



Miyozit: İdiyopatik mi? Çakışma mı? Paraneoplastik mi?

Dr Gerçek CAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Romatoloji Bilim Dalı

Tanı ve sınıflandırma kriterleri

- İdiyopatik inflamatuvar miyozitler (İİM) nadir, heterojen bir grup hastalık.
- 1970'den bu yana, artan sayıda sınıflandırma kriteri geliştirilmiş.
- Bazı kriterler temel olarak klinik bulgular diğerleri ise histopatolojiye odaklı.

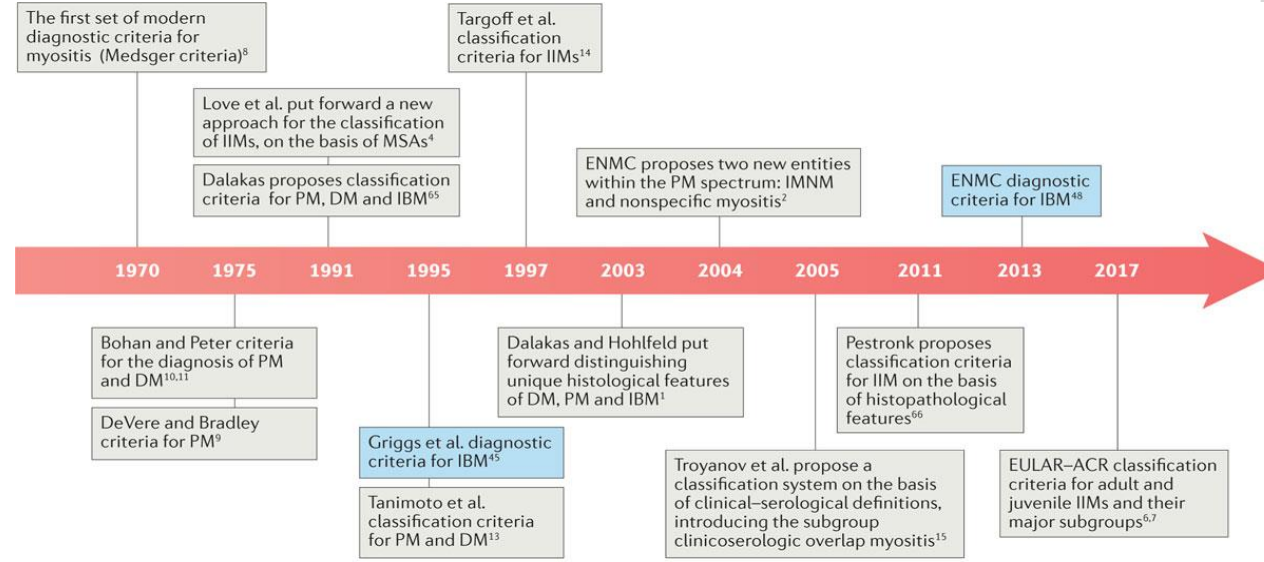
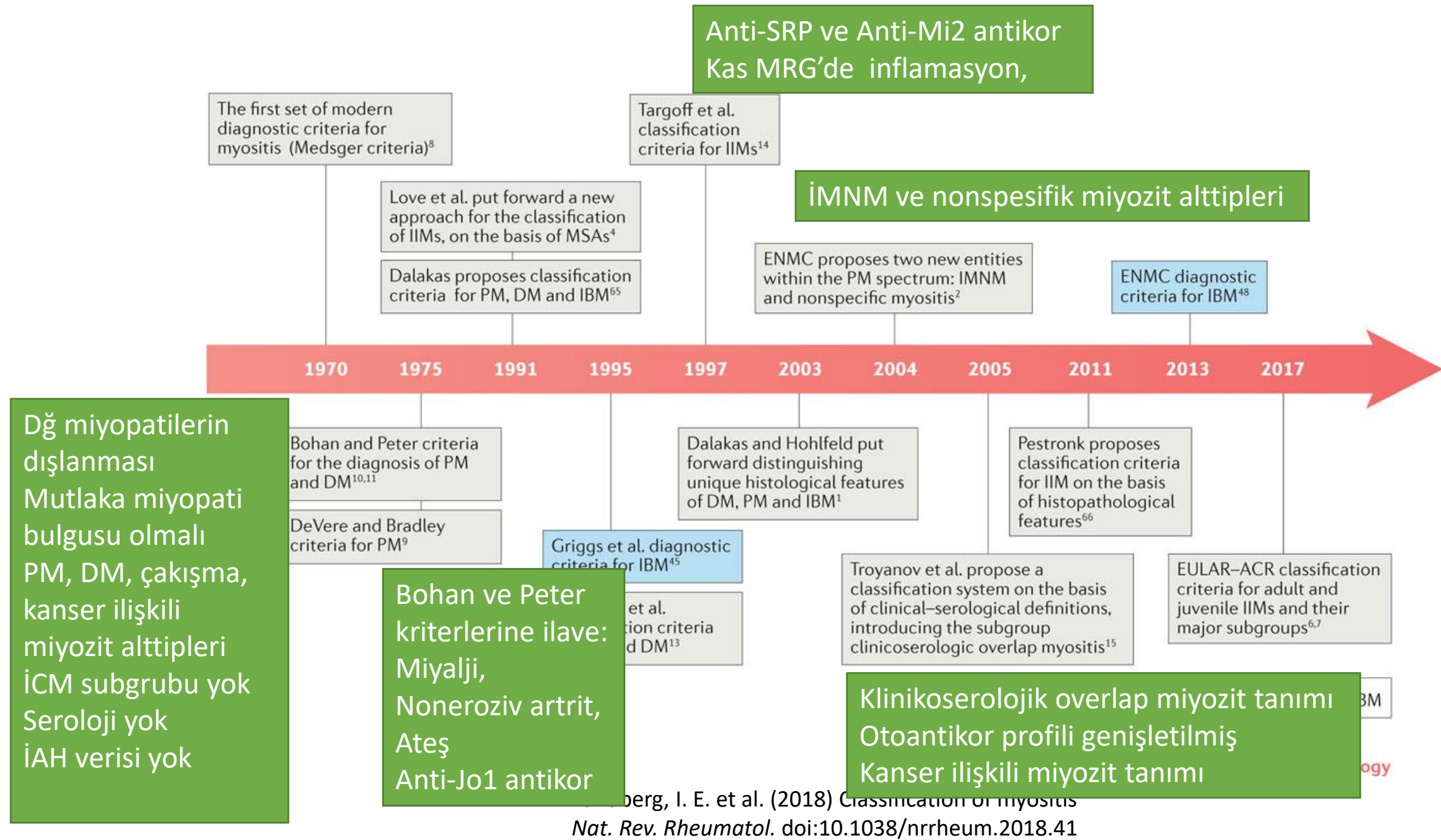


Figure 1 Development of classification and diagnostic criteria for idiopathic inflammatory myopathies over time



EULAR–ACR sınıflandırma- kriterleri 2017

Kas biyopsisi yapıp
yapılmamasına bağlı olarak
iki farklı skarlama sistemi

Bir skor ve buna karşılık
gelen hastalık olasılığına
göre “kesin” ve “olası”
şeklinde sınıflandırma.

Bir altgruplandırma ağacı:

Çocuk hastalar: juvenil
dermatomiyozit (JDM), JDM
dışı juvenil miyozitler

Yetişkin hastalar: polimiyozit
(PM), dermatomiyozit (DM),
amiyopatik dermatomiyozit
(ADM), inklüzyon cisimcikli
miyozit (İCM)

Variable	Score	
	Without muscle biopsy	With muscle biopsy
Age of onset of first symptom assumed to be related to the disease ≥ 18 years and < 40 years	1.3	1.5
Age of onset of first symptom assumed to be related to the disease ≥ 40 years	2.1	2.2
Muscle weakness		
Objective symmetrical weakness, usually progressive, of the proximal upper extremities	0.7	0.7
Objective symmetrical weakness, usually progressive, of the proximal lower extremities	0.8	0.5
Neck flexors are relatively weaker than neck extensors	1.9	1.6
In the legs, proximal muscles are relatively weaker than distal muscles	0.9	1.2
Skin manifestations		
Heliotrope rash	3.1	3.2
Gottron papules	2.1	2.7
Gottron sign	3.3	3.7
Other clinical manifestations		
Dysphagia or oesophageal dysmotility	0.7	0.6
Laboratory measurements		
Anti-histidyl-transfer RNA synthetase (Jo1) autoantibody present	3.9	3.8
Elevated serum levels of one of the following enzymes*: creatine kinase, lactate dehydrogenase, aspartate aminotransferase or alanine aminotransferase	1.3	1.4
Muscle biopsy features — presence of		
Endomysial infiltration of mononuclear cells surrounding, but not invading, myofibres	—	1.7
Perimysial and/or perivascular infiltration of mononuclear cells	—	1.2
Perifascicular atrophy	—	1.9
Rimmed vacuoles	—	3.1

Table adapted from Lundberg, I. E. 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.* 76, 1955–1964 (2017) (REF. 6) and with permission from REF. 7, Wiley. *Serum levels above the upper limit of normal.

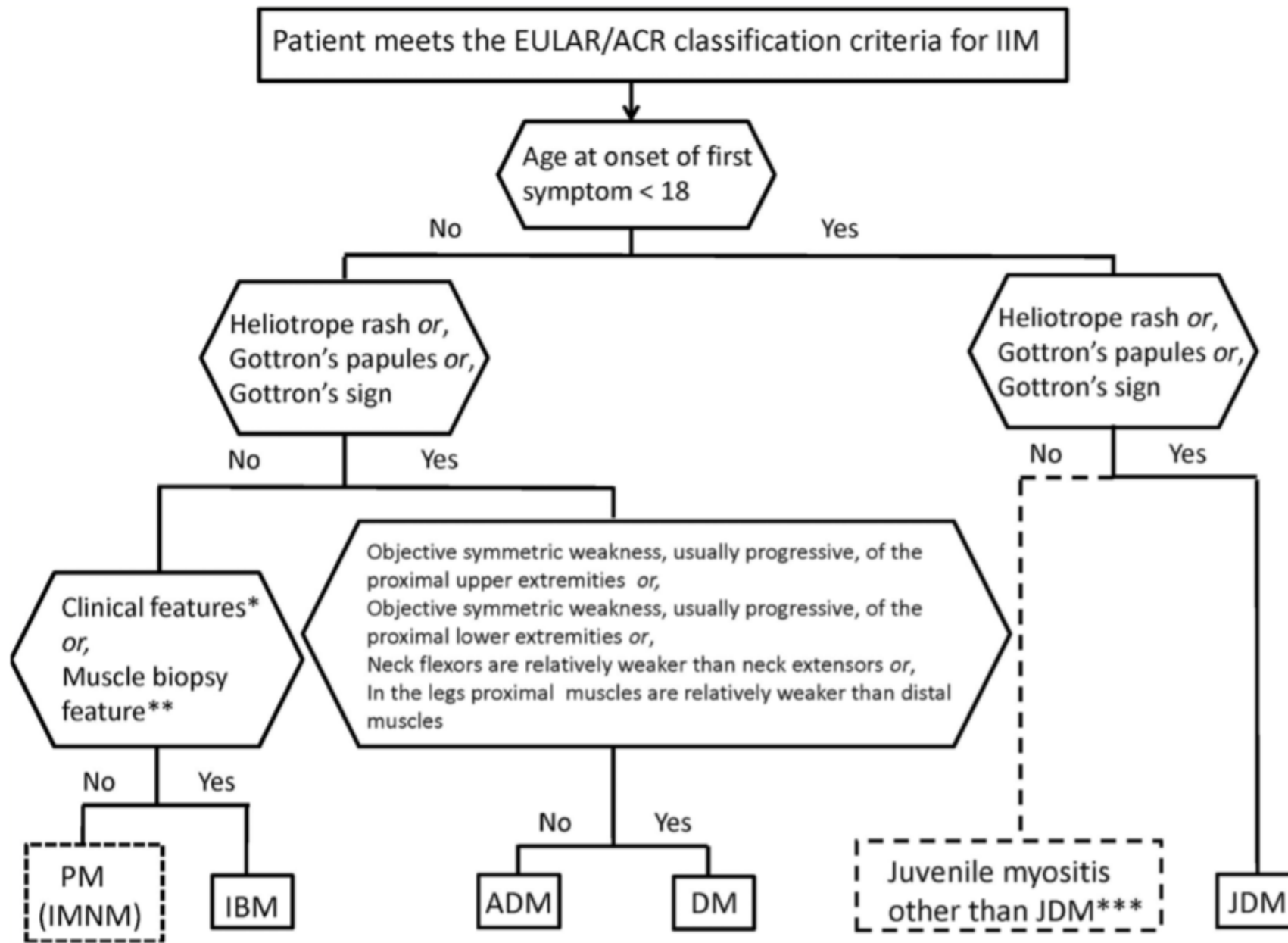
Box 1 | The EULAR–ACR classification criteria for adult and juvenile IIMs and their major subgroups^{6,7}

Muscle biopsy available

- Probable idiopathic inflammatory myopathies (IIMs): aggregated score (probability $\geq 55\%$ and $< 90\%$) ≥ 6.7 and < 8.7
- Definite IIMs: aggregated score (probability $\geq 90\%$) ≥ 8.7

Muscle biopsy not available

- Probable IIMs: aggregated score (probability $\geq 55\%$ and $< 90\%$) ≥ 5.5 and < 7.5
- Definite IIMs: aggregated score ($\geq 90\%$ probability) ≥ 7



Hesaplamayı kolaylaştırmak için web tabanlı bir hesaplayıcı geliştirilmiştir.

İdiyopatik İnflamatuvar Miyozitler

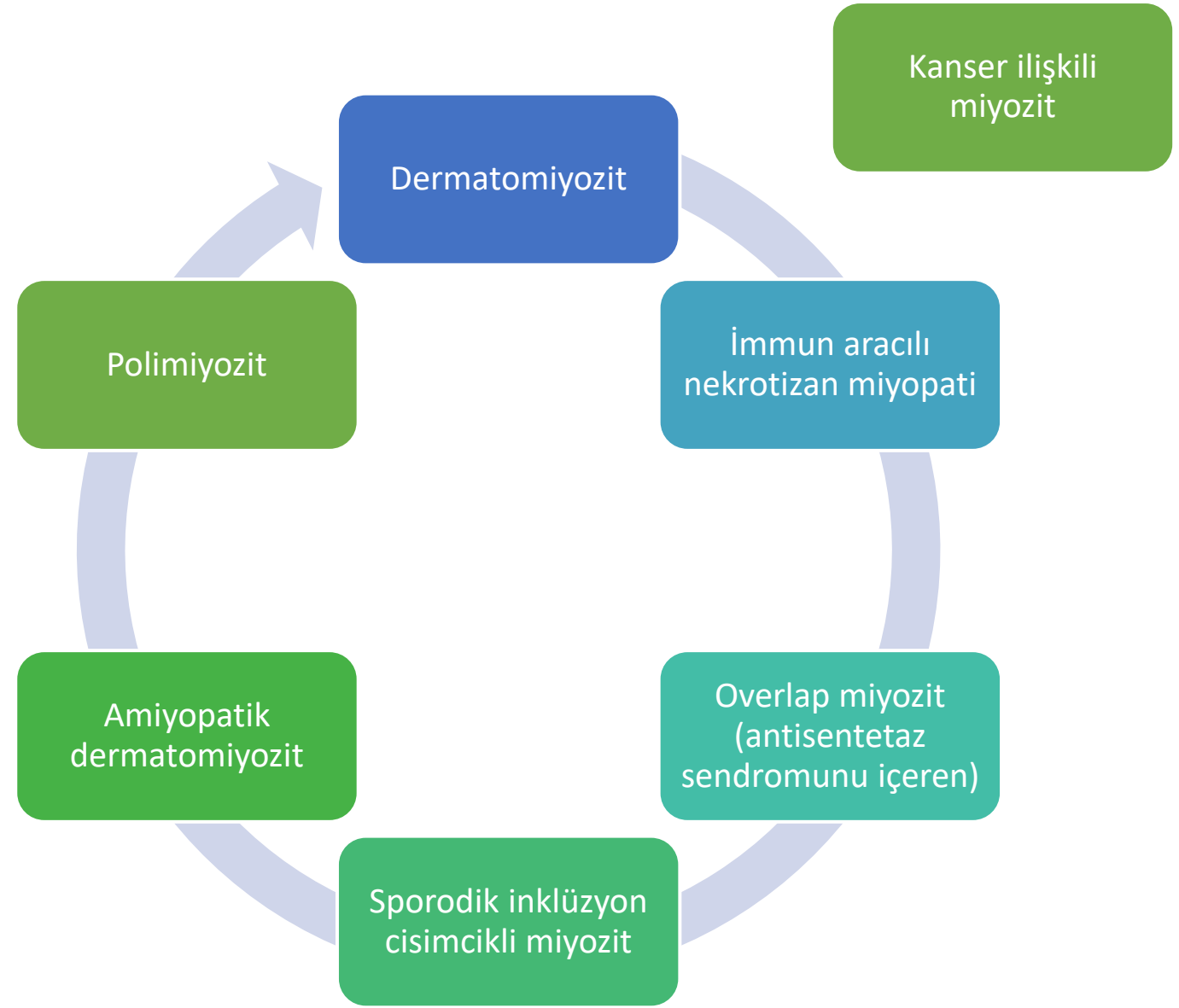


Proksimal kas güçsüzlüğü
Kas enzim yüksekliği
EMG'de miyopatik patern
Kas biyopsisinde tipik histoloji
Miyosit spesifik ve asosiye otoantikolar
DM'te tipik deri lezyonları



Kompleks multiorgan tutulumu, mortal olabilen
altgrupların tanımlandığı hastalık durumuna
evrilmiştir.

İdiyopatik İnflamatuvar Miyozit Alt Grupları



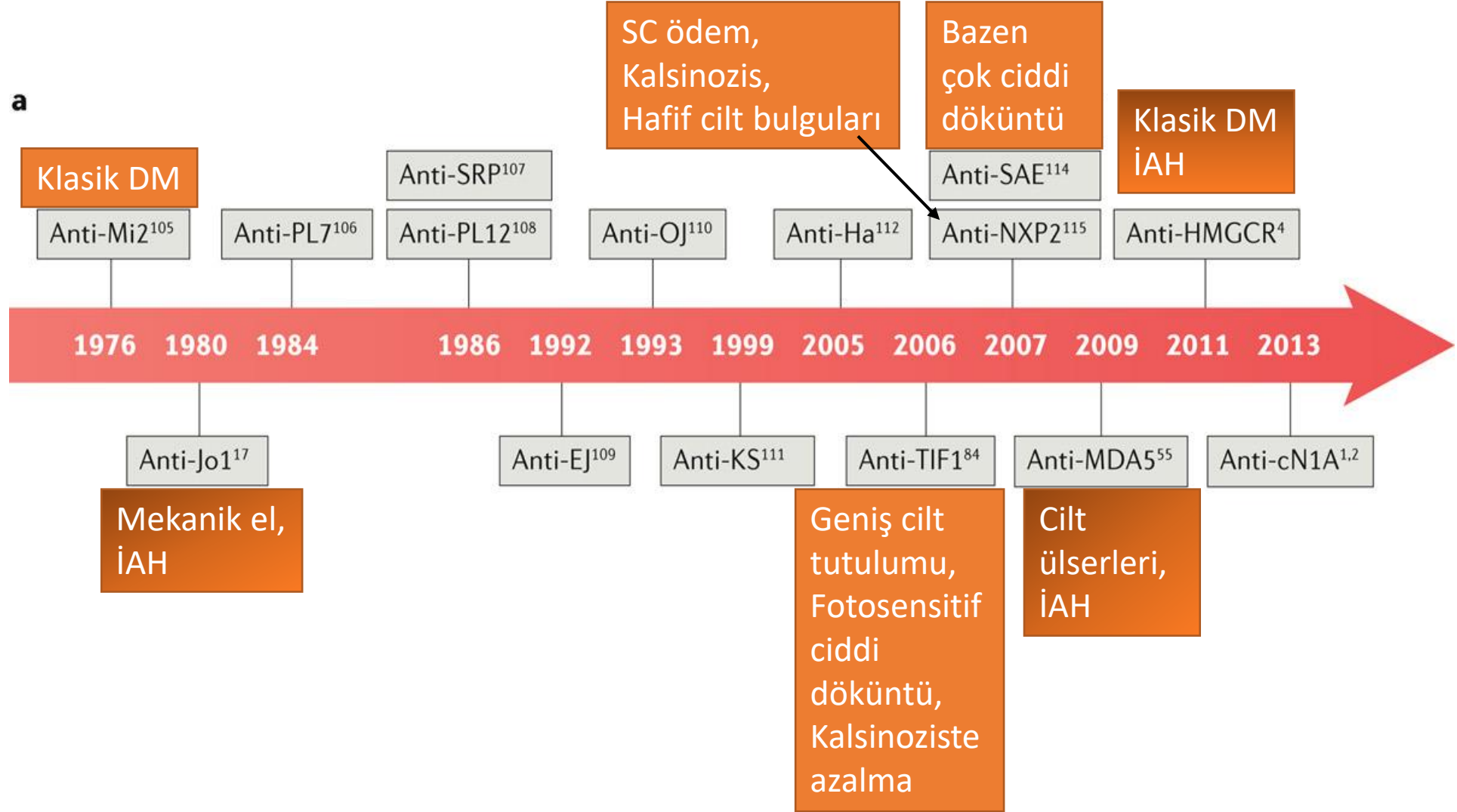
Dermatomyozit cilt bulguları

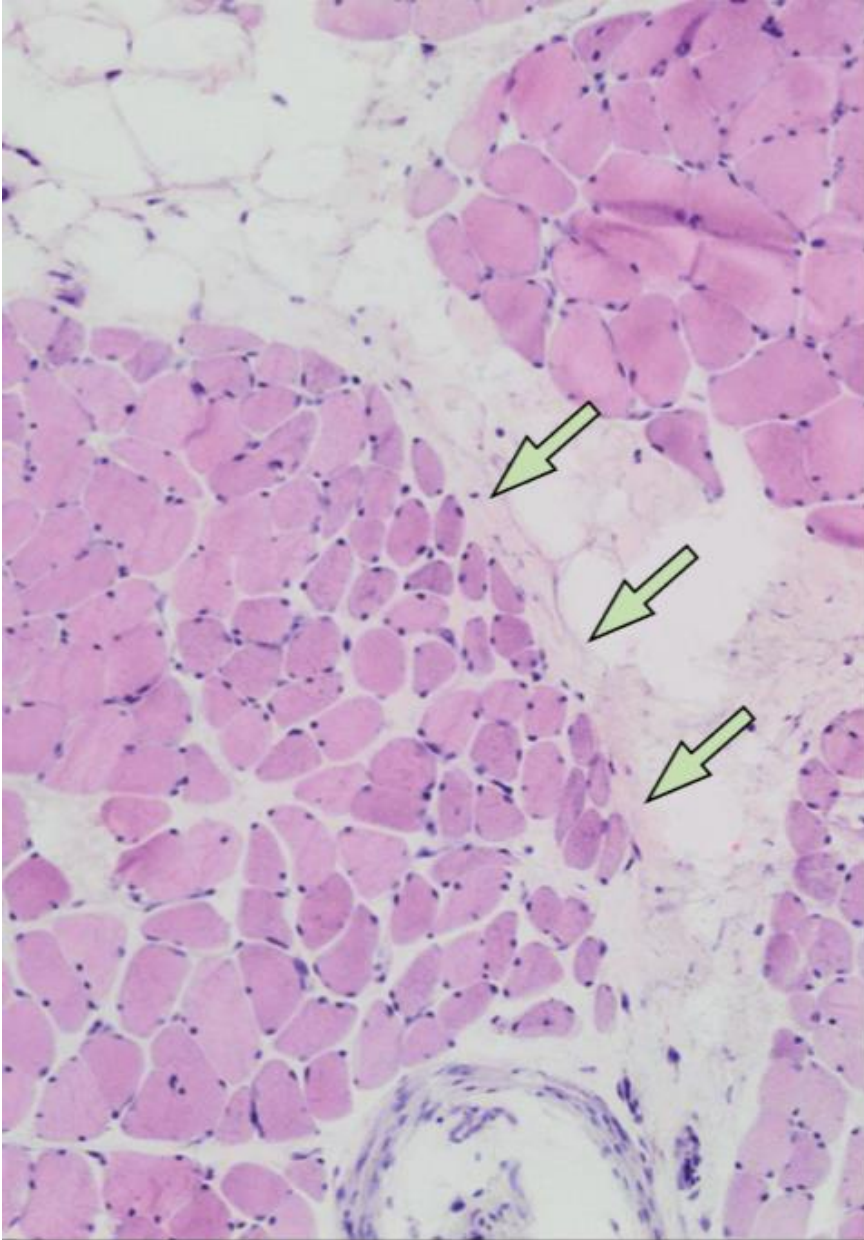
- Heliotrop rař-gottron iřareti ve papülü, V-řal döküntü, SC kalsifikasyon
- Poikiloderma
 - Hipo-hiper pigmentasyon, telanjiektaziler ve epidermis atrofisi
- Kaşıntı sık semptom
- Deri biopsisi- interface dermatit, MAC depozisyonu
 - İnterface dermatit kutanöz lupus, dğ deri patolojiler....
- Deri biyopsisi
 - Dermatomyozit teřhisini dođrulamak,
 - Psöriyazis, egzama ve multisentrik retikülohistiyositoz hastalıkları dışlamak için



Miyozit spesik otoantikokrlar-tarihsel gelişimi

a





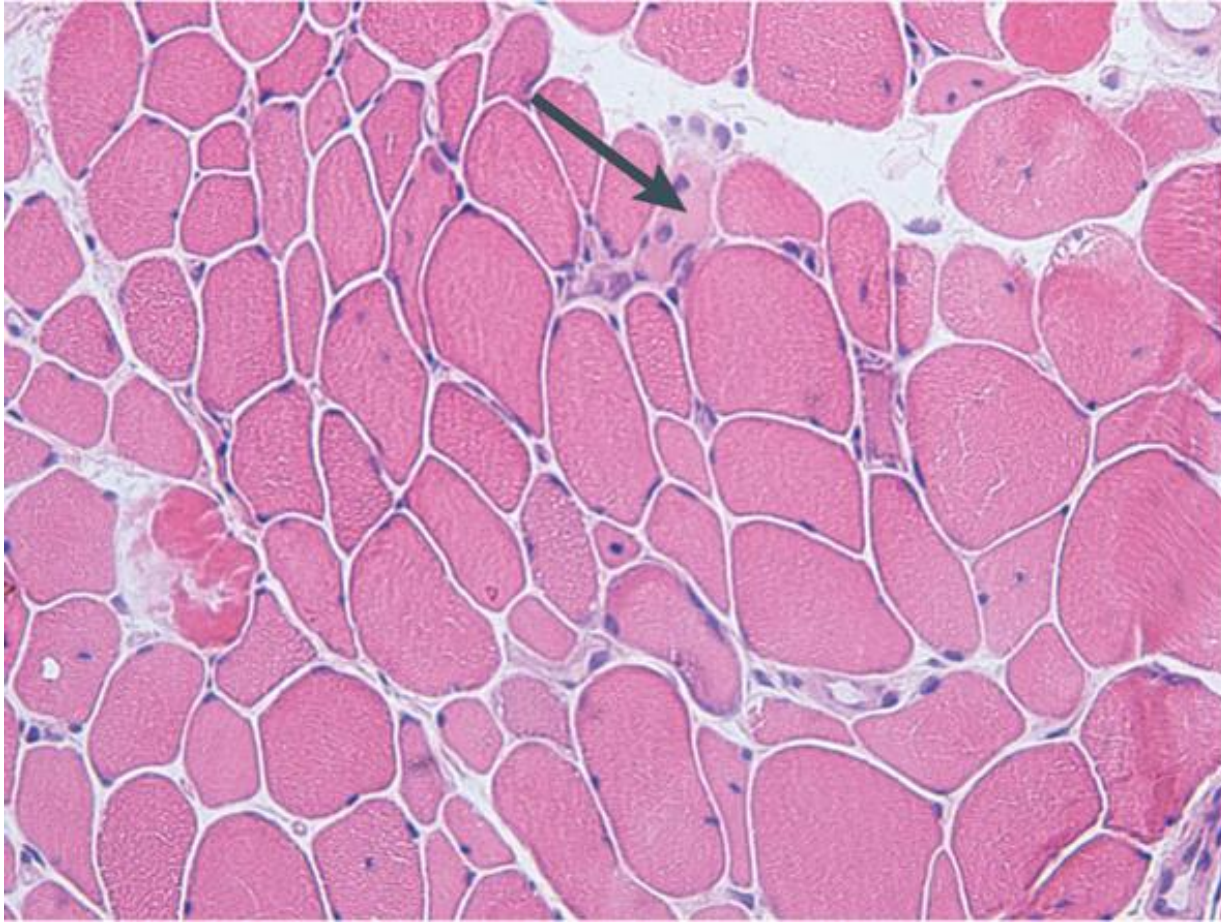
DM kas biopsi bulguları- 1

- Kas biopsisinde perifasiküler atrofi oldukça spesifik (>%90)
 - Perifasiküler atrofi yokluğunda kas biopsisi sensitivitesi %25-50.
- Hücresel infiltrasyon predominant olarak:
 - Plazmasitoid dendritik hücre, CD4+ T hücre, B hücresi, makrofajlar
 - Perimisyumda ve orta çaplı damarların etrafında infiltrasyon.
- Biopsilerin %16'sından fazlasında infiltrasyon olmaksızın İNMN'den ayıramayacak şekilde belirgin nekroz.

Amiyopatik dermatomiyozit, Hipomiyopatik dermatomiyozit

- 6 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,
- Biyopsi ile onaylanmış cilt tutulumu,
- MDA5 antikor pozitifliği
- MDA5 antikoru bazen progresif seyir ve interstisyel akciğer hastalığı (İAH) ile de ilişki.
- Hızlı ilerleyen İAH+ ADM hastalarının mortalitesi yüksek
 - Erken tanı-tedavi önemli

İMMNM



İmmün aracılı nekrotizan miyopati

- Proksimal kas güçsüzlüğü,
- Yüksek kas enzim konsantrasyonları,
- Miyopatik EMG bulguları,
- Ekstramusküler bulgular nadir görülür ve genellikle hafiftir.
- Hastaların üçte ikisinde, sinyal tanıma partikülü (SRP) ya da 3-hidroksi 3-metilglutaril koenzim-A redüktaz (HMGCR) otoantikorlar
- Kas biyopsisi: minimal lenfositik infiltratlarla nekroz veya rejenerasyon, perifasiküler atrofi olmaması
 - Antikor pozitif olan hastaların yaklaşık % 20'si, kas biyopsilerinde lenfositik infiltratlar

Anti-SRP ve anti-HMGCR miyopatilerin benzer özellikleri: kas bx bulguları, yüksek CK düzeyleri, min ekstraparavasküler bulgu. Her ikisi genç hastalarda daha agresif ve dirençli olma eğiliminde.

1. Anti-HMGCR miyopatisi statin maruziyeti ile ilişkilidir.

2. Anti-SRP miyopatisi daha ciddi kas güçsüzlüğü yapma eğilimindedir.

3. Anti-SRP miyopatisinde kas bx'de nekrotik fibril sayısı daha fazladır .

4. İnterstisyel akciğer hastalığı her ikisinde de az olmakla birlikte anti-SRP miyopatisinde bir miktar daha sıktır.

5. Anti-HMGCR miyopatisi ve otoantikor negatif İMNM malinite risk artışı ile ilişkiliyken, anti-SRP miyopatisi maliniteyle ilişkili değildir.

6. Anti-HMGCR miyopatisi nadiren kardiyak tutulum yapabilir. Bazı kesitsel çalışmalarda anti-SRP miyopati hastalarda kardiyak tutulumun yüksek sıklığı bildirilmiştir ancak kohort çalışmalar ile bu durum desteklenmemiştir.

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

Sporodik inklüzyon cisimcikli miyozit

Kas güçsüzlüğü,
genellikle olan CK
yüksekliği,
miyopatik EMG bulguları
dğ miyozitlerle benzer

1. Erkeklerde kadınlardan 2 kat fazla

2. Sıklıkla 50 yaşından sonra

3. Yıllar içerisinde yavaş progresyon

6. İlerleyici disfaji olabilir.

5. Genellikle distal güçsüzlük

- Parmak ve el bileği fleksörleri, ayak bileği dorsifleksörlerinde , diz ekstansörlerinde güçsüzlük
- Kol abdüktörleri ve kalça fleksörleri de etkilenebilir, ancak distal kasta daha güçlüdürler.

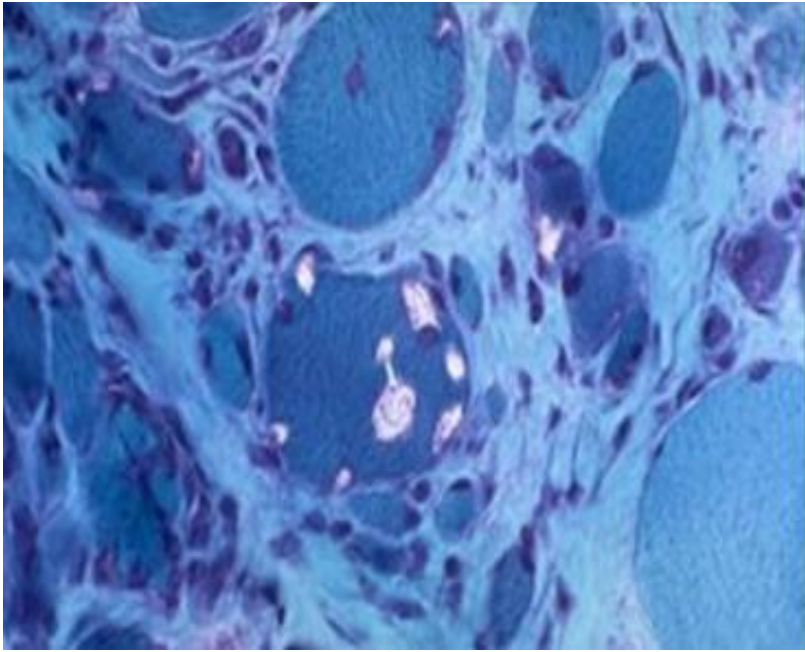
4. Kas güçsüzlüğü asimetrik paternde

7. Sporadik inklüzyon cisimciği miyoziti herhangi bir miyozite özgü otoantikor ile ilişkili değildir.

- Hastaların % 30-60'ında sitozolik 5'-nükleotidazı 1A (NT5C1a) 'ya karşı otoantikorlar bulunmaktadır
- Ancak bu spesifik değil

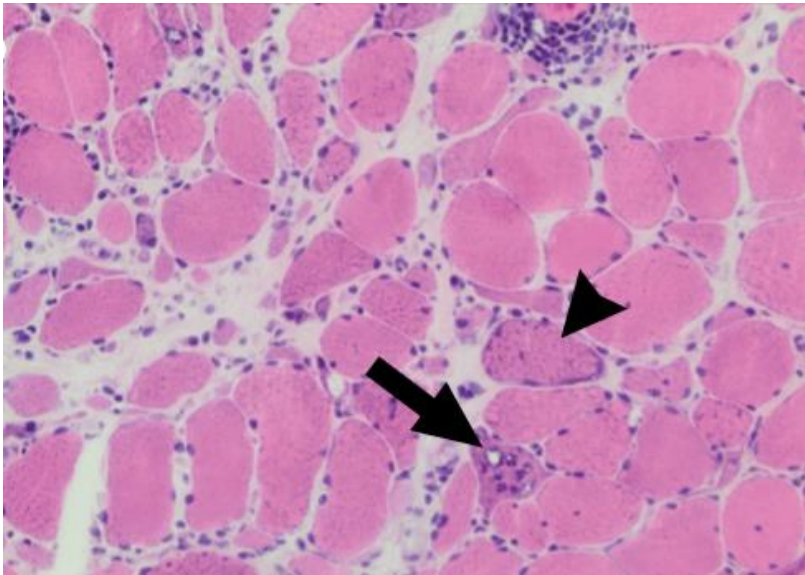
8. İCM'te immünosüpresyonunun faydalı olacağına dair açık kanıt yok

9. Uyluğun ön kompartmanının ciddi tutulumunu gösteren karakteristik MRI paternine sahiptir.



Sporodik İCM'in belirleyici histopatolojik özelliği rimmed vakuol

- En iyi, Gomori-trichrome boyama +



Rimmed vakuol, mitokondrial disfonksiyon, anormal protein agregasyonu

Çakışma miyoziti

İnflamatuar miyopati ile birlikte bir bağ doku hastalığının varlığı...

Overlap miyozitin en sık temsil edilen şekli, antisentataz sendromudur.

Skleroderma inflammatuar miyopatilerle en çok ilişkili olan bağ doku hastalığıdır.

Sklerodermalı hastalarda, Anti-pm-Scl veya anti-Ku otoantikorları, anti-U1 RNP inflammatuar miyopatiler ile ilişkili.

Antisentetaz sendromu

Aminoasıl
tRNA
sentetazlarını
hedefleyen
otoantikörler

Histidil tRNA sentetaz (anti-Jo1)-Kas tutulumu

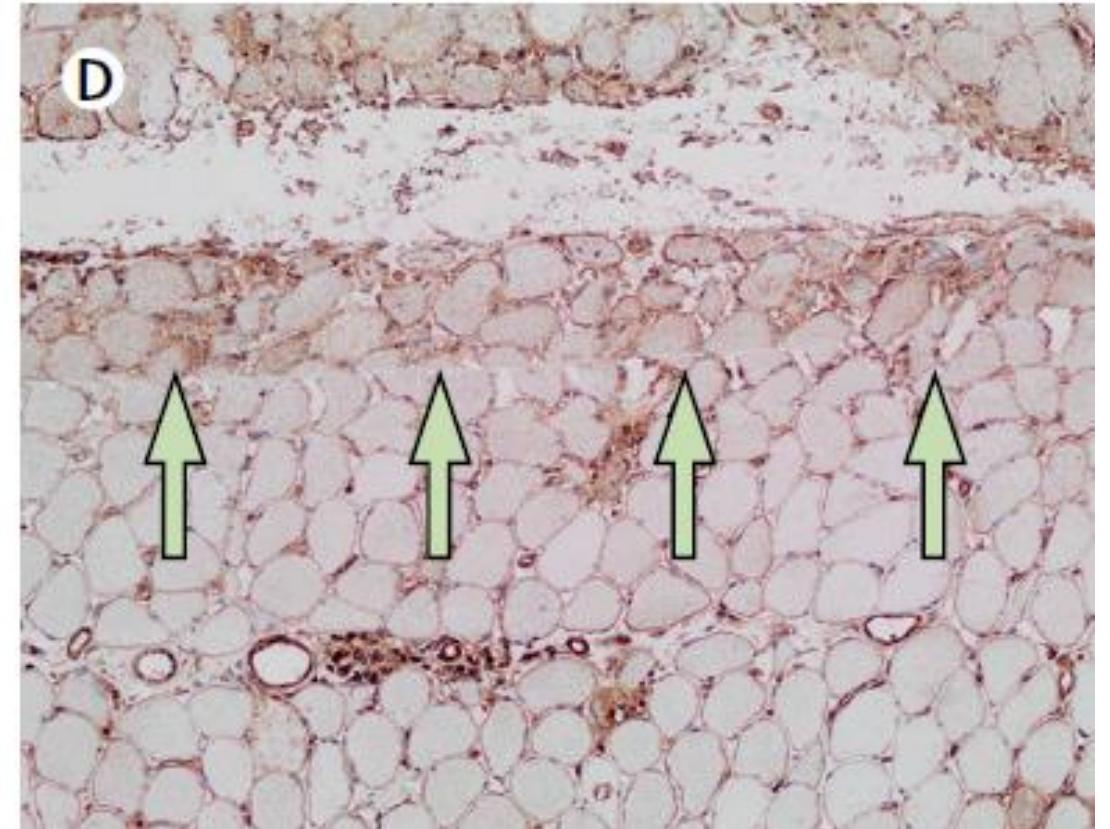
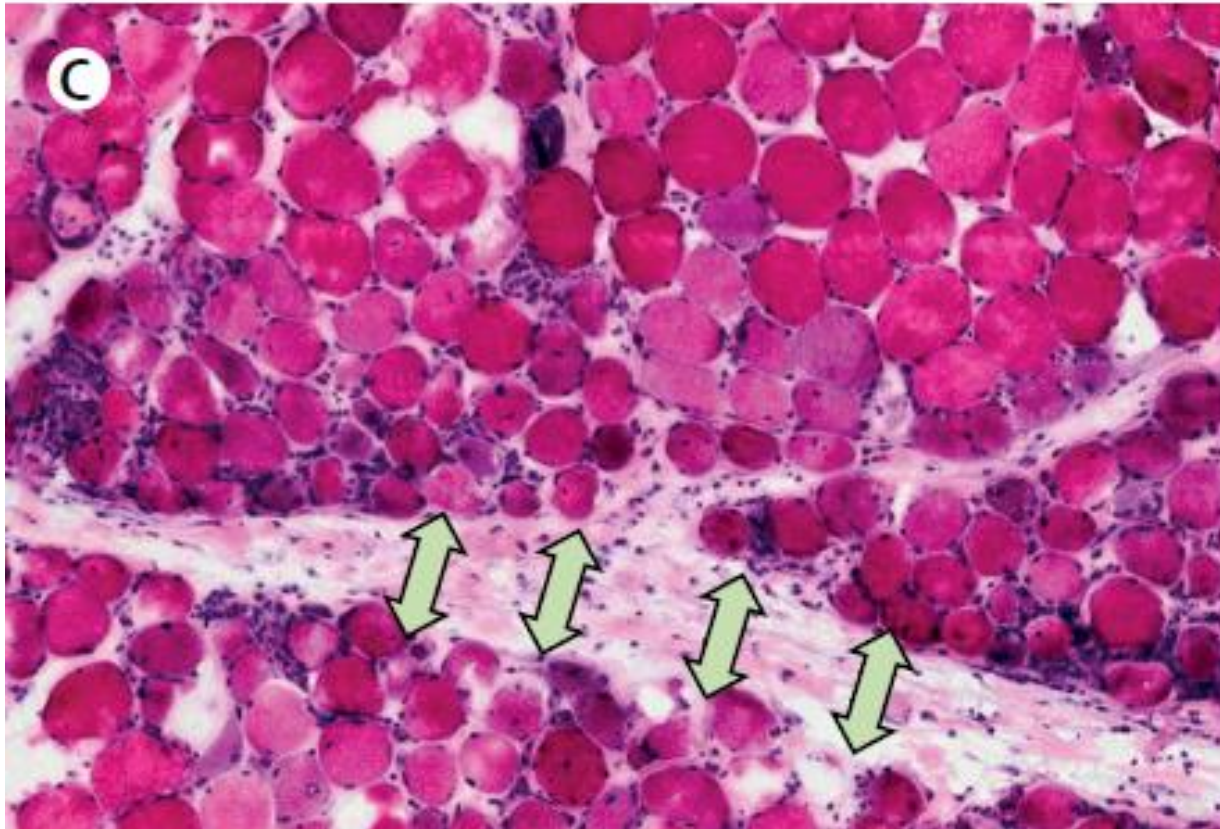
Tirionil tRNA sentetaz (anti -PL7) -İAH

Alanil tRNA sentetaz (anti-PL12)-İAH

Klinik
özellikler:

- İnflamatuvar miyopati,
- İnterstisyel akciğer hastalığı,
- Artrit,
- Raynaud sendromu,
- Ateş,
- Mekanik el.

Dermatomyozit benzeri biopsi bulguları



Polimiyozit

Kas güçsüzlüğü,
Yüksek CK düzeyleri,
Miyopatik EMG bulguları,
Kas biopsisinde CD8 T hücre infiltrasyonu,
Dğ miyozitlerin karakteristik bulgularının olmaması
(DM, İMNM, İCM...)

Önceden PM olarak sınıflandırılan bazı hastalar:

Antisentataz sendromu?

İMNM?

İCM?

Miyozit-malinite ilişkisi-1

İnflamatuvar kas hastalıkları ve malinite arasındaki ilişkiyi analiz eden çok sayıda epidemiyolojik çalışma.

DM ve daha az oranda olsa da, İMNM, kanserle ilişkili en dokümente miyozit formları.

Literatürde global malinite oranı %6.7-32 arasında

Bir meta-analiz, DM hastalarının % 24'ünde altta yatan bir neoplastik hastalık

- Genel standart insidans oranları (SIR) 3.8 ila 7.7
- Polimiyozit için, ilişki çok daha zayıf (SIR 1.7 ila 2.2)

2017 yılında 2 büyük DM kohort verisinde sıklık %12

- Hastaların %40'ı DM semptom başlangıcından 1 yıl içinde tanı almış.
- İleri yaş tek risk faktörü

Predominans bir malinite?

Meme, akciğer, kolorektal, safra kesesi ve nadir görülen gastrik ve timüs maliniteleri genel popülasyonla karşılaştırılabilir dağılımda,

- Bir çalışmada Non-Hodgkin lenfoma, akciğer, mesane kanser riskinde daha yüksek artış

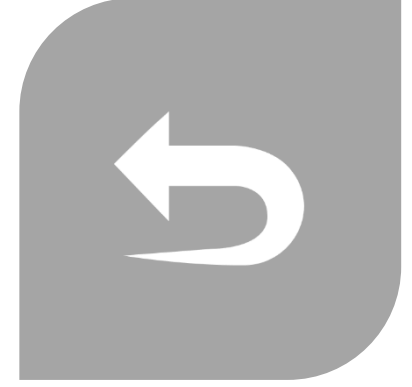
Miyozit-malinite ilişkisi-2

- Bazı DM cilt bulguları malinite için daha fazla risk artışı:
 - Kutanöz nekroz
 - Kaşıntı
 - Cilt vaskülit
 - Histolojik lökositoklastik vaskülit paterni
- Diğer BDH'ı ile örtüşen klinik özellikler mevcut olduğunda (örn. interstisyel akciğer tutulumu, Raynaud fenomeni) tümör riski artmaz.
- Bağ dokusu hastalığına (anti-Ro52 veya sistemik skleroz ilişkili antikorlar) ilişkin çeşitli otoantikorların varlığı, kanser ilişkili miyozit riskini azaltır.

ESKİ YUMURTA- TAVUK DİLEMMASI



MİYOZİTLERDEKİ
OTOİMMÜN ARKA
PLAN, KANSER
GELİŞİMİ İÇİN BİR
KAYNAK MI?



ALTERNATIF
OLARAK, KANSER
OTOİMMÜNİTEYE
NEDEN OLABILIR
MI?

Miyozit-malinite ilişkisi-3

- Paraneoplastik bozukluk?
 - Kanser, miyozitin klinik seyrine yansıyor,
 - Miyozit ile kanser başlangıcı arasındaki kısa süre.
- Malinite gelişiminin otoimmünitinin bir sonucu olarak değil, bir nedeni olarak değerlendirilebileceği gündemde.
- Kanser ilişkili otoantikolar: Anti-TIF1 γ , anti-NXP2 ve anti-HMGCR
- Bu üç otoantikorun hedefleri tümör gelişimiyle ilişkili hücresel yolları içermekte
- Anti-tümör immün yanıt, TIF-1 γ 'ye karşı antikorların oluşumuna yol açabilir
- Kas doku antijenlerine karşı çapraz reaktivite ile miyozit gelişimi

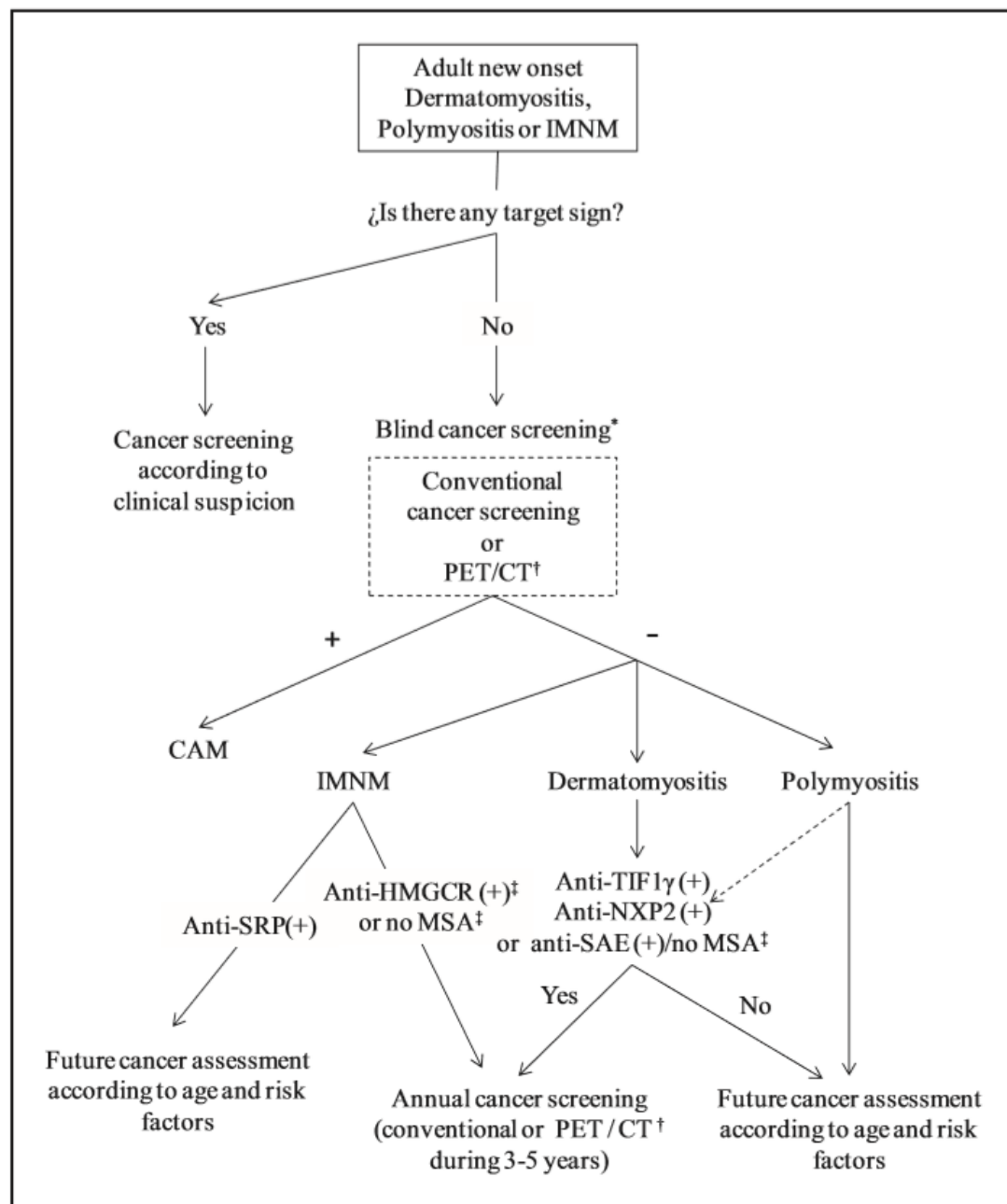


Score range	7 - 7
Probability (min - max)	84 - 84%
Classification	Probable IIM
Subgroup	Dermatomyositis

	Yes	No
Age of onset of first symptom	0 - 17 ☐ 18 - 39 ☒ 40+ ☐	
Objective symmetric weakness, usually progressive, of the proximal upper extremities	☒	☐
Objective symmetric weakness, usually progressive, of the proximal lower extremities	☒	☐
Neck flexors are relatively weaker than neck extensors	☐	☒
In the legs proximal muscles are relatively weaker than distal muscles	☒	☐
Heliotope rash	☐	☒
Gottron's papules	☒	☐
Gottron's sign	☐	☒
Dysphagia or esophageal dysmotility	☐	☒
Anti-Jo-1 (anti-Histidyl-tRNA synthetase) autoantibody positivity	☐	☒
Elevated serum levels of creatine kinase (CK) or lactate dehydrogenase (LDH) or aspartate aminotransferase (ASAT/AST/SGOT) or alanine aminotransferase (ALAT/ALT/SGPT)	☒	☐
Endomysial infiltration of mononuclear cells surrounding, but not invading, myofibers	☐	☐
Perimysial and/or perivascular infiltration of mononuclear cells	☐	☐
Perifascicular atrophy	☐	☐
Rimmed vacuoles	☐	☐

Kesin Dermatomyozit

- 38 yaşında kadın
- Progresif proksimal kas güçsüzlüğü
- CK yüksekliği
- AFR yüksekliği
- EMG'de miyopati bulguları
- Gottron papülleri
- Periungal eritem
- Cilt biopsi bulguları



Recommendations and guidelines for cancer screening in the general population [35^a]

Target signs

Breast cancer screening: mammography every 2 years in women 50–69 years old

A lump in the breast (mammography)
Lymphadenopathy (chest–abdominal–pelvic CT)

Cervical cancer screening: cytology and HPV testing. Both tests every 3–5 years in women 18–29 and 60–70 years of age

Vaginal discharge in women (gynaecologic ultrasound)

Colorectal cancer screening: stool-based tests or a visual (structural) exam of the colon and rectum in patients 45–75 years of age^a

Iron deficiency anaemia (gastroscopy and colonoscopy)

Prostate cancer screening: not recommended in most countries

Haematuria (urinary cytology)

Skin cancer screening: not recommended in most countries (only the USA, Germany, Austria, and France have addressed this issue, with self-examination or clinical examination for screening)

Change in colour, size, or itching of a mole (evaluation by a dermatologist)

Lung cancer screening: not recommended in most countries (only the USA, Canada, Japan, the United Kingdom, and Australia have addressed this issue, with low-dose CT or chest radiography for screening)

Persistent cough and/or sputum in a heavy smoker (lung CT)

Sonuç

- İİM'ler heterojen bir hastalık grubudur.
- Farklı alt grupların klinik semptomları, histopatolojik bulguları, otoantikor profili, prognoz, tedavi yanıtları farklı.
- Ters olarak, bazı klinik ve histopatolojik bulgular, overlap yapabileceğinden, altgruplar arasında ayırım güç olabilir.
- Son dönemde malinite- otoantikor- patogeneze ilişkisi vurgulanmaktadır.
- Malinite gelişim riski açısından özellikle DM ve İNM hastaları, malinite ilişkili otoantikor pozitifliği olan hastalar, uygun şekilde taranmalıdır.

Kaynaklar:

1. Lundberg, I.E., M. de Visser, and V.P. Werth, *Classification of myositis*. Nat Rev Rheumatol, 2018. **14**(5): p. 269-278.
2. Lundberg, I.E., 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): p. 1955-1964.
3. Selva-O'Callaghan, A., et al., *Classification and management of adult inflammatory myopathies*. Lancet Neurol, 2018. **17**(9): p. 816-828.
4. Manger, B. and G. Schett, *Rheumatic paraneoplastic syndromes - A clinical link between malignancy and autoimmunity*. Clin Immunol, 2018. **186**: p. 67-70.
5. Selva-O'Callaghan, A., et al., *The diagnostic work-up of cancer-associated myositis*. Curr Opin Rheumatol, 2018. **30**(6): p. 630-636.
6. Aussy, A., O. Boyer, and N. Cordel, *Dermatomyositis and Immune-Mediated Necrotizing Myopathies: A Window on Autoimmunity and Cancer*. Front Immunol, 2017. **8**: p. 992.
7. Leatham, H., et al., *Evidence supports blind screening for internal malignancy in dermatomyositis: Data from 2 large US dermatology cohorts*. Medicine (Baltimore), 2018. **97**(2): p. e9639.
8. Hoogendijk, J.E., 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): p. 337-45.
9. Bohan, A. and J.B. Peter, *Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts)*. N Engl J Med, 1975. **292**(7): p. 344-7.
10. Tanimoto, K., et al., *Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis*. J Rheumatol, 1995. **22**(4): p. 668-74.