

İdiyopatik enflamatuvar miyopatide mortalite ve prognostik faktörler

Mortality and prognostic factors in idiopathic inflammatory myopathies

● Güllü Alakbarova¹, ● Döndü Üsküdar Cansu², ● Cengiz Korkmaz²

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Öz

Amaç: İdiyopatik enflamatuvar miyopatiler (İİM), immün aracılı kas hasarlanması ile giden, proksimal iskelet kaslarının enflamasyonuna bağlı bağ dokusu hastalığıdır. İİM'li hastalarda malignite sıklığı yanında mortalite de genel popülasyona göre artmıştır. Çalışmamızın amacı İİM tanısı ile izlenen hastalarda mortalite için prediktif faktörleri tanımlamak ve eşlik eden malignitelerin sıklığı ve tiplerini değerlendirmektir.

Yöntem: Ocak 1998 ile Ocak 2020 yılları arasında, üniversite hastanesi romatoloji bölümünde 1975 Bohan-Peter tanı kriterlerine göre İİM tanısı konulup takip ve tedavisi yapılan 53 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları, malignite varlığı ve ölümü öngördüren prognostik faktörler analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 53 hastanın (32 kadın, 21 erkek) yaş ortalaması 55,24±16,12 yıl, miyopati tanı yaşı ortalaması 44,45±17,62 yıl idi. Miyozit alt gruplarının dağılımı incelendiğinde 27 hasta (%50,9) dermatomyozit ve 23 hasta (%43,4) polimiyozit idi. En sık görülen klinik bulgu %77,2 ile halsizlik idi. Hastalarda steroid kullanım oranı %98,1 ve azatioprin kullanım oranı %34 idi. Malignite sıklığı %13 (n=7) iken (2 nazofarenks kanseri, 2 kolon kanseri, 1 küçük hücre dışı akciğer kanseri, 1 meme kanseri ve 1 pankreas kanseri) malignite gelişen hastaların yaşı gelişmeyenlere göre daha yüksek ve yine miyozit tanı yaşı da daha yüksekti (sırasıyla p=0,03 ve p=0,02). İİM'li hastalarda bazı değişkenlere göre mortaliteye bakıldığında cinsiyet, hastalık süresi ve miyozit öncesinde malignite varlığı istatistiksel olarak anlamlı farklılığın görüldüğü değişkenlerdi. En sık mortalite nedeni malignite idi. Kohortumuzda 5 yıllık kümülatif sağkalım oranı %80,75 ve 10 yıllık sağkalım oranı %72,68 idi.

Sonuç: Sonuç olarak İİM'li hastalarımızda mortalite ve malignite sıklığı genel olarak literatüre benzer şekilde idi. Beklenen yaşam süresi ve mortalite üzerine etkili en önemli faktörler ileri tanı yaşı ve malignite varlığı idi.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik enflamatuvar miyopati, polimiyozit, dermatomyozit, malignite, mortalite

Abstract

Objective: Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) are a group of connective tissue diseases that are characterized with proximal muscle inflammation and immune mediated muscle damage. Compared to the general population, both malignancy and mortality rates are found to be higher in IIM patients. The aim of our study was to define the predictive factors for mortality and to evaluate the types and frequencies of concomitant malignancies in IIM patients.

Methods: A retrospective evaluation was conducted in 53 patients who were diagnosed with IIM using 1975 Bohan-Peter criteria in university hospital rheumatology department between January 1998 and January 2020. The clinical and laboratory findings, malignancy status and prognostic factors for mortality were analyzed for the patients.

Results: Among the 53 patients (32 women, 21 men), the mean age was 55.24±16.12 years, the mean age of myopathy diagnosis was 44.45±17.62 years. When the subgroups of myositis were analyzed, 27 patients (50.9%) had dermatomyositis and 23 patients (43.4%) had polymyositis. The most frequent clinical finding was fatigue with 77.2%. Steroid usage rate was 98.1% and azathioprine usage rate was 34% among patients. Malignancy frequency was 13% (n=7) (2 nasopharyngeal cancer, 2 colon cancer, 1 non-small cell lung cancer, 1 breast cancer and 1 pancreas cancer) and the age of patients with malignancy and myositis was significantly higher (p=0.03, p=0.02 respectively). When the mortality frequency was evaluated by different parameters, it was found that gender, disease duration and malignity preexisting myositis were statistically significant parameters. The most frequent mortality cause was malignancy. Cumulative survival rate in our cohort was 80.75% in 5 years and 72.68% in 10 years.

Conclusion: As a result, the frequencies of mortality and malignancy in our patients with IIM were generally similar to those in the literature. The most important factors affecting life expectancy and mortality were advanced age at diagnosis and the presence of malignancy.

Keywords: Idiopathic inflammatory myopathy, polymyositis, dermatomyositis, malignancy, mortality

İletişim / Correspondence:

Döndü Üsküdar Cansu, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Tel.: +90 555 645 92 85 E-posta: ducansu@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6543-3905

Geliş Tarihi / Received: 28.07.2020 Kabul Tarihi / Accepted: 23.09.2020

Atıf / Cite this article as: Alakbarova G, Üsküdar Cansu D, Korkmaz C. İdiyopatik enflamatuvar miyopatide mortalite ve prognostik faktörler.

Ulus Romatol Derg 2020;12(3):64-70

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



Giriş

İdiyopatik enflamatuvar miyopatiler (İİM), esas olarak proksimal iskelet kaslarını etkileyen, immün aracılı kas hasarlanması ile giden kronik ve otoimmün bir grup hastalıktır. En yaygın tipler polimiyozit (PM), dermatomiyozit (DM), nekrotizan otoimmün miyopati ve sporadik inklüzyon cisimcikli miyozittir (İCM). İİM'ler kas tutulumu dışında deri, eklem, akciğer, özofagus ve kalp gibi organları da etkileyebilen sistemik hastalıklardır.^[1-3] İİM'ler ile malignite arasında yakın bir ilişki vardır. İİM'li hastalarda malignite riski ve sıklığı farklı çalışmalarda farklı oranlarda raporlanmıştır. DM veya PM seyrinde de malignite sıklığı değişmektedir. Son yapılan bir derlemeye göre her iki miyozit varlığında da artmış kanser riski varken DM'de bu risk 4,5 kat artmıştır. Malignite, İİM teşhisi öncesinde, eşzamanlı olarak veya sonrasında teşhis edilebilir. İİM ile çeşitli maligniteler ilişkilendirilmiştir.^[4,5] Son yıllarda prognoz önemli ölçüde iyileşmiş olsa da farklı kohortlar arasında prognozda da bir değişkenlik vardır. Mortalite sıklığı ve nedenleri dahil edilme kriterlerine bağlı olarak seriler arasında değişiklik gösterebilmektedir. Tanı yaşı yüksek olan, erkek olan, tanı veya tedavide gecikmesi olan, kardiyovasküler tutulumu, interstisyel akciğer hastalığı (İAH) veya malignitesi olan hastalarda daha kötü bir prognoz vardır. İİM hastalarında başlıca ölüm nedenleri malignite, ciddi enfeksiyonlar ve kardiyovasküler tutulumdur.^[6-8]

Çalışmamızın amacı, İİM kohortumuzda izlenen hastalarda mortalite için prediktif faktörleri tanımlamak ve eşlik eden malignitelerin sıklığı ve tiplerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Hasta Seçimi

Kesitsel bir kohort çalışması olan bu çalışmada Ocak 1998-Ocak 2020 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Romatoloji Bilim Dalı'nda 1975 Bohan-Peter tanı kriterlerine göre İİM tanısı konulup takip ve tedavisi yapılan 53 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.^[9] Çalışmaya İİM dışındaki diğer miyopatiler, 18 yaş altı tanı almış hastalar ve takip dışı kalmış hastalar alınmadı. Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 28.05.2019 tarih ve 41 sayılı kararı ile etik onayı alınmıştır.

Klinik, Laboratuvar, Radyolojik ve Histopatolojik Değerlendirmeler

Hastaların takip dosyalarından ve dijital kayıtlarından klinik, laboratuvar, radyolojik ve histopatolojik parametreleri değerlendirildi. Laboratuvar parametrelerinden tanı

sırasındaki ayrıntılı tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), antinükleer antikor (ANA) sonuçları, hastaların ortalama takip süresi ve hastalık süreleri, İİM alt grupları, başlangıç bulgusu, en son kullandığı ilaçlar, kronik hastalık öyküsü ve süresi, tanı sırasındaki kreatin fosfokinaz (CK) ve laktat dehidrogenaz düzeyleri (LDH), hastanın takibi süresince mevcut en düşük ve en yüksek CK ve LDH değerleri, konstitüsyonel semptomlar, deri, eklem, gastrointestinal sistem, akciğer ve kalp tutulumu, kas tutulum özellikleri, elektronöromiyografi (EMG) bulguları, kas biyopsi sonuçları kaydedildi. Hastaların hastalık süresince aldığı kümülatif immünoşüpresif tedaviler kaydedildi. Malignite varlığı, varsa tipi ve sonlanımı, mortalitenin varlığı, mortalite nedeni ve zamanı belirlendi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmaya alınan değişkenlerin incelenmesinde sürekli veriler ortalama \pm standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler ise sıklık ve yüzde olarak verildi. Elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirmesi için IBM, SPSS for Windows sürüm 20,0 kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, $p < 0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sayısal verilerin normal dağılımlarına bakıldığında dağılımın normal dağılıma uymadığı belirlendi. Bundan dolayı non-parametrik testler kullanıldı. İkili gruplar Mann-Whitney U testi; çoklu gruplar Kruskal-Wallis testi, kategorik bağımlı ve bağımsız değişkenler ise ki-kare (χ^2) testi ile analiz edildi. Mortaliteye etki eden bağımsız değişkenleri belirlemek için ilişki testlerinden sonra anlamlı olanlara çok değişkenli analiz yapıldı (Mortalite üzerine etki eden bağımsız değişkenleri saptamak için bazı verileri eksik olan hastalar analiz dışında bırakılarak 40 hastanın analizi yapılmıştır). Mortalite için ayrıca survival (Kaplan Meier) analizi uygulandı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 53 hastanın (32 kadın, 21 erkek) yaş ortalaması $55,24 \pm 16,12$ yıl, miyopati tanı yaşı ortalaması $44,45 \pm 17,62$ yıl, takip süresi ortalaması $6,01 \pm 5,29$ yıl, hastalık süresinin ortalaması $10,96 \pm 6,61$ yıl idi. Miyozit alt gruplarının dağılımı incelendiğinde; 27 hasta (%50,9) DM, 23 hasta (%43,4) PM ve 3 hasta (%5,7) İCM idi. Hastalar klinik bulgular açısından değerlendirildiğinde ise en sık şikayet, %77,4 ile halsizlik iken kalp tutulumu %3,8, akciğer tutulumu %1,9 ve heliotrop raş %35,8 oranında görülmüştü (İİM'li hastaların demografik ve klinik bulguları Tablo 1'de verilmiştir).

Hastaların miyozit tanısı sırasındaki laboratuvar tetkiklerinin medyan değerleri; ESH 24,5 mm/saat, CRP 0,85 mg/dL, aspartat aminotransferaz 48 U/L, alanin

aminotransferaz 50,5 U/L, CK 725 U/L, LDH 606 U/L, albümin 4,05 g/dL idi. Tedavinin 1. ayında CK düzeyi medyan 302 U/L, tedavinin 1. ayında LDH düzeyi medyan 564 U/L olarak bulunmuştu. ANA pozitiflik oranı %20 idi (İİM'li hastaların miyozit tanısı sırasındaki laboratuvar sonuçları Tablo 2'de verilmiştir).

Tanı sırasında kas gücü düzeyi hastaların %64,2'sinde 4/5 idi. En son takipteki kas gücü düzeyi ise; %1,9 hastada 1/5, %5,7 hastada 3/5, %22,6 hastada ise 4/5 ve %69,8 hastada ise 5/5 şeklinde bulunmuştu. EMG'de miyopati varlığı hastaların sadece %49,1'inde saptanmışken, kas biyopsisi yapılan hasta oranı %77,4 idi. Hastalar tedavileri açısından incelendiğinde ise, tanı sonrası ve takip süresince hastaların kümülatif olarak aldıkları immünosüpresif tedavilerden steroid kullanımı %98,1, azatioprin %34, metotreksat %32,1 ve mikofenolat mofetil kullanımı ise %3,7 idi. Tüm DM hasta grubunda kullanılan hidroksiklorokin oranı ise %28,3 idi.

İİM ve Malignite: Çalışma grubumuzda malignite oranı %13 idi. Malignite gelişen 7 hastanın 2'si miyozit tanısı sırasında, 3'ü öncesinde, 2'si ise miyozit tanısı sonrası malignite tanısı almıştı. Beş hasta maligniteye yönelik tedavi almışken, sadece bir hastada malignite için aile öyküsü vardı. Malignite gelişen hastaların yaşı gelişmeyenlere göre daha

yüksek ve yine miyozit tanı yaşı da daha yüksekti (sırasıyla $p=0,03$ ve $p=0,02$).

Malignite gelişen İİM'li 7 hastanın 3'ü PM, 4'ü DM'li idi. İİM tanı yaşı incelendiğinde en düşük yaş 40 ve en yüksek olan hasta 81 yaşındaydı. Malignite gelişen İİM'li hastaların 6'sı erkek iken 1'i kadındı (Malignite gelişen İİM'li hastaların ayrıntılı özellikleri Tablo 3'de verilmiştir).

İİM ve Mortalite: Çalışma grubumuzda mortalite oranı da %13 idi. Buna göre hastaların 3'ü PM, 4'ü DM tipindeydi. İİM tanı yaşı ortalaması $60,71 \pm 13,86$ yıl (43-81), mortalite saptandığında İİM hastalık süresi ortalaması $6,28 \pm 3,77$ yıl (3 ay-9 yıl), mortalite sırasında hasta yaşı ortalaması $65,14 \pm 12,61$ yıl (48-81) idi. Mortalite gelişen İİM'li hastaların 6'sı erkek iken 1'i kadındı. Mortalite saptandığında miyozit hastalık süresi en düşük 3 ay iken en yüksek 9 yıl olarak görülmüştü. Mortalite nedeni 4 hastada malignite iken 3 hastada nedeni ile ilgili bilgiye ulaşılamadı.

Mortalite Üzerine Etkili Prognostik Faktörler: İİM'li hastalarda mortalite üzerine etkili faktörlerin belirlenmesi için gerçekleştirilen analize göre cinsiyet, tanı yaşı, hastalık süresi, ESH düzeyi, CRP düzeyi ve malignite varlığına göre mortalite istatistiksel olarak farklılaşan değişkenlerdi ($p<0,05$). Cinsiyete göre değerlendirildiğinde mortalite erkeklerde daha fazlaydı. Mortalite görülenlerde miyozit tanı yaşı daha yüksek iken hastalık süresi mortalite varlığında daha düşük, ESH ve CRP düzeyleri ise mortalitede daha yüksekti. Mortalite gelişenlerde yine daha fazla malignite vardı. CK düzeyleri ile mortalite arasında bir ilişki yoktu. Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalara ait demografik ve klinik bulguları Tablo 4'te verilmiştir.

İİM'li hastalarda mortalite üzerine etkili faktörler için gerçekleştirilen Cox regresyon analizi sonuçlarına göre modelde yer alan cinsiyet, hastalık süresi, tanı yaşı, ESH, CRP ve malignitenin mortaliteyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkilemediği görüldü ($p>0,05$).

Yaşam Süresi Analizi: Miyozit çalışma grubumuzda kümülatif yaşam süresine (survival değerleri) baktığımızda; kohortumuzda 5 yıllık kümülatif sağkalım oranı %80,75 iken 10 yıllık sağkalım oranı %72,68 idi. Ortalama takip süresine göre sağkalım eğrisi Şekil 1'de verilmiştir.

İİM'li hastalarda bazı değişkenlere göre mortalite için yaptığımız 5 ve 10 yıllık survival sonuçlarına göre tanı yaşı anlamlı bir etkiye sahip değildi ($p>0,05$). Cinsiyet, hastalık süresi ve miyozit öncesinde malignite varlığı istatistiksel olarak anlamlı farklılığın görüldüğü değişkenlerdi ($p<0,05$). Cinsiyete göre ortalama sağkalım süresi erkeklerde, hastalık süresi 1-10 yıl arasında olanlarda ve miyozit öncesinde malignite varlığında daha kısa idi (İİM'li hastalarda 5 ve 10 yıllık mortalite için etkili değişkenler Tablo 5'te verilmiştir).

Tablo 1. İdiyopatik enflamatuvar miyopati hastalarının demografik özellikleri

Özellik	n=53
Cinsiyet, n (Kadın/Erkek)	32/21
Yaş, ortalama \pm SS, (min-maks), yıl	55,24 \pm 16,12 (24-85)
Tanı yaşı, ortalama \pm SS, (min-maks), yıl	44,45 \pm 17,62 (16-81)
Takip süresi, ortalama \pm SS, (min-maks), yıl	6,01 \pm 5,29 (1-21)
Hastalık süresi, ortalama \pm SS, (min-maks), yıl	10,96 \pm 6,61 (1-25)
Miyozit alt grupları	
DM, n (%)	27 (50,9)
PM, n (%)	23 (43,4)
İCM, n (%)	3 (5,7)
Klinik bulgular	
Ates, n (%)	4 (7,5)
Halsizlik, n (%)	41 (77,4)
Kilo kaybı, n (%)	2 (3,8)
Kalp tutulumu, n (%)	2 (3,8)
Akciğer tutulumu, n (%)	1 (1,9)
Yutma güçlüğü, n (%)	3 (5,7)
Deri bulguları	
Heliotrop raş, n (%)	19 (35,8)
Gottron papülü veya işareti, n (%)	4 (7,5)
Mortalite sıklığı, n (%)	7 (13)
Malignite sıklığı, n (%)	7 (13)

DM: Dermatomyozit, İCM: İnküzyon cisimcikli miyozit, Maks: Maksimum, Min: Minimum, N: Sayı, PM: Polimiyozit, SS: Standart sapma

Tartışma

Kesitsel kohort olarak yapılan bu çalışmada, Eskişehir ve çevresinden İİM'li 53 hastaya ait demografik ve klinik özellikler, tanı ve takip sırasındaki laboratuvar bulguları değerlendirilmiştir. Ayrıca prognoz ve sağkalım üzerine etki eden faktörlerle ilgili analizler yapılmıştır.

PM ve DM en sık karşılaşılan İİM formlardır. Daha az sıklıkla İCM, malignite ile ilişkili miyopatiler veya diğer bağ dokusu hastalıklarına bağlı miyopatiler görülmektedir.

[1] Mayo Klinik çalışması PM'nin en yaygın klinik fenotip

olduğunu göstermiştir.^[10] Literatürdeki farklı ülkelerden yapılan kohort çalışmalarına baktığımızda Çin'de 1986-2009 yılları arasında yapılan bir çalışmada 188 İİM'li hastanın %53,2'si DM, %21,8'i PM iken; Türkiye'den yapılan tek yayınlanmış çalışmada ise 2000-2011 yılları arasında 60 hasta değerlendirilmiştir ve bu 60 İİM'li hastanın %55'inde PM, %36,6'sında DM ve %8,3'ünde ise farklılaşmamış miyozit saptanmıştır.^[11,12] Çalışmamızda ise İİM alt gruplarının dağılımına göre Çin çalışmasına benzer şekilde en sık alt tip DM idi.

Tablo 2. İdiyopatik enflamatuvar miyopatili hastaların miyozit tanısı sırasındaki laboratuvar sonuçları

	Median	Min-Maks	Referans aralıkları
ESH, mm/saat	24,5	4-129	0-20
CRP, mg/dL	0,85	0,10-40	0-5
Cr, mg/dL	0,58	0,20-1,10	0,5-0,90
AST, U/L	48	9-535	0-37
ALT, U/L	50,5	9-426	0-41
CK, U/L	725	20-20461	34-170
LDH, U/L	606	138-2718	135-225
Albümin, g/dL	4,05	2,90-5,40	3,5-5,2
Tedavinin 1. ayında CK, U/L	302	20-15761	34-170
Tedavinin 1. ayında LDH, U/L	564	213-1747	135-225
Takipteki en yüksek CK, U/L	936,5	47-20461	34-170
Takipteki en yüksek LDH, U/L	688,5	250-2718	135-225
Takipteki en düşük CK, U/L	70	12-5996	34-170
Takipteki en düşük LDH, U/L	215	120-631	135-225

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, CK: Kreatin kinaz, Cr: Kreatinin, CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, LDH: Laktat dehidrogenaz, Maks: Maksimum, Min: Minimum

Tablo 3. Malignite gelişen idiyopatik enflamatuvar miyopatili hastaların özellikleri

Olgular	1	2	3	4	5	6	7
İdiyopatik enflamatuvar miyopati tipi	DM	DM	DM	PM	PM	PM	DM
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Erkek	Kadın	Erkek	Erkek	Erkek
İdiyopatik enflamatuvar miyopati tanı yaşı	65 yaş	54 yaş	40 yaş	56 yaş	71 yaş	69 yaş	81 yaş
Malignite tanısı sırasında hasta yaşı	70 yaş	54 yaş	55 yaş	56 yaş	71 yaş	69 yaş	81 yaş
Malignite tipi	Nazofarenks kanseri	Nazofarenks kanseri	Küçük hücre dışı akciğer kanseri	Meme kanseri	Kolon kanseri	Pankreas kanseri	Kolon kanseri

DM: Dermatomyozit, PM: Polimiyozit

Tablo 4. İdiyopatik enflamatuvar miyopatili hastalarda mortalite üzerine etkili faktörler (tek değişkenli analiz)

	Yaşayan	Ölen	*p değeri
n	33	7	
Cinsiyet, n (Kadın/Erkek)	11/22	1/6	0,01
Yaş, ortalama ± SS, (min-maks), yıl	55,1±15,45	65,14±12,61	0,13
Tanı yaşı, ortalama ± SS, (min-maks), yıl	43,48±16,24	60,71±13,86	0,01
Takip süresi, ortalama ± SS, (min-maks), yıl	6,12±5,57	3,14±2,85	0,23
Hastalık süresi, ortalama ± SS, (min-maks), yıl	11,87±7,19	6,28±3,77	0,04
Tanı sırasında ESH, ortalama ± SS, (min-maks), mm/saat	28±24	59,8±14,6	0,03
Tanı sırasında CRP, ortalama ± SS, (min-maks), mg/dL	3,33±6,41	11,7±4,2	0,04
Malignite varlığı, n (%)	3 (9)	4 (57,1)	0,02

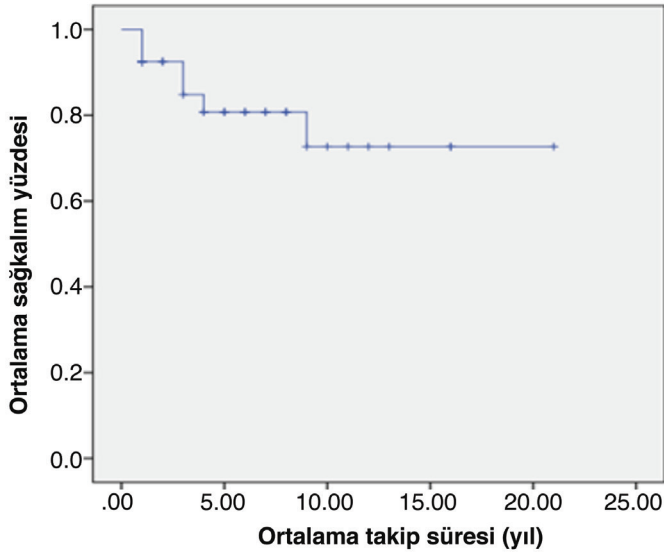
CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, Maks: Maksimum, Min: Minimum, SS: Standart sapma, *Mann-Whitney U

İİM'ler multisistem hastalıklardır. Kas tutulumu ana semptom olsa da kas dışı organ ve sistem tutulumları da görülür. Akciğer problemleri oldukça sıktır ve akciğer tutulumu miyozitlerin önemli bir komplikasyonudur. PM/DM'de kalp iletim defektleri görülebilir. Ek olarak hastalarda miyokardit, perikardit, aritmi ve kalp yetmezliği gibi kardiyak patolojiler de görülebilir.^[3] Çin çalışmasında İAH %48,9, kardiyak tutulum %34; Meksika çalışmasında ise DM hastalarında akciğer tutulumu %17, PM hastalarında %12 sıklıkta bulunmuştur.^[11,13] Çalışmamızda hastalarda %3,8 kalp tutulumu, %1,9 akciğer tutulumu gözlemlendi. Bizim bulgularımızın oranı literatür verilerinden daha düşüktü. Bu farklılık hasta sayımızın göreceli azlığı veya genetik faktörlerden kaynaklı olabilir.

Malignite ile İİM'lerin yakından ilişkisi vardır. Farklı çalışmalarda ve metaanalizlere göre malignite sıklığı, malignite gelişimi üzerine etkili risk faktörleri ve malignitenin zamanlaması değişmektedir. 2020 yılında yayınlanan 1072 hastanın dahil edildiği Kore'de yapılan bir çalışmada malignite sıklığı %20,9 olarak bulunmuştur.^[4] Çin çalışmasında İİM'li hastalarda malignite sıklığı %5,9 olarak saptanmışken malignitelerin çoğu (%90,9) DM ile

ilişkiliydi.^[11] Türkiye'deki diğer bir çalışmada ise malignite sıklığı %8,3, İspanya'daki kohortta ise %15, Norveç kohortunda ise %15 iken çalışmamızda, İİM'li hastaların %13'ünde malignite tespit edildi.^[8,12,14] Kohortlarda değişmek üzere hastalarda hemen hemen tüm maligniteler gelişebilir. Çalışmamızda görülen maligniteler nazofarenks kanseri, kolon kanseri, küçük hücre dışı akciğer kanseri, meme kanseri ve pankreas kanseri tipinde idi. Malignite zamanlaması da önemlidir. Malignite İİM tanısı öncesi, sırasında veya sonrasında saptanabilmektedir. 2020 yılında Kore'de yapılan çalışmaya göre, genellikle İİM tanısından 1 yıl önce veya tanıdan 1 yıl sonra malignite gelişmektedir. Hatta İİM tanısından 3 yıl önce veya 3 yıl sonra malignite tanısı alan (kansere ilişkili miyozit) ile diğer grup arasında, gelişen malignite türlerinde de farklılıklar saptanmıştır.^[4] İspanya kohortunda gözlenen 70 (%15) maligniteden 26'sı (%38) İİM tanısının 1. yılı içinde, 38'i (%56) 3 yıl içinde, 48'i (%71) 5 yıl içinde ve 54'ü (%80) 10 yıl içinde teşhis edilmiştir.^[8] Çalışmamızda 2 hastaya İİM tanısından 5 ve 15 yıl sonra, diğer 5 hastaya ise literatüre benzer şekilde İİM tanısından kısa süre önce veya tanının 1. yılında malignite tanısı konmuştu.

Çok sayıda epidemiyolojik çalışma, İİM ile mortalite arasında pozitif bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Miyozit hastalarında sağkalım zamanla iyileşmiş olsa da, çalışmalar ölüm oranının genel popülasyondan 2 ila 3 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir. Malignite, kardiyak tutulum, akciğer komplikasyonları ve enfeksiyonlar en yaygın ölüm nedenleri olarak gösterilmektedir.^[15] Çin kohortunda mortalite oranı PM için %11,9 ve DM için %20 saptanmıştır. Hastalığa bağlı ölümler tüm hastaların %17'sinde meydana gelmiştir. Mortalite için bağımsız prediktörler hastalık başlangıç yaşı (ileri yaş) ve malignite varlığı olmuştur.^[11] 2013 yılında Kore'de yapılan diğer bir çalışmada ise ileri tanı yaşı, malignite varlığı, hızlı İAH ve minimal CK yüksekliği ölüm için bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır.^[7] Türkiye'deki diğer kohortta ortalama takip süresi 37 (2-135) ay iken mortalite oranı %10 idi. Bu çalışmada en sık ölüm nedenleri miyokard enfarktüsü, septik şok ve malignite idi.^[12] Çalışma



Şekil 1. İdiyopatik enflamatuvar miyopatili hastalarımızın ortalama takip süresine göre sağkalım eğrisi

Tablo 5. İdiyopatik enflamatuvar miyopatili hastalarda mortalite için 5 ve 10 yıllık survival sonuçları

Değişkenler		5 yıl %	10 yıl %	Ort. sağkalım	%95 Güven Aralığı (GA)	p
Cinsiyet	Erkek	61,71	46,32	9,59	5,76-13,42	<0,001
	Kadın	93,3	93,3	19,86	17,71-22,01	
Tanı yaşı	16-45	93,1	80,0	14,20	11,92-16,47	0,10
	46 ve üzeri	65,31	65,31	14,57	9,63-19,51	
Hastalık Süresi	1-10 yıl	70,66	47,11	7,51	5,84-9,16	0,03
	11 ve üzeri	92,31	92,31	19,61	17,00-22,22	
Malignite miyozit öncesinde	Yok	86,37	77,73	17,40	14,45-20,34	<0,001
	Var	-	--	3	0,73-5,26	

grubunda mortalite oranımız da %13 idi. Literatürdeki çalışmalara paralel olarak mortalite gelişen hastaların çoğu erkek idi. Mortalite saptandığında miyozit hastalık süresi en düşük 3 ay iken en yüksek 9 yıl olarak saptanmıştı. Literatürde İİM ve malignitesi olan hastaların sağkalımı, sadece İİM'li hastalara göre daha kısadır ve olguların çoğunda mortalite malignitenin kendisiyle ilişkilidir. Çalışmamızda da benzer şekilde ölümlerin çoğunun nedeni malignite idi. Norveç kohortunda tek değişkenli analizde mortalite üzerine etkili faktörlerin tanı yaşı ve malignite olduğu gösterilmiştir.^[14] Benzer şekilde İİM'li hastalarda mortalite üzerine etkili faktörlerin belirlenmesi için yaptığımız tek değişkenli analizde; mortalite olan ve olmayan grupları karşılaştırdığımızda cinsiyet, tanı yaşı, hastalık süresi, ESH düzeyi, CRP düzeyi ve malignite varlığı parametrelerinde anlamlı farklılıklar saptadık. Erkek cinsiyet, miyozit tanı yaşının daha yüksek, hastalık süresinin daha kısa, ESH ve CRP düzeylerinin yüksek ve maligniteye sahip olması durumlarını mortaliteyi artıran faktörler olarak bulduk. CK aktivitesi ile mortalite arasında bir ilişki saptamadık.

Son yıllarda İİM hastalarında prognoz önemli ölçüde iyileşmiş olsa da farklı kohortlar arasında prognozda da bir değişkenlik vardır. Çin kohortunda kümülatif sağkalım 1, 5, 10, 15 ve 20 yıl için sırasıyla %93,6, %88,7, 81, %73,6 ve %65,6 idi.^[11] İspanya kohortunda ise 2, 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %92, %87 ve %77 idi.^[8] Türkiye'deki diğer kohortta ise 5 yıllık sağkalım oranı %76,9 ve 10 yıllık sağkalım oranı %40 idi.^[12] Çalışmamızda ise kümülatif sağkalım süresi incelendiğinde, 5 yıllık kümülatif sağkalım oranı literatüre benzer şekilde %80,75 ve 10 yıllık sağkalım oranı ise %72,68 olarak bulundu. Bazı değişkenlere göre İİM'li hastalarda mortalite için 5 ve 10 yıllık survival sonuçlarına göre, cinsiyet, hastalık süresi ve miyozit öncesinde malignite varlığı istatistiksel olarak anlamlı farklılığın görüldüğü değişkenlerdi. Cinsiyete göre ortalama sağ kalım süresi erkeklerde, hastalık süresi 1-10 yıl arasında ve miyozit öncesinde malignite varlığında daha kısa idi.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli sınırlılığı retrospektif bir çalışma olmasıydı. Diğer bir sınırlılığı ise ne kadar nadir bir hastalık da olsa hasta sayısının göreceli az olmasıydı.

Sonuç

İİM'li hastalarımızda mortalite ve malignite sıklığı genel olarak literatüre benzer şekilde idi. Beklenen yaşam süresi ve mortalite üzerine etkili en önemli faktörler ileri tanı yaşı ve malignite varlığı idi. İİM seyrinde mortalite riskinin arttığı

iyi bilinse de erkek, ileri yaşlı veya malignitesi olan İİM'li hastalar mortalite riski açısından dikkatle takip edilmelidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 28.05.2019 tarih ve 41 sayılı kararı ile etik onayı alınmıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: D.Ü.C., C.K., Konsept: G.A., D.Ü.C., Dizayn: G.A., D.Ü.C., C.K., Veri Toplama veya İşleme: G.A., D.Ü.C., Analiz veya Yorumlama: G.A., D.Ü.C., C.K., Literatür Arama: D.Ü.C., C.K., Yazan: G.A., D.Ü.C., C.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

1. Vencovský J, Alexanderson H, Lundberg IE. Idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am* 2019;45:569-81.
2. Wortmann R. Idiopathic Inflammatory Myopathies. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH, editors. *Primer on the rheumatic diseases*. 13th ed. Switzerland: Springer; 2008:363-80.
3. Malik A, Hayat G, Kalia JS, Guzman MA. Idiopathic inflammatory myopathies: clinical approach and management. *Front Neurol* 2016;7:64.
4. Sung YK, Jung SY, Kim H, et al. Temporal relationship between idiopathic inflammatory myopathies and malignancies and its mortality: a nationwide population-based study. *Clin Rheumatol* 2020;39:3409-16.
5. Tiniakou E, Mammen AL. Idiopathic Inflammatory Myopathies and Malignancy: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017;52:20-33.
6. Marie I, Ménard JF, Hachulla E, et al. Infectious complications in polymyositis and dermatomyositis: a series of 279 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41:48-60.
7. Woo JH, Kim YJ, Kim JJ, et al. Mortality factors in idiopathic inflammatory myopathy: focusing on malignancy and interstitial lung disease. *Mod Rheumatol* 2013;23:503-8.
8. Nuño-Nuño L, Joven BE, Carreira PE, et al. Mortality and prognostic factors in idiopathic inflammatory myositis: a retrospective analysis of a large multicenter cohort of Spain. *Rheumatol Int* 2017;37:1853-61.
9. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:344-7.

10. Chahin N, Engel AG. Correlation of muscle biopsy, clinical course, and outcome in PM and sporadic IBM. *Neurology* 2008;70:418-24.
11. Shu XM, Lu X, Xie Y, Wang GC. Clinical characteristics and favorable long-term outcomes for patients with idiopathic inflammatory myopathies: a retrospective single center study in China. *BMC Neurol* 2011;11:143.
12. Işık M, Bilgen Ş, Doğan İ, Kılıç L. Inflammatory myopathies: One-center experience. *Eur J Rheumatol* 2014;1:96-100.
13. Galindo-Feria AS, Rojas-Serrano J, Hinojosa-Azaola A. Clinical and prognostic factors associated with survival in Mexican patients with idiopathic inflammatory myopathies. *J Clin Rheumatol* 2016;22:51-6.
14. Dobloug GC, Garen T, Brunborg C, Gran JT, Molberg Ø. Survival and cancer risk in an unselected and complete Norwegian idiopathic inflammatory myopathy cohort. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:301-8.
15. McGrath ER, Doughty CT, Amato AA. Autoimmune Myopathies: Updates on Evaluation and Treatment. *Neurotherapeutics* 2018;15:976-94.