

POLİMYOZİT - DERMATOMYOZİT İLE MALİGNİTE İLİŞKİSİ (15 Olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi)

Kenan Ateş*

Erdem Diker*

Nurşen Düzgün**

Murat Duman**

Polimyozit-dermatomyozit (PM-DM), çizgili kasların etyolojisi kesin olarak bilinmeyen inflamatuvar bir hastalıdır. Ekstremitelerde, boyun ve farenks kaslarında simetrik bir güçsüzlükle karakterizedir. DM'li olgularda kas güçsüzlüğüne ilave olarak heliotropik rash, Gottron popülleri, periungal telenjiektaziler, fotosensitivite, poikiloderma gibi karakteristik deri belirtileri görülür. Hastalık kadınlarda erkeklerden iki kat daha sık ortaya çıkar. Hastalığın yaş dağılımı ise bimodaldır. 10-14 yaşları arasında küçük bir pik görülür, asıl büyük pik ise 50 yaş civarında ortaya çıkar. PM-DM'in klinik tipleri şunlardır :

- a) Çocuklarda görülen PM-DM
- b) Erişkinlerde görülen idyopatik PM-DM
- c) Erişkinlerde malignite ile birlikte görülen PM-DM
- d) Diğer kollajen doku hastalıkları ile birlikte görülen PM-DM (Overlap sendromu) (9).

PM-DM ile malignite arasındaki ilişki yıllardan beri bilinmektedir. Bu iki antite arasındaki ilişkiyi ilk defa 1916 yılında Stertz bildirmiştir. Daha sonra pekçok araştırmacılar çeşitli büyüklükteki olgu serileri üzerinde yaptıkları daha çok retrospektif nitelikli çalışmalarla, bu ilişkiyi çeşitli yönleriyle açıklamaya çalışmışlardır. Yapılan araştırmalar sonucunda, diğer kollajen doku hastalıklarıyla karşılaştırıldığında PM-DM'li olgularda malignite sıklığında belirgin bir artışın

* A.Ü.T.F. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

** A.Ü.T.F. İmmünoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi

olduğu kanıtlanmıştır. PM-DM'li olgularda malignite insidansı konusunda çeşitli araştırma gruplarının bildirdiği rakamlar % 6-35 arasında değişmektedir. Malignite ile birlikte olan 258 PM-DM'li olguyu içeren büyük bir seri yayınlayan Barnes'in verilerine göre, PM-DM'li olgularda genel popülasyona göre malignite sıklığında 5-7 katlık bir artış vardır (1).

MATERYAL VE METOD

1985-1989 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji kliniğinde PM-DM tanısı almış olan 15 olgunun retrospektif analizi yapılmıştır. Myozit tanısı, Bohan ve Peter tarafından 1975'te önerilen aşağıdaki 5 kritere uygun olarak konulmuştur :

1. Progressif simetrik proksimal kas güçsüzlüğünün bulunması.
2. CPK, aldolaz, LDH, SGOT, SGPT gibi kas enzimlerinin serumdaki aktivitelerinde yükselme.
3. Tipik elektronöromyografi (ENMG) anormalliklerinin bulunması.
4. Pozitif kas biyopsisi.
5. DM'in karakteristik deri belirtilerinin bulunması (2).

Anamnez ve fizik muayenede proksimal kas güçsüzlüğünün varlığı, karakteristik deri belirtilerinin varlığı veya yokluğu, kas enzimlerinin serumdaki düzeyleri, 24 saatlik idrarda kreatinin düzeyi, kas biyopsisi, ENMG, eritrosit sedimentasyon hızı, romatoid faktör, anti-nükleer antikor ve anti-DNA tüm olgularda kaydedildi. Olgular aşağıdaki esaslara göre kategorilere ayrıldı :

- Karakteristik deri belirtileri ve diğer 4 kriter pozitifse, kesin DM,
- Karakteristik deri belirtileri ve diğer kriterlerden üçü pozitifse, olası DM,
- Karakteristik deri belirtileri yok, diğer 4 kriter pozitifse, kesin PM,

— Karakteristik deri belirtileri yok, diğer kriterlerden üçü pozitifse, olası PM.

Maligniteyi tetkik amacıyla anamnez, fizik muayene ve rutin laboratuvar incelemelerinin dışında, jinekolojik muayene, vajinal smear, ürolojik muayene, üst abdominal ve pelvik ultrasonografi, özofago-gastroduodenoskopi, rektoskopi, özofagus mide duodenum grafisi, baryumlu kolon grafisi ve İVP uygulandı. Ayrıca bazı hastalarda bilgisayarlı tomografik inceleme yapıldı.

SONUÇLAR

İncelenen olgulardan üçü kadın, dördü erkek olmak üzere yedi olguya DM, beşi kadın, üçü erkek olmak üzere sekiz olguya PM tanısı konuldu. DM'li olgulardan dördünde kesin, üçünde olası DM; PM'li olgulardan beşinde kesin, üçünde olası PM mevcuttu. Myozitin ortalama başlama yaşı kadınlarda 39.37 (27-56), erkeklerde 40.28 (12-54) idi. Olguların tamamı alındığında, myozit tanısı konulduğu sırada hastaların ortalama yaşı 39.82 idi.

Kesin PM tanısı konulan ve aynı zamanda hipertansiyon, aterosklerotik kalb hastalığı ve konjestif kalb yetmezliği bulunan 56 yaşında bir kadın hasta, klinikte yatışının 22. gününde pulmoner emboli nedeniyle kaybedildi. Diğer olgular 2 ay ile 57 ay arasında değişen sürelerde izlendiler, ortalama izleme süresi 18 ay idi. Bu arada diğer 14 hastanın 7'sinin önerilen kontrollere gelmedikleri görüldü ve bunlarda malignite gelişimi açısından değerlendirme yetersiz kaldı. İncelenen 15 olgudan ikisinde malignite gelişimi gözlemlendi.

OLGU 1 : Deri lezyonları, üst ekstremitelerde belirgin proksimal kas güçsüzlüğü ve yaygın artraliler nedeniyle başvuran 37 yaşında kadın hastaya Aralık 1987'de olası DM tanısı konuldu. Bu sırada jinekolojik muayene ve pelvik ultrasonografi de dahil, yapılan incelemelerde herhangi bir malignite saptanmadı. Hastada yüksek doz steroidde rağmen remisyona elde edilemeyince, tedaviye azathioprine eklendi. Bu şekilde DM'de remisyona elde edilen hasta, 5 ay sonra DM semptomlarında alevlenme ve karında ascites nedeniyle tekrar başvurdu. Pelvik ultrasonografide her iki overde kitle saptanması üzerine, hastaya

laparotomi uygulandı. Laparatomide metastatik bilateral over adenokanseri saptanan hastaya, total abdominal histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi, omentektomi ve lenf diseksiyonu operasyonu yapıldı. Operasyonu takiben DM yakınmaları kaybolan hastaya 3 haftada bir tekrarlanmak üzere prednizolon, adriamisin ve cis-platinden oluşan kemoterapi şemasının birinci kürü uygulandı. Ancak hasta 2 ay süreyle kontrole gelmedi. DM semptomlarının artması üzerine tekrar başvuran hastada, pleurada adenokanser metastazı saptandı. Hastaya 3 hafta aralıklarla 2 kür daha kemoterapi uygulanmasına rağmen, malignite ve DM'de remisyon sağlanamadı. Hasta yaklaşık bir yıldır kontrole gelmemiştir.

OLGU 2 : Üst ve alt ekstremitelerde proksimal kas güçsüzlüğü, artıraljiler ve yutma gücüğü nedeniyle başvuran 48 yaşında erkek hastaya Eylül 1987'de kesin PM tanısı konuldu. O sırada yapılan incelemelerde herhangi bir malignite odağı saptanamadı. Yüksek doz steroidlere rağmen yeterli klinik ve biyokimyasal yanıtlar elde edilemeyince, tedaviye azathioprine eklendi. Bu tedavi ile remisyon sağlanan hastada, azathioprine kısa bir süre sonra kesildi. Hasta düşük doz steroid tedavisi altında iken, tanıdan yaklaşık 1 yıl sonra PA akciğer grafisinde sol hiler bölgede kitle imajı gözlemlendi. Torakal CT'de sol hiler bölgede kalsifiye lenf bezi saptandı. PM yönünden klinik ve laboratuvar olarak remisyonda olan hasta, 3 aylık aralarla CT takibine alındı. Lezyonda progresyon olması üzerine, PM tanısından yaklaşık 2 yıl sonra torakotomi yapıldı ve inoperabl yassı hücreli akciğer kanseri saptandı. Total 5000 rad olmak üzere radyoterapi başlanan hasta, halen radyoterapi altındadır ve PM'de alevlenme yoktur.

Olgu sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapmak ve myozit-malignite ilişkisini çeşitli yönleriyle incelemek mümkün değildir. Bununla beraber, olgularımızda ortaya çıkan % 13.33'lük malignite oranı, büyük olgu serilerinin analizi sonucu bildirilen oranlara uygundur.

TARTIŞMA

Polimyozi-dermatomyozitli (PM-DM) hastalarda malignite gelişimine artmış bir eğilimin olduğu kabul edilmiş bir gerçektir. Ancak bu ilişkinin nedeni kesin olarak anlaşılamamıştır. İki antitenin ortak bir orijini mi paylaştığı, yoksa myopatinin tümöre ait immünolojik

bir reaksiyonun belirtisi mi olduğu soruları henüz aydınlığa kavuşturulamamıştır. PM-DM'e eşlik eden tümörlerin sıklıkla hastalığın klinik alevlenmesi sırasında teşhis edilmesi ve tümörün tedavisi ile inflamatuvar myopatide belirgin remisyonun ortaya çıkması, immünolojik benzerliği olan ortak bir etyolojik nedeni düşündürmüştür. Gözlenen tümör tiplerinin oldukça heterojen olması nedeniyle lokal fenomenlerden çok, sistemik nedenlerin rol oynaması kuvvetle olasıdır (1,12,16).

Tierney ve arkadaşları, bu ilişkide şu mekanizmaların rolü olabileceğini ileri sürmüşlerdir :

1. Hastayı her iki hastalığa birden duyarlı kılan immünolojik bir defektin olması.
2. Malign hücreler tarafından kas ve deri için toksik olan humoral bir maddenin veya maddelerin yapılması.
3. Kas ve deri ile tümörün kros-reaksiyonuna neden olan immün bir reaksiyonun olması.
4. Virus, çevresel toksinler gibi ortak bir etyolojik faktörün her iki hastalığa birden yol açması (16).

Hastalarda bu mekanizmalardan birden fazlasının rol oynaması olasıdır.

PM-DM'li hastalarda tüm solid ve lenforetiküler malignitelerin görülebileceği bildirilmiştir. Myozite eşlik eden çeşitli akut ve kronik lösemi olgularıyla, lenfoma olgularının bildirilmiş olmasına rağmen, yapılan çalışmalarda lenforetiküler malignitelerin sıklığı genel popülasyondan farklı bulunmamıştır (6,7,16). Genel olarak solid tümörlerin sıklığının artmış olduğu kabul edilir. Solid tümörler içinde de, hücre tipi olarak adenokanserler belirgin olarak daha sık görülmektedir. Yapılan araştırmalar sonucunda, tümör yeri olarak akciğer, meme, kadın genital organları ve sindirim sistemi tümörlerinin PM-DM'li olgularda sık görüldüğü saptanmıştır. Barnes malignitelerin % 60'ının sırasıyla meme, akciğer, over, mide, kolon ve uterus olmak üzere başlıca altı yerden kaynaklandığını bildirmiştir (1). Tek başına kadınlar alındığında, malignitelerin % 65'inin meme, over ve uterusdan orijin aldığı saptanmış, ancak uterus tümörlerinin oranı genel popülasyon-

dan farklı bulunmamıştır. Over kanserleri ise myozitli hastalardaki tüm malignitelerin % 9'undan sorumlu bulunmuştur (1,3,5). Bizim olgularımızdan birinde akciğer kanseri, diğerinde over kanseri saptanması, bu görülme sıklığıyla uyumludur.

Literatürde her yaş grubundan PM-DM'li olgularda bildirilmiş malignite olguları vardır. Ancak 40 yaşından büyük hastalarda malignite riskinin çok daha fazla olduğu kabul edilmektedir. Malignite ortaya çıkan PM-DM'li hastaların yaş dağılımı genel kanser popülasyonunun yaş dağılımından daha küçük, genel PM-DM popülasyonunun yaş dağılımından ise daha büyüktür (1).

Bilindiği gibi, PM-DM kadınlarda daha sık görülmektedir. Ancak malignite ile birlikte olan olguların seks dağılımı konusunda farklı görüşler vardır. Barnes ve Callen kadınların daha fazla etkilendiğini öne sürmüşlerdir, buna karşın Manchul seks bakımından bir farkın olmadığı fikrindedir. Genel olarak kadınların daha sık etkilendiği kabul edilmişse de, kadın sayısındaki bu fazlalık bütün tümör tipleri arasında kadınlarda bir üstünlük olduğundan çok, bu hastalarda meme ve genital organ tümörlerinin sıklığının yüksek olmasına bağlanmış (1,3,8).

Malignite riskinin DM'li olgularda mı, yoksa PM'li olgularda mı fazla olduğu konusu da tartışmalıdır. Araştırmacıların çoğunun DM'li olgularda riskin daha fazla olduğunu bildirmelerine karşın, son zamanlardaki yayınlarda malignite riski bakımından DM ve PM'li olgular arasında belirgin bir farkın olmadığı öne sürülmektedir (8). Ancak bütün araştırma serilerinin kombinasyonu, DM'li olgularda riskin daha fazla olduğunu göstermektedir. Buna göre, malignite gelişen myozitli hastaların % 75'inde DM, % 25'inde PM vardır. Malignite insidansının DM'de % 26, PM'de % 3 olduğu Callen ve Verducci tarafından öne sürülmüştür (1,3,4,8,15,17).

Malignite myozit tanısından önce, eş zamanlı olarak veya sonra ortaya çıkabilir. Büyük olgu serilerinin kombinasyonu ile, olguların 2/3'ünde malignitenin myozitle eş zamanlı olarak veya myozitten sonra ortaya çıktığı ve aradaki intervalin 1-2 yıl arasında değiştiği saptanmıştır (3,8). Genel olarak olguların çoğunda, bu iki antite arasında yakın bir zaman ilişkisi görülür. PM-DM tanısı konulan olguların, malignite gelişimi açısından ne kadar süre izlenmeleri gerektiği konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Barnes'ın myozit tanısın-

dan 8 yıl sonra malignite gelişen olgular bildirmiş olmasına rağmen, araştırmacıların çoğunun görüşü, bu hastalarda geç malignite sıklığında bir artışın olmadığıdır (1,3,8).

Altta yatan maligniteyi saptamak için PM-DM tanısı konulan hastalara geniş tanısal incelemelerin uygulanmasının değeri açık değildir. Günümüzde körlemesine yapılan radyolojik, endoskopik incelemelerin maligniteyi saptamada etkili olmadığına inanılmaktadır. Çoğu araştırmacıların görüşü, dikkatli ve tam bir anamnez ve fizik muayene ile rutin laboratuvar incelemelerinde bir patoloji düşünüldüğünde ilave tetkiklerin yapılmasıdır. Ancak 40 yaşından büyük myozitli kadın hastalarda meme ve genital kanser olasılıklarının yüksek olması nedeniyle, bunlara periyodik meme ve jinekolojik muayene, vajinal smear ile pelvik ultrasonografi yapılması önerilmektedir (1,3,4,5,8,10,12,17). Bizim serimizde, malignite saptanan iki hastada da, fizik muayene ve rutin radyolojik tetkiklerle malignitenin varlığından şüphelenilmiş, özellikle over kanserli olguda 5 ay önceki jinekolojik muayene ve pelvik ultrasonografi maligniteyi saptamada başarısız kalmıştır.

Myozit ve malignitenin beraberce bulunduğu olgularda, bu iki antitenin klinik seyirleri arasında bir paralelliğin olup olmadığı konusunda çelişkili görüşler vardır. Bazı olgularda tümörün cerrahi veya medikal tedavisini, hatta palyatif tedavisini takiben kas gücünde ve deri lezyonlarında geçici de olsa bir düzelme görülmüştür. Yine tümör veya metastazların rekürensisi ile kas güçsüzlüğünde ve deri lezyonlarında alevlenmenin ortaya çıktığı veya malignitelerin sıklıkla bu alevlenme dönemlerinde teşhis edildiği bildirilmiştir. Ancak olguların hepsinde iki antitenin klinik seyirleri arasında paralellik gözlenmemiştir (1,3,5,8,14,16,17). Bizim olgularımızdan over kanserli hastada iki hastalığın seyirleri arasında bir paralellik göze çarparken, akciğer kanserli hastada PM remisyonda iken malignin proçesinin progresyonu dikkati çekmiştir.

Malignitenin eşlik ettiği PM-DM olgularının, tek başına görülenlerden farklı klinik ve laboratuvar özelliklerinin olmadığı inancı hakimdir. Ancak Shy ve Silverstein, bazı klinik ve laboratuvar verilerinin altta yatan bir malignitenin varlığı konusunda uyarıcı olabileceğini belirtmişlerdir. Bunlar :

1. Semptomlarda ani ve progressif bir alevlenme
2. Tedaviye direnç
3. Şiddetli anemi
4. Eritrosit sedimentasyon hızında belirgin yükselme
5. Hipoalbüminemi (13).

Pearson malignitenin eşlik ettiği hastalarda steroidlere duyarlılık periyodunun, malignitenin eşlik etmediği hastalara oranla daha kısa olduğunu ileri sürmüştür (11). Bu nedenle, steroid tedavisine dirençli hastalarda altta yatan bir maligniteden şüphelenilmeli ve ileri tetkikler yapılmalıdır (4,5,12,17). Ancak bu görüşün doğruluğu tüm olgularda kanıtlanamamıştır. Örneğin, Barnes'ın 258 olguluk serisinde steroid verilen hastaların % 90'ında myopatide değişik derecelerde düzelme olduğu bildirilmiştir (1). Bizim çalışmamızda, malignite gelişen iki olguda da, özellikle over kanseri gelişen hastada belirgin olmak üzere steroid tedavisine direnç gözlenmiştir. Öte yandan bazı araştırmacıların malignitenin eşlik ettiği myozit olgularının kas biyopsilerinde inflamatuvar değişikliklerden çok nekrotizan değişikliklerin hakim olduğunu bildirmelerine karşın, çoğunluk bu görüşün doğruluğunu kabul etmemiştir.

Sonuç olarak, PM-DM fakültatif paraneoplastik hastalıklardır. Özellikle 40 yaşın üstündeki hastalarda malignite gelişim riski, diğer kollajen doku hastalıkları ve genel popülasyona göre belirgin olarak yüksektir. Malignitenin varlığı bu hastalarda kötü prognoz belirtisi olup, önemli bir mortalite nedenidir.

ÖZET

Polimyozit-dermatomyozit (PM-DM) ile malignite arasında bir ilişkinin varlığı günümüzde kesin olarak kabul edilmiş olmakla beraber, bu ilişkinin nedeni henüz kesin olarak yanıtlanamamıştır. Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Kliniğinde 1985-1989 yılları arasında PM-DM tanısı alan 15 olgunun retrospektif olarak değerlendirilmesi yapılmıştır. Bu 15 olgu içinde, DM'li bir ka-

dın hastada over adenokanseri, PM'li bir erkek hastada yassı hücreli akciğer kanserinin geliştiği gözlenmiştir. Bu olguların özellikleri ile birlikte, literatür bilgilerinin ışığı altında PM-DM ile malignite arasındaki ilişkinin tartışması yapılmıştır.

SUMMARY

The Relationship of Polymyositis and Dermatomyositis to Malignancy

Increased incidence of malignancy among patients with polymyositis and dermatomyositis is generally accepted, but no definite explanation of this relation has been established. This study, is a retrospective analysis of 15 cases coded as PM-DM at the University of School of Medicine from 1985 through 1989. One of these cases is a woman with ovarian adenocancer, and the other a man with lung small cell cancer. In this paper the association of malignancy with PM-DM is discussed.

KAYNAKLAR

1. Barnes BE : Dermatomyositis and malignancy, a review of the literature. *Ann Intern Med* 84 : 68-76, 1976
2. Bohan A, Peter JB : Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 292 : 344-347, 403-407, 1975.
3. Callen JP Hyla JF Bole GG Kay DR : The relationship of polymyositis and dermatomyositis to internal malignancy. *Arch Dermatol* 116 : 295-298, 1980.
4. Callen JP : The value of evaluation in patients with dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 6 : 253, 1982.
5. Cellen JP : Dermatomyositis and female malignancy. *J Surg Oncol* 32 : 121-124, 1986.
6. Cox NH Lawrance CM : Dermatomyositis and lymphome. *Arch Dermatol* 124 : 487, 1988.
7. Dowsett RJ Wony RL Abeles M : Dermatomyositis and Hodgkin's disease, case report and review of literature. *Am J Med* 80 : 719-723, 1986.
8. Manchul LA Jin A Pritchard KI et al : The frequency of malignant neoplasms in patients with polymyositis-dermatomyositis, a controlled study. *Arch Intern Med* 145 : 1835-1839, 1985.
9. Messner RP : Polymyositis. In *Cecil Textbook of Medicine*. Wyngaarden JB, Smith LH (eds). W.B. Saunders Company, pp 2034 - 2037, 1988.

10. Moss AA Hanelin LG : Occult malignant tumors in dermatologic disease. *Radiology* 123 : 69-71, 1977.
11. Pearson CM : Patterns of polymyositis and their response to treatment. *Ann Intern Med* 59 : 827-838, 1963.
12. Scaling ST Kaufman RH Patten BM : Dermatomyositis and female malignancy. *Obstet Gynecol* 54 : 474-477, 1979.
13. Shy MG Silverstein I : A study of the effects upon the motor unit by remote malignancy. *Brain* 88 : 515, 1965.
14. Solomon SD Maurer KH : Association of dermatomyositis and dysgerminoma in a 16 year old patients. *Arth Rheum* 26 : 532-535, 1983.
15. Talbott JH : Acute dermatomyositis-polymyositis and malignancy. *Semin Arthritis Rheum* 6 : 305-360, 1977.
16. Tierney LM Jensen B Schwartz RA : Dermatomyositis associated with chronic myelogenous leukemia. *Dermatologica* 171 : 189-192, 1985.
17. Verducci MA Malkasian GD Friedman SJ Winkelman RK : Gynecologic carcinoma associated with dermatomyositis polymyositis. *Obstet Gynecol* 65 : 695-698, 1984.