

Juvenil Dermatomyozitte Farklı Klinik Fenotipler ve Prognoz: Referans Hastane Deneyimi

Different Clinical Phenotypes and Prognosis in Juvenile Dermatomyositis: Reference Hospital Experience

Elif ÇELİKEL, Fatma AYDIN, Zahide EKİCİ TEKİN, Tuba KURT, Cüneyt KARAGÖL, Nilüfer TEKGÖZ, Müge SEZER, M. Mehveş KAPLAN, Serkan COŞKUN, Banu ÇELİKEL ACAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, juvenil dermatomyozit (JDM) tanısı ile takip edilen çocukların klinik özelliklerinin, laboratuvar bulgularının ve prognozunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2005-Nisan 2021 tarihleri arasında merkezimiz Çocuk Romatoloji Kliniği'nde JDM tanısı alan, en az 6 ay izlemine devam edilen, 17 çocuğun tıbbi kayıtları geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: JDM tanılı 17 hastanın 10'u (%59) kızdı. Hastaların ortanca yaşı 8 (1.5-14)'dü. Tanıdan önceki semptom süresi ortanca 2.5 (1-36) ay; ortalama takip süresi ortanca 24 (6-156) aydı. İlk başvuruda hastaların 15'inde (%88.2) cilt bulgusu, 14'ünde (%82.4) proksimal kas güçsüzlüğü tespit edildi. Başvuruda hastaların 8'inde (%47) eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif proteinde yükseklik saptanırken 12'sinde (%70.6) laktat dehidrojenaz, 12'sinde (%70.6) aspartat aminotransferaz, 13'ünde (%76.5) alanin aminotransferaz, 9'unda (%53) kreatinin kinaz yüksekliği saptandı. Miyozit spesifik antikorlar; 5/17 hastada çalışıldı; 4 hastada pozitif bulundu. Kas biyopsisi 6 hastaya yapıldı ve inflamatuvar miyozit ile uyumlu bulundu. On üç hastaya ekstremite manyetik rezonans görüntüleme yapıldı ve 10 hastada aktif miyozit gösterildi. Tüm hastalara başlangıç tedavisi olarak steroid ve eş zamanlı olarak metotreksat başlandı. Üç hastada metotreksat yan etkisi nedeni ile mikofenolat mofetil/ siklosporin A verildi. İki hastada kalsinozis gelişti. Son takipte 13 hastanın steroid tedavisi kesilebildi. Bir hasta immünyüpresif ajan olmaksızın, 16 hasta immünyüpresif ajanlarla remisyondaydı. İki hasta 18 yaşın üzerinde olduğu için erişkin romatoloji kliniğine devredildi.

Sonuç: JDM çocukluk çağına nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen kalsinozis ve vaskülopatiye ikincil ciddi komplikasyonlara neden olabilir. JDM'li tüm çocuklar yakından takip edilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Çocukluk çağı, Juvenil Dermatomyozit, Prognoz



ÇELİKEL E
AYDIN F
EKİCİ TEKİN Z
KURT T
KARAGÖL C
TEKGÖZ N
SEZER M
KAPLAN MM
COŞKUN S
ÇELİKEL ACAR B

: 0000-0003-0129-4410
: 0000-0003-0306-7473
: 0000-0002-5446-667X
: 0000-0003-3711-8347
: 0000-0002-2987-1980
: 0000-0002-2235-4489
: 0000-0002-9254-9935
: 0000-0002-8012-2774
: 0000-0003-2568-9329
: 0000-0002-1808-3655

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Tüm yazarlar adına, ilgili yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Çalışma için Ankara Şehir Hastanesi, 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan E2-21-531 numaralı onay alınmıştır.

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: **ÇELİKEL E:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **AYDIN F:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **AYDIN F:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **AYDIN F:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **AYDIN F:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **AYDIN F:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme.

Atıf yazım şekli / How to cite : Çelikel E, Aydın F, Ekici Tekin Z, Kurt T, Karagöl C, Tekgöz N, ve ark. Juvenil Dermatomyozitte Farklı Klinik Fenotipler ve Prognoz: Referans Hastane Deneyimi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15: 331-336.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Elif ÇELİKEL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi,
Pediatrik Romatoloji Bölümü, Ankara, Türkiye
E-posta: elifcelikel06@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 07.05.2021

Kabul tarihi / Accepted : 11.06.2021

Elektronik yayın tarihi : 15.06.2021

Online published

DOI: 10.12956/tchd.934302

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to evaluate the clinical features, laboratory findings and prognosis of children followed up with a diagnosis of juvenile dermatomyositis (JDM).

Material and Methods: The medical records of 17 children who were diagnosed with JDM in the Pediatric Rheumatology Clinic of our center between January 2005 and April 2021 and were followed up for at least 6 months were evaluated retrospectively.

Results: Ten of the 17 patients (59%) with a diagnosis of JDM were girls. Median age was 8 (1.5-14). Median duration of symptoms before diagnosis was 2.5 (1-36) months; the median follow-up time was 24 (6-156) months. Skin findings were detected in 15 (88.2%) patients and proximal muscle weakness in 14 (82.4%) patients at the first admission. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein elevation were detected in 8 (47%) patients at admission, while 12 (70.6%) had lactate dehydrogenase, 12 (70.6%) aspartate aminotransferase, and 13 (76.5%), alanine aminotransferase and 9 (53%) increased creatine kinase. Myositis-specific antibodies; assessed in 5/17 patients; found positive in 4 patients. Muscle biopsy was performed on 6 patients and was found to be compatible with inflammatory myositis. Magnetic resonance imaging of the limbs was performed in 13 patients and active myositis was demonstrated in 10 patients. Steroid and simultaneous methotrexate were started as initial therapy in all patients. Mycophenolate mofetil/cyclosporine A was given to three patients because of the side effect of methotrexate. Calcinosis developed in two patients. Steroid therapy could be discontinued in 13 patients at the last follow-up. One patient was in remission without an immunosuppressive agent, and 16 patients were in remission with immunosuppressive agents. Two patients were transferred to the adult rheumatology clinic because they were over 18 years old.

Conclusion: Although JDM is a rare disease in childhood, it can cause serious complications secondary to calcinosis and vasculopathy. All children with JDM should be closely monitored.

Key Words: Childhood, Juvenile dermatomyositis, Prognosis

GİRİŞ

Juvenil dermatomyozit (JDM) çocukluk çağına en sık görülen idiopatik inflamatuvar miyopati grubudur (1, 2). Klasik olarak proksimal kas güçsüzlüğü ve heliotrop döküntü, Gottron papülleri gibi cilt bulguları görülürken bağırsak, akciğer ve kalp gibi diğer organ tutulumları da tabloya eşlik edebilir (1-3). Oldukça nadir görülen bu çocukluk çağı romatizmal hastalığının sıklığı coğrafi bölgelere göre değişmekle beraber 2-4/1.000.000'dur (4,5). Hastalığın etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte otoimmünite, genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve enfeksiyöz ajanlar gibi birçok neden suçlanmaktadır. Genetik olarak duyarlı bireylerde, çevresel risk faktörlerinin eklenmesiyle, edinsel ve kazanılmış immün sistemin aktivasyonu ve kronik inflamasyon zemininde oluşan bir otoimmün anjiyopati gelişimi olmaktadır (3).

İnflamasyon etkin tedaviyle kontrol altına alınamazsa kalsinozis, vaskülopatiyeye ikincil organ hasarı gibi morbiditeyi arttıran komplikasyonlar gelişebilir. Juvenil dermatomyozitin erken teşhisi ve uygun tedavisi, remisyon ve ciddi komplikasyonların önlenmesini sağlayabilir (6-8).

Bu çalışmada merkezimizde son 15 yıldır takip edilen JDM tanılı çocukların klinik, laboratuvar ve patolojik özellikleri değerlendirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Ocak 2005-Nisan 2021 tarihleri arasında merkezimiz Çocuk Romatoloji Kliniği'nde 18 yaşından önce JDM tanısı alan, en az 6 ay izlemine devam edilen, 17 çocuğun tıbbi kayıtları geriye dönük olarak değerlendirildi. JDM tanısı Bohan ve Peter'in kriterlerine dayanılarak konuldu (9). Bu kriterlere göre kesin JDM tanısı için

karakteristik cilt tutulumuna (heliotrop döküntü, Gottron papülleri) ek olarak üç kriterin (simetrik proksimal kas güçsüzlüğü, iskelet kas enzimlerinde yükselme, elektromiyografide (EMG) miyopati ile uyumlu değişiklikler ve kas biyopsisi histopatolojisi), olası JDM tanısı için klasik cilt döküntüsüne ek olarak iki kriterin olması yeterlidir. JDM tanısı ile izlenen ancak tıbbi kayıtları eksik olan ya da takip süresi 6 aydan kısa olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların cinsiyet, yaş, başlangıç semptomları ve klinik özellikleri, semptomların başlangıcı ile tanı arasında geçen süre, tanı anındaki laboratuvar değerleri, EMG, kas biyopsisi ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) sonuçları, takip süresi, uygulanan tedavi ve sonuçları ile komplikasyonları kaydedildi. Laboratuvar parametreleri arasında eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), laktat dehidrojenaz (LDH), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kreatinin kinaz (CK), antinükleer antikor (ANA) vardı. Miyozit spesifik antikor (MSA) değerlendirilen hastaların sonuçları kaydedildi. Çalışma için Ankara Şehir Hastanesi, 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan E2-21-531 numaralı onay alınmıştır.

İstatistik Analiz

Veriler SPSS programı (SPSS version 20.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak değerlendirildi. Sonuçlar, ortalama±standart sapma veya median (minimum-maksimum) olarak verildi. Kategorik değişkenler n (%) olarak özetlendi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 17 JDM tanılı hastanın %59 kızdı. Hastaların ortanca yaşı 8 (1.5-14)'dü. Tanıdan önceki semptom süresi ortanca 2.5 (1-36) aydı. Ortalama takip süresi ortanca 24 (6-156) aydı. Başvuru sırasında en sık olan şikâyetler; cilt

Tablo I: Juvenil dermatomiyoitte hastalarının tanı anında demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri.

	Bulgular (n=17)
Cinsiyet; kız, n (%)	10 (59)
Şikayetlerin başladığı yaş; ortalama (min-max)	7.2 (1.5-13)
Tanı yaşı; ortalama (min-max)	8 (1.5-14)
Takip süresi; ortalama (min-max)(ay)	24 (6-156)
Klinik bulgular	
Cilt değişiklikleri,*	15 (88,2)
Heliotrop döküntü,*	8 (47.1)
Gottron's papülleri,*	13 (76.5)
Malar döküntü,*	12 (70.6)
Ödem,*	3 (17.6)
Telenjektazi,*	4 (23.5)
Artrit/artralji,*	7 (41.2)
Miyalji,*	13 (76.5)
Kas güçsüzlüğü,*	14 (82.4)
Halsizlik,*	14 (82.4)
Ateş,*	2 (11.8)
Laboratuvar bulguları	
ESH (mm/saat) ortalama (min-max) (0-20)	24.7 (5-81)
CRP (mg/dL ortalama (min-max) (0-0.8)	0.8 (0.01-5.4)
LDH (0-298 U/L)	766 (213-1983)
AST (40 U/L)	218 (17-907)
ALT (40 U/L)	143 (15-776)
CK (32-294 U/L)	3714 (45-26179)
ANA pozitifliği n (%)	5 (29.4)

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, **CRP:** C-reaktif protein, **LDH:** Laktat dehidrogenaz, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **CK:** Kreatinin kinaz, **ANA:** Anti-nükleer antikor, *: n(%)

döküntüleri, güçsüzlük, halsizlik ve eklem ağrısıydı. Hastaların 15'inde (%88.2) cilt bulgusu, 14'ünde (%82.4) proksimal kas güçsüzlüğü tespit edildi. Başvuru anında sadece 8 (% 47) hastada ESH ve CRP'de yükseklik saptanırken 12 hastada (%70.6) LDH, 12 hastada (%70.6) AST, 13 hastada (%76.5) ALT, 9 hastada (%53) CK referans aralığın üzerinde saptandı. Antinükleer antikorlar, 17 hastanın 5'inde pozitif saptandı. MSA; 5/17 hastada çalışıldı ve 4 hastada pozitif bulundu. Hastaların tanı anındaki demografik verileri ve detaylı klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo I'de özetlenmiştir.

On yedi hastanın 14'üne EMG yapıldı. İki hastaya yaşlarının küçük olması ve bir hastanın da yaygın ödeminin olması nedeni ile EMG yapılamadı. Kas biyopsisi 6 hastaya yapıldı ve inflamatuvar miyozit ile uyumlu bulundu. On üç hastaya proksimal kas gruplarını değerlendirmek amacıyla ekstremite MRG yapıldı ve 10 hastada MRG ile aktif miyozit gösterildi. Hastaların EMG, MRG ve kas biyopsi sonuçları Tablo II'de verilmiştir. Tüm hastalara başlangıç tedavisi olarak steroid verildi. Yedi hastaya yaygın kas tutulumu, yutma güçlüğü, disfoni, yaygın ödem gibi nedenlerle intravenöz (IV) bolus metilprednizolon ile tedaviye başlandı (Hasta 1, 3, 7, 10, 12, 16, 17). Geriye kalan 10 (%58.8) hastaya oral 2 mg/kg/gün olarak steroid tedavisi ve tüm hastalara eş zamanlı olarak metotreksat başlandı. Hastalardan 3'ünde (Hasta 2, 3,

16) metotreksat yan etkisi nedeni ile mikofenolat mofetil veya siklosporin A verildi. Hastalara uygulanan tedaviler Tablo II'de verilmiştir. Tedaviye ortalama yanıt süresi ortanca 3 (1-6) aydı. İki hastada kalsinozis gelişti. Hasta 2'ye yaygın kalsinozis nedeni ile pamidronat tedavisi başlandı. Pamidronat tedavisinin üçüncü ayından sonra kalsinoziste gerileme olduğu görüldü. Son takipte 13 hastanın steroid tedavisi kesilebildi. Bir hasta immünsüpresif ajan olmaksızın remisyonda, 16 hasta immünsüpresif ajanlarla remisyondaydı. Metotreksat tedavisi altında remisyonda olan 2 hasta 18 yaşın üzerinde olduğu için erişkin romatoloji kliniğine devredildi.

TARTIŞMA

Juvenil dermatomiyoitte, çocukluk çağındaki düşük insidansına rağmen çocukluk çağının en sık görülen idiopatik inflamatuvar miyopatisidir ve tipik deri döküntüleri ve kas güçsüzlüğü ana bulgularıdır (1,2). 1975 yılında Bohan ve Peter tarafından önerilen tanı kriterleri hala hastalığın tanısının konulmasında altın standart olmaya devam etse de, yaygın olarak yeni kullanılmaya başlanan kapilleroskopi ve otoantikolar, görüntüleme yöntemleri tanı koymaya yardımcı olmaktadır.

Çocukluk çağının en yaygın görülen inflamatuvar miyoziti olan JDM grubunda tipik cilt bulguları bu çalışmada bulunduğu gibi sık görülmektedir (%88.2). Tipik cilt bulguları ile artmış CK, LDH, AST ve ALT gibi kas enzim düzeylerinin birlikteliği tanı için yol gösterici olmaktadır.

Hastalığın başlangıcı genellikle 5-14 yaşları arasındadır (1-3). Ortalama yaş Campanilho-Marques ve ark. (10) çalışmasında 5.2 yıl (3.3-9.7), Barut ve ark. (11) çalışmasında 6.6 ± 4.1 yıl (2-16) olarak bulunmuştur. JDM halsizlik, kolay yorulma ve bazen çocuklarda değerlendirilmesi kolay olmayan kas güçsüzlüğü gibi bulgularla kendini gösterdiği için tanı alması zaman alabilir. Tipik cilt bulguları geliştiğinde daha hızlı tanı konur. Sun ve ark. yirmi yıllık deneyimlerini yansıtan 39 JDM hastasını kapsayan çalışmasında en sık görülen başvuru bulgularının Gottron papülü (%82.1) ve kas güçsüzlüğü (%82.1) olduğunu bildirdi (12). Çalışmamızdaki hastalarda da en sık saptanan başlangıç bulguları benzer bulundu. Tipik JDM bulguları ile hastalığın klinisyenin aklına gelmesi mümkün olsa da Peter ve Bohan'ın tanı kriterleri ile kesin ya da olası JDM tanısı kesinleştirilmektedir. Günümüzde hastalarda saptanan JDM'ye özel kapilleroskopi bulguları, MRG ile gösterilen akut miyozit ve MSA'ların varlığı daha noninvaziv ve kolay şekilde konulabilmesini sağlamaktadır.

Magnetik rezonans görüntüleme, kaslardaki inflamasyonun değerlendirilmesi ve kas biyopsi alanlarının tespiti için yararlıdır. Kasın inflamasyonunu yansıtan kas ödemi, T2 ağırlıklı/yağ baskılı ya da STIR sekansları ile gösterilebilir. Kronik hastalık seyriinden kaynaklanan yağ infiltrasyonu da tanıya yardımcı olmaktadır (13). Son yıllarda merkezimizde tipik klinik bulguları olan hastalarda MSA tespiti ile beraber kullanılan MRG'nin

Tablo II: Hastaların klinik özellikleri ve takip sonuçları.

Hasta	Şikayet başlama yaşı (yıl)	Cinsiyet	Başvuru şikayeti	Kas MRG	Kas biyopsisi	EMG	Otoantikör (MSA)	Takip süresi (yıl)	Tedavi	Komplikasyon
1	11	K	Yüzünde kızamık, güçsüzlük	Miyozit	-	Normal	-	3.5	Bolus prednizolon, Oral prednizolon, Metotreksat, Hidroksiklorokin	Yok
2	8	K	Güçsüzlük, halsizlik	-	Miyozit	Miyopati	-	7.5	Oral prednizolon, Metotreksat, Siklosporin, IVIG, MMF, Pamidronat	Kalsinozis
3	4.5	E	Döküntü, halsizlik, çabuk yorulma	Miyozit	-	Miyopati	MDA5	2	Prednizolon, Metotreksat, MMF	Yok
4	6	K	Döküntü, halsizlik	-	Miyozit	Miyopati	-	2	Prednizolon, Metotreksat	Yok
5	3	K	Döküntü, eklem ağrısı	Normal	-	Normal	-	6	Prednizolon, Metotreksat	Yok
6	1,5	K	Halsizlik, ateş, karın ağrısı, döküntü	Miyozit	-	Miyopati	-	13	Prednizolon, Metotreksat	Yok
7	11	K	Döküntü, kas ağrısı	Miyozit	-	Miyopati	-	3	Prednizolon, Metotreksat	Yok
8	8.5	K	Döküntü, kas ağrısı	Miyozit	-	Miyopati	-	1.5	Prednizolon, Metotreksat	Yok
9	6.5	K	Güçsüzlük, yürüme zorluğu	Miyozit	İnflamatuar miyozit	Miyopati	-	1	Prednizolon, Metotreksat	Yok
10	9.5	E	Kas ağrısı, halsizlik, döküntü	Miyozit	İnflamatuar miyozit	Miyopati	Anti Mi2	1.5	Prednizolon, Metotreksat, MMF	Yok
11	9	E	Güçsüzlük, döküntü, eklem şişliği	-	İnflamatuar miyozit	Miyopati	Negatif	2	Prednizolon, Metotreksat	Yok
12	1.5	K	Ateş, halsizlik, döküntü	Normal	-	-	-	12	Prednizolon, Metotreksat	Yok
13	7	E	Döküntü, halsizlik	Miyozit	-	Miyopati	-	4	Prednizolon, Metotreksat	Yok
14	4	E	Yürümede bozulma, döküntü	-	İnflamatuar miyozit	-	-	1	Prednizolon, Metotreksat	Yok
15	13	K	Eklem şişliği, döküntü	Normal	-	Normal	Anti-TIF1γ	1	Prednizolon, Metotreksat, Hidroksiklorokin	Yok
16	10.5	E	Vücutta şişlik, halsizlik	Miyozit	-	-	NXP2	6 ay	IVIG, Prednizolon, Metotreksat, MMF	Kalsinozis
17	7.5	E	Kollarda ve bacaklarda şişlik, halsizlik, ateş, yürüyememe	Miyozit	-	Miyopati	-	2 yıl	Prednizolon, Metotreksat, IVIG	Yok

MSA: Miyozit spesifik antikör, **MMF:** Mikofenolat mofetil, **IVIG:** İntravenöz immünglobulin

kullanılması kas biyopsisi gibi invaziv işlemlerin yapılma oranını azaltmıştır. Sınıflandırma kriterlerinin gelecekteki revizyonunun, tanının doğrulanması için MRG bulgularını içermesi uygun olacaktır.

Juvenil miyoziti olan hastaların %60-70'inde MSA veya miyozit ilişkili antikorlar (MAS) olarak sınıflandırılan otoantikorlar bulunmaktadır (14). MSA'ların genelde JDM'nin de içinde yer aldığı idiopatik inflamatuvar miyopatilerle, MAS'ların ise diğer bağ dokusu hastalıkları ya da overlap sendromlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Anti-Mi2 bilinen en klasik JDM otoantikoru olarak kabul edilse de hastaların sadece %4-10'unda bulunmaktadır. Bu antikor olan hastaların tipik olarak cilt ve kas tutulumu vardır. İlginç bir şekilde, anti-Mi2 ile ilişkili JDM hastalarında başvuru sırasında bulgular şiddetli iken, bu hastalar tipik olarak geleneksel tedaviye iyi yanıt verir ve iyi prognoza sahiptir. Çalışmamızda hasta 10'da anti-Mi2 antikoru saptanmıştı. Bu hastamızın başlangıçta kas bulguları ağır olmasına rağmen steroid tedavisine iyi yanıt vermişti, fakat izleminde metotreksat intoleransı gelişmesi nedeni ile tam yanıt süresi 3 aya kadar uzamıştı. Öte yandan, anti-NXP2 (%15-23) ve anti-TIF1 (%18-32) olan hastaların geleneksel tedavilere dirençli olma olasılığı daha yüksektir (14). Anti-NXP2'li hastalarda, artmış gastrointestinal kanama, ülser ve disfaji riskine ek olarak daha şiddetli kas hastalığı ile ilişkili bulunmuştur (15). JDM'nin klinikopatolojik alt gruplarını araştıran bir çalışmada, anti-NXP2'nin kas biyopsisinde şiddetli kas güçsüzlüğü, gastrointestinal tutulumu ve belirgin şiddetli iskemik özellikleri olan bir hasta alt grubunda daha sık ortaya çıktığını saptamıştır. Üstelik anti-NXP2'li hastalar daha agresif ve takip süresi boyunca daha düşük remisyon oranı ile beraber daha agresif tedaviye ihtiyaç duymaktadır (14,15). Çalışmamızda yer alan hasta 16'da anti-NXP2 saptanmıştır. Bu hasta kas gücü ve fonksiyonlarının birlikte değerlendirildiği "CMAS" hastalık skoruyla kas gücünün sıfır olduğu gösterilen, yaygın anazarka tarzı ödemi olan, bir erkek hastaydı. Pulse metilprednisolon, intravenöz immünglobulin (IVIG) ve metotreksat tedavisine rağmen tedavinin 4. haftasında yatağa bağımlılığı tam düzelmemişti. Ayrıca yoğun immünsüpresif tedaviye rağmen tedavinin üçüncü ayında sağ uyluğunda kalsinozis gelişimi meydana geldi. Kalsinozis, juvenil başlangıçlı hastalıkta daha sık görülen, dermatomiyozitinin bilinen bir komplikasyonudur. Anti-NXP2 otoantikorları İngiltere'deki hastalarda kalsinozis gelişimi ile ilişkilendirilmiştir, ancak daha büyük bir hasta grubu analiz edildiğinde bu ilişki Gunawardena ve ark. tarafından gösterilememiştir (14-18).

Anti-NXP2 ile ilişkili kötü prognozun aksine, anti-TIF1 olan hastalarda daha hafif kas tutulumu olabilir (14-17). Anti-TIF1 olan alt grup, ülserasyon gibi daha şiddetli cilt hastalığı ile; Amerika Birleşik Devletleri'nden bir çalışmada ise JDM'nin geç komplikasyonu olan lipodistrofi ile ilişkilendirilmiştir (19). Anti-TIF1 olan yetişkin miyozit hastalarının tanıdan sonraki üç yıl içinde artmış malignite riski olduğu gösterilmiştir, ancak bu ilişki JDM'de gösterilememiştir (20). Çalışmamızda hasta 15'de anti-TIF1 antikoru saptanmıştı. Bu hastamızın kas bulguları

belirgin değildi ve EMG, kas MRG normal bulunmuştu, ancak JDM için tipik cilt bulguları ile beraber MSA pozitifliğinin olması ile tanı konulabilmişti. Çalışma grubumuzdaki hasta 3'de ise Anti-MDA5 otoantikoru olduğu gösterildi. Bu antikor tanımlanan hastaların hem klinik hem de histolojik olarak daha hafif kas hastalığı olduğu ancak interstisyel akciğer hastalığı geliştirme olasılığının arttığı saptanmıştır (21,22). Anti-MDA5 ile genç Doğu Asya kohortlarında hızlı ilerleyen interstisyel akciğer hastalığı ve bununla yüksek ilişkili mortalite bildirilmiştir (22). Tipik cilt bulguları ve kas güçsüzlüğü ile prezente olan ve takibinin üçüncü yılına ulaşan hastamızda steroid, mikofenolat mofetil tedavisi ile remisyon sağlanmıştır ve akciğer tutulumu henüz bulunmamaktadır.

Juvenil dermatomiyozyitte inflamasyonun hızlı ve etkin tedaviyle kontrol altına alınması kalsinozis gibi komplikasyonları azaltır. Tedavi disfaji, dispne, cilt ülseri, yaygın ödem veya gastrointestinal kanama gibi şiddetli hastalıkla ilişkili bulgulara ve hayati organ tutulumuna göre düzenlenmelidir. JDM tedavisinde öncelikle kortikosteroid ve metotreksatın birlikte kullanılması önerilmektedir. Yeni tanı konulmuş şiddetli hastalığı olan veya dirençli hastalarda siklofosfamidin tedavi planında yer aldığı daha yoğun tedavi uygulanmalıdır. Tüm bu tedavilere rağmen iyileşme görülmediğinde siklosporin, IVIG, rituksimab veya infliksimab önerilmektedir (23). Çalışmamızda ki tüm hastalara başlangıç tedavisi olarak steroid ve metotreksat başlasak da 3 hastamızda metotreksat intoleransı veya yan etkisi geliştiği için tedavinin steroid ve mikofenolat mofetil/siklosporin olarak düzenlenmesi gerekti. Yine hasta 2, 7, 16, 17 dirençli ve şiddetli hasta olarak değerlendirilerek IVIG ile tedavi edildi. Hastalarımızın hepsinde tedavi ile remisyon sağlandı ve ancak hasta 2'de yaygın kalsinozis gelişti ve tedaviye bifosfonat eklendi. Tedavinin 6. ayında kalsinoziste azalma sağlanabilmişti. Traineau ve ark 1980'den beri yayınlanmış olan sistemik skleroz ve JDM'deki kalsinozis kutis tedavisi ile ilgili toplamda 30 çalışmayı (288 hasta) incelemiştir. Çeşitli çalışmaların sonuçlarına göre diltiazem ve bifosfonatların yararlı tedavi seçenekleri olabileceği düşünülmüştür. Biyolojik tedaviler göz önüne alındığında ise inflamasyonun iyi kontrolünü sağlayan rituksimabın hem JDM hem de sistemik skleroz tedavisinde umut verici sonuçlar ortaya koyduğunu, ayrıca tümör nekroz faktör inhibitörlerinin JDM'nin tedavisinde faydalı olabileceğini vurgulamışlardır (24).

Çalışmamızın kısıtlılığı, tek merkezde yapılmış olması ve retrospektif olarak verilerin değerlendirilmesidir. Ayrıca çalışmamız son 15 yıllık verileri yansıtmaktadır ve çalışmanın başlangıç döneminde takip edilen hastaların hepsine kas MRG yapılamamış ve MSA çalışılmamıştır. Ancak çocukluk çağının oldukça nadir görülen bu romatolojik hastalığı ile ilgili ülkemize ait verilerin sunulması önem taşımaktadır.

Sonuç olarak, JDM çocukluk çağında nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen kalsinozis ve vaskülopatiye ikincil ciddi komplikasyonlara neden olabilir. JDM'li tüm çocuklar hem hastalığa ait hem de immünsüpresif ilaçlara bağlı olarak gelişebilecek komplikasyonlar ve hastalığın prognozu açısından

yakından takip edilmelidir. Ülkemizdeki JDM tanısı konulmuş çocukların klinik spektrumunu yansıtmak ve prognozlarını değerlendirmek için çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Woo P, Laxer RM, Sherry DD. Juvenile dermatomyositis. In: Woo P, Laxer RM, Sherry DD, editors. *Pediatric Rheumatology in clinical practice*. 1st ed. London: Springer 2007:66-76.
2. Compeyrot-Lacassagne S, Feldman BM. Inflammatory myopathies in children. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:493-520.
3. Feldman BM, Rider LG, Reed AM, Pachman LM. Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. *Lancet* 2008;371:2201-12.
4. Symmons DP, Sills JA, Davis SM. The incidence of juvenile dermatomyositis: results from a nation-wide study. *Br J Rheumatol* 1995;34:732-6.
5. Mendez EP, Lipton R, Ramsey-Goldman R, Roettcher P, Bowyer S, Dyer A, et al. NIAMS Juvenile DM Registry Physician Referral Group US incidence of juvenile dermatomyositis, 1995-1998: results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases Registry. *Arthritis Rheum* 2003;49:300-5.
6. Fisler RE, Liang MG, Fuhlbrigge RC, Yalcindag A, Sundel RP. Aggressive management of juvenile dermatomyositis results in improved outcome and decreased incidence of calcinosis. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:505-11.
7. Kim S, El-Hallak M, Dedeoglu F, Zurakowski D, Fuhlbrigge RC, Sundel RP. Complete and sustained remission of juvenile dermatomyositis resulting from aggressive treatment. *Arthritis Rheum* 2009;60:1825-30.
8. Traineau H, Aggarwal R, Monfort JB, Senet P, Oddis CV, Chizzolini C, et al. Treatment of calcinosis cutis in systemic sclerosis and dermatomyositis: A review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:317-25.
9. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:344-7.
10. Campanilho-Marques R, Deakin CT, Simou S, Papadopoulou C, Wedderburn LR, Pilkington CA; Juvenile Dermatomyositis Research Group (JDRG). Retrospective analysis of infliximab and adalimumab treatment in a large cohort of juvenile dermatomyositis patients. *Arthritis Res Ther* 2020 15;22:79.
11. Barut K, Aydin PO, Adrovic A, Sahin S, Kasapcopur O. Juvenile dermatomyositis: a tertiary center experience. *Clin Rheumatol* 2017;36:361-6.
12. Sun C, Lee JH, Yang YH, Yu HH, Wang LC, Lin YT, Chiang BL. Juvenile dermatomyositis: a 20-year retrospective analysis of treatment and clinical outcomes. *Pediatr Neonatol* 2015;56:31-9.
13. Sasaki H, Kohsaka H. Current diagnosis and treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Mod Rheumatol* 2018;28:913-21.
14. Tansley Sarah L, Simou Stefania, Shaddick Gavin, Betteridge Zoe E, Almeida Beverley, Gunawardena Harsha. Autoantibodies in juvenile-onset myositis: Their diagnostic value and associated clinical phenotype in a large UK cohort. *Journal of Autoimmunity* 2017;84:55-64.
15. Aouizerate J, De Antonio M, Bader-Meunier B, Barnerias C, Bodemer C, Isapof A, et al. Muscle ischaemia associated with NXP2 autoantibodies: a severe subtype of juvenile dermatomyositis. *Rheumatology* 2018;57:873-9.
16. Rider LG, Shah M, Mamyrova G, Huber AM, Rice MM, Targoff IN, Miller FW, et al. The myositis autoantibody phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Medicine* 2013;92:223-43.
17. Tansley SL, Betteridge ZE, Shaddick G, Gunawardena H, Arnold K, Wedderburn LR, et al. Calcinosis in juvenile dermatomyositis is influenced by both anti-NXP2 autoantibody status and age at disease onset. *Multicenter Study Rheumatology* 2014;53:2204-08.
18. Gunawardena H, Wedderburn LR, Chinoy H, Betteridge ZE, North J, Ollier WE, et al. Autoantibodies to a 140-kd protein in juvenile dermatomyositis are associated with calcinosis. *Arthritis Rheum* 2009;60:1807-14.
19. Gunawardena H, Wedderburn LR, North J, Betteridge Z, Dunphy J, Chinoy H, et al. Juvenile Dermatomyositis Research Group UK Clinical associations of autoantibodies to a p155/140 kDa doublet protein in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology* 2008;47:324-8.
20. Almeida B, Tansley S, Simou S, Gunawardena H, McHugh N, Wedderburn L. Anti-synthetase autoantibody is seen in patients with overlap myositis in the UK cohort of patients with Juvenile Dermatomyositis. *Rheumatology* 2017;84:55-64.
21. Kobayashi N, Takezaki S, Kobayashi I, Iwata N, Mori M, Nagai K, et al. Clinical and laboratory features of fatal rapidly progressive interstitial lung disease associated with juvenile dermatomyositis. *Rheumatology* 2015;54:784-91.
22. Tansley SL, Betteridge ZE, Gunawardena H, Jacques TS, Owens CM, Pilkington C, et al. Anti-MDA5 autoantibodies in juvenile dermatomyositis identify a distinct clinical phenotype: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R138.
23. Enders FB, Bader-Meunier B, Baildam E, Constantin T, Dolezalova P, Feldman BM, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:329-40.
24. Traineau H, Aggarwal R, Monfort JB, Senet P, Oddis CV, Chizzolini C, et al. Treatment of calcinosis cutis in systemic sclerosis and dermatomyositis: A review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:317-25.