27). Hücrel infiltrasyon predominant olarak: Plazmasitoid dendritik hücre, CD4+ T hücre, B hücresi, makrofajlar, perimisyumda ve orta çaplı damarların etrafında infiltrasyon bulunur(28). Biopsilerin %16'sından fazlasında infiltrasyon olmaksızın İNMN'den ayrılmayacak şekilde belirgin nekroz olabilir (27).

## 2. Amiyopatik Dermatomiyozit, Hipomiyopatik Dermatomiyozit

Son on yılda, yeni dermatomiyozit alt tipleri giderek daha fazla tanınmaktadır. Bazı hastalarda cilt bulguları hafifken, bazı hastalarda kas tutulum bulguları (EMG, Kas MRG, CK seviyesi, kas biyopsisi olağan) görülmeyebilir. Altı ay veya daha uzun süredir proksimal kas güçsüzlüğü ile ilgili bir klinik kanıt ve kas enzimlerinde artış olmaması, laboratuvar, görüntüleme testlerinde normal kas fonksiyonu, klasik dermatomiyozitte sıklıkla görülen deri bulguları ile karakterizedir (29). Cilt tutulumunun biyopsi ile onaylanmış olması gereklidir.

ADM'te MDA5 antikör pozitifliği saptanabilir. MDA5 antikörü progresif seyir ve interstisyel akciğer hastalığı ile ilişkili olabilir (16, 17). Hızlı ilerleyen İAH ve ADM hastalarının mortalitesi yüksektir ve bu nedenle hastalığın erken tanı ve tedavisi önemlidir.

## 3. İmmün Aracılı Nekrotizan Miyopati

Proksimal kas güçsüzlüğü, oldukça yüksek kas enzim konsantrasyonları, miyopatik EMG bulguları ön plandadır (30, 31). Ekstramusküler bulgular nadir görülür ve genellikle hafiftir (32). Hastaların üçte ikisinde, sinyal tanıma partikülü (SRP) ya da 3-hidroksi 3-metilglutaril koenzim-A redüktaz (HMGCR) otoantikörleri pozitifdir. İmmün aracılı nekrotizan miyopatide miyofibril nekrozunun altında yatan mekanizmalar tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır; ancak, bazı ipuçları vardır. Örneğin, nekrotik olmayan fibrillerin yüzeyinde MAK depozisyonu görülmesi nedeniyle,

anti-SRP ve anti-HMGCR otoantikörlerinin doğrudan patojenik rolü olduğu öne sürülmüştür (33, 34). Kas biyopsisinde minimal lenfositik infiltratlarla nekroz veya rejenerasyon, perifasiküler atrofi olmaması önemlidir. Bununla birlikte, anti-SRP ve anti-HMGCR için pozitif olan hastaların yaklaşık %20'si, kas biyopsilerinde lenfositik infiltratlara sahiptir, ancak nekrotizan doku içeren diğer patolojilere ait biyopsilerden ayırt edilemez (33). Bu sınıflandırmaya göre, otoantikör pozitif immün aracılı nekrotizan miyopatisi olan hastaları sınıflandırmak için spesifik biyopsi özelliklerine gerek yoktur, otoantikör-negatif immün aracılı nekrotizan miyopatisi olan bir hastayı sınıflandırmak için biyopsi gereklidir (35).

Anti-SRP ve anti-HMGCR miyopatilerinin, kas biyopsi bulguları, yüksek CK düzeyleri ve minimal ekstrapusküler bulguların gözlenmesi gibi birçok bulgusu birbirine benzer. Her iki miyopati genç hastalarda daha agresif ve dirençli olma eğilimindedir. Ancak farklılıklar da içerirler:

1. Anti-HMGCR miyopatisi statin maruziyeti ile ilişkilidir.
2. Anti-SRP miyopatisi ise daha ciddi kas güçsüzlüğü yapma eğilimindedir.
3. Anti-SRP miyopatisinde kas biyopsisinde nekrotik fibril sayısı daha fazladır
4. İnterstiyel akciğer hastalığı her ikisinde de az olmakla birlikte anti-SRP miyopatisinde bir miktar daha sıktır.
5. Anti-HMGCR miyopatisi ve otoantikör negatif İMNM malignite risk artışı ile ilişkiliyken anti-SRP miyopatisi maligniteyle ilişkili değildir.
6. Anti-HMGCR miyopatisi nadiren kardiyak tutulum yapabilir. Bazı kesitsel çalışmalarda anti-SRP miyopatisi hastalarda kardiyak tutulumun yüksek sıklığı bildirilmiştir ancak kohort çalışmaları ile bu durum desteklenmemiştir (24).

İMNM'li hastalarda kardiyak tutulum şüphesinde EKG ve EKO yapılmalıdır. Gadolinium MRI seçilmiş hastalarda, miyokard inflamasyonunu gösterebilir. Endomiyokardial bx ile tanı doğrulanabilir (36).

#### 4. İnküzyon Cisimcikli Miyozit

1995 yılında Griggs (37) tarafından belirlenen kriterlere göre, inküzyon cisim miyozitin tanısı için rimmed vakuollerin ve diğer histopatolojik özelliklerin varlığı gerekmektedir. Ancak İCM sınıflandırması için bu kriterlerin sensitivitesi düşüktür. Klinik olarak karakteristik İCM fenotipini gösteren hastalarda, rimmed vakuoller olmaksızın nekrotik olmayan kas liflerinde CD8+ T hücreleri tarafından endomiyozit infiltrasyonu olduğu bildirilmiştir (38). Geçtiğimiz 5 yıl boyunca yapılan çalışmalar, hastalığın seyrinde ya da tedaviye yanıtta, tüm histopatolojik kriterleri karşılayan hastalar ile, klinik kriterleri karşılayıp histopatolojik kriterleri tam karşılamayan hastalar arasında fark olmadığını göstermiştir (39). Kas güçsüzlüğü, genellikle olan CK

yüksekliği, miyopatik EMG bulguları da miyozitlerle benzer yönleridir. Ancak farklı yönleri vardır:

1. Erkeklerde kadınlardan 2 kat fazla
2. Sıklıkla 50 yaşından sonra görülür.
3. Yıllar içerisinde yavaş progresyon gösterir.
4. Kas güçsüzlüğü asimetrik paterndedir.
5. Genellikle distal güçsüzlük: parmak ve el bileği fleksörleri, ayak bileği dorsifleksörlerinde, diz ekstensörlerinde güçsüzlük, kol abdükörleri ve kalça fleksörleri de etkilenebilir, ancak distal kasta daha güçlüdürler.
6. İlerleyici disfaji olabilir.
7. Sporadik inklüzyon cisimcikli miyoziti herhangi bir miyozite özgü otoantikör ile ilişkili değildir. Hastaların %30-60'ında sitozolik 5'-nükleotidazı 1A (NT5C1a) 'ya karşı otoantikörler bulunmaktadır. Ancak bu spesifik değildir.
8. İCM'te immünoüpresyonunun faydalı olacağına dair açık kanıt yoktur.
9. Uyluğun ön kompartımanının ciddi tutulumunu gösteren karakteristik MRG paternine sahiptir (24). Sporadik İCM'in belirleyici histopatolojik özelliği rimmed vakuol en iyi, Gomori-trichrome boyama ile saptanabilir (40). Bazı herediter miyopatisi hastalarda da rimmed vakuol görülebilir. Rimmed vakuolün olmadığı diğer inflamatuvar miyopatilerden ayırım için önemli olabilir (28). Sporadik İCM'de rimmed vakuollerin nasıl oluştuğu tam olarak bilinmemektedir. Vaküoller içinde nükleer membran proteinlerinin saptanmış olması, vakuollerin dejenere olmuş myonükleus kalıntıları olabileceği, protein katlanması ve otofajik fonksiyon bozukluğu sonucu gelişebileceği öne sürülmektedir (41, 42).

#### 5. Çakışma Miyoziti

İnflamatuvar miyopati ile birlikte skleroderma, sistemik lupus eritematoz gibi bir bağ doku hastalığının varlığı şeklinde tanımlanır. Overlap miyozitin en sık temsil edilen şekli, antisentetaz sendromudur (43). Skleroderma inflamatuvar miyopatilerle en çok ilişkili olan bağ doku hastalığıdır. Sklerodermalı hastalarda, Anti-pm-Scl veya anti-Ku otoantikörleri, anti-U1 RNP inflamatuvar miyopatiler ile ilişkilidir (44, 45).

##### 5.1. Anti-sentetaz sendromu

Tipik olarak bazı klinik özelliklerin bir veya daha fazlasıyla aminoasit tRNA sentetazlarını hedefleyen otoantikörlerden birinin pozitifliği mevcuttur. Bu sendromda Histidil tRNA sentetaz (anti-Jo1), Tirionil tRNA sentetaz (anti-PL7), Alanil tRNA sentetaz (anti-PL12) antikör pozitiflikleri görülebilir (43, 46). Klinik özellikler ise inflamatuvar miyopati, interstiyel akciğer hastalığı, artrit, Raynaud sendromu, ateş, hiperkeratotik radyal-parmak lezyonları ile karakterize mekanik el olarak özetlenebilir (40). Antisentetaz sendromlu hastalarda dermatomiyozite

benzer deri döküntüleri de olabilir. Antisentetaz sendromlu tüm hastalarda kas güçsüzlüğü olmayabilir. Anti-Jo1 otoantikörleri olan hastaların yaklaşık %90'ı inflamatuvar miyopatiye sahipken, Anti-PL12 otoantikörleri olan hastaların %50'sinde interstisyel akciğer hastalığı varken kas tutulumu olmayabilir. Anti-Jo1 pozitif hastalarda kas güçsüzlüğü daha ciddi iken, anti-PL7 ve anti-PL12 otoantikörlü hastalarda daha ciddi akciğer tutulumu gözlenir (46). Anti-ARS antikörleri negatif hastalarda da mekanik el olabilir. İM alt gruplarının deri bulguları açısından sıkça çakışığının bilinmesi önemlidir.

## 6. Polimiyozit

Kas güçsüzlüğü, yüksek CK düzeyleri, miyopatik EMG bulguları, kas biyopsisinde CD8 T hücre infiltrasyonu, diğer miyozitlerin karakteristik bulgularının olmaması (DM, İMNM, İCM...) ile temsil edilir. Önceden polimiyozit olarak sınıflandırılan bazı hastaların karakteristik klinik bulgular, serolojik testler, kas biyopsi bulgularına dayalı olarak, raş olmayan antisentetaz sendromu, İMNM, İCM olabileceği de düşünülebilir (47,48). Gerçekte, polimiyoziti olan hastalar için bile, diğer tanıların dışlanması gerekmektedir ve bu hastalar alternatif tanılar düşündürülen yeni klinik özellikler açısından yakından izlenmelidir.

## 7. Kansere İlişkili Miyozit

Otoimmün miyozitler güçlü bir şekilde malignite ile ilişkilidir. Başlangıçta Bohan ve Peter tarafından sınıflandırılmış olarak görülen miyozit ve kanser arasındaki bağlantı, geniş popülasyona dayalı kohort çalışmaları ve yeni bir meta-analiz ile kanıtlanmıştır (49). Literatürde global malignite oranı %3-40 arasında bildirilmektedir (50). Bir meta-analizde, DM hastalarının %24'ünde alta yatan bir neoplastik hastalık olduğu gözlenmiştir. Genel standart insidans oranları (SIR) 3.8 ila 7.7 arasında saptanırken, polimiyozit için, ilişki çok daha zayıftır (SIR 1.7 ila 2.2) (51). 2017 yılında 2 büyük DM kohort verisinde sıklık %12 bildirilmiştir. Hastaların %40'ı DM semptom başlangıcından 1 yıl içinde tanı almış, ileri yaş tek risk faktörü olarak saptanmıştır. Predominans bir malignite net olarak belirlenememiş olup; meme, akciğer, kolorektal, safra kesesi ve nadir görülen gastrik ve timüs maligniteleri genel popülasyonla karşılaştırılabilir dağılımda bulunmuştur (52). Bir çalışmada Non-Hodgkin lenfoma, akciğer, mesane kanser riskinde daha yüksek artış bildirilmiştir (53).

## Kaynaklar

1. Plotz PH, Rider LG, Targoff IN, Raben N, O'Hanlon TP, Miller FW. NIH conference. Myositis: immunologic contributions to understanding cause, pathogenesis, and therapy. *Ann Intern Med* 1995;122(9):715-24.
2. Lundberg IE, de Visser M, Werth VP. Classification of myositis. *Nat Rev Rheumatol* 2018; 14(5):269-78.
3. Medsger TA Jr, Dawson WN Jr, Masi AT. The epidemiology of polymyositis. *Am J Med* 1970;48(6):715-23.
4. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292(7):344-7.
5. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975;292(8):403-7.
6. Tanimoto K, Nakano K, Kano S. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1995;22(4):668-74.
7. Targoff IN, Miller FW, Medsger TA Jr, Oddis CV. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9(6):527-35.

Miyozitin klinik seyrinin kansere yansıdığı ve miyozit ile kanser başlangıcı arasındaki kısa gecikmenin miyozitin gerçek bir paraneoplastik bozukluk olabileceği fikrini desteklediği vakaların sayısız raporu mevcuttur. Dolayısıyla, kanserle ilişkili miyozitte, malignite gelişiminin otoimmünitenin bir sonucu olarak değil, bir nedeni olarak değerlendirilebileceği gündeme gelmiştir (54). Dermatomiyoit ve daha az oranda olsa da immün aracılı nekrotizan miyopatiler, kanserle ilişkili en dökümante miyozit formlarıdır. Son bulgular, miyozit seyrinde anti-TIF1γ, anti-NXP2 ve anti-HMGCR otoantikörlerinin, özellikle hastalığın ilk 3 yılında kanser ile ilişkili olduğunu göstermiştir (14, 55). Bu üç otoantikörün hedefleri tümör gelişimiyle ilişkili hücrel yolları içermektedir. Anti-TIF1 malignite riskinde lider antikördür, pozitif hastalarda malignite sıklığı %68-80 aralığında bildirilmekte ve HLADQA1\*0301 ile ilişkisine dikkat çekilmektedir. Anti-NXP2 malignite risk artışı ile ilişkilidir, pozitif hastalarda malignite sıklığı yaklaşık %30'dur. İMNM'li Anti-HMGCR pozitif hastalarda sıklık %13-36 (HLADRB1\*1101 ile ilişkili) ve seronegatif olanlarda malignite risk artışı söz konusudur. Anti-SAE-sıklığı %1-4, malignite risk artışı ile ilişkilinken, Anti-Mi-2 antikör maligniteden koruyucu görünmektedir (21).

Bu malignite ilişkili otoantikör profiline sahip olan hastaların dikkatli taranmaları önerilmekte ve hastaların asemptomatik oldukları göz önüne alındığında özellikle pozitron emisyon tomografi (PET) yapılması vurgulanmaktadır (56).

## Sonuç

İnflamatuvar miyozitler nadir görülen, kas, cilt, eklem, akciğerler gibi multiorgan tutulumu yapabilen, heterojen bir grup hastalıktır.

Farklı alt grupların klinik semptomları, histopatolojik bulguları, otoantikör profili, prognoz, tedavi yanıtları farklıdır.

Tersi olarak, bazı klinik ve histopatolojik bulgular, overlap yapabileceğinden, alt gruplar arasında ayırım güç olabilir.

Son dönemde malignite- otoantikör- patogenezi ilişkisi vurgulanmaktadır.

Malignite gelişim riski açısından özellikle DM ve İMNM hastaları, malignite ilişkili otoantikör pozitifliği olan hastalar, uygun şekilde taranmalıdır.

8. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, et al. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2004;14(5): 337-45.
9. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, Goulet JR, Raymond Y, Senecal JL. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84(4):231-49.
10. Lundberg IE, Tjarnlund A, Bottai M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis* 2017;76(12):1955-64.
11. Betteridge Z, McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *J Intern Med* 2016;280(1):8-23.
12. Ghirardello A, Zampieri S, Iaccarino L, et al., Anti-Mi-2 antibodies. *Autoimmunity* 2005; 38(1):79-83.
13. Albayda J, Pinal-Fernandez I, Huang W, et al. Antinuclear Matrix Protein 2 Autoantibodies and Edema, Muscle Disease, and Malignancy Risk in Dermatomyositis Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69(11):1771-6.
14. Fiorentino DF, Chung LS, Christopher-Stine L, et al. Most patients with cancer-associated dermatomyositis have antibodies to nuclear matrix protein NXP-2 or transcription intermediary factor 1gamma. *Arthritis Rheum* 2013;65(11):2954-62.
15. Ge Y, Lu X, Shu X, Peng Q, Wang G. Clinical characteristics of anti-SAE antibodies in Chinese patients with dermatomyositis in comparison with different patient cohorts. *Sci Rep* 2017;7(1):188. doi: 10.1038/s41598-017-00240-6.
16. Labrador-Horrillo M, Martinez MA, Selva-O'Callaghan A, et al. Anti-MDA5 antibodies in a large Mediterranean population of adults with dermatomyositis. *J Immunol Res* 2014;2014: 290797.
17. Fiorentino D, Chung L, Zwerner J, Rosen A, Casciola-Rosen L. The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM-140): a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(1):25-34.
18. Narang NS, Casciola-Rosen L, Li S, Chung L, Fiorentino DF. Cutaneous ulceration in dermatomyositis: association with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibodies and interstitial lung disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67(5):667-72.
19. Sato S, Hoshino K, Satoh T, et al., RNA helicase encoded by melanoma differentiation-associated gene 5 is a major autoantigen in patients with clinically amyopathic dermatomyositis: Association with rapidly progressive interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009;60(7): 2193-200.
20. Hamaguchi Y, Kuwana M, Hoshino K, et al. Clinical correlations with dermatomyositis-specific autoantibodies in adult Japanese patients with dermatomyositis: a multicenter cross-sectional study. *Arch Dermatol* 2011;147(4):391-8.
21. McHugh NJ, Tansley SL. Autoantibodies in myositis. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14(5):290-302.
22. Paganoni S, Amato A. Electrodiagnostic evaluation of myopathies. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2013;24(1):193-207.
23. Shirani Z, Kucenic MJ, Carroll CL, et al. Pruritus in adult dermatomyositis. *Clin Exp Dermatol* 2004;29(3):273-6.
24. Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguas E, Milisenda JC, Grau-Junyent JM, Mammen AL. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *Lancet Neurol* 2018;17(9):816-28.
25. Hsiung SH, Chan EF, Elenitsas R, Kolasinski SL, Schumacher HR, Werth VP. Multicentric reticulohistiocytosis presenting with clinical features of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(2 Suppl):S11-4.
26. Suarez-Calvet, Gallardo, E., Pinal-Fernandez, I., et al., RIG-I expression in perifascicular myofibers is a reliable biomarker of dermatomyositis. *Arthritis Res Ther* 2017;19(1):174.
27. Pinal-Fernandez, I., Casciola-Rosen, L. A., Christopher-Stine, L., Corse, A. M., Mammen, A. L., The Prevalence of Individual Histopathologic Features Varies according to Autoantibody Status in Muscle Biopsies from Patients with Dermatomyositis. *J Rheumatol* 2015;42(8):1448-54.
28. Dalakas, M.C., Muscle biopsy findings in inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28(4):779-98, vi.
29. Euwer, R.L. and R.D. Sontheimer, Amyopathic dermatomyositis: a review. *J Invest Dermatol* 1993;100(1):124S-127S.
30. Chung T, Christopher-Stine L, Paik JJ, Corse A, Mammen AL. The composition of cellular infiltrates in anti-HMG-CoA reductase-associated myopathy. *Muscle Nerve* 2015;52(2):189-95.
31. Watanabe Y, Uruha A, Suzuki S, et al. Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotizing myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87(10):1038-44.
32. Tiniakou E, Pinal-Fernandez I, Lloyd TE, et al. More severe disease and slower recovery in younger patients with anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(5):787-94.
33. Allenbach Y, Arouche-Delaperche L, Preusse C, et al. Necrosis in anti-SRP(+) and anti-HMGCR(+) myopathies: Role of autoantibodies and complement. *Neurology* 2018;90(6): e507-17.
34. Arouche-Delaperche L, Allenbach Y, Amelin D, et al. Pathogenic role of anti-signal recognition protein and anti-3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase antibodies in necrotizing myopathies: Myofiber atrophy and impairment of muscle regeneration in necrotizing autoimmune myopathies. *Ann Neurol* 2017;81(4):538-48.
35. Allenbach Y, Mammen AL, Benveniste O, Stenzel W, 224th ENMC International Workshop: Clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies Zandvoort, The Netherlands, 14-16 October 2016. *Neuromuscul Disord* 2018; 28(1):87-99.
36. Chen F, Peng Y, Chen M. Diagnostic Approach to cardiac involvement in idiopathic inflammatory myopathies. *Int Heart J* 2018;59(2):256-62.
37. Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, et al. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol* 1995;38(5):705-13.
38. van der Meulen MF, Bronner IM, Hoogendijk JE, et al. Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology* 2003;61(3):316-21.
39. Brady S, Squier W, Hilton-Jones D. Clinical assessment determines the diagnosis of inclusion body myositis independently of pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(11):1240-6.
40. Dalakas MC. Inflammatory Muscle Diseases. *N Engl J Med* 2015;373(4):393-4.
41. Greenberg SA, Pinkus JL, Amato AA. Nuclear membrane proteins are present within rimmed vacuoles in inclusion-body myositis. *Muscle Nerve* 2006;34(4):406-16.
42. Guttsches AK, Brady S, Krause K, et al. Proteomics of rimmed vacuoles define new risk allele in inclusion body myositis. *Ann Neurol* 2017;81(2):227-239.

43. Trallero-Araguas E, Grau-Junyent JM, Labirua-Iturburu A, et al. Clinical manifestations and long-term outcome of anti-Jo1 antisynthetase patients in a large cohort of Spanish patients from the GEAS-IIM group. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46(2):225-31.
44. Guillen-Del Castillo A, Pilar Simeon-Aznar C, Fonollosa-Pla V, et al. Good outcome of interstitial lung disease in patients with scleroderma associated to anti-PM/Scl antibody. *Semin Arthritis Rheum* 2014;44(3):331-7.
45. Rigolet A, Musset L, Dubourg O, et al. Inflammatory myopathies with anti-Ku antibodies: a prognosis dependent on associated lung disease. *Medicine (Baltimore)* 2012;91(2):95-102.
46. Pinal-Fernandez, I., Casal-Dominguez, M., Huapaya, J. A. et al., A longitudinal cohort study of the anti-synthetase syndrome: increased severity of interstitial lung disease in black patients and patients with anti-PL7 and anti-PL12 autoantibodies. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(6): 999-1007.
47. Chahin, N. and A.G. Engel, Correlation of muscle biopsy, clinical course, and outcome in PM and sporadic IBM. *Neurology* 2008;70(6):418-24.
48. Vilela VS, Prieto-Gonzalez S, Milisenda JC, Selva O, Callaghan A, Grau JM. Polymyositis, a very uncommon isolated disease: clinical and histological re-evaluation after long-term follow-up. *Rheumatol Int* 2015;35(5):915-20.
49. Qiang JK, Kim W B, Baibergenova A, Alhusayen R. Risk of Malignancy in Dermatomyositis and Polymyositis. *J Cutan Med Surg* 2017;21(2):131-6.
50. Lu X, Yang H, Shu X, et al. Factors predicting malignancy in patients with polymyositis and dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(4):e94128.
51. Zahr ZA, Baer AN. Malignancy in myositis. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13(3):208-15.
52. Leatham H, Schadt C, Chisolm S, et al. Evidence supports blind screening for internal malignancy in dermatomyositis: Data from 2 large US dermatology cohorts. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(2):e9639.
53. Waldman MA, Callen JP. Self-resolution of Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoma in a patient with dermatomyositis following withdrawal of mycophenolate mofetil and methotrexate. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(2 Suppl):S124-30.
54. Manger B, Schett G. Rheumatic paraneoplastic syndromes - A clinical link between malignancy and autoimmunity. *Clin Immunol* 2018;186:67-70.
55. Ichimura Y, Matsushita T, Hamaguchi, Y. et al. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy. *Ann Rheum Dis* 2012;71(5):710-3.
56. Selva-O'Callaghan, A., Martinez-Gomez, X., Trallero-Araguas, E., Pinal-Fernandez, I., The diagnostic workup of cancer-associated myositis. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30(6):630-6.