

# İDİYOPATİK İNFLAMATUVAR MİYOZİTLER

Dr. Özlem Pehlivan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İç Hastalıkları Romatoloji

- İdiyopatik İnflamatuvar Miyozitler (İİM) temel olarak iskelet kaslarda inflamasyon ve güçsüzlükle sonuçlanan nadir görülen heterojen otoimmün hastalıklar
- Kas dışında deri, eklem, kardiyak, gastrointestinal ve pulmoner sistemi etkiler

# Sınıflandırma

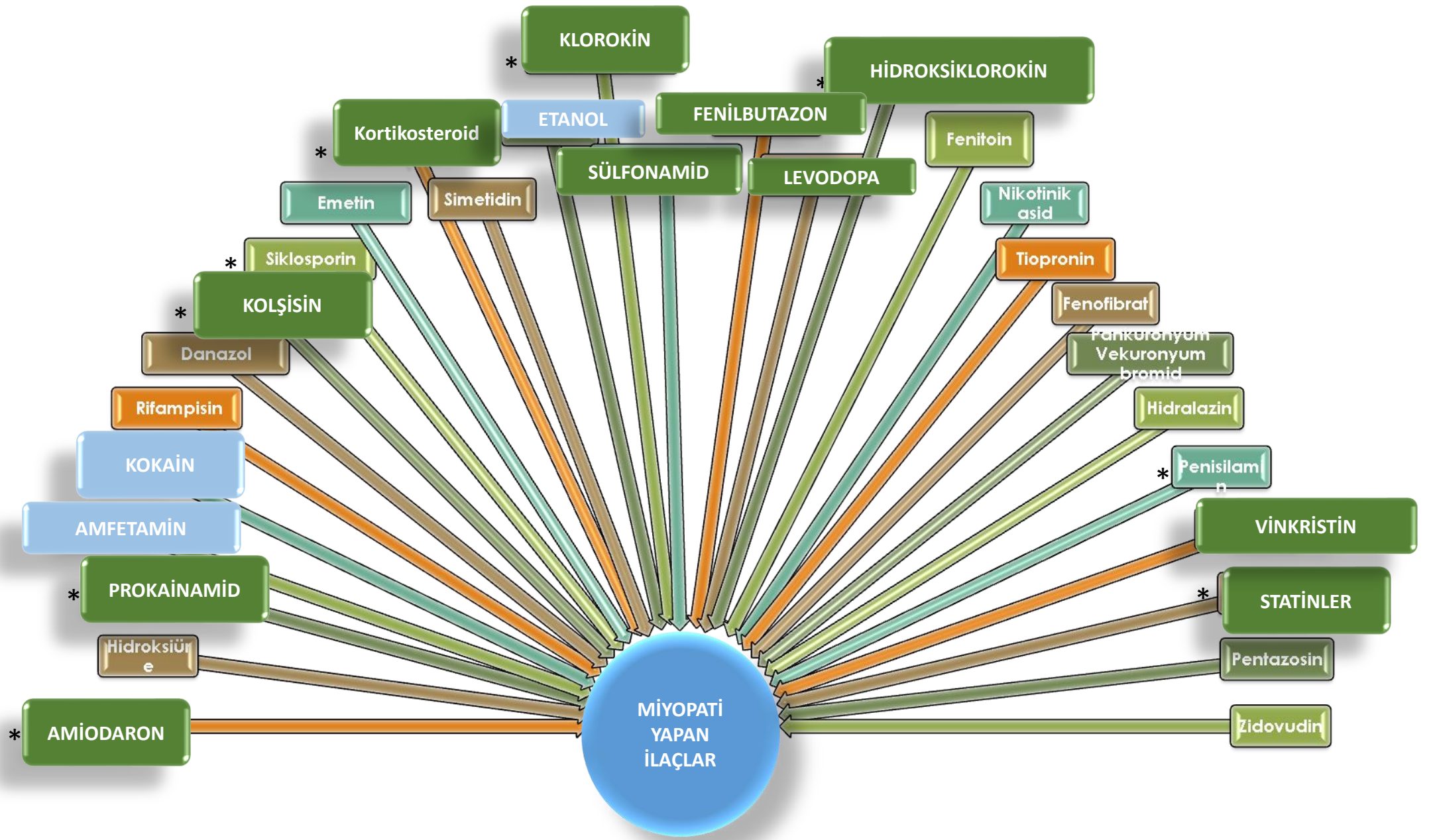
- Erişkin dermatomiyozit (DM)
  - Amiyopatik dermatomiyozit
- Polimiyozit (PM)
- Sporadik inklüzyon cisimcikli miyozit (İCM)
- İmmün aracılı nekrotizan miyopati
- Overlap miyozit
  - Antisentetaz sendromu ile ilişkili miyozit
  - Bağ doku hastalıkları ile ilişkili miyozit
- Kanser ilişkili miyozit

# Epidemiyoloji

- Yıllık insidansı ortalama 0.4- 1/100.000
- Yaş,cins ve etnik köken insidansını etkilemektedir.
- Otoimmün hastalıklarla
  - İİM her yaşta görülebilir, PM ve inklüzyon cisimcikli miyozit >50 yaş
  - Dermatomyozit çocukluk ve erişkinde (50-70) görülür
  - Siyah ırk ve kadın cins DM/PM riski artar, İCM' de erkeklerde sık.

# Etiyoloji

- Genetik faktörler
  - HLA polimorfizmleri
  - HLA geni MHC bölgesi ile ilişkili.
- Çevresel faktörler
  - Ultraviyole, sigara, malignite
  - Enfeksiyöz nedenler(retrovirüs, spiroket, parazitler, CMV, enterovirüsler)
  - İlaçlar ve kimyasallar (alkol,statinler, fibrat türevleri, interferon alfa,D-penisilamin, silika, aşılar)
- Antikorlar



# Otoantikolar

## Miyozit spesifik otoantikolar (MSA)

Autoantibody	Target autoantigen	Clinical associations	Frequency	
			Adults (%)	JDM (%)
Anti-ARS	Aminoacyl-tRNA synthetase	Antisynthetase syndrome:	Overall: 30–40	Overall:
- Jo-1	Histidyl -	Myositis	Jo-1: 15–20	1–3
- PL7	Threonyl -	ILD	PL7: 2–5	
- PL12	Alanyl -	Raynaud's phenomenon	PL12: 2–5	
- OJ	Isoleucyl -	Arthritis	OJ: <2	
- EJ	Glycyl -	Mechanic's hands	EJ: 2–5	
- KS	Asparaginy -	Fever	KS: <2	
- Ha	Tyrosyl -		Ha: <1	
- Zo	Phenylalanyl -		Zo: <1	
Anti-Mi-2	Nucleosome remodelling deacetylase complex	DM with hallmark skin changes	10–15	<1
Anti-TIF-1 $\gamma$	Transcriptional intermediary factor 1 gamma	JDM: DM and skin ulceration Adults: DM and malignancy	13–21	23
Anti-MJ/NXP2	Nuclear matrix protein 2	JDM: DM and calcinosis Adults: DM and malignancy	<5	25
Anti-SAE	Small ubiquitin-like modifier activating enzyme (SAE)	DM	8	<1
Anti-MDA5	Melanoma Differentiation Associated gene5 (MDA5)	JDM: DM and ILD Adults: CADM and ILD	<5 (50–70 in CADM)	7–38
Anti-SRP	Signal recognition particle (SRP)	Necrotising myopathy	4–8	<1
Anti-HMGCR	3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMGCR)	Statin-induced necrotising myopathy	<10 Necrotising myopathy	Unknown

## Miyozit ilişkili otoantikolar (MAA)

- Anti-PM-Scl (SSk)
- Anti-RNP (MBDH)
- Anti-SSA (anti-Ro52/anti-Ro60)
  - **Anti-Jo-1 pozitif PM/DM'li hastalarda prognostik önemi**
  - Ciddi İAH, miyozit, eklem tutulumu ve kanser ile ilişkili miyozit
- Anti-SSB (anti-La)
- Anti-Ku (SSk,SLE)

# Patogenez

- Kas dokusunda T hücre varlığı, miyozit spesifik ve ilişkili antikorların olması ve tip I IFN hiperaktivasyonu ve reseptör bağımlı yolların olması ile kas inflamasyonunun gelişiminde **hem adaptif hem de doğal immunitenin** rol oynayabileceği hipotezi ortaya atılmıştır
- DM'de hücrel immun yanıt başlıca perivasküler ve perimisyal, PM'de endomisyal
- DM'de hücrel immun yanıt CD4 T lenfosit hakimken, PM CD8 T lenfosit hakim



# KLİNİK BULGULAR

## Dermatomyozit /Polimiyozit

### Kas Tutulumu

- Kas güçsüzlüğü PM ve DM'li hastaların ortak semptomudur
- Kas zayıflığı **proksimal kaslarda** en belirgin olup genellikle **subakut veya sinsi** başlangıçlıdır ve **simetrik** dağılım gösterir
- Hastalar tipik olarak sandalyeden kalkma, yokuş çıkma veya merdiven çıkmada zorluk çekerler
- Tedavi edilmeyen olgularda kas zayıflığı yavaşça ilerler, tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelebilir
- Palatyal ve farengeal kas tutulumu olanlarda **yutma gücü ve ses değişikliği** olabilir. Bu hastalarda aspirasyon pnömoni riski yüksektir.Orbita ve yüz kasları tutulmaz.
- Diafram ve/veya torasik kas tutulumu sonucu nadir olarak **solunum zorluğu** olabilir.

## Cilt bulguları

- DM'de cilt döküntülerinin çoğu patognomoniktir
- Cilt bulguları kas semptomlarından aylar ve yıllar önce başlayabilir
- Klinik veya laboratuvar olarak miyozit bulguları olmadan, klasik DM'in belirgin cilt bulgularının  $\geq 6$  aydır olması **amiyopatik DM** olarak tanımlanır.
  - Anti MDA-5 antikoru ile ilişkili ve interstisyel akciğer hastalığı da görülebilir.
- Klasik DM'de olduğu gibi bu miyozit tipleri de maligniteyle ilişkili olabilir

- **Gottron papülleri** (özellikle el küçük eklemlerinin üzerinde eritematoz veya sedef rengi papül veya plak) DM için patognomonik.
  - El bileği, dirsek, diz veya diğer eklemlerin ekstansör yüzlerinde de görülebilir
- **Gottron bulgusu** ise aynı bölgelerde görülebilen makuler eritemdir.
- **Heliotrop raş** (periorbital özellikle üst göz kapağındaki mor renkli periorbital ödem) DM için patognomonik
- Kırmızı veya menekşe rengi eritem omuzlar, boyun ve göğüste (**shawl sign**, **V-sign-şal işareti**) veya kalçalarda (**holster sign-kılıf işareti**)
- Diğer karakteristik cilt lezyonu **periungal tırnak yatağı telenjektazisi** ve/veya kuticular hemoraji, infarkt veya distrofidir
- **Tamirci eli (makinist eli, marşandiz eli)** özellikle işaret parmağının radyal yüzünde hiperkeratoz ve ciltte fissürasyon olarak görülür, sıklıkla **antisentetaz sendromunun (ASS)** parçası olarak anti-Jo-1 antikoru ile ilişkilidir
- **Kalsinosis kutis**
- **Kutanöz vaskülit, livedo retikularis**



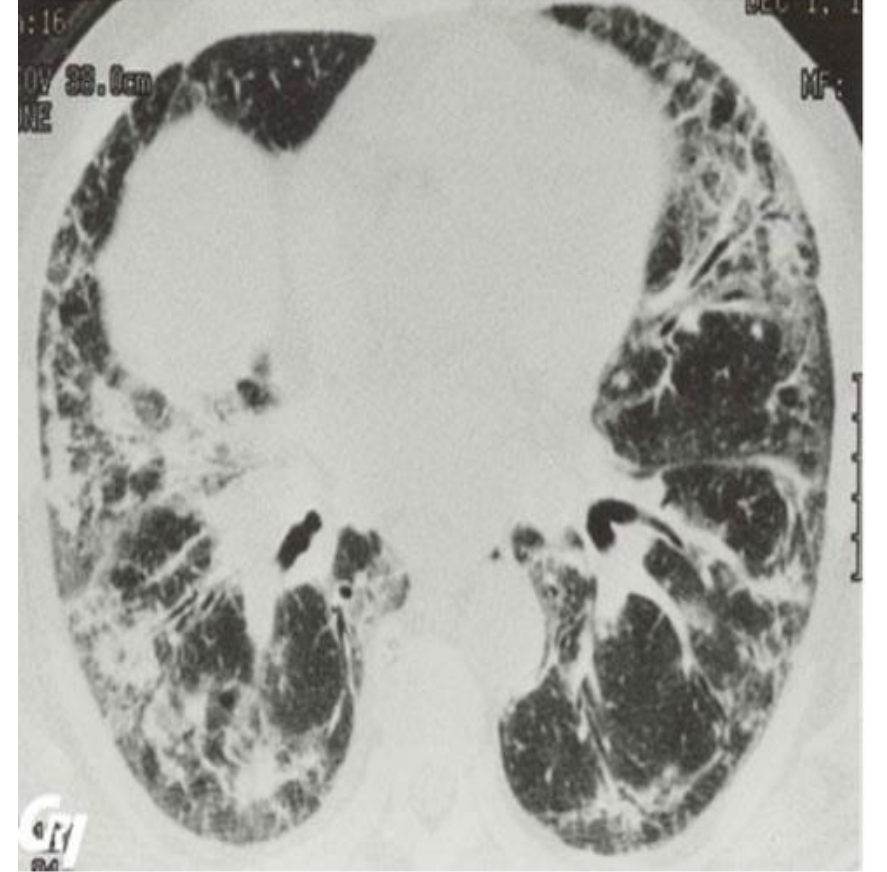






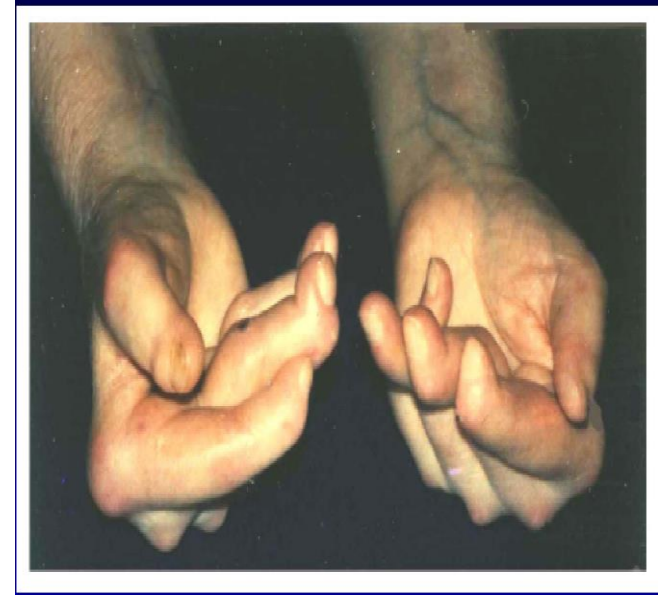
## Akciğer tutulumu

- AC tutulumu prevalansı değerlendirilen kullanılan diyagnostik methoda bağı olarak %5-65 arasında değişir
  - En sık pulmoner komplikasyon İAH'dir. Alveolar inflamasyon ile oluşur, tedavi edilmeyen olgularda pulmoner fibrozise ilerler, bu da restriktif AC hastalığına neden olur
- Respiratuvar kasların zayıflığı dispneyi artırabilir



## Kas-iskelet sistemi bulguları

- Artralji ve artrit
  - ASS'de yani **anti-Jo-1 pozitiflerde** siktir Artrit ilk hastalık bulgusu olabilir
- Kas güçsüzlüğü belirginleşmeden önce artritle presente olabilir
- Artrit sık olarak **elin ve ayağın küçük eklemlerini** etkiler ve genellikle **non-erozivdir**



## Kalp bulguları

- Kalp tutulumu nadir. Genelde subklinik EKG'de saptanan iletim anormallikleri ve aritmiler siktir
- En sık klinik bulgular **KKY, iletim anormallikleri (komplet kalp bloğu) ve koroner arter hastalığıdır**
- Kalp yetmezliğinde koroner arter hastalığı ve miyokardtaki küçük damarların inflamatuvar infiltrasyonudur
- İAH olan hastalarda progresif pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği olabilir



## Gastrointestinal tutulum

- **Yutma güçlüğü** İİM'li hastalarda sıklıkla rapor edilmektedir (özellikle İCM'de)
- Bazı ciddi vakalarda palatyal ve farengeal zayıflık **aspirasyon pnömonisine** neden olabilir
- **Reflü** hastaların %15-50'inde görülebilir
- **Kabızlık, diyare ve mide ağrısı** sık semptomlardır ve bağırsağın bozulmuş motilitesinden veya gastrointestinal sistem inflamasyonundan kaynaklanabilir
- GIS damarlarının vaskülitisi nadirdir ancak intestinal kanamaya komplike olabilir



## Maligniteler

- Malignite riski DM tanı anında ve sonraki ilk yıl süresince en fazladır. Ancak risk en az 3-5 yıl ve olasılıkla DM tanısından 10 yıl sonra yüksek kalmaktadır
- Özellikle anti-TIFI gama ve anti-NXP2 ile ilişkili.
- İİM ile ilişkili kanser tipleri **AC, over, meme, kolon** ve daha nadir olarak **lenfoma** gibi hematolojik malignitelerdir
- Bazı vakalarda DM ile malignite arasındaki ilişki paraneoplastik olabilir, eğer kanser tedavi edilirse DM iyileşir
- Ancak diğer vakalarda miyozit gelişimi maligniteye sekonderdir veya altta yatan kanserin tedavisine rağmen İİM düzelmez
- PM ve İCM için maligniteler ile ilişki daha az kesindir
- **DM'li hastaların tanı anında ve sonrasında yıllık olarak ve takip eden relapsta özellikle konvensiyonel immunsupresif tedaviye refraktör olanlarda kanser taraması önerilir**

# Tarama önerileri

'Yüksek düzey risk' faktörleri	'Orta düzey risk' faktörleri	'Düşük düzey risk' faktörleri
Dermatomyozit	Amiyopatik DM	Anti sentetaz sendromu
Anti TIF-1 $\gamma$ pozitifliği	Polimiyozit	Overlap sendromları
Anti NXP2 pozitifliği	İmmün aracılı nekrotizan miyopati	Anti-Jo1 pozitifliği
Hastalık başlangıç yaşı > 40	Anti-SAE1 pozitifliği	Non-Jo1 anti sentetaz antikolar
İS tedaviye dirençli hastalık (veya hastalığın alevlenmesi)	Anti-HMGCR pozitifliği	Anti-SRP pozitifliği
Disfaji (orta-ciddi)	Anti-Mi2 pozitifliği	MiA pozitifliği
Cilt nekrozu veya ülserasyon	Anti-MDA5 pozitifliği	Pm-Scl, Ku, RNP, Ro/La
	Erkek cinsiyet	Raynaud varlığı
		İAH varlığı
		İnflamatuvar artropati varlığı

## Antisentetaz Sendromu (ASS)

- ASS'li hastalarda sentetazlara yönelik otoantikörlerin pozitifliği
- Bu otoantikörlardan en sık olanı **anti-Jo-1**'dir- histidyl-t-RNA sentetaza karşı gelişir ve PM ve DM tanılı hastaların yaklaşık %20'inde bulunur
  - **Anti-tRNA sentetaz otoantikörleri, miyozit, İAH, raynaud fenomeni, küçük eklemlerde non-eroziv simetrik poliartrit** ve ellerde **tamirci eli** olarak adlandırılan cilt değişiklikleri içeren klinik bulgularla ilişkilidir
- Bu hastalarda başlangıçta ve ataklar sırasında **ateş** olabilir
- Bazı hastalarda sadece İAH veya artrit görülebilir ve miyozit daha sonra gelişebilir

# İnklüzyon cisimcikli miyozit (İCM)

- **Sitoplazmik ve nükleer inklüzyon ve rimmed vakuolleri içeren spesifik histopatolojik bulgulara dayanır**
- Karakteristik klinik fenotip aylar yıllar içinde ortaya çıkan **sinsi başlangıçlı kas zayıflığıdır**, semptomların başlanmasından tanıya kadar geçen süre ortalama 6 yıldır
- Prevalansı 4-9/1 milyon
- İCM, **erkeklerde daha sıktır ve temel olarak >50 yaş** görülür
- Hastalarda sıklıkla **diz ekstensörleri** ve ayrıca özellikle ön kol ve el gibi **distal** kaslar zayıftır, bu da **parmak fleksörlerinde** zayıflığa neden olur
- En sık semptom **yürüme güçlüğüdür** ve progresif diz ekstansör güçsüzlüğü sıklıkla düşmeye neden olur
- Hastalık **yavaş progresiftir**, özellikle diz ekstansörleri ve önkol kaslarında kas atrofisine neden olabilir
- Yutma kaslarını da içeren ciddi jeneralize zayıflık erken ölüme neden olabilir. Kas dışı organ tutulumu nadirdir

- Hastaların %30'unda otoantikor vardır ve bunların yarısında MSA veya MAS saptanabilir
- Son zamanlarda **anti-NT5C1A antikorları**, sitoplazmik 5' nükleotidaz kas spesifik proteine karşı oluşur, İCM'li hastaların yaklaşık %30-60'ında tanımlanmıştır
  - PM'de nadirdir (%5), bu nedenle ayırıcı tanıda faydalı olabilir
  - DM, SLE, Sjögren sendromunda da %14-20 saptanabilir. Bu nedenle bu yeni antikorun biyomarker olarak klinik önemi halen kanıtlanmamıştır
- İCM genellikle **steroid ve diğer immunsupresif ajanlarla tedaviye dirençlidir**
- **Tedaviye dirençli PM vakalarında İCM tanısı düşünülmelidir**

## Statin ilişkili miyozit

- Kas güçsüzlüğü olmaksızın nonspesifik miyalgi ve hafif CK yüksekliği
- İlacın kesilmesi ile tamamen düzelir
- Ancak sık olmasa da progresif proksimal kas güçsüzlüğü, anti-HMGCR pozitifliği ve biyopside nekrotizan miyopati bulguları olup immunsupresif tedavi gerektirebilir.
  - Statin maruziyeti olmadan da anti-HMGCR pozitifliği ve nekrotizan miyopati geliştiren hastalar tanımlanmış ve bunlar **immün aracılı nekrotizan miyopati** olarak değerlendirilmiştir

# Tanı

- İİM tanısı klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgulara dayanır
- **Subakut veya sinsi başlangıçlı simetrik, proksimal kas güçsüzlüğü veya cilt döküntüsü olan hastalarda İİM'den şüphelenilmelidir**
- Gottron ve heliotrop raş DM için spesifik bulgulardır ve genellikle histolojik doğrulama gerektirmez
- Kas tutulumundan şüphelenildiğinde tedaviye başlanmadan önce kas biyopsisi endikedir
- Biyopsi genellikle proksimal kol veya bacak kaslarında aktif kas tutulumu bölgesinden alınır
- Miyopati varlığında dikkatli bir ayırıcı tanı yapılmalıdır

# Sınıflandırma

Kriter	Skor	
	Biyopsi -	Biyopsi +
<b>Başlangıç yaşı</b>		
• 18-40 yaş arası	1,3	1,5
• 40 yaş ve sonrası	2,1	2,2
<b>Kas güçsüzlüğü</b>		
• Objektif, genellikle progresif, simetrik üst ekstremiteler	0,7	0,7
• Objektif, genellikle progresif, simetrik alt ekstremiteler	0,8	0,5
• Boyun ekstansörlerine göre daha güçsüz boyun fleksörleri	1,9	1,6
• Alt ekstremitelerde proksimal güçsüzlüğün distalden fazla olması	0,9	1,2
<b>Karakteristik cilt bulguları</b>		
• Heliotrop döküntü	3,1	3,2
• Gottron papülleri	2,1	2,7
• Gottron lezyonu	3,3	3,7
<b>Diğer klinik bulgular</b>		
• Disfaji veya özofageal dismotilite	0,7	0,6
<b>Laboratuvar bulguları</b>		
• Anti-Jo-1 pozitifliği	3,9	3,8
• CK, LDH, AST ya da ALT yüksekliği	1,3	1,4
<b>Kas biyopsisi bulguları</b>		
• Kas liflerini invaze etmeyen endomisyal mononükleer infiltrat		1,7
• Perimisyal/perivasküler mononükleer infiltrat		1,2
• Perifasiküler atrofi		1,9
• "Rimmed" vakuoller		3,1

- İİM'lerin alt tipleri genellikle sınıflandırma kriterleri temel alınarak yapılmaktadır.
- Yeni sınıflandırma kriterleri, kas biyopsisi sonuçları dahil edildiğinde miyozit tanısında yüksek bir duyarlılık (%93) ve özgüllük (%88) sağlar.
- Önerilen kriter eşik değerleri, kas biyopsisi olmadan  $\geq 5.5$  puan ve biyopsi ile  $\geq 6.7$  puan "muhtemel İİM" için, kas biyopsisi olmadan  $\geq 7.5$  ve biyopsi ile  $\geq 8.7$  puan ise "kesin İİM" olarak sınıflandırma için önerilir.
- Bu kriterlerin kısıtlaması
  - İmmün aracılı nekrotizan miyopati ve klinik olarak amiyopatik dermatomyozit (DM) gibi önemli klinik alt grupları tanımlayamama
  - Anti-Jo-1 dışında tanımlanmış miyozit-spesifik antikörlerin kriterlere dahil edilmemesi.

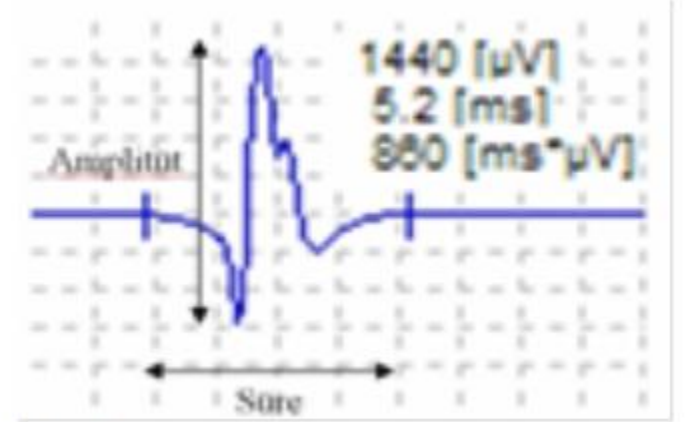


# Laboratuvar

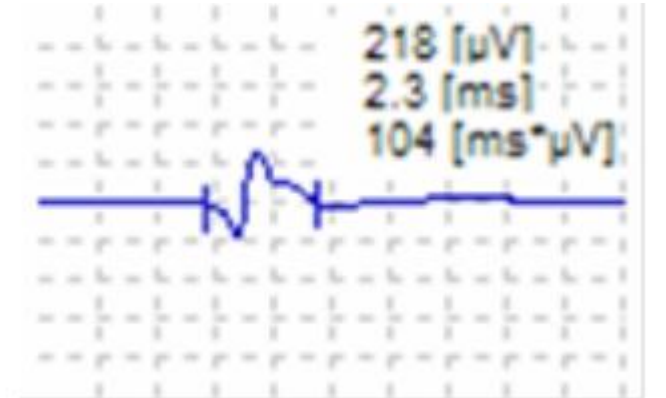
- **Kreatine kinase (CK)** erişkinlerde miyozit tanısı ve değerlendirmesi için en faydalı serum enzimidir
  - Artmış serum CK seviyesi miyozit için spesifik değildir, travma, egzersiz sonrası ve im enjeksiyon sonrası geçici olarak yükselebilir
  - Ancak normal serum CK seviyeleri sağlıklı bireylerde değişkendir; erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir ve etnik farklılıklar vardır. Kas atrofisine bağlı olarak normal de saptanabilir.
  - CK seviyeleri miyozitli hastalarda her zaman yükselmez ve özellikle DM ve İCM'li hastalarda %10-20'inde CK seviyeleri ilk bakıldığında normal aralıktadır
- **CK-MB** hasar gören kardiyomiyositlerden ve rejenere olan iskelet kası liflerinden salındığı için miyokard tutulumunu saptamak için kullanılan serum testidir
- **Myoglobin** Miyozitte CK kadar sensitive bir marker gibi görünmektedir
- **LDH, aspartate aminotransferase (AST) ve alanine aminotransferase(ALT)**
- **Aldolaz**

## Elektromiyografi (EMG)

- EMG kas inflamasyonunun değerlendirilmesinde non-spesifik ancak sensitif bir yöntemdir
- **Miyopatik değişiklikler spontan deşarj ve fibrilasyon ile beraber olan veya olmayan miyopatik motor unit potansiyelleridir**
- **Normal EMG paterni miyoziti dışlamaz, miyozit fokal olabilir**
- **EMG'nin değişime duyarlılığı net değildir bu nedenle EMG tedavi monitorizasyonunda önerilmez**



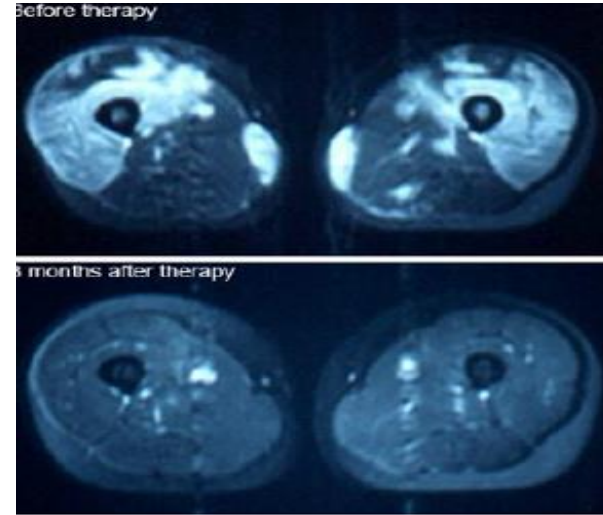
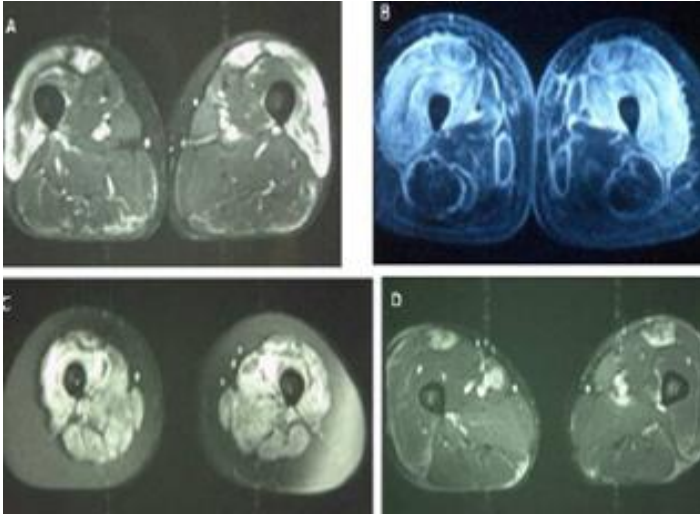
Normal



Myojenik tutulum (kısa süreli, küçük amplitüd)

# Kas görüntülemesi

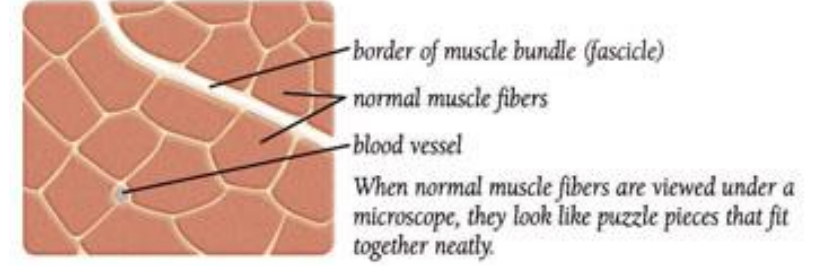
- Kas **MRI görüntülemesi** İİM'li hastalarda kas çalışmaları için '**altın standart**' olarak kabul edilmektedir
  - Kas biyopsi bölgesini belirlemede önemlidir
  - Simetrik muskuler ödem, özellikle ekstremiteye yakın kaslarda, hastalık aktivitesi ile koreledir, T2 ağırlıklı görüntülerde ve STIR'de net olarak görülür
  - T1 ağırlıklı görüntülerde kasın yağlı atrofisi hastalığın kronik fazını yansıtır



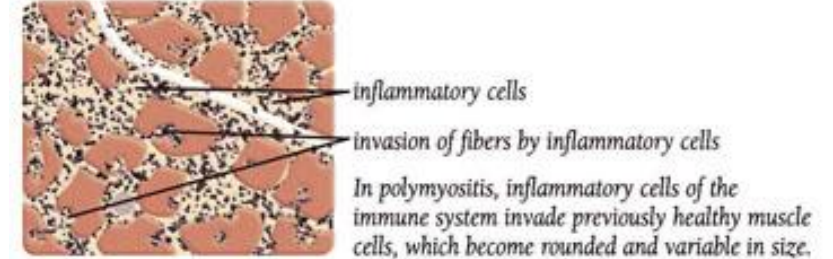
## Kas Biyopsisi

- Kas biyopsisi
  - İnflamatuvar miyopatinin karakteristik inflamatuvar kas fibrili değişikliklerini doğrulamak
  - PM ile İCM ayırt etmek
  - distrofi ve metabolik miyopatiler gibi diğer miyopatileri dıřlamak
- Kesin PM tanısı için pozitif kas biyopsisi gereklidir
- Negatif kas biyopsisi miyoziti dışlamaz, inflamatuvar değişiklikler fokal olabilir, bu nedenle örnekleme hatası nedeniyle kolayca kaçırılabilir
- Bir kas biyopsisi ile optimal bilgi elde etmek için doęru bölgeden almak önemli

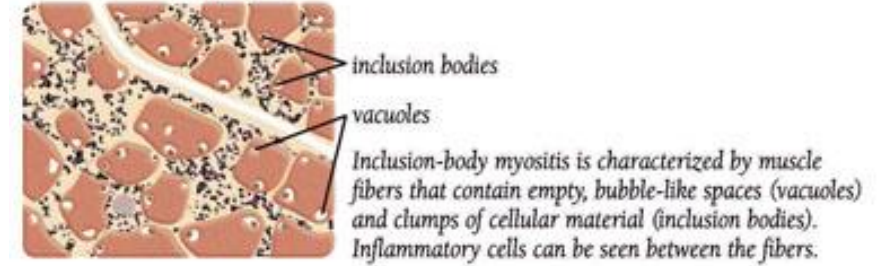
### Normal Muscle



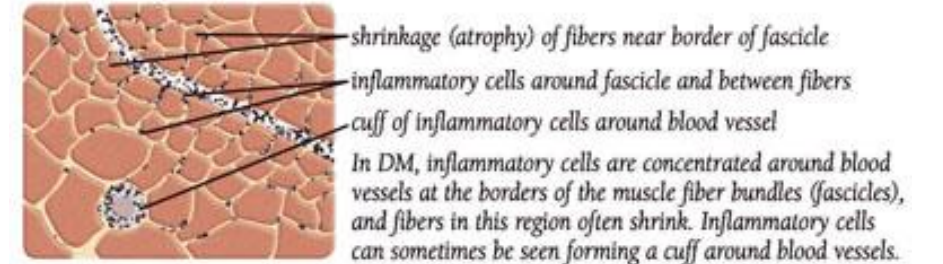
### Polymyositis



### Inclusion-Body Myositis



### Dermatomyositis





# AYIRICI TANI

## **Nöromusküler hastalıklar**

- Musküler distrofiler  
(Duchenne, Becker, disferlinopati,..)
- Metabolik/mitokondriyal kas hastalıkları  
(McArdle, Pompe, karnitin eksikliği,..)
- Nöromusküler bileşke hastalıkları  
(Myastenia gravis, Lambert-Eaton)
- Dejeneratif hastalıklar  
(Amiyotrofik lateral skleroz)
- İdiyopatik inflamatuvar miyopatiler
- Diğer  
(Ailesel CK yükseklığı, sarkoid miyopati,..)

## **Endokrinopatiler**

- Hipotiroidi
- Hipertiroidi
- Hiperparatiroidi
- Akromegali
- Cushing sendromu

## **Elektrolit bozuklukları**

- Hiponatremi, hipokalemi, hipofosfatemi,..

## **Travma**

- Ağır egzersiz, enjeksiyon, iğne elektromiyografisi, nöbet, cerrahi, hipertermi

## **Toksin ve ilaçlar**

- Alkol, kokain, D-penisilamin, statinler, klofibrat, gemfibrozil, L-triptofan, amiodaron, kolşisin, antimalaryaller, zidovudin, daptomisin, antifungaller, tümör nekroz faktör- $\alpha$  inhibitörleri,...

## **Enfeksiyonlar**

- Retrovirüsler, adenovirüs, enterovirüsler, sitomegalovirüs, spiroketler, parazitler,...

## **Diğer**

- Üremi, karaciğer yetersizliği, amiloidoz,...

# Tedavi

- Kortikosteroid
  - Kas güçsüzlüğü ve intertisyel akciğer hastalığı olanlarda birinci basamak tedavi.
  - Tek başına verilmesi yüksek alevlenme ve düşük remisyon oranları
  - 2022 BSR klavuzuna göre indüksiyon tedavisinde yüksek doz (0,5-1 mg/kg oral prednisolon ) verilebilir.
  - İv tedaviler genelde GIS emilimi ile ilgili sorun varsa düşünölmeli.
  - Klinik yanıtta göre doz azaltma yapılmalı  
( azaltma hızına yönelik klinik kanıt yoktur)

# Tedavi

- TEMEL ETKİLİ TEDAVİLER

- Metotrexate
- Azatiyoprin ( alkol kullanan, gebe, karaciğer hastalığı, İAH)
- Mikofenolat mofetil (İAH ve rekraktör DM döküntüleri )
- Kalsinörin inhibitörleri ( hızlı ilerleyen İAH)
- Siklofosfamid ( anti MDA pozitif dirençli hastalarda , şiddetli İAH ve antisentetataz antikor sendromunda rituximab ile kombine )
- Rituximab (dirençli miyozit)

# Tedavi

- İntravenöz immunglobulin (IVIG)
  - İmmunmodulatör
  - 2022 BSR klavuzuna göre dirençli deri tutulumu, aktif hastalık ve diğer tedavilere dirençli disfaji, şiddetli ve dirençli kas inflamasyonunda düşünölmeli
  - 2 g/kg dozunda beş güne bölerek verilir.
- Tosilizumab
- Abatacept
- Sifalimumab ( anti IFNalfa monoklonal antikoru)
- Ruxolitininb
- Tofasitinib
- Apremilast (fosfodiesteraz 4 inhibitörü)
- Anti TNF (Juvenil DM kalsinosis tedavisinde umut verici, erişkinde önerilmemektedir)
- **EGZERSİZ**



*TEŐEKKÜRLER*