

Sporadik İnküzyon Cisimcikli Miyozit

Sporadic Inclusion Body Myositis

Bahattin ERDOĞAN,^a
Cengiz KORKMAZ^b

^aPatoloji Kliniği,
Eskişehir Devlet Hastanesi,
^bRomatoloji BD,
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Eskişehir

Geliş Tarihi/Received: 20.04.2017
Kabul Tarihi/Accepted: 21.09.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:
Bahattin ERDOĞAN
Eskişehir Devlet Hastanesi,
Patoloji Kliniği, Eskişehir,
TÜRKİYE/TURKEY
bhtrndgn@gmail.com

ÖZET Sporadik inküzyon cisimcikli miyozit (sICM), hastalığın gelişiminde ilerlemiş yaşın bir risk faktörü olarak kabul edildiği, genellikle 50 yaş üzeri bireylerde görülen idiyopatik inflamatuvar bir kas hastalığıdır. Nadir bir hastalık olarak bilinmesine karşın, son yıllarda artan bilinçlenme ve kas biyopsilerinde tanısız açıdan daha güvenilir belirteçlerin bulunması ile, sICM'lerin bilinenden daha sık olduğu düşünülmektedir. Etkilenen kas liflerinde; inflamasyon, dejenerasyon, mitokondriyal anormallikler ve inküzyon cisimciği gibi tipik patolojik değişikliklerin yanı sıra, ilerleyici kas zayıflığı ve atrofisi görülmektedir. Hastalığın yavaş bir seyir göstermesi, diğer miyopatiler ile klinik ve histolojik benzerliği, ko-morbiditeler ve hekimlerin farkındalığının sınırlı olması nedeni ile genellikle tanıda gecikme yaşanmakta ya da hastalara yanlış bir şekilde polimiyozit tanısı konmaktadır. Bu çalışmada, hastalık başlangıcından iki yıl sonra sICM tanısı konan 56 yaşındaki olgu, literatür eşliğinde tartışılmış ve hastalık hakkında farkındalığın artırılmasına katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Miyozit, inküzyon cisimciği; kas hastalıkları

ABSTRACT Sporadic inclusion body myositis (sIBM) is an idiopathic inflammatory muscle disease which advanced age is regarded as an important risk factor in the development of this disease and that is usually seen in individuals over 50 years of age. Although it is known as a rare disease, sIBM are thought to be more common than is known with increasing awareness among physicians in recent years and the presence of more reliable indicators in muscle biopsies. In the affected muscle fibers; typical pathological changes are seen such as inflammation, degeneration, mitochondrial abnormalities and inclusion bodies, as well as progressive muscle weakness and atrophy. Due to the slow course of the disease, clinical and histological similarity with other myopathies, co-morbidities and the inadequate awareness of disease among physicians; there is usually a delay in making a diagnosis or disease is misdiagnosed as polymyositis. In this article, a 56-years-old patient, whose sIBM diagnosis was made 2 years after the initiation of the symptoms, is discussed in the light of the literature and it is aimed to contribute to raising awareness about this disease with this discussion.

Keywords: Myositis, inclusion body; muscular diseases

Sporadik inküzyon cisimcikli miyozit (sICM), yaşlılarda en sık görülen idiyopatik inflamatuvar kas hastalığı şeklidir. Başlangıçta nadir kas hastalığı olarak kabul edilmiş, ancak son 20 yılda kas biyopsisinde daha güvenilir patolojik belirteçlerin belirlenmesi ve hekimlerin hastalık konusunda bilinçlenmesi nedeni ile, sICM tanısı daha yaygın hâle gelmiştir.¹ 1978 yılında Carpenter ve ark. tarafından idiyopatik inflamatuvar miyopatilerin farklı bir formu olarak tarif edilmiştir.² Çoğunlukla distal kol kaslarında ve alt ekstremite proksimal kaslarında güçsüzlük ile başlayıp; sonuçta diğer proksimal ve distal kasların da etkilendiği, asimetrik tutulumlu, ilerleyici, kronik bir

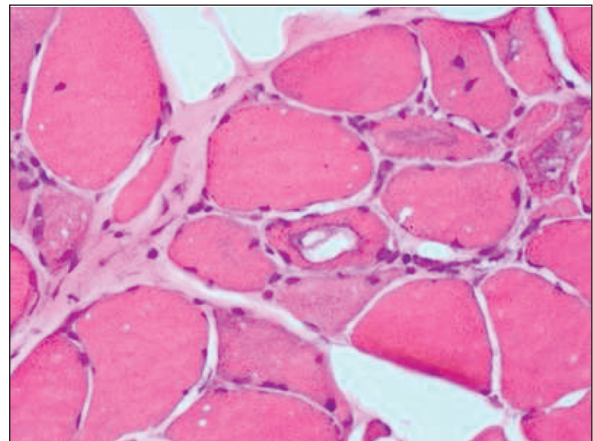
seyir göstermekte ve hastaların çoğu başlangıçtan 10-15 yıl sonra ağır engelli durumu ile tekerlekli sandalyeye bağımlı hâle gelmektedir.³ sICM'de ölüm; genel kas ve respiratuar kas yetmezliği sonucu gelişen malnütrisyon, kaşeksi, aspirasyon, respiratuar enfeksiyon ve respiratuar yetmezlik ile ilişkilidir. sICM'de kreatinin kinaz [creatine kinase (CK)] yüksekliği hafif düzeydedir ve kronik seyirli irritatif miyopatiye benzer elektromiyogram bulguları izlenmektedir. Kas biyopsilerinde nekroz, rejenerasyon, yuvarlaklaşmış atrofik ve split fiberler ile eozinofilik inklüzyonlar izlenmektedir. Nörojenik atrofi bulguları bazı hastalarda görülebilmektedir. Spesiyal teknikler kullanılarak Class 1 majör histokompatibilite kompleksi [major histocompatibility complex (MHC) class1] ekspresyonu, amiloid, P62 ve TDP-43 gibi miyotoksik protein birikimleri, mitokondriyal değişiklikler, amiloid birikimleri ve rimmed vakuoller tarif edilmiştir. İnküzyon cisimcikli miyozit (ICM) açısından tanımlanan bu bulguların kombinasyonunun spesifik olduğu düşünülmekle birlikte, klinik deneyim ve çalışmalar sensitivitesinin daha düşük olduğunu ve diğer miyopatilerde de tanımlandığını göstermektedir.^{3,4} Hastalığın tanısı klinik fenotip, elektromiyografi (EMG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), serum kas enzim düzeyleri ve kas biyopsi incelemesi ile konulmaktadır.

OLGU SUNUMU

İki yıl önce disk herniasyonu nedeniyle serebral operasyon geçiren 56 yaşındaki kadınoğlunun; operasyon sonrası sağ kolda başlayan, daha sonra sol kol ve bacaklarında hissettiği güçsüzlük, saçını taramada ve cisimleri kavramada zorlanma şikâyetleri nedeni ile yapılan kontrol muayenesinde mevcut şikâyetlerinin operasyona bağlı olduğu ve yönlendirildiği fizik tedavi biriminde tedavi gördüğü öğrenildi. Şikâyetlerinin geçmemesi ve eklem ağrıları nedeni ile ortopedi kliniğine müracaatında MRG'de sağ omuzda süpraspınatus ve infraspinatus kas tendonlarında parsiyel yırtık saptanmıştır. Nöroloji konsültasyonunda her iki alt ve üst ekstremitelerde 4/5 güç kaybı dışında nörolojik muayene normal olarak izlenmiş. EMG'de üst ekstremitelerde ve proksimal kaslarda daha belirgin olmak üzere,

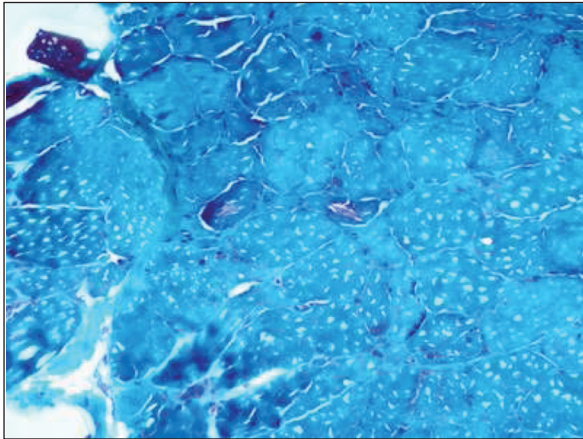
alt ekstremitelerde de izlenen hafif-orta derecede aktif ve yaygın miyopatik tutulum ile uyumlu bulgular saptanması ve CK: 867 U/L nedeni ile miyopati ön tanısıyla kas biyopsisi önerilen olgu, üçüncü düzey eğitim hastanesine refere edilmiştir. Bu zaman aralığında sağ deltoid kas cerrahi biyopsisi uygulanan olgunun romatoloji kliniğince yapılan araştırmalarında antinükleer antikorları (ANA) ve ekstrakte edilebilir nükleer antijen antikorları (ENA) panelleri ile alenin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrogenaz (LDH) ve psödokolinesteraz değerleri normal sınırlarda saptandı. Serebral MRG'de sol serebral hemisferde subkortikal ve periventriküler beyaz cevherde birkaç adet milimetrik boyutta hiperintens odaklar mevcuttu. BT anjiyografide sol internal karotis arter çıkış seviyesinden itibaren oklüde görünümde saptanır iken, sol karotise ait dolun izlenmedi. Miyokard perfüzyon sintigrafisinde apikal alanda iskemi ile uyumlu bulgular rapor edildi. İnternal malignite yönünden yapılan torakal, abdominal ve pelvik MRG ile gastroskopik, kolonoskopik muayenede tümör lehine bir bulgu izlenmedi. Olgunun evlatlık olması sebebiyle soy geçmişi hakkında bir bilgiye ulaşılamadı.

Histopatolojik incelemede; fiberlerde belirgin çap ve şekil bozukluğu, atrofi, hipertrofi bulguları, fokal sahalarda nekroz, bazofilik boyanma gösteren rejeneratif ve split fiber yapıları, artmış nükleer internalizasyon ve rimmed vakuoller izlendi (Resim 1). Endomisyal ve perimisyal alanlarda fibröz doku

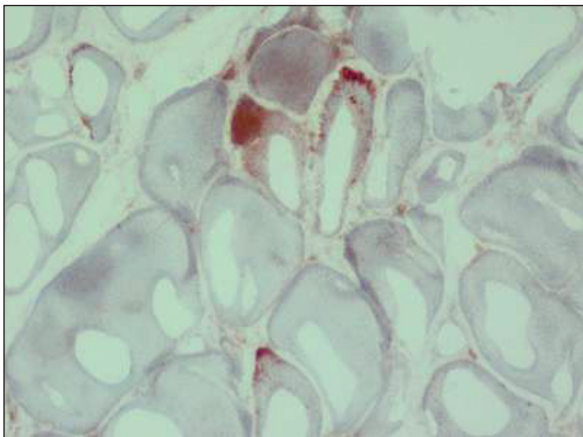


RESİM 1: (40x10): HE, atrofik ve hipertrofik lifler, lif bölünmesi, rimmed vakuoller ve nükleer internalizasyon izlenmektedir.

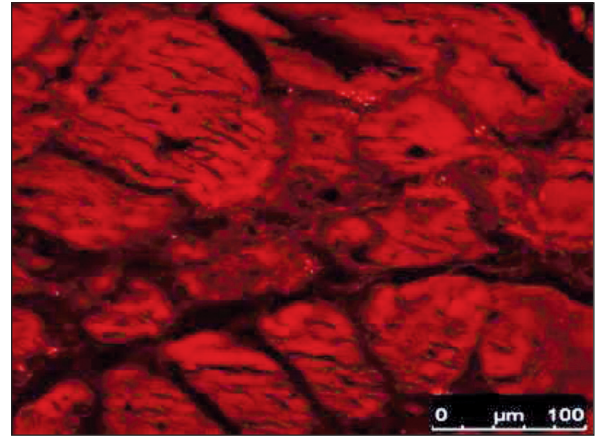
artışı, bazı fiberlerde rimmed vakuollerini mevcuttu; (Resim 2). Adenozin trifosfat (ATPaz), pH:4,3 ve ATPaz pH:10,4 enzim boyamasında Tip 1 lif ege-menliği mevcuttu. Atrofi Tip 1 ve Tip 2 fiberlerin her ikisinde de görülmekte idi. Lif gruplaşması dik-kati çekmedi. Az sayıda sitokrom oksidaz [cytochrome oxidate (COX)] negatif, süksinik dehidro-genaz (SDH) pozitif fiber yapısı izlendi. Kongo Red ve P62 boyamasında intrasitoplazmik pozitif inklüzyon cisimcikleri görüldü (Resim 3, 4). MHC Class I sarkolemmal pozitif boyanma mevcuttu. CD4, CD8 ve CD68 boyamalarında fokal sahalarda endomisyel hücrel reaksiyon mevcuttu. Disferlin immünohistokimyasal boyamasında hafif redüksiyon izlenmiş olup, sarkoglikan (alfa, beta, gama, delta) boyamalarında sarkolemmal pozitif boyanma izlendi.



RESİM 2: (20x10): modifiye gomori trikrom, perimisyel ve endomisyel kon-nektif doku artışı ve rimmed vakuollerini izlenmektedir.



RESİM 3: (40x10): Kongo Red, Teksas Red immünofloresanda intrasito-plazmik inklüzyon cisimcikleri.



RESİM 4: (40x10): P62 immünohistokimyasal boyamasında intrasitoplazmik pozitif reaksiyon izlenmektedir.

TARTIŞMA

sICM, 50 yaş üzeri bireylerde izlenen idiyopatik inflamatuvar miyopatinin yaygın şeklidir.¹ sICM, 1978 yılında Carpenter ve ark. tarafından, miyo-patinin farklı bir formu olarak tanımlanmıştır.² Farklı toplumlarda araştırmacılar prevalansı mil-yonda 1-71 olarak bildirmiştir.³ 2011 yılında yapı-lan çalışmada Serdaroğlu Oflazer ve ark., İstanbul/ Türkiye prevalansını 3,8-10,6/1.000.000 olarak saptamışlardır.⁵

ICM, polimiyozit, adult ve juvenil dermatomi-yozit, tümörlerle ilişkili miyozit ve immün aracılı nekrotizan miyopatiler ile birlikte, idiyopatik in-flamatuvar miyopati grubu içinde sınıflandırılmak-tadır.⁶

Klinik olarak hastaların %82'den fazlasında asimetrik olarak el parmakları fleksör kaslarında ve quadriceps femoris kaslarında zayıflık ve atrofi ile karakterizedir.⁷ Biceps, triceps, iliopsöas, ante-rior tibial ve el bileği kaslarında da etkilenim bildi-rilmiştir. Hastaların %70-80'inde özofagus ve solunum kaslarının tutulumu nedeni ile disfaji, malnütrisyon, pulmoner aspirasyon ve pnömöni önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bazı hastalarda fasiyal zayıflık, periferik nöropati ve vaskülit geliş-mektedir. Serum CK seviyesi normal ya da hafif artış göstermektedir, genellikle 2.000 U/L'nin al-tındadır. Elektromiyografik olarak mikst patern, miyopatik ve nörojenik, değişiklikler izlenmek-te-dir. MRG'nin tanıda rolünün artması ve sitozolik

5'nükleotidaz 1A otoantiklorlarının saptanması erken tanıya yardımcı olabilecek unsurlardır.^{3,4,6,7} sICM'nin nadiren multipl skleroz, konnektif doku hastalıkları, romatoid artrit, otoimmün tiroidit ve immünomediated trombositopenik purpura ile birlikteliği rapor edilmiştir.⁸

sICM'nin etiopatogenezinde genetik yatkınlık, çevresel tetikleyiciler ve yaşlanma gibi sebeplerin rol aldığı düşünülse de kesin nedeni tam olarak çözülmüş değildir. Öncelikli tartışılan patogenetik modellerden biri sitotoksik T-hücreleri, myeloid dendritik hücreler, B-hücreleri ve yeni keşfedilen otoantiklorların rol aldığı otoimmün miyofibriler hasarlanmadır. Diğer teoriler; beta amiloid, mikrotübüle bağlı Tau proteini ve ubiquitin birikimine bağlı miyofibriller hasarlanma sonucu dejenerasyondur. Yine, miyofibriller birikimi sonucu hasara yol açabilecek pirion proteini, katepsin B ve D, alfa 1 antikimotripsin, alfa B kristalin, fibroblast büyüme faktörü, demsin, CDK5 gibi birçok molekülle ilgili çalışmalar yapılmıştır, ancak kesin bir neden sonuç ilişkisi kurulamamıştır. Nükleik asit bağlayıcı TDP-43 proteinin gösterilmesi nükleer anormaller açısından önemli bir gelişme olmuştur. Ekstranükleer TDP-43'ün anormal bi-

rikiminin, özellikle mRNA veya microRNA ile tehlikeli etkileşimi ya da sekestrasyonu ile sonuçlanabileceği ve sICM için spesifik proteinlerin translokasyonuna neden olabileceği belirtilmektedir. Şu an için çeşitli patolojik olayların kademeli olarak iç içe etkileşimi sonucu hastalığın ortaya çıktığı ileri sürülmektedir.^{1,9}

Hastalığın tanısal kriterleri ilk kez 1995 yılında Calabrese ve ark. tarafından tarif edilmiştir. Son olarak 2011 yılında [Avrupa Nöromusküler Merkezi "European Neuromuscular Centre" (ENMC)] ENMC sICM çalışma grubu tarafından revize edilmiştir (Tablo 1).⁴

Tanısal açıdan yardımcı olan serolojik ve görüntüleme çalışmaları mevcut olsa da en önemli tanısal araç kas biyopsisinin doğru değerlendirilmesidir. Patolojik olarak izlenen kas liflerinin çapları değişkendir, atrofi ve hipertrofi bulguları izlenmektedir. Küçük, angüler lifler biyopsi içerisinde dağınık hâlde veya küçük gruplar şeklinde görülmektedir. Sıklıkla nükleer internalizasyon ve endomiyel konnektif doku artışı mevcuttur. Şiddetli etkilenmiş kas dokusunda fiber yapılarının yerini konnektif ve yağ dokusu almaktadır. Rejenere

TABLO 1: ENMC ICM araştırılmaları tanı kriterleri 2011.

Klinik ve laboratuvar bulguları	Klasifikasyon	Patolojik bulgular
<ul style="list-style-type: none"> - Başlangıç zamanı >12 ay - Başlangıç yaşı >45 yaş (yıl) - Diz ekstansiyonunda zayıflık, kalça fleksiyonunda zayıflık ve/veya - Parmak fleksiyon zayıflığı > omuz abduksiyon zayıflığı - sCK 15xULN'den fazla olmaması 	Kliniko-patolojik tanımlanan ICM	Aşağıdakilerin tümü: <ul style="list-style-type: none"> - Endomiyel inflamatuvar infiltrat - Rimmed vakuoller - Protein birikimleri veya 15-18 nm filamentler*
<ul style="list-style-type: none"> - Başlangıç zamanı >12 ay - Başlangıç yaşı >45 yaş (yıl) - Diz ekstansiyonunda zayıflık, kalça fleksiyonunda zayıflık ve - Parmak fleksiyon zayıflığı > omuz abduksiyon zayıflığı - sCK 15xULN'den fazla olmaması 	Klinik tanımlanan ICM	Bulguların biri veya daha fazlası, ancak tümü yok: <ul style="list-style-type: none"> - Endomiyel inflamatuvar infiltrat - MHC Class I'in fazla regülasyonu - Rimmed vakuoller - Protein birikimleri veya 15-18 nm filamentler*
<ul style="list-style-type: none"> - Başlangıç zamanı >12 ay - Başlangıç yaşı >45 yaş (yıl) - Diz ekstansiyonunda zayıflık, kalça fleksiyonunda zayıflık veya parmak fleksiyon zayıflığı, omuz abduksiyon zayıflığı - sCK 15xULN'den fazla olmaması 	Muhtemel ICM	Bulguların biri veya daha fazlası, ancak tümü yok: <ul style="list-style-type: none"> - Endomiyel inflamatuvar infiltrat - MHC Class I'in fazla regülasyonu - Rimmed vakuoller - Protein birikimleri veya 15-18 nm filamentler *

Amiloid ve diğer protein birikimlerinin gösterilmesinde uygulanan metotlar (amiloid için Kongo Red, crystal violet, tiyoflavin T/S, diğer proteinler için P62, SMI-31, TDP-43). P62 proteinin sensitivite ve spesifitesinin daha iyi olduğu bildirilmektedir; ancak literatür sınırlıdır, daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

ENMC: Avrupa Nöromusküler Merkezi; ICM: İnklüzyon cisimcikli miyozit.

fiberler sıktır; nekroz ve fagositoz izlenebilmektedir, ancak sık değildir. Kas fiberlerinin enine kesitlerinde, bazofilik vakuoller yapıların (rimmed vakuoller) izlenmesi sICM'nin karakteristik özelliğidir. Modifiye trikrom (Engel-Trikrom) boyası ile vakuollerin çoğunluğunun içerisinde ya da periferinde mavimsi-kırmızımsı renkte lipoprotein membranöz materyal bulunmaktadır. Değişen derecelerde makrofaj ve lenfositlerin oluşturduğu inflamatuvar reaksiyon görülmektedir. Hücresel reaksiyon nonnekrotik fiberler etrafındadır ve lenfositler baskın olarak CD8 tipindedir. Bazı vakuollerde asit fosfataz aktivitesi artmış olabilmektedir. Kongo Red boyamasında, Teksas kırmızısı filtre ile incelendiğinde %40-70 oranında tek ya da birden fazla beta amiloid birikimleri izlenmektedir. Kristal Viyole boyaması, kas biyopsisi rutin değerlendirilmesinde, küçük birikimlerin gösterilmesinin zorluğu nedeni ile önerilmemektedir. Son zamanlarda önerilen Perimisyel konnektif dokuda alkalın fosfataz boyaması sICM'de negatiftir, bu özelliği ile benzer histopatolojik görünümdeki polimiyozit ve dermatomiyozitten ayırmada yardımcı olmaktadır. sICM için tipik, ancak tanısız olmayan COX negatif fiber ve Ragged-red fiberler yaşlanmaya bağlı normal kontrol hastalarına oranla daha sık izlenmektedir.^{1-4,6} İmmünohistokimyasal olarak P62 boyamasında, görüntülenen liflerin yaklaşık %20'sinde vakuollü liflerin vakuolsüz sitoplazmalarında kıvrımlı, doğrusal ya da küçük yuvarlak agregatlar şeklinde pozitif reaksiyon izlenmektedir. İntrasitoplazmik inklüzyonlar şeklinde TDP-43 immünoaktivitesi rapor edilmiştir.⁷ TDP-43 immünopozitifliğinin sICM için daha spesifik, ancak daha az sentitif olduğu, P62 ve LC3 immünopozitifliğinin ise sensitif olduğu ancak spesifitesinin daha az olduğu rapor edilmiştir.⁸

Olgumuzda, distrofik bulgulara ek olarak izlenen Rimmed vakuoller, endomisyel lenfositik infiltrat, intrasitoplazmik amiloid ve P62 pozitifliği ile sICM uyumlu olarak rapor edilmiştir. Klinik olarak hastalığın ileri yaşta ortaya çıkması, başlangıç zamanının 12 aydan uzun olması, CK değerinin 15×ULN'den düşük olması ve asimetrik başlangıç, proksimal ve distal kasların birlikte etkilenmesi ile sICM olarak kabul edildi. Klinik öyküde, serolojik bulgular ile patolojik bulguların birlikte yorumlanması ile benzer histomorfolojik görünüme neden olabilen, geç başlangıçlı distrofiler, diğer inflamatuvar miyopatiler (polimiyozitis ve tümörler ile ilişkili miyozitler) ve kollajen doku hastalıkları dışlanmıştır.

Sonuç olarak; sICM, tanı zorluğu yaratan ve bu nedenle tanı gecikmelerinin olduğu bir hastalıktır. sICM'nin nadir bir hastalık olması ve etkili bir tedavisinin olmamasına rağmen doğru tanı, hastalığın prognozu ve yönetimi hakkında hastaya yeterli danışmanlık ve bilgi sunmak için hayati önem taşımaktadır. Son zamanlarda yapılan histopatogenetik ve tanısız moleküler araştırmalar umut vericidir. Yaşlılarda ilerleyici kas gücü kaybının araştırılmasında, sICM'nin ayırıcı tanıda yer alması, tanı kriterlerinin bilinmesi, hekimlerin kuşku düzeyinin artırılması ve klinisyen ile patoloğun eşgüdüm içinde çalışması doğru tanı için esastır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

Yazar Katkıları

Fikir, Tasarım, Veri Toplama ve İşleme, Analiz, Yorum, Kaynak Taraması ve Yazım İşlemleri: Bahattin Erdoğan; **Denetleme, Danışmanlık, Eleştirel İnceleme:** Cengiz Korkmaz.

KAYNAKLAR

1. Askanas V, Engel WK, Nogalska A. Sporadic inclusion-body myositis: a degenerative muscle disease associated with aging, impaired muscle protein homeostasis and abnormal mitophagy. *Biochim Biophys Acta* 2015;1852(4): 633-43.
2. Carpenter S, Karpatis G, Heller I, Eisen A. Inclusion body myositis: a distinct variety of idiopathic inflammatory myopathy. *Neurology* 1978;28(1):8.
3. Gang Q, Bettencourt C, Machado P, Hanna MG, Houlden H. Sporadic inclusion body myositis: the genetic contributions to the pathogenesis. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9: 88.
4. Machado P, Brady S, Hanna MG. Update in inclusion body myositis. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25(6):763-71.
5. P. Serdaroglu Ofazer, F. Deymeer, Parman Y. Sporadic-inclusion body myositis (s-IBM) is not so prevalent in Istanbul/Turkey: a muscle biopsy based survey. *Acta Myol* 2011;30(1): 34-6.
6. Bodoki L, Vincze M, Griger Z, Csonka T, Murnyák B, Kurucz A, et al. Inclusion body myositis-a case based clinicopathological update. *Cent Eur J Med* 2014;9(1): 80-5.
7. Dimachkie MM, Barohn RJ. Inclusion body myositis. *Semin Neurol* 2012;32(3):237-45.
8. Clerici AM, Bono G, Delodovici ML, Azan G, Cafasso G, Micieli G. A rare association of early-onset inclusion body myositis, rheumatoid arthritis and autoimmune thyroiditis: a case report and literature review. *Funct Neurol* 2013;28(2):127-32.
9. Greenberg SA. Theories of the pathogenesis of inclusion body myositis. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12(3):221-8.