

Paraneoplastik özellik gösteren iki hastalık: Dermatomyozit ve multisentrik retikülohistiyositoz

*Two diseases with paraneoplastic characteristics:
Dermatomyositis and multicentric reticulohistiocytosis*

Deren Özcan, A. Tülin Güleç

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Dermatomyozit, progresif seyirli proksimal kas güçsüzlüğü ve özgül deri bulgularıyla karakterize idiyopatik inflamatuvar bir miyopatidir. İdiyopatik miyozitler ile kanser ilişkisi iyi bilinmekle birlikte, özellikle dermatomyozitli hastalar eşlik eden malinite açısından en yüksek riske sahiptir (%6-60). En sık rastlanan maliniteler over, akciğer, meme, mide ve kolorektal kanserdir. İleri yaş, yaygın ve şiddetli deri tutulumu, nekrotik deri lezyonları, hızlı ilerleyen şiddetli kas güçsüzlüğü ve serum kreatin kinaz seviyesindeki yükseklik kanser görülme riskini artırmaktadır. Multisentrik retikülohistiyositoz, kütanöz nodüller ve progresif destrüktif poliartrit ile karakterize, nadir görülen, Langerhans hücreli olmayan histiyositoz grubunda yer alan bir hastalıktır. Olguların yaklaşık %30'unda başta meme ve mide karsinomu olmak üzere çok çeşitli kanser türleri ile birliktelik bildirilmiştir. Multisentrik retikülohistiyositozda genellikle ilk olarak artrit bulguları ortaya çıkarken, eşlik eden malinite söz konusu olduğu zaman deri lezyonları ortaya çıkmakta ve bazen artropati hiç görülmeyebilmektedir. Kesinlik kazanmamasına rağmen, her iki hastalığın da paraneoplastik olabileceği düşünüldüğünden, tanı alan hastalarda eşlik eden olası bir malinite varlığı mutlaka araştırılmalıdır. Bu derlemede, dermatomyozit ve multisentrik retikülohistiyositozun genel özellikleri gözden geçirilerek, özellikle eşlik eden malinitelerle olan ilişkileri üzerinde durulmuştur. (Türkderm 2013; 47: Özel Sayı 2: 90-5)

Anahtar Kelimeler: Dermatomyozit, idiyopatik inflamatuvar miyopati, multisentrik retikülohistiyositoz, malinite, kanser

Summary

Dermatomyositis is an idiopathic inflammatory myopathy which is characterized by progressive proximal muscle weakness and specific skin manifestations. Although the relationship between idiopathic myositis with cancer is well known, particularly patients with dermatomyositis carry the highest risk of an accompanying malignancy (6-60%). The most common encountered malignancies are ovarian, lung, breast, stomach and colorectal cancer. Older age, extensive and severe skin involvement, necrotic skin lesions, rapidly progressive severe muscle weakness, and elevated serum creatine kinase level enhance the risk of malignancy. Multicentric reticulohistiocytosis, a rare form of non-Langerhans cell histiocytoses, is characterized by cutaneous nodules and progressive destructive polyarthritis. Association with a wide variety of cancers including breast and stomach carcinoma as the most frequent ones, have been reported in almost 30% of the cases. Although the signs of arthritis usually occur at presentation in multicentric reticulohistiocytosis, in case of an accompanying malignancy, skin lesions appear first and sometimes arthropathy may not develop at all. Although it has not been well confirmed, both diseases are considered as paraneoplastic disorders, therefore a possible associated neoplasm should be looked for in every patient diagnosed with either of them. In this article, the general characteristics of dermatomyositis and multicentric reticulohistiocytosis with particular emphasis on their relationship with associated malignancies are reviewed. (Türkderm 2013; 47: Suppl 2: 90-5)

Key Words: Dermatomyositis, idiopathic inflammatory myopathy, multicentric reticulohistiocytosis, malignancy, cancer

Giriş

İdiyopatik inflamatuvar miyopatiler; polimiyozit, dermatomyozit (DM), kanser ile birliktelik gösteren miyozit, çocukluk çağı miyoziti ve diğer kollajen vasküler hastalıklarla birliktelik gösteren miyozitler olmak üzere başlıca 5 gruba ayrılır¹⁻³. Altta yatan fizyopatolojik mekanizmalar iyi bilinmemesine rağmen,

bu hastalıklar ile internal malinitelerin birlikteliği literatürde pek çok kez bildirilmiştir³⁻¹³. Miyozit ve kanser ilişkisinin varlığı en güçlü olarak DM'de gösterilmiştir^{3,4,7,9,13}. Dermatomyozit çok sayıda farklı deri lezyonuna yol açtığı için tanı çoğunlukla dermatoloji polikliniklerinde konmaktadır.

Multisentrik retikülohistiyositoz (MRH), deri bulguları nedeniyle zaman zaman DM'yi taklit edebilen, Langerhans

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Deren Özcan, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 2122912-260/303 E-posta: derenozcan@yahoo.com.tr

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*

hücreli olmayan histiyozis grubunda yer alan bir hastalıktır^{14,15}. Nadir görülmesine rağmen, malinitelerle birlikteliği sıklıkla raporlanmıştır¹⁶⁻¹⁸. Bu makalede, paraneoplastik dermatozlar grubunda oldukları düşünülen, birbirlerinden oldukça farklı patogenezi olan DM ve MRH'nin genel özellikleri gözden geçirilerek, özellikle malinitelerle olan ilişkileri üzerinde durulmaktadır.

Dermatomiyozit

Devrmatomiyozit, idiyopatik inflamatuvar miyopatiler arasında olup primer kütanöz inflamasyonun görüldüğü ve karakteristik deri bulguları ile seyreden tek hastalıktır^{2,19,20}. İlk kez 1975 yılında Bohan ve Peter, DM tanısı koymak için gerekli olan 5 kriteri tanımlamıştır. Bunlar; progresif seyirli olup simetrik tutulum gösteren proksimal kas güçsüzlüğü, kas enzimlerinin serum seviyelerinde yükseklik, elektromiyografide ve/veya kas biyopsisinde miyozit bulguları ile karakteristik deri lezyonlarının varlığıdır. Tanı, deri bulgularına ek olarak kas tutulumunu gösteren 3 kriterin varlığı ile konur¹.

Klasik DM'de karakteristik deri lezyonları ve miyozit bulguları birlikte görülür¹⁹. Hastalık, erişkin veya juvenil dönemde başlayabilir^{2,19,20}. Juvenil tipte sistemik vaskülit bulguları, kütanöz ülserler ve distrofik kalsifikasyon daha fazla izlenirken, erişkin başlangıçlı tipte interstisyel akciğer hastalığı ve maliniteler ile birliktelik daha siktir^{5,19}. Kas bulguları hastaların %60'ında deri lezyonları ile eş zamanlı olarak, %30'unda deri lezyonlarını takiben ve %10'unda ise daha önce ortaya çıkar¹⁹. Bazen hastalık sadece deriyi tutabilir ve en az 6 ay süreyle kas tutulumuna ait klinik ve laboratuvar bulgular saptanamaz ki, bu alt tipe "amiyopatik DM" (DM sine miyozit) adı verilir^{2,19-21}. Öte yandan, kas tutulumu subklinik seyrederken, laboratuvar testleri, kas biyopsisi, elektrofizyolojik değerlendirme ve/veya radyolojik incelemelerde kas tutulumu tespit edilebiliyorsa, bu duruma da "hipomiyopatik DM" denir^{2,19,20}.

Dermatomiyozitin etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir^{2,19,20}. Genetik yatkınlığı olan kişilerde başta enfeksiyonlar olmak üzere çevresel faktörlere karşı gelişmiş anormal bir otoimmün yanıt sonucu ortaya çıktığı ileri sürülmüştür^{2,19}. Miyopatinin mikrovasküler sistemi hedef alan hümmoral otoimmüniteye bağlı olarak geliştiği gösterilmiştir. Patogenezi kesin olarak anlaşılmamakla birlikte, mikrovasküler iskeminin deri lezyonlarının gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir¹⁹.

Klinik Özellikler

Deri bulguları

Dermatomiyozite özgül olan deri bulguları; heliotrop döküntü, Gottron papülleri, Gottron bulgusu ile tırnak kıvrımındaki değişikliklerdir^{2,19-21}. Heliotrop döküntü, simetrik olarak periorbital bölgeye yerleşen, bazen ödem ve deskuamasyonun da eşlik ettiği, mor veya koyu kırmızı görünümlü renk değişimidir^{19,20} (Resim 1). Bazen kalıcı yüz eritemi ve ödemi ile birlikte olabilir (Resim 2). Gottron papülleri, en sık metakarpofalangeal (MKF), proksimal interfalangeal (PIF) ve distal interfalangeal (DIF) eklemler üzerinde görülen, skuam ve telanjektazilerin de eşlik ettiği mor renkli papül ve plaklardır² (Resim 3, 4). Gottron bulgusu ise aynı bölgelerde görülebilen mor renkli eritemdir^{2,19,21}. Periungual telanjektaziler (Resim 3) ve/veya üzerinde küçük hemorajik enfarktların bulunduğu kütikular hipertrofi ise tırnak kıvrımlarındaki en önemli değişikliklerdir²⁰. Dermatomiyozitin

karakteristik deri bulgularından bir diğeri de kaşıntılı, simetrik ve birleşme eğilimi gösteren mor renkli eritemdir. Bu eritem tipik olarak üst ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde, sırt üst kısmında (şal belirtisi), göğüs "V" bölgesinde (Resim 5), kalça ile uylukların lateral alanında (Holster bulgusu), yüzün merkez kısmında (Resim 1, 2), alında (Resim 2) ve saçlı deride görülebilir^{2,19} (Resim 6). Bazen poikilodermi de tabloya eklenebilir².



Resim 1. Periorbital bölgede heliotrop döküntü ile yanıklar ve çenede mor renkli eritem



Resim 2. Meme kanseri olan hastada dermatomiyozite bağlı yüzde şiddetli eritem ve göz kapaklarında heliotrop döküntü



Resim 3. Metakarpofalangeal ve interfalangeal eklemler üzerinde Gottron papülleri ve periungual telanjektazi

Dermatomiyozitte izlenen diğer deri lezyonları, ellerde hiperkeratoz ve fissürler (işçi eli), kalsinozis kutis (Resim 7), gingival telanjiektazi, pannikülit, diffüz alopesi (Resim 6), flajellat eritem ve ekfoliyatif eritrodermidir^{2,19-21}.

Lezyonlar genellikle kaşıntılıdır, bazen yanma ve ağrı da eşlik edebilir¹⁹. Hastaların %50'sinde güneşe duyarlılık söz konusudur²². Lezyonlarda ikincil olarak yüzeysel erozyon veya ülserler, inflamasyonun yoğun olduğu bölgelerde subepidermal vezikül veya büller ve post-inflamatuvar hipo- veya hiperpigmentasyon da gelişebilir¹⁹.



Resim 4. İnterfalangeal eklemler üzerinde Gottron papülleri



Resim 5. Meme kanseri ve dermatomiyoziti olan hastada göğüs "V" bölgesinde kalıcı eritem ve erozyonlar



Resim 6. Dermatomiyozitli hastada kulak ve saçlı deride eritem, telanjiektazi ve diffüz alopesi

Kas bulguları

Progresif tarzda simetrik tutulum gösteren proksimal kas güçsüzlüğü gelişimi DM için tipiktir^{2,19,23}. Buna bağlı olarak merdiven çıkmak, oturma pozisyonundan ayağa kalkmak ve kolları omuz seviyesinden yukarı kaldırmak gibi aktiviteleri yapmak çok zorlaşır²³. Farenks ve üst özofagus çizgili kaslarının tutulumu durumunda ise disfaji ve aspirasyon görülebilir². Disfaji ve disfoni gelişimi hızlı ilerleyen hastalığın ve dolayısıyla da kötü prognozunu göstergesidir^{2,19}.

Sistemik bulgular

İnflamatuvar miyopatisi olan hastaların %15-50'sinde artralji ve/veya artrit görülür^{19,24,25}. El parmakları, el ve ayak bilekleri, diz ve dirsek eklemlerinde eroziv ve simetrik tutulum izlenir^{19,20}.

Farenks veya proksimal özofagusun çizgili kaslarının tutulumu durumunda proksimal disfaji, özofagus düz kasları tutulumunda ise distal disfaji gelişir^{2,20}. Pulmoner hastalık, özofagus tutulumu olan hastalarda daha siktir². Solunum kaslarının güçsüzlüğüne bağlı restriktif akciğer hastalığı, özofagus tutulumuna ikincil aspirasyon pnömonisi veya otoimmün mekanizmalara bağlı interstisyel pnömoni ya da fırsatçı akciğer enfeksiyonları şeklinde ortaya çıkar^{2,19,20,25}. En sık görülen kardiyak bulgular ise iletim ve ritim bozukluklarıdır^{2,25}. Deri veya kasta kalsinozis gelişimi juvenil DM'de %40 oranında görülürken, erişkinlerde nadirdir^{2,19}. Kalsinozis kutiste eklem bölgelerinde sarı renkli sert nodüller izlenir^{2,21}. Kaslarda kalsifikasyon gelişimi çoğunlukla asemptomatiktir ve radyolojik incelemeyle saptanır^{2,25}. Ancak, kalsifikasyonun şiddetli olması durumu fonksiyon kaybı ve yeni kemik oluşumuna yol açabilir².

Dermatomiyozit ve malinite ilişkisi

Dermatomiyozit ile çeşitli kanser türlerinin birlikteliği pek çok epidemiyolojik araştırmada gösterilmiştir³⁻¹³. Bu çalışmalarda DM'li hastalarda malinite riskinin genel popülasyona göre 3-6 kat arttığı ve görülme sıklığının %6-60 arasında değiştiği saptanmıştır⁵⁻¹³. Risk, özellikle klasik DM'li erişkin hastalarda yüksektir, juvenil tipte ise artış gösterilememiştir^{19,26}. Amiyopatik DM'deki malinite sıklığını araştıran az sayıdaki çalışmaya göre de bu hasta grubunda da risk artışı söz konusudur^{26,27}.

Dermatomiyozit ile en sık birliktelik gösteren maliniteler başta over kanserini olmak üzere jinekolojik kanserlerdir. Ayrıca akciğer, meme, mide, pankreas, kolorektal kanser ve Hodgkin dışı lenfoma sıklığı da artmıştır³⁻¹³. Asyalılarda ise özellikle nazofarengeal kanser riski yüksek olarak bildirilmiştir²⁶.



Resim 7. Dermatomiyozitli hastada kalsinozis kutise bağlı küçük ülserler

Dermatomiyozit ile malinite gelişimi arasındaki ilişkinin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır⁶. Eşlik eden sistemik malinitesi olan hastalarda cerrahi veya farmakolojik tedavi sonrasında DM bulgularının gerilemesi, tümörün tekrarlanması durumunda DM bulgularının da aktifleşmesi, malinitenin DM ile eş zamanlı, daha önce ya da DM'den sonraki ilk 1 yıl içinde en sık olarak ortaya çıkması, altta yatan paraneoplastik bir mekanizmaya işaret etmektedir^{6,28,29}. Öte yandan, DM tedavisinde kullanılan ilaçların kanser gelişimini tetikleyebileceği, benzer şekilde kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötik ilaçların da miyopatinin ortaya çıkmasına yol açabileceği de ileri sürülmüştür⁶. Son yıllardaki çalışmalarda, tümör hücrelerindeki otoantijenlerin, kendilerini yenileyen miyoblastların ürettiği miyozit-spesifik antijenler ve endomisyal kapiller endotelial antijenleri ile benzer olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla, tümöre karşı gelişen immün yanıtın kendilerini yenileyen kas hücreleri veya endotel hücreleri ile çapraz reaksiyon göstererek, genetik yakınlığı olan kişilerde DM'nin ortaya çıkmasını tetikleyebileceği öne sürülmüştür³⁰. Dermatomiyozitli hastalarda malinite varlığını işaret eden klinik bulgular sınırlıdır^{5,19,21,29}. Bu anlamda en önemli faktörlerden biri ileri yaşlır^{2,5,19,21,26}. Özellikle 50 yaş üzerinde DM tanısı alan hastalarda risk daha yüksektir^{5,26}. Öte yandan, 45 yaşın altında olanlarda bile risk artışı tam olarak göz ardı edilemez^{2,24}. Dolayısıyla, DM tanısı alan herkese kanser taraması yapılması önerilmektedir^{2,5}. Yaygın ve şiddetli deri hastalığı, hızlı ilerleyen şiddetli kas güçsüzlüğü, tedaviye dirençli hastalık, kütanöz nekroz, ülser veya vaskülit gelişimi, deri lezyonlarının histopatolojisinde eşlik eden vaskülit bulguları varlığında malinite görülme olasılığı artmaktadır^{2,5,19}. Ancak ilginç olarak, juvenil DM'de sayılan bu özellikler daha fazla görülmesine rağmen kanser riskinde artış saptanmamıştır^{3,19,26}.

Dermatomiyozitli hastalarda serolojik belirteçler ile malinite ilişkisinin belirlenebilmesi için pek çok çalışma yapılmış ancak kesin bir serolojik profil belirlenememiştir^{4,5,19,26,31-35}. İnterstisyel akciğer hastalığı varlığında özellikle antisentetaz antikorları da pozitif ise kanser riskinin düşük olduğu gösterilmiştir^{4,12,26,31,32}. Malinitesi olan hastalarda Anti-Mi-2 antikorlarının normal seviyede olduğunu gösteren çalışmalar varsa da, aksini saptayan sonuçlar da bildirilmiştir^{33,34}. Son yıllarda, anti-p155/140 antikorunun DM'ye özgül olduğu ve pozitif olmasının kanser varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir³⁵.

Serum kreatin kinaz (KK) seviyesi ve eritrosit sedimentasyon hızı normal olan kişilerde kanser riskinin düşük olduğu bildirilmekle birlikte, bunun tersini gösteren çalışmalar da vardır^{5,12,21,26,29}. CA 125 ve CA 19,9 yüksekliği başta over kanseri olmak üzere malinite riskinin yüksek olduğunun göstergesidir⁴.

Olguların %26-70'inde miyozit tanısından sonraki ilk 1 yıl içinde malinite gelişimi görüldü de, pek çok çalışmada riskin ilk 3 yılda en yüksek olduğu ve 5 yıl boyunca da devam ettiği gösterilmiştir^{3,5,7-9,11,12}. Bu nedenle, DM tanısı alan hastalara özellikle ilk 5 yıl içinde, yılda bir kez kanser varlığı açısından tarama yapılması önerilmektedir^{2,5,20,23,29}. Ayrıntılı öykü, sistem sorgusu ve fizik muayene sonrasında uygun görülen laboratuvar ve radyolojik incelemeler yapılmalıdır^{19,29}. Bu incelemelerden hangilerinin kimlere yapılacağı ve öncelikli olarak hangi bölgenin taranacağı ise hastanın yaşına ve cinsiyetine göre belirlenmelidir^{2,29}. Genç erkeklerde testis kanseri, yaşlı erkeklerde kolon ve prostat kanseri, kadınlarda ise jinekolojik kanserler öncelikli olarak araştırılmalıdır^{2,19,29}. Bu amaçla 50 yaşın üzerindeki hastalara kolonoskopi, kadın hastalara pelvik ultrasonografisi ve mamografi yapılması önerilmektedir⁵. Tartışmalı olmakla birlikte, her hastaya

toraks ve abdomen bilgisayarlı tomografi çekilmesinin gerektiğini savunular da vardır^{7,19,21}.

Tanı

Dermatomiyozit tanısı, karakteristik deri lezyonlarının varlığı ve kas tutulumunun gösterilmesi ile konur¹. Deri lezyonlarının histopatolojik incelemesinde hiperkeratoz, epidermal atrofi, retelerde silinme, bazal keratinositlerde vakuolar dejenerasyon, süperfisyal, dağınık, yama ya da bant tarzında lenfositik infiltrasyon, bazal membranda kalınlaşma, pigment inkontinansı, dermiste mürin birikimi görülmesi en önemli bulgulardır^{19,21}. İmmünofloresan incelemede, dermoepidermal bileşkede bant tarzında immünoglobulin ve kompleman birikimi izlenebilir fakat tanısız önemi düşüktür¹⁹.

Miyozit varlığında serum KK, aldolaz, laktik dehidrogenaz (LDH) ve alanin aminotransferaz enzim seviyeleri yükselir^{2,19-21,23}. Aktif miyozitin en duyarlı ve özgül belirleyicisi serum KK yüksekliğidir¹⁹. Kreatin kinaz ve LDH tedaviye yanıtı takip etmek için önemlidir². Kas tutulumunu keskinleştirmek için elektromiyografi, kas biyopsisi, ultrasonografik veya magnetik rezonans inceleme de yapılabilir^{2,19,23}.

Dermatomiyozitte ANA pozitifliği %60-80 oranında görülür^{2,19}. Özellikle anti-Jo-1 antikoruna sahip olan antisentetaz antikorlarının varlığı pulmoner tutulumu işaret eder²¹. Anti-Mi-2 antikorları ise DM için özgüdür, ancak duyarlılığı düşüktür². Bu antikor, hastaların %25-30'unda, özellikle de tipik kütanöz tutulumu olanlarda saptanır^{2,19}. Anti SRP (signal-recognition particle) antikorları akut başlangıçlı, şiddetli ve tedaviye dirençli hastalıkta pozitifdir²¹. Son yıllarda tanımlanan anti-p155/140 antikoruna sahip olan amiyopatik DM'nin belirtecidir². Ayrıca eşlik eden malinitenin de bir göstergesi olabilir³⁵. Anti-PM-SCL veya anti-U1-RNP pozitifliği durumunda eşlik eden başka bir bağ dokusu hastalığının varlığı akla gelmelidir².

Tedavi ve prognoz

Dermatomiyozit tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlar sistemik kortikosteroidlerdir¹⁹. Diğer seçenekler arasında metotreksat, azatiyopürin, siklofosfamid, mikofenolat mofetil, klorambusil ve siklosporin yer alır^{2,19,20,23}. İmmünoşüpresif ajanlara yanıt vermeyen hastalarda ise intravenöz immünoglobulin denenebilir². Bu tedavilerle miyozit bulguları gerilese de, deri lezyonları genellikle dirençlidir^{2,19}. Bunların tedavisinde güneş koruyucular, topikal kortikosteroidler, antimalaryaller, metotreksat ve/veya intravenöz immünoglobulin kullanılabilir^{2,20}.

Hastanın yaşı, miyozitin şiddeti, disfaji varlığı, kardiyopulmoner tutulum, eşlik eden malinite varlığı, uzun süreli immünoşüpresif tedaviye bağlı fırsatçı enfeksiyonlar ve kortikosteroid tedavisine yanıt prognozu belirleyen en önemli faktörlerdir^{2,19,23}. Malinite ile birlikte DM en kötü, juvenil DM ve diğer bağ dokusu hastalıkları ile birlikte gösteren DM ise en iyi prognoza sahiptir^{5,19}. Mortalitenin en sık nedeni erişkinlerde kardiyak ve pulmoner komplikasyonlar ile eşlik eden maliniteler iken, juvenil DM'de vaskülopati komplikasyonlarıdır¹⁹. Eşlik eden sistemik malinitenin tedavisi ile DM bulguları gerileyebilir ve tümör tekrarlırsa DM bulguları da aktifleşebilir^{19,23}.

Multisentrik Retikülohistiyositoz

Multisentrik retikülohistiyositoz, nadir görülen, deri ve eklem bulguları ile seyreden, Langerhans hücreli olmayan histiyositoz grubunda yer alan bir hastalıktır^{14,15}. Genellikle 40 yaş sonrasında ortaya çıkar ve kadınlarda 3 kat daha sık görülür¹⁵.

Etiyolojisi tam olarak bilinmeyen MRH'nin bilinmeyen bir uyarıya karşı gelişen ve makrofajların kontrolsüz çoğalması ile sonuçlanan reaktif bir olay olduğu ileri sürülmüştür^{14,15}. Makrofajlardan salınan interlökin 12 (IL-12), IL-6, IL-1 β ve tümör nekrozis faktör α (TNF- α) gibi sitokinlerin kemik ve kırıldaktaki erozyonlardan sorumlu olduğu öne sürülmüştür^{15,36}.

Klinik özellikler

Hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. Çoğunlukla eklem bulgularını takiben birkaç ay veya yıl içinde deri lezyonları gelişir. Bazen ateş, halsizlik ve kilo kaybı gibi sistemik bulgular da eşlik eder^{14,15}. Nadiren histiyosit infiltrasyonuna bağlı pulmoner semptomlar, plevral effüzyon, perikardit, kalp yetmezliği, tükrük bezi büyümesi ve kas güçsüzlüğü gelişebilir¹⁵. Başta DIF el eklemleri olmak üzere, omuz, el ve ayak bileği, kalça, diz, dirsek ve ayak eklemlerini tutan, progresif tarzda simetrik tutulum yapan, destrüktif poliartrit görülür^{14,15}. Hastalık ilerlese şiddetli eklem deformitesine neden olan eroziv destrüktif artropati (artrit mutilans) gelişebilir¹⁴. Tipik deri lezyonları olmaması durumunda, DIF eklem tutulumu Heberden nodülleri ile karışabilir. Eğer, DIF ile birlikte, PIF eklemler de tutulursa "opera gözlüğü" adı verilen el deformitesi gelişebilir^{14,15}.

Karakteristik deri lezyonları, dağınık yerleşimli veya kaldırım taşı görüntüsü oluşturacak şekilde gruplaşmış, çok sayıda, 0,3-2 cm çaplı, eritemli veya sarı-kahverengi papül ve nodüllerdir^{14,15,16,18}. En sık saçlı deri, kulak, burun, boyun, el parmaklarının üst ve yan yüzleri, periungual bölge ve gövdeye yerleşirler^{14,15}. Nazal, oral ve farengeal mukoza da tutulabilir¹⁵. Periungual papüller tipik olarak "mercanc boncuk" görüntüsünü oluştururken, şiddetli paranazal tutulum "aslan yüzü" belirtisine yol açabilir¹⁴. Ksantalezma benzeri, tırnaklarda longitudinal çizgilenme, atrofi ve hiperpigmentasyon gibi değişiklikler görülebilir^{14,15}. Bazen ellerin üst kısmında DM'ye benzer şekilde, eritemli makül ve papüller ortaya çıkabilir^{14,19}. Ayrıca, parmak üst yüzlerindeki nodüller ve periungual telanjektaziler de DM'yi taklit edebilir¹⁴.

Multisentrik retikülohistiyositoz ve malinite ilişkisi

Multisentrik retikülohistiyositoz otoimmün hastalıklar, hiperlipidemi ve tüberküloz gibi pek çok hastalıkla beraberlik gösterebilir^{14,15}. Olguların yaklaşık %30'unda ise malinite varlığı bildirilmiştir¹⁶⁻¹⁸.

Başta meme ve mide kanseri olmak üzere, akciğer, over, kolon ile serviks karsinomu, lösemi, lenfoma, sarkomlar ve melanom gibi çok çeşitli malinite türü ile birliktelik raporlanmıştır¹⁴⁻¹⁸. Malinite, MRH ile eş zamanlı ortaya çıkabileceği gibi, MRH tanısını takiben ilk 2 yıl içinde de oluşabilir¹⁶⁻¹⁸. Kimi zaman da daha önce var olup, tedavi edilen bir kanserin metastazı veya rekürrensi sırasında MRH gelişebildiği bildirilmiştir¹⁴⁻¹⁸.

Malinite ile birliktelik göstermeyen MRH'de genellikle ilk olarak eklem bulguları ortaya çıkar³⁷. Eşlik eden bir neoplazi varlığında ise deri lezyonları ön plandadır ve hatta bazen artropati olmaksızın da gelişebilir^{37,38}. Multisentrik retikülohistiyositoz ile malinite birlikteliğinin sık olarak bildirilmesi, hastalığın paraneoplastik olabileceğini akla getirmiştir^{14,15}. Ancak, eşlik eden neoplazi türlerinin çok sayıda ve farklı türlerde olması, sıklık açısından baskın bir malinite türünün bulunmaması ve MRH ile kanser gelişiminin her zaman birbirine paralellik göstermemesi nedeniyle bu hipotez halen tartışmalıdır¹⁶⁻¹⁸. Yine de, pek çok olgu bildirisinde malinite tedavisinin MRH bulgularını da baskılamak açısından önemli olduğu üzerinde durulmuştur^{16,17}.

Sonuç olarak, MRH tanısı alan hastalar eşlik eden muhtemel bir malinite varlığı açısından araştırılmalıdır^{14,15,18}.

Tanı

Tanı klinik ve histopatolojik bulgulara göre konur^{14,15}. Deri lezyonları ve sinoviyada "buzlu cam" görüntüsüne sahip eozinofilik sitoplazmalı çok nukleuslu dev hücre ve mononükleer histiyosit infiltrasyonu karakteristiktir¹⁴. İmmünohistokimyasal incelemede histiyositik belirteç olan CD68 ile pozitif boyanma görülür¹⁵. Özgül bir laboratuvar bulgusu olmamakla birlikte, %12-30 oranında eritrosit sedimentasyon hızında artma ve anemi saptanır^{15,16}.

Radyolojik incelemede eklem sınırından başlayarak tüm eklem yüzeyini tutan erozyonlar, eklem boşluğunda genişleme, kırıldak kaybı ve subkondral kemik rezorpsiyonu görülür^{14,15}. Diğer inflamatuvar artritlerden farklı olarak osteopeni ve periosteal yeni kemik oluşumu izlenmez¹⁵.

Tedavi ve prognoz

Multisentrik retikülohistiyositozdaki destrüktif artrit çoğu kez hızlı ilerler ve şiddetli deformitelere yol açabilir¹⁵. Ayrıca deri lezyonlarının bulunduğu bölgelerde de şekil bozuklukları gelişebilir^{14,15}. Bu nedenle, hastalığın erken dönemde ve agresif bir şekilde tedavi edilmesi uzun dönem sekellerini önlemek için gereklidir¹⁴⁻¹⁶. Tam remisyona nadirdir¹⁵. Tedavide en etkili seçenekler, siklofosamid ve metotreksattır. Yanıt alınmazsa hidroksiklorokin, siklosporin A, azatiyopürin ve sistemik kortikosteroidler de kullanılabilir. Son yıllarda TNF- α blokörleri ve etanersept tedavide denenmiş ve başarılı bulunmuştur¹⁴⁻¹⁶.

Agresif bir immünoşüpresif tedaviye başlamadan önce hastalarda malinite ve tüberküloz araştırılması önemlidir¹⁴⁻¹⁵. Pek çok olguda kanser tedavisiyle MRH'nin de tam remisyona girdiği bildirilmiştir^{16,18,37}. Aktif tüberkülozu olan kişilerde ise immünoşüpresif tedavi kontraendikedir ve enfeksiyonun tedavisi MRH'de kısmi remisyona sağlayabilir¹⁴.

Sonuç

Gerek DM gerekse MRH birçok sistemin malin neoplazileri ile birliktelik gösterebilir. Bu nedenle, DM ve MRH tanısı alan hastalar eşlik eden olası bir malinite varlığı açısından mutlaka ayrıntılı olarak araştırılmalıdır.

Kaynaklar

1. Bohan A, Peter JB: Polymyositis and dermatomyositis. N Engl J Med 1975;292:344-7.
2. Callen JP, Wortmann RL: Dermatomyositis. Clin Dermatol 2006;24:363-73.
3. Madan V, Chinoy H, Griffiths CE, Cooper RG: Defining cancer risk in dermatomyositis. Part I. Clin Exp Dermatol 2009;34:451-5.
4. Madan V, Chinoy H, Griffiths CE, Cooper RG: Defining cancer risk in dermatomyositis. Part II. Assessing diagnostic usefulness of myositis serology. Clin Exp Dermatol 2009;34:561-5.
5. Fardet L, Dupuy A, Gain M, et al: Factors associated with underlying malignancy in a retrospective cohort of 121 patients with dermatomyositis. Medicine 2009;88:91-7.
6. Zampieri S, Valente M, Adami N, et al: Polymyositis, dermatomyositis and malignancy: a further intriguing link. Autoimmun Rev 2010;9:449-53.
7. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, et al: Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. Lancet 2001;357:96-100.
8. Stockton D, Doherty VR, Brewster DH: Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, and follow-up implications: a Scottish population-based cohort study. Br J Cancer 2001;85:41-5.
9. Buchbinder R, Forbes A, Hall S, et al: Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. Ann Intern Med 2001;134:1087-95.

10. Maoz CR, Langevitz P, Livneh A, et al: High incidence of malignancies in patients with dermatomyositis and polymyositis: an 11-year analysis. *Semin Arthritis Rheum* 1998;27:319-24.
11. Sigurgeirsson B, Lindelöf B, Edhag O, Allander E: Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population based study. *N Engl J Med* 1992;6:363-7.
12. Wang J, Guo G, Chen G, et al: Meta-analysis of the association of dermatomyositis and polymyositis with cancer. *Br J Dermatol* 2013;169:838-47.
13. So MW, Koo BS, Kim YG, et al: Idiopathic inflammatory myopathy associated with malignancy: a retrospective cohort of 151 Korean patients with dermatomyositis and polymyositis. *J Rheumatol* 2011;38:2432-5.
14. Tajirian AL, Malik MK, Robinson-Bostom L, Lally EV: Multicentric reticulohistiocytosis. *Clin Dermatol* 2006;24:486-92.
15. Trotta F, Castellino G, Lo Monaco A: Multicentric reticulohistiocytosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:759-72.
16. El-Haddad B, Hammoud D, Shaver T, Shahouri S: Malignancy-associated multicentric reticulohistiocytosis. *Rheumatol Int* 2011;31:1235-8.
17. Snow JL, Muller SA: Malignancy associated multicentric reticulohistiocytosis: a clinical and immunophenotypic study. *Br J Dermatol* 1995;133:71-6.
18. Millar A, O'Kane D, Taggart A: Multicentric reticulohistiocytosis: a lesson in screening for malignancy. *Rheumatology* 2008;47:1102-3.
19. Sontheimer RD, Costner MI: Dermatomyositis. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Ed. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. Seventh Edition. New York, McGraw Hill, 2008;1536-53.
20. Callen JP: Dermatomyositis. *Lancet* 2000;355:53-7.
21. Bielsa Marsol I: Dermatomyositis. *Reumatol Clin* 2009;5:216-22.
22. Dourmishev L, Meffert H, Piazena H: Dermatomyositis: comparative studies of cutaneous photosensitivity in lupus erythematosus and normal subjects. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004;20:230-4.
23. Dalakas MC, El-Azhary RA, Pakzad SY: Amyopathic dermatomyositis: retrospective review of 37 cases. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:560-5.
24. Hohlfeld R: Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003;362:971-82.
25. Souza FH, Barros TB, Levy-Neto M, Shinjo SK: Adult dermatomyositis: experience of a Brazilian tertiary care center. *Rev Bras Reumatol* 2012;52:897-902.
26. Marie I: Morbidity and mortality in adult polymyositis and dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14:275-85.
27. Chen YJ, Wu CY, Shen JL: Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a case-control study. *Curr Rheumatol Rep* 2001;144:825-31.
28. Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, et al: Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29:43-55.
29. Fam AG: Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000;14:515-33.
30. Casciola-Rosen L, Nagaraju K, Plotz P, et al: Enhanced autoantigen expression in regenerating muscle cells in idiopathic inflammatory myopathy. *J Exp Med* 2005;201:591-601.
31. Ascherman DP: The role of Jo-1 in the immunopathogenesis of polymyositis: current hypothesis. *Curr Rheumatol Rep* 2003;5:425-30.
32. Chinoy H, Fertig N, Oddis CV, et al: The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1345-9.
33. O'Hanlon TP, Carrick DM, Targoff IN, et al: Immunogenetic risk and protective factors for the idiopathic inflammatory myopathies: distinct HLA-A, -B, -Cw, -DRB1, and -DQA1 allelic profiles distinguish European American patients with different myositis autoantibodies. *Medicine* 2006;85:111-27.
34. Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, et al: Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1635-8.
35. Kaji K, Fujimoto M, Hasegawa M, et al: Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. *Rheumatology* 2007;46:25-8.
36. Nakajima Y, Sato K, Morita H, et al: Severe progressive erosive arthritis in multicentric reticulohistiocytosis: possible involvement of cytokines in synovial proliferation. *J Rheumatol* 1992;19:1643-6.
37. Nunnink JC, Krusinski PA, Yates JW: Multicentric reticulohistiocytosis and cancer: a case report and review of the literature. *Med Pediatr Oncol* 1985;13:273-9.
38. Lambert CM, Nuki G: Multicentric reticulohistiocytosis with arthritis and cardiac infiltration: regression following treatment for underlying malignancy. *Ann Rheum Dis* 1992;51:815-7.