

Juvenil idiyopatik enflamatuvar miyopati hastalarında hastalık seyri ve ciddi komplikasyonların değerlendirilmesi

Evaluation of disease course and major complications in juvenile idiopathic inflammatory myopathy patients

● Melike Mehves Kaplan, ● Zahide Ekici Tekin, ● Elif Çelikel, ● Vildan Güngören, ● Cüneyt Karagöl, ● Merve Cansu Polat, ● Nimet Öner, ● Didem Öztürk, ● Emine Özçelik, ● Mehves Işıklar Ekici, ● Yasemin Uğur Es, ● Banu Çelikel Acar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: İdiyopatik enflamatuvar miyopatiler (İİM), esas olarak deri ve proksimal kasların etkilendiği, kronik, multisistemik, otoimmün hastalıklardır. Bu çalışmada juvenil İİM hastalarında, hastalık seyri hakkında öngörebilecek faktörlerin belirlenmesi ve ciddi komplikasyonların hastalık seyri üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu retrospektif, gözlemsel çalışma, 2009-2019 yılları arasında Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi ve 2019-2022 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde İİM tanısıyla en az 6 ay takip edilen hastalarla yapıldı. Demografik, klinik, laboratuvar bulguları, miyozit spesifik antikorlar, tedaviler, hastalık seyri ve komplikasyonlar kaydedildi.

Bulgular: İİM tanısı ile takipli 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 18'i (%60) kızdı. Ortanca tanı yaşı 118,5 [çeyrekler açıklığı (ÇA): 76,5-139,5] aydı. Hastaların 26'sında (%86,7) kas güçsüzlüğü, 27'sinde (%90,0) deri bulgusu, 11'inde (%36,7) artrit, 4'ünde (%13,3) gastrointestinal sistem tutulumu, 2'sinde (%6,6) yaygın ödem, 1'inde (%3,3) akciğer tutulumu, 1'inde (%3,3) kardiyak tutulum mevcuttu. Ortanca takip süresi 25 (ÇA: 17,7-72,5) aydı. Hastaların 15'inde (%50,0) monosiklik, 4'ünde (%13,3) polisiklik, 11'inde (%36,6) persistan seyir gözlemlendi. Dördünde (%13,3) kalsinozis, 3'ünde (%10) ciddi steroid yan etkisi gelişti. Altıncı ay çocukluk çağı miyozit değerlendirme ölçeği (CMAS) skoru ile monosiklik hastalık seyri arasında anlamlı istatistiksel ilişki mevcuttu ($p=0,027$). Kalsinozis ile persistan hastalık seyri arasında anlamlı istatistiksel ilişki mevcuttu ($p=0,05$).

Abstract

Objective: Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) are chronic, multisystemic, autoimmune diseases affecting mainly the skin and proximal muscles. In this study, we aimed to determine the factors that may predict the disease course and to investigate the effect of major complications on the disease course in juvenile IIM patients.

Methods: This retrospective, observational study was conducted in Ankara Pediatrics Hematology Oncology Training and Research Hospital between 2009 and 2019 and University of Health Sciences Türkiye, Ankara Bilkent City Hospital between 2019 and 2022 with patients who were followed up for at least 6 months with a diagnosis of IIM. Demographic, clinical, laboratory findings, myositis-specific antibodies, treatments, disease course and complications were recorded.

Results: Thirty patients with IIM were included in the study. Eighteen (60%) of the patients were female. The median age at diagnosis was 118.5 [inter quartile range (IQR): 76.5-139.5] months. Twenty-six (86.7%) patients had muscle weakness, 27 (90.0%) had skin manifestations, 11 (36.7%) had arthritis, 4 (13.3%) had gastrointestinal system involvement, 2 (6.6%) had generalized edema, 1 (3.3%) had pulmonary involvement, and 1 (3.3%) had cardiac involvement. The median follow-up period was 25 (IQR: 17.7-72.5) months. Monocyclic course was observed in 15 (50.0%), polycyclic in 4 (13.3%) and persistent in 11 (36.6%) patients. Calcinosis developed in 4 (13.3%) patients and severe steroid side effects in 3 (10%) patients. The 6th month Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS) score was significantly correlated with monocyclic disease course.

İletişim / Correspondence:

Dr. Melike Mehves Kaplan, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: melikemehves@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8012-2774

Geliş Tarihi / Received: 16.07.2024 Kabul Tarihi / Accepted: 20.10.2024



Atıf / Cite this article as: Kaplan MM, Ekici Tekin Z, Çelikel E, Güngören V, Karagöl C, Polat MC, Öner N, Öztürk D, Özçelik E, Işıklar Ekici M, Uğur Es Y, Çelikel Acar B. Evaluation of disease course and major complications in juvenile idiopathic inflammatory myopathy patients. Ulus Romatol Derg. 2024;16(3):97-105

Öz

Sonuç: İİM olgularında CMAS skoru hastalık seyri öngörüsünde önemlidir. Altıncı ay CMAS skoru düşük olan hastalarda polisiklik/persistan seyir ihtimalinin arttığı göz önünde bulundurularak bu hasta grubu yakından izlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik enflamatuvar miyopati, juvenil dermatomyozit, prognoz, komplikasyon

Giriş

İdiyopatik enflamatuvar miyopatiler (İİM), dermatomyozit (DM), polimiyozit (PM), amiyopatik DM (ADM), inklüzyon cisimcikli miyozit ve immün aracıli nekrotizan miyopatiyi (İMNM) içeren bir grup nadir otoimmün hastalıktır.^[1] Ağırlıklı olarak kasları ve cildi etkiler ancak akciğerler, kalp, bağırsaklar ve merkezi sinir sistemi dahil olmak üzere mortalite üzerine etkili diğer organları da tutabilir.^[2] Kalsinozis, lipodistrodi, osteoporoz, fonksiyonel kısıtlılıklar ve büyüme gelişme geriliği hem kontrolsüz enflamasyon hem de İİM tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkilerine bağlı olarak gelişebilecek morbiditeyi etkileyebilen komplikasyonlardır.^[3-5]

Hastalığın seyri değişkendir. Hastaların yaklaşık %30'unda monosiklik, %3-30'unda polisiklik ve %30-60'ında persistan seyir görülür. Hangi hastaların polisiklik veya persistan seyir göstereceği belirsizliğini korumaktadır.^[6] Juvenil İİM'de ölüm oranı tanı ve tedavideki gelişmelerle %5'in altına düşmüştür. Ölüm nedenleri arasında masif gastrointestinal kanama veya intestinal perforasyona yol açabilecek gastrointestinal vaskülit, ilerleyici pulmoner hastalık, tedavi yanıtı olmayan miyozit, kardiyovasküler olaylar ve enfeksiyonlar yer almaktadır.^[7] İmmünoşüpresif tedavinin etkisi hastalar arasında ve aynı hastadaki farklı organ belirtileri arasında farklılık gösterir. Birçok hasta, glukokortikoidle birlikte metotreksat veya azatioprin gibi bir immünoşüpresif ajan ile ilk basamak tedaviye zayıf yanıt verir.^[8] Tedaviler ve hastalık yönetimi son on yılda büyük ölçüde iyileşmiş olsa da, mevcut tedavilerin çoğu için kanıtlar hala eksiktir. Tanı anında hangi hastaların refrakter seyredeceği belirsizliğini koruduğu gibi, refrakter İİM'nin yönetimi de klinisyeni zorlamaya devam etmektedir. Tedaviye yanıtı, kalsinoz ve interstisyel akciğer hastalığı gibi komorbiditeleri ve hastalık seyrini tahmin etmek için doğrulanmış prognostik biyobelirteçlere ihtiyaç vardır.^[2] Biyobelirteçler mevcut olana kadar, klinik uygulamada kullanılacak pratik belirleyicilerinin bilinmesi yararlı olacaktır. Bu çalışmanın amacı, juvenil İİM hastalarında, hastalık seyri öngörücülerini belirlemektir. Ayrıca hastalığın komplikasyonlarının hastalığın uzun dönem seyrine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Abstract

Conclusion: CMAS score is useful tool in predicting the disease course in patients with IIM. Patients with low 6th month CMAS score should be carefully followed up considering the increased possibility of polycyclic/persistent course.

Keywords: Idiopathic inflammatory myopathy, juvenile dermatomyositis, prognosis, complications

Gereç ve Yöntem

Hasta Seçimi

Bu retrospektif gözlemsel çalışma, 2009-2019 yılları arasında Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi ve 2019-2022 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde, Bohan ve Peter^[9,10] kriterlerine göre İİM tanısı alan ve en az 6 ay süreyle takip edilen hastalarla yapıldı. Tanı anında İİM olarak yanlış tanı alabilecek enfeksiyonlar, maligniteler, diğer nöromusküler hastalıklar dışlandı. Hasta verileri hasta dosyalarından ve elektronik tıbbi kayıtlardan elde edildi. Verileri eksik olan, takip süresi <6 ay olan İİM'li hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Veri Toplama

Veriler hasta dosyalarından ve elektronik tıbbi kayıtlarından toplanmıştır. Tanı yaşı, cinsiyet, klinik bulgular, semptomların süresi, başvurudan tanıya kadar geçen süre, sistemik tutulumlar, biyokimya parametreleri, tam kan sayımı, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), ferritin, miyozit spesifik antikorlar (MSA), miyozit ilişkili antikorlar, antinükleer antikor (ANA) gibi laboratuvar bulguları, görüntüleme bulguları, tedaviler [steroidler, konvansiyonel ve biyolojik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar [konvansiyonel hastalığı değiştiren antiromatizmal ilaçlar (cDMARD) ve biyolojik DMARD (bDMARD)], tofasitinib, intravenöz immünooglobulin (IVIG)], remisyon durumu, nüks durumu, komplikasyonlar kaydedilmiştir. MSA immüno blot yöntemiyle çalışılmıştır. MSA paneli kapsamında anti-TIF1-gama, anti-NXP2, anti-MDA5, anti-Mi2, anti-SAE1, anti-SRP, anti-Jo1, anti-PL7, anti-PL12, anti-EJ, anti-OJ otoantikorları değerlendirilmiştir.

Tanımlar

Tüm olgularda İİM tanısı Bohan ve Peter^[9,10] tarafından tanımlanan kriterlere dayandırılmıştır. Alt grup tanıları (ADM, İMNM) Avrupa Romatizma ile Mücadele Birliği/Amerikan Romatoloji Birliği 2017 tanı kriterleri ile doğrulanmıştır.^[11] Tanı anında, tüm hastalar kas, kas dışı

ve iskelet dışı semptomları tespit etmek için klinik olarak değerlendirilmiştir. Tüm hastalara elektrokardiyografi, göğüs radyografisi, solunum fonksiyon testleri (SFT) ve akciğer karbon monoksit difüzyon kapasitesi ölçümü yapılmıştır. Fizik muayenede veya önceki tarama testlerinde şüpheli belirti ve semptomlar tespit edilirse yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) ve ekokardiyografi yapılmıştır. Akciğer grafisi ve/veya HRCT taraması interstisyel fibrozis veya alveolar infiltratların varlığını gösteriyorsa; SFT anormallikleri restriktif bir paternle karakterize ise İAH olarak kabul edilmiştir. Kardiyak tutulum tanısı, aritmi, iletim defektleri, miyokardit, kardiyomyopati ve konjestif kalp yetmezliğinin (KKY) diğer nedenlerinin dışlanması dayandırılmıştır.^[12]

Hastalığın seyri ve tedaviye yanıt, fizik muayene ve serum kas enzimlerinin seviyelerindeki değişikliklerle değerlendirilmiştir. Kas gücünün değerlendirilmesi için Çocukluk Çağı Miyozit Değerlendirme Ölçeği (CMAS) kullanılmıştır.^[13] Ölçek yaşı nedeni ile teste uyum sağlayamayan 4 (%13,3) hasta dışındaki tüm hastalara tanı anında, takiplerinin 3., 6. ve 12. aylarında uygulanmıştır. Remisyon Pediatrik Romatoloji Uluslararası Araştırmalar Organizasyonu (PRINTO) kriterlerine göre tanımlanmıştır. PRINTO kriterlerine göre remisyon aşağıdaki kriterlerin dördünden en az üçünü içerir: 1) Kreatin kinaz ≤ 150 , 2) CMAS skoru ≥ 48 , 3) manuel kas testi skoru ≥ 78 ve 4) hekimin genel hastalık aktivitesine ilişkin global değerlendirmesi $\leq 0,2$.^[14]

Nüks, 6 ay veya daha uzun süren bir remisyondan sonra hastalığın yeniden aktive olması olarak tanımlanmıştır.^[12] Monosiklik seyir bir hastalık dönemi ardından nüksetme olmaksızın remisyonun sürdürülmesi olarak tanımlandı. Polisiklik hastalık seyri birden fazla remisyon ve relaps atakları olarak tanımlandı. Persistan seyir hiç remisyon olmaksızın aktif hastalığın devamı olarak tanımlandı.^[11]

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 No'lu Tıbbi Araştırmalar Bilimsel ve Etik Değerlendirme Kurulu tarafından onaylandı (karar no: TABED 2-24-314, tarih: 10.07.2024). Çalışma, kurumsal araştırma komitesinin etik standartlarına ve 1964 Helsinki Bildirgesi ve sonraki değişikliklerine uygundur.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS yazılımı sürüm 25 kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı görsel (histogramlar, olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testi) kullanılarak incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar, normal dağılmayan ve sıralı değişkenler için

medyan ve çeyrekler açıklığı (ÇA) ve kategorik değişkenler için frekanslar kullanılarak sunulmuştur. Normal dağılımlı değişkenler için Student's t-testi, normal dağılımlı olmayan ve sıralı değişkenler için Mann-Whitney U testi ve kategorik değişkenler için ki-kare veya Fisher testleri kullanılmıştır. Nüks analizi için, çok değişkenli lojistik regresyon modeli tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bağımsız değişkenleri ($p=0,05$) içermiştir. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Toplam 30 İİM hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Yirmi dört (%80) hasta juvenil DM (JDM), 5 (%16,7) hasta ADM, 1 (%3,3) hasta İMN alt grubundaydı.

Demografik, Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Hastaların 18'i (%60) kızdı. Ortanca tanı yaşı 118,5 (ÇA: 76,5-139,5) aydı. Semptom başlangıcından tanıya kadar geçen ortalama süre 2 (ÇA: 1-8,25) aydı. Ortanca takip süresi 25 (ÇA: 17,8-72,3) aydı.

Hastaların 26'sında (%86,7) kas güçsüzlüğü, 27'sinde (%90,0) deri bulgusu, 11'inde (%36,7) artrit, 4'ünde (%13,3) gastrointestinal sistem tutulumu, 2'sinde (%6,6) yaygın ödem, 1'inde (%3,3) akciğer tutulumu, 1'inde (%3,3) kardiyak tutulum mevcuttu. Hastaların 18'inde (%60) ANA pozitifliği saptandı. Hastaların 10'unun (%33,3) MSA sonucu bilinmiyordu. Üç (%10) hastanın MSA sonucu negatifti. On yedi (%56,7) hastada MSA pozitifliği saptandı.

Hastaların 6'sında (%20,0) anti NXP2, 4'ünde (%13,3) anti TIF1 γ , 3'ünde (%10,0) anti MDA5, 3'ünde (%10) anti Ku, 2'sinde (%6,7) anti Mi-2, 2'sinde (%6,7) anti SRP, 2'sinde (%6,7) anti Pm-Scl, 2'sinde (%6,7) anti OJ, 1'inde (%3,3) anti SAE, 1'inde (%3,3) anti PL7 MSA pozitifliği.

Anti-NXP2 pozitif hastalardan 1'inde (%3,3) gastrointestinal sistem tutulumu, 1'inde (%3,3) kalsinozis ve yaygın deri alt ödemi, 1'inde (%3,3) steroide sekonder osteoporoz görüldü. Anti-TIF1-gama pozitif 1 (%3,3) hastada steroide sekonder boy kısalığı görüldü. Anti-MDA5 pozitif 1 (%3,3) hastada akciğer tutulumu ve kardiyak tutulum görüldü. Anti-SRP pozitif 1 (%3,3) hastada şiddetli kas güçsüzlüğü ve gastrointestinal sistem tutulumu görüldü. Anti-PL7 pozitif 1 (%3,3) hastada steroide sekonder osteoporoz görüldü. Anti-OJ pozitif 1 (%3,3) hastada gastrointestinal sistem tutulumu ve 1 (%3,3) hastada steroide sekonder boy kısalığı görüldü. MSA taramaları negatif olan 1 (%3,3) hastada yaygın deri altı ödemi görüldü. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir. Ortanca CMAS skoru tanı anında 31 (ÇA: 15-

42), 3. ayda 43 (ÇA: 37-46), 6. ayda 46 (ÇA: 42-48), 12. ayda 50,5 (ÇA: 48-51) idi.

Tedavi Yönetimi

Tedaviye kontrendikasyon bulunmuyorsa kortikosteroidlerle kombine edilen metotreksat ile başlandı. Metotreksat intoleransı durumunda mikofenolat mofetil tercih edildi. Deri bulguları sebat eden hastalara hidroksiklorokin eklendi. Refrakter kas güçsüzlüğü, deri bulguları ve/veya pulmoner, kardiyak, gastrointestinal organ ve sistem tutulumu olan hastalar için siklofosamid, ritüksimab, tofacitinib ve IVIG kullanıldı.^[15] Hastaların 14'ü (%46,7) pulse metilprednizolon (PMP), 29'u (%96,7) metotreksat, 12'si (%40,0) IVIG, 7'si (%23,3) mikofenolat mofetil, 9'u (%30) hidroksiklorokin, 1'i (%3,3) siklofosamid, 1'i (%3,3) ritüksimab tedavisi aldı (Tablo 2).

JDM tanılı 13 (%43,3) hasta steroid + cDMARD tedavisi, 11 (%36,7) hasta steroid + cDMARD + IVIG tedavisi aldı. ADM tanılı 5 (%16,7) hasta steroid + cDMARD tedavisi aldı. İmmün aracılı nekrotizan miyopati tanılı 1 (%3,3) hasta steroid + cDMARD + bDMARD + IVIG tedavisi aldı.

Hastalık Seyri ve Komplikasyonlar

Hastaların 15'inde (%50,0) monosiklik, 4'ünde (%13,3) polisiklik, 11'inde (%36,6) persistan seyir gözlemlendi. Dördünde (%13,3) kalsinozis, 2'sinde (%6,7) ciddi steroid yan etkisi gelişti.

Monosiklik ve polisiklik/persistan seyreden hasta grupları arasında demografik, klinik, laboratuvar bulguları açısından fark saptanmadı.

Tanı anı, 3. ay, 6. ay, 12. ay ortanca CMAS skorları monosiklik hasta grubu için sırasıyla 34 (24-46), 43 (40-48), 48 (44-50), 51 (50-51), polisiklik/persistan hasta grubu için sırasıyla 26 (15-32), 40 (30-46), 42 (40-48), 48 (42-51) idi. Altıncı ay CMAS skoru ile monosiklik hastalık seyri arasında anlamlı istatistiksel ilişki mevcuttu ($p=0,027$).

Kalsinozis gözlenen 4 (%13,3) hastanın tamamı polisiklik/persistan seyirli hasta grubundaydı. Kalsinozis ile polisiklik/persistan hastalık seyri arasında anlamlı istatistiksel ilişki mevcuttu ($p=0,05$).

Monosiklik seyirli hastaların 5'i (%35,7) PMP, 14'ü (%46,7) metotreksat, 4'ü (13,3) hidroksiklorokin,

2'si (%6,7) IVIG tedavisi aldı. Polisiklik/persistan seyirli hastaların 9'u (%64,3) PMP, 15'i (%50) metotreksat, 7'si (%23,3) mikofenolat mofetil (MMF), 5'i (%16,7) hidroksiklorokin, 1'i (%3,3) siklofosamid, 1'i (%3,3) ritüksimab, 10'u (%33,3) IVIG tedavisi aldı. Monosiklik seyreden 13 (%43,3) hasta steroid + cDMARD tedavisi, 2 (%6,6) hasta steroid + cDMARD + IVIG tedavisi aldı.

Polisiklik/persistan seyreden 5 (%16,7) hasta steroid + cDMARD tedavisi, 9 (%30) hasta steroid + cDMARD + IVIG tedavisi, 1 (%3,3) hasta steroid + cDMARD + bDMARD + IVIG tedavisi aldı.

Her iki hasta grubu arasında diğer tedaviler açısından anlamlı fark bulunmazken polisiklik/persistan seyirli hastalar daha fazla MMF ve IVIG tedavisi almıştı ($p=0,006$, $p=0,008$).

Monosiklik ve polisiklik/persistan seyirli hastaların demografik, klinik, laboratuvar bulguları Tablo 1'de, tedavileri, CMAS skorları ve komplikasyonları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tartışma

İİM kas güçsüzlüğü, deri döküntüleri, iç organ tutulumu ve vaskülopati ile karakterize, önemli morbidite ve mortaliteye yol açabilen nadir görülen multisistemik bir otoimmün hastalıktır.^[2] Son yıllarda İİM yönetimindeki gelişmelere rağmen hastaların önemli bir kısmı hala polisiklik/persistan seyir göstermektedir. Hangi hastaların polisiklik/persistan seyir göstereceği belirsizliğini korumaktadır. Çalışmamızda 6. ay CMAS skoru düşük olan hastalarda ve kalsinozis gelişen hastalarda monosiklik seyir ihtimalinin daha düşük olduğu ortaya konmuştur. Monosiklik seyirli hastalara göre polisiklik/persistan seyirli hastalarda daha fazla IVIG ve mikofenolat mofetil tedavisi ihtiyacı olmuştur. Öte yandan pulmoner, kardiyak, gastrointestinal sistem tutulumları gibi hastalığın prognozunu etkileyebilecek tutulumları olan hasta sayımız az olduğundan bu tutulumların hastalık seyri üzerine olan etkisi bu çalışmada saptanamamıştır.

İİM hastalarının üçte biri bir hastalık atağı geçirir ve daha sonra nüksetmeden remisyona ulaşır. Bizim çalışmamızda hastaların %50'sinde monosiklik, %13,3'ünde polisiklik, %36,6'sında persistan seyir gözlenmiştir. Hastaların %3 ile %30'unda birden fazla remiyon ve nüks ile birlikte polisiklik bir seyir vardır. Bunun ne sıklıkta meydana geldiğine ilişkin tahminlerdeki farklılık muhtemelen farklı remiyon tanımlarından kaynaklanmaktadır. Hastaların yaklaşık %30 ile %60'ı tedaviye rağmen remiyon olmadan aktif hastalığı sürdürür.^[6] Gowdie ve ark.^[16] 57 JDM hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında hastaların %46,7'sinde monosiklik, %17,7'sinde polisiklik ve %35,5'inde persistan seyir saptamışlardır. Taborda ve ark.^[1] çalışmalarında hastaların %34,4'ünde monosiklik, %34,4'ünde persistan ve %31,1'inde polisiklik hastalık seyri gözlemişlerdir. Constantin ve ark.^[12] 44 juvenil İİM hastasını değerlendirmiş, hastaların %59,1'inde monosiklik, %31,8'inde polisiklik ve %9,1 persistan hastalık seyri gözlemişlerdir. Hajjalilo ve ark.^[17] 76 erişkin İİM hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında hastaların %52,6'sında polisiklik, %31,6'sında monosiklik ve

Tablo 1. Monosiklik ve polisiklik/persistan seyirli hastaların demografik, klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Toplam	Monosiklik	Polisiklik/persistan	p-değeri
Demografik bulgular				
Cinsiyet (n, %)				
Kadın	18 (60)	9 (30)	9 (30)	0,64
Erkek	12 (40)	6 (20)	6 (20)	
Tanı yaşı (medyan, ÇA) (ay)	118,5 (76,5-139,5)	130 (87-147)	113 (53-137)	0,43
Taniya kadar geçen semptom süresi (medyan, ÇA) (ay)	2 (1-8,25)	2 (1-9)	2 (1-8)	0,77
Takip süresi (medyan, ÇA) (ay)	25 (17,8-72,3)	19 (18-61)	54 (17-108)	0,14
Klinik bulgular (n, %)				
Kas güçsüzlüğü	26 (86,7)	12 (40)	14 (46,7)	0,29
Deri bulgusu	27 (90)	12 (40)	15 (50)	1
Artrit	11 (36,7)	4 (13,3)	7 (23,3)	0,45
Akciğer tutulumu	1 (3,3)	0 (0)	1 (3,3)	1
Kardiyak tutulum	1 (3,3)	0 (0)	1 (3,3)	1
Gastrointestinal sistem tutulumu	4 (13,3)	1 (3,3)	3 (10)	0,59
Laboratuvar bulguları (medyan, ÇA)				
CK U/L	1281,5 (436,3-6942,5)	1504 (431-7859)	1206 (800-6637)	0,96
AST U/L	98,5 (59,5-286,3)	93 (35-202)	148 (63-314)	0,48
ALT U/L	57,5 (32,5-168,8)	57 (28-133)	72 (46-185)	0,48
LDH U/L	662,5 (413,8-878,5)	591 (363-940)	675 (565-842)	0,46
WBC x10 ⁶ /L	7465 (5477-9317)	7434 (5300-9190)	7500 (7200-9700)	0,13
ANS x10 ⁶ /L	4580 (3362,5-6530)	4050 (3250-6060)	5060 (3400-8700)	0,48
ALS x10 ⁶ /L	1610 (1195-2332)	1500 (1000-2160)	1850 (1200-2540)	0,38
Hb g/dL	12 (10,9-12,8)	11,9 (11-12,7)	12,2 (10,6-123)	0,9
Trombosit x10 ⁶ /L	287500 (230000-344750)	270000 (227000-310000)	317000 (267000-353500)	0,16
ESH mm/saat	13 (6-22)	14 (6-30)	12 (10-20)	0,93
CRP mg/L	0,55 (0,5-11,6)	0,7 (0,5-12)	0,5 (0,3-5,8)	0,21
ANA	18 (60)	10 (33,3)	8 (26,7)	0,71
Miyozit spesifik antikorlar (n,%)				
Bilinmiyor	10 (33,3)	5 (16,7)	5 (16,7)	1
Negatif	3 (10)	3 (10)	0 (0)	0,22
Anti NXP2	6 (20)	2 (6,7)	4 (13,3)	0,65
Anti SRP	2 (6,7)	1 (3,3)	1 (3,3)	1
Anti TIF1	4 (13,3)	2 (6,7)	2 (6,7)	1
Anti Mi2	2 (6,7)	1 (3,3)	1 (3,3)	1
Anti MDA5	3 (10)	1 (3,3)	2 (6,7)	0,5
Anti SAE	1 (3,3)	1 (3,3)	0 (0)	0,5
Anti Ku	3 (10)	3 (10)	0 (0)	0,22
Anti PL7	1 (3,3)	0 (0)	1 (3,3)	0,5
Anti OJ	2 (6,7)	0 (0)	2 (6,7)	0,48

ANA: Antinükleer antikor, ALS: Amyotrofik lateral skleroz, ANS: Otonom sinir sistemi, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, CK: Kreatin kinaz, CRP: C-reaktif protein, ÇA: Çeyrekler açıklığı, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, Hb: Hemogloblin, LDH: Laktat dehidrojenaz, WBC: Beyaz kan hücresi

%5,3'ünde kronik progresif seyir izlemiştir. Rajarathinam ve ark.^[18] çalışmalarında hastaların %74,5'ünde tam klinik remisyona elde edildi. %31,9 hastada monosiklik, %12,7 hastada polisiklik ve %51,1 hastada kronik persistan seyir görüldü.

Polisiklik veya persistan seyreden hastalar uzamış steroid kullanımı ve diğer immüno-supresif tedavilerin yan

etkileri riskleriyle karşı karşıyadır. Bu sebeple tanı sırasında ve hastalık seyrinin erken dönemlerinde hastalık seyrinin öngörülmesi hekimin tedavi yaklaşımlarını belirlemesine katkı sağlayacaktır. Hastalık özellikleri, zamanla iyileşme olasılığı daha düşük olan hastaların belirlenmesine yardımcı olabilir. Hastalık aktivitesindeki gelecekteki değişiklikleri öngörmeye yönelik risk puanları da hastalık seyrinde daha

Tablo 2. Monosiklik ve polisiklik/persistan seyirli hastaların tedavi, izlem ve komplikasyonlarının karşılaştırılması

	Toplam	Monosiklik	Polisiklik/persistan	p-değeri
Tedaviler (n, %)				
PMP	14 (46,7)	5 (35,7)	9 (64,3)	0,27
Metotreksat	29 (96,7)	14 (46,7)	15 (50)	1
Mikofenolat mofetil	7 (23,3)	0 (0)	7 (23,3)	0,006
Hidroksiklorokin	9 (30)	4 (13,3)	5 (16,7)	1
Siklofosamid	1 (3,3)	0 (0)	1 (3,3)	1
Ritüksimab	1 (3,3)	0 (0)	1 (3,3)	1
IVIg	12 (40)	2 (6,7)	10 (33,3)	0,008
CMAS (medyan, CA)				
Tanı	31 (15-42)	34 (24-46)	26 (15-32)	0,69
3. ay	43 (37,3-46,5)	43 (40-48)	40 (30-46)	0,18
6. ay	46 (42-48,3)	48 (44-50)	42 (40-48)	0,027
12. ay	50,5 (48-51)	51 (50-51)	48 (42-51)	0,164
Komplikasyonlar (n, %)				
Kalsinozis	4 (13,3)	0 (0)	4 (13,3)	0,05
Ciddi steroid yan etkisi	3 (10)	0 (0)	3 (10)	0,36

CMAS: Çocukluk çağı miyozit değerlendirme ölçeği, CA: Çeyrekler arası açıklığı, PMP: Pulse metilprednizolon

agresif tedaviyi daha erken tetiklemek için kullanılabilir.^[19] Literatürde İİM hastalarında hastalık seyrini öngörecekt faktörlerin incelendiği az sayıda çalışma mevcuttur. Stringer ve ark.^[20], üçüncü ayda sebat eden aktif döküntü, altıncı ayda tırnak yatağı kapiler damar anormallikleri ve JDM döküntüsü varlığının hastalık remisyonuna kadar geçen sürenin daha uzun olacağını öngördüğünü bulmuşlardır. Sanner ve ark.^[21], tanının ilk yılında hasar varlığının, uzun süreli aktif hastalık ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Düşük tırnak yatağı kapiler damar yoğunluğu, azalmış akciğer hacmi, HRCT ile tespit edilen pulmoner hastalık nüks riski ile ilişkilendirilmiştir.^[22] Kishi ve ark.^[23] tam klinik yanıt kadar geçen ortalama sürenin, kortikosteroidin kesilmesine kadar geçen süre için en güçlü belirleyici olduğunu saptamışlardır. Anti-TIF 1γ antikorlarının varlığı ve tedaviye başlandıktan sonraki 12-24 ay içinde ilaç tedavisinin artırılmasını da daha uzun remisyon süresiyle ilişkilendirilmişlerdir.^[23] Rajarathinam ve ark.^[18] döküntünün ve artraljinin olmamasını tam klinik remisyon için olumlu faktörler olarak saptamışlardır. Hastalığın başlangıcında kas zayıflığı derecesi, yüksek laktat dehidrojenaz ve yüksek ESH, kronik seyir ile ilişkilendirilmiştir. Hastanın İİM başlangıcındaki yaşı da hastalık özelliklerini etkileyebilir. Sener ve ark.^[24] Üç yaş altı ve 3 yaş üstü JDM hastalarını karşılaştırdıkları çalışmalarında erken başlangıçlı grupta nüks oranı daha yüksekti, kas biyopsisi bulguları daha ciddiydi ve bu hasta grubunun daha yoğun immünsüpresif tedavi gereksinimi mevcuttu. Çalışmamızda 6. ay CMAS skoru düşük olan hastalarda ve kalsinozis gelişen hastalarda monosiklik seyir ihtimalinin daha düşük olduğu saptanmıştır. CMAS, juvenil İİM'li hastalarda, kas kuvveti, fiziksel fonksiyon, ve

dayanıklılığı derecelendirmek için geliştirilmiş performansa dayalı bir araçtır.^[13] Bu mevcut çalışmada hem 6. aydaki CMAS'ın monosiklik seyrin önemli belirleyicisi olduğu hem de istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmasa da tanı anındaki CMAS skorunun da polisiklik/persistan seyirli hastalarda, monosiklik seyirli hastalara göre düşük olduğu gösterildi.

İİM'lerin klasik deri bulguları ve kas güçsüzlüğü dışında prezantasyonları da bulunmaktadır. İİM tanılı çocuk hastaların %22'sinde ve erişkin hastaların %10-20'sinde klinik olarak belirgin kas güçsüzlüğü olmadığı önceki çalışmalarda bildirilmiştir.^[25] JDM'in karakteristik döküntülerinin bulunmadığı PM ise juvenil hastaların %2-4'ünde görülür.^[26] Çalışmamızda İİM hastalarımızın %80'i JDM, %16,7'si ADM, %3,3'ü İNM alt grubundaydı. ADM tanılı 1 hastamız kronik artriti ile birlikte persistan seyretti. Amiyopatik hastaların İAH gelişimi ile, PM hastalarının şiddetli kas güçsüzlüğü ve sekonder gastrointestinal sistem tutulumları ile persistan seyir gösterebileceği akıld tutulmalıdır.^[27]

Pediyatrik yaş grubunda İİM'lere ikincil organ ve sistem tutulumları erişkinlere göre nadirdir.^[15] Ancak morbidite ve mortaliteyi etkileyebilecek bu tutulumların erken tanınması ve uygun tedavinin başlanması hastalığın uzun dönem prognozu açısından önemlidir. İİM'lere ikincil gelişebilecek akciğer bulguları arasında intersitisyel akciğer hastalığı, nonspesifik interstisyel pnömoni, organize pnömoni, bronşiolitis obliterans, diffüz alveoler hasar, pulmoner kapillerit ve pnömotoraks bulunmaktadır.^[28] İAH, JDM olgu serilerinde %7-19 oranında bildirilmiştir.^[29] Klinik olarak

belirgin kardiyak tutulum ise erişkin hastalarda bile %10'dan az görülür. Miyokardit, KKY, aritmiler, kardiyomyopati, koroner arter hastalığı ve daha az sıklıkla perikardit, perikardiyal efüzyon ve tamponad İİM hastalarında görülen önemli morbidite ve mortalite nedenleridir.^[30] Faringeal ve proksimal özofagus kaslarının tutulumuna bağlı orofaringeal disfaji, İİM'lerde en sık görülen gastrointestinal semptomdur. Ağır gastrointestinal sistem tutulumları ise vaskülopatiyeye sekonder gastrointestinal ülserasyon ve perforasyondur.^[27] Bizim hastalarımızdan da anti-MDA5 MSA pozitif olan bir hastamızda İAH ve kalp yetmezliği ve aritmi şeklinde kardiyak tutulum mevcuttu. Anti-NXP2 MSA pozitif olan 2 hastamızda, anti-SRP MSA pozitif 1 hastamızda ve MSA taramaları negatif olan 1 hastamızda disfaji ve regürjitasyon şeklinde gastrointestinal sistem tutulumu mevcuttu. Pulmoner, kardiyak ve gastrointestinal sistem tutulumu olan hastalarımızın tamamı polisiklik/persistan seyirli hasta grubundaydı.

Polisiklik/persistan seyrin belirleyicilerinden birinin de kalsinozis olduğu bu çalışma ile gösterildi. Komplikasyonun patogenezinde TNF-alfa 308 polimorfizmi ile ilişkili olarak TNF-alfanın lokal üretiminin artmasının olduğu düşünülmektedir.^[31] Kalsinozis hastaların %20-40'ında, özellikle tanısız gecikme, kalp tutulumu ve uzun süreli veya ciddi hastalık seyri olanlarda görülür.^[26] Çoğunlukla hastalığın başlangıcından 1-3 yıl sonra başlar. Enflamasyonun yoğunluğu kalsinozis gelişimine katkıda bulunur.^[32] Kalsinozis riski, hastalık başlangıcı ile tedavi arasında geçen uzun süre ve nüks ile anlamlı düzeyde ilişkilidir.^[33] Anti-NXP2, tüm yaş gruplarında kalsinozis riskini artırır. Erken yaşta çocuklar da otoantikör fenotipinden bağımsız olarak yüksek kalsinozis riskine sahiptir.^[34] Kalsinozis bizim çalışmamızda olduğu gibi genel olarak persistan hastalık seyri ile ilişkilendirilse de kalsinozisin, hastalık sonucu veya hastalık seyri ile ilişkili bulunmadığını belirten yayınlar da mevcuttur.^[18]

Geçtiğimiz 10 yıldaki önemli bir ilerleme, MSA profiline dayanarak hastalık fenotipinin daha iyi anlaşılmasıdır. İİM'li çocukların yaklaşık %60'ında pozitif olan MSA'lar, hastalığın gidişatı ve İAH veya kalsinozis gibi komplikasyon riski konusunda bilgi sağlamaya yardımcı olabilir. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde %56,7 hastada MSA pozitifliği.^[6] En sık pozitif saptanan MSA anti-NXP2 antikörüydu. MSA pozitifliğinin hastalık seyri üzerine etkisi bu çalışmada saptanamamıştır. Ancak literatürde MSA pozitifliğinin hastalık seyri üzerine etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Papadopoulou ve ark.^[2] anti-sentetaz, anti-HMGCR, anti-Ro52, anti-TIF-1γ, anti SRP antikörleri olan hastalarda sıklıkla kronik persistan bir hastalık seyri olduğunu ve bu hasta grubunun ek immünoşüpresif tedaviye ihtiyaç duyduğunu bildirmişlerdir. McCann ve ark.^[34] benzer

şekilde juvenil başlangıçlı hastalıkta, TIF-1γ, anti-HMGCR, anti-SRP veya anti-sentetaz antikörlerinin varlığının daha ağır, kronik veya tedaviye dirençli bir hastalık seyri riskine işaret ettiğini, anti Mi-2 otoantikörünün varlığının, düşük mortalite ile daha hafif ve daha kısa bir hastalık seyri ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Öte yandan Papadopoulou ve ark.^[2] anti Mi2 antikör pozitifliğini polisiklik hastalık seyri ile ilişkilendirmişlerdir. Yamasaki ve ark.^[33] anti MDA5 antikörleri pozitif olan hastaların ilaçsız remisyona ulaşma olasılıklarının daha yüksek olduğunu (%29'a karşı %21) ve nüksetme risklerinin daha düşük olduğunu (%26'ya karşı %44) saptamışlardır.

İmmünoşüpresif ilaçlarla tedaviye yanıt hastalar arasında büyük farklılıklar gösterir.^[23] MMF'nin JDM hastalarında etkili ve iyi tolere edildiği bulunmuştur.^[35] Varnier ve ark.^[36] MMF tedavisiyle sırasında kas kuvveti, deri hastalığı aktivitesi ve genel hastalık aktivitesi ölçümlerinde iyileşme gördüler. İnaktif hastalığı olan hastaların sayısı MMF başlangıcında %10,3'ten son takipte %68,5'e yükseldi. MMF tedavisi ile steroid dozu 0,3 mg/kg/günden 0,1 mg/kg/güne önemli ölçüde azaltılabildi. MMF ilişkili herhangi bir yan etki bildirilmedi.^[36] JDM'de IVIG tedavisinin, özellikle şiddetli veya steroidlere ve metotreksata dirençli veya baskın deri hastalığı olanlarda ikinci basamak tedavi seçeneği olarak genellikle etkili olduğu kabul edilmektedir. Steroide dirençli hastalarda daha iyi hastalık kontrolü nedeniyle dirençli deri hastalığı, şiddetli zayıflığı veya disfajisi olan hastalarda IVIG tedavisi faydalı bir seçenektir.^[37] Bir diğer çalışmada, araştırmacılar, JDM'li 78 hastadan oluşan retrospektif bir kohortta IVIG'in özellikle steroidlere dirençli hastalığı olan hastalarda, şiddetli veya dirençli hastalığı kontrol etmede etkili olduğunu gösterdiler.^[26] Çalışmamızda polisiklik/persistan seyirli hastaların daha fazla MMF ve IVIG tedavisine ihtiyaç duyduğu ortaya konulmuştur.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bazı MSA pozitifliğine sahip ve ciddi sistem tutulumu olan hasta sayımızın az olması nedeniyle hastalık seyri ile ilgili daha detaylı analizler yapılamamıştır. Daha güçlü tedavilere ihtiyaç duyan hastaların belirlenmesine yönelik klinik özellikler ve biyobelirteçleri açıklığa kavuşturmak için daha fazla hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Öte yandan hastalığın nadirliği ve bu konuda yapılmış çalışma sayısının azlığı göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağını inanıyoruz.

Sonuç

Sonuç olarak İİM olgularında CMAS skoru hastalık seyri öngörüsünde önemlidir. Altıncı ay CMAS skoru

düşük olan hastalarda polisiklik/persistan seyir ihtimalinin arttığı göz önünde bulundurularak bu hasta grubu yakından izlenmelidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 nolu Tıbbi Araştırmalar Bilimsel ve Etik Değerlendirme Kurulu tarafından onaylandı (karar no: TABED 2-24-314, tarih: 10.07.2024).

Hasta Onayı: Bu çalışma retrospektiftir.

Dipnotlar

Yazarlık Katkıları

Konsept: M.M.K., Z.E.T., C.K., B.Ç.A., Dizayn: M.M.K., Z.E.T., N.Ö., B.Ç.A., Veri Toplama veya İşleme: M.M.K., Z.E.T., E.Ç., Y.U.E., N.Y., B.Ç.A., Analiz veya Yorumlama: M.M.K., Z.E.T., M.C.P., B.Ç.A., Literatür Arama: M.M.K., Z.E.T., D.Ö., E.Ö., M.I.E., B.Ç.A., Yazan: M.M.K., Z.E.T., V.G., B.Ç.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Taborda AL, Azevedo P, Isenberg DA. Retrospective analysis of the outcome of patients with idiopathic inflammatory myopathy: a long-term follow-up study. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:188-93.
2. Papadopoulou C, Chew C, Wilkinson MGL, et al. Juvenile idiopathic inflammatory myositis: an update on pathophysiology and clinical care. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19:343-62.
3. Gonçaves Júnior J, Shinjo SK. Calcinosis in Juvenile Dermatomyositis-Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Features, and Treatment: A Systematic Review. *Curr Rheumatol Rep*. 2024;26:53-68.
4. Lee CW, Muo CH, Liang JA, et al. Increased osteoporosis risk in dermatomyositis or polymyositis independent of the treatments: a population-based cohort study with propensity score. *Endocrine*. 2016;52:86-92.
5. Rhim JW. Juvenile dermatomyositis. *J Rheum Dis*. 2022;29:14-21.
6. Petty RE, Laxer R, Lindsley C, Wedderburn L, Fuhlbrigge RC, Mellins ED. Textbook of pediatric rheumatology. In: Clarissa A. Pilkington, Brian Michael Feldman, and Watchareewan Sontichai (ed) *Juvenile Dermatomyositis and Other Inflammatory Muscle Diseases*, 8th edn. Elsevier, OHCE, 2020; 360-75.
7. Singh S, Suri D, Aulakh R, et al. Mortality in children with juvenile dermatomyositis: two decades of experience from a single tertiary care centre in North India. *Clin Rheumatol*. 2014;33:1675-9.
8. Lundberg IE. Expert perspective: management of refractory inflammatory myopathy. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:1394-407.

9. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292:344-7.
10. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med*. 1975 ve 292:403-7.
11. Lundberg IE, Tjärnlund 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;76:1955-64.
12. Constantin T, Panyi A, Orbán I, et al. National registry of patients with juvenile idiopathic inflammatory myopathies in Hungary-clinical characteristics and disease course of 44 patients with juvenile dermatomyositis. *Autoimmunity*. 2006;39:223-32.
13. Lovell DJ, Lindsley CB, Rennebohm RM, et al. Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. II. The Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS): a quantitative tool for the evaluation of muscle function. The Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2213-9.
14. Lazarevic D, Pistorio A, Palmisani E, et al. The PRINTO criteria for clinically inactive disease in juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2013; 686-93.
15. Barut K, Aydin PO, Adrovic A, et al. Juvenile dermatomyositis: a tertiary center experience. *Clin Rheumatol*. 2017;36:361-6.
16. Gowdie PJ, Allen RC, Kornberg AJ, Akikusa JD. Clinical features and disease course of patients with juvenile dermatomyositis. *Int J Rheum Dis*. 2013;16:561-7.
17. Hajjalilo M, Ghorbanihaghjo A, Khabbazi A, et al. Long-term follow-up of 76 Iranian patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Int J Rheum Dis*. 2018;21:1627-33.
18. Rajarathinam I, Raghuram J, Rao AP. Clinical Characteristics and Course of Patients with Juvenile Dermatomyositis - Case Series. *Neurol India*. 2022;70:300-3.
19. Challa D, Crowson CS, Niewold TB, Reed AM; CARRA Legacy Registry Investigators. Predictors of changes in disease activity among children with juvenile dermatomyositis enrolled in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Legacy Registry. *Clin Rheumatol*. 2018;37:1011-5.
20. Stringer E, Singh-Grewal D, Feldman BM. Predicting the course of juvenile dermatomyositis: significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3585-92.
21. Sanner H, Sjaastad I, Flatø B. Disease activity and prognostic factors in juvenile dermatomyositis: a long-term follow-up study applying the Paediatric Rheumatology International Trials Organization criteria for inactive disease and the myositis disease activity assessment tool. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:1578-85.
22. Barth Z, Schwartz T, Flatø B, et al. Association Between Nailfold Capillary Density and Pulmonary and Cardiac Involvement in Medium to Longstanding Juvenile Dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71:492-7.
23. Kishi T, Warren-Hicks W, Bayat N, et al. Corticosteroid discontinuation, complete clinical response and remission in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60:2134-45.
24. Sener S, Basaran O, Batu ED, et al. Early-onset juvenile dermatomyositis: A tertiary referral center experience and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2023;58:152133.
25. Gezgin Yıldırım D, Bağlan E, Güngörer V, et al. Comparison of clinical and laboratory features and treatment responses in patients

- with clinically amyopathic juvenile dermatomyositis and classical juvenile dermatomyositis. *Int J Rheum Dis.* 2023;26:1504-11.
26. Pagnini I, Vitale A, Selmi C, et al. Idiopathic Inflammatory Myopathies: an Update on Classification and Treatment with Special Focus on Juvenile Forms. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;52:34-44.
 27. Stenzel W, Goebel HH, Bader-Meunier B, Gitiaux C. Inflammatory myopathies in childhood. *Neuromuscul Disord.* 2021;31:1051-61.
 28. Yeşilbaş O, Yıldız M, Yozgat CY, et al. A fatal interstitial lung disease in an anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (anti-MDA5) antibody negative patient with juvenile dermatomyositis. *Turk J Pediatr.* 2021;63:903-8.
 29. Binns EL, Moraitis E, Maillard S, et al. Effective induction therapy for anti-SRP associated myositis in childhood: A small case series and review of the literature. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017;15:77.
 30. Jayakumar D, Zhang R, Wasserman A, Ash J. Cardiac Manifestations in Idiopathic Inflammatory Myopathies: An Overview. *Cardiol Rev.* 2019;27:131-7.
 31. Pachman LM, Liotta-Davis MR, Hong DK, et al. TNFalpha-308A allele in juvenile dermatomyositis: association with increased production of tumor necrosis factor alpha, disease duration, and pathologic calcifications. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2368-77.
 32. Tansley SL, Betteridge ZE, Shaddick G, et al. Calcinosis in juvenile dermatomyositis is influenced by both anti-NXP2 autoantibody status and age at disease onset. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:2204-8.
 33. Yamasaki Y, Kobayashi N, Akioka S, et al. Clinical impact of myositis-specific autoantibodies on long-term prognosis of juvenile idiopathic inflammatory myopathies: multicentre study. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60:4821-31.
 34. McCann LJ, Livermore P, Wilkinson MGL, Wedderburn LR. Juvenile dermatomyositis. Where are we now? *Clin Exp Rheumatol.* 2022;40:394-403.
 35. Rouster-Stevens KA, Morgan GA, Wang D, Pachman LM. Mycophenolate mofetil: a possible therapeutic agent for children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:1446-511.
 36. Varnier GC, Consolaro A, Cheng IL, et al. Experience with the use of mycophenolate mofetil in juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62:163-9.
 37. Wu JQ, Lu MP, Reed AM. Juvenile dermatomyositis: advances in clinical presentation, myositis-specific antibodies and treatment. *World J Pediatr.* 2020;16:31-43.