

SOCIETÀ ITALIANA PER LO STUDIO DELL'ATEROSCLEROSI (SISA)

XVII Congresso della Sezione Triveneto

Padova, 14 maggio 2016

Il XVII Congresso della Sezione Triveneto della Società Italiana per lo Studio della Aterosclerosi (S.I.S.A.), che si è svolto il giorno 14 maggio 2016 a Padova, ha dedicato i propri lavori alle Attuali Frontiere Terapeutiche nell'Aterosclerosi: i nutraceutici nella prevenzione cardiovascolare, gli anticorpi anti PCSK9, la terapia con Lomitapide, la terapia genica nel Deficit di Lipoproteinlipasi e l'afesi nelle dislipidemie. Gli abstract presentati come comunicazioni orali e discussi durante il convegno riguardavano gli effetti della supplementazione con curcumina sulla glicemia e l'ossidazione, l'associazione tra steatosi epatica non alcolica e tachiaritmie ventricolari, il ruolo del test al cicloergometro nel dolore toracico a intermedio-basso rischio, il profilo lipoproteico nella Sindrome di Klinefelter, un caso clinico di ipercolesterolemia omozigote e la terapia con statine: associata a ridotti livelli di fosfato nei pazienti in dialisi, la mancata aderenza alla terapia e un caso di rhabdomiolisi.

COMUNICAZIONI ORALI

MANCATA ADERENZA ALLA TERAPIA CON STATINE IN PAZIENTI AFFERENTI AGLI AMBULATORI DEDICATI ALLE DISLIPIDEMIE

A. Altomari, M.G. Zenti, E. Rinaldi, V. Sanga, G. Ceradini, G. Zoppini, E. Bonora
UOC Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, AOUI Verona

Le statine si sono dimostrate straordinariamente efficaci nel trattamento delle dislipidemie, sono largamente utilizzati nella pratica clinica tuttavia frequentemente si osserva la loro sospensione principalmente per disturbi muscolo-scheletrici che rappresentano un ostacolo all'impiego di dosi piene del farmaco che potrebbero consentire di raggiungere i target LDL per categorie di rischio.

Scopo dello studio. Verificare la prevalenza di sospensione della terapia con statine nei pazienti che afferiscono agli ambulatori dedicati alle dislipidemie e le motivazioni che portano alla sospensione del trattamento.

Metodi. Studio di coorte osservazionale retrospettivo monocentrico che ha valutato i pazienti afferenti agli ambulatori dedicati alle dislipidemie nel periodo compreso dal 1 gennaio 2014 al 31 dicembre 2015. Per ciascun paziente sono stati raccolti i seguenti parametri: sesso, età, misure antropometriche, storia personale di diabete, ipertensione, malattia cardiovascolare, abitudine tabagica, terapia ipolipemizzante, profilo lipidico basale e in corso di trattamento ipolipemizzante, glicemia, creatinina, transaminasi, CPK. Le principali cause di sospensione della terapia sono state classificate nel seguente modo:

1. mialgia (in assenza di rialzo di CPK);
2. rialzo asintomatico di CPK (aumento di CPK oltre il limite superiore di norma);

3. concomitanza di mialgia e rialzo di CPK;
4. miosite (rialzo di CPK superiore a 4 volte il limite di norma);
5. aumento asintomatico delle transaminasi (rialzo di tre volte il limite superiore di norma).

Risultati. Sono stati valutati 493 soggetti: 246 F (49,9%) e 247 M (50,1%); età $50,81 \pm 15,6$ aa. 53 pazienti (10,7%) erano diabetici, 204 (41,3%) ipertesi, 131 (26,6%) con diagnosi di S Metabolica. 205 soggetti (41,6%) presentavano una vasculopatia carotidea. La cardiopatia ischemica si rilevava in 46 pazienti (9,6%), 13 pazienti (2,6%) presentavano una vasculopatia periferica. 71 erano fumatori (14,4%); 94 ex fumatori (19,1%). 355 pazienti erano in terapia con statine, 60 con simvastatina (12,2%), 135 con atorvastatina (27,4%), 153 con rosuvastatina (31%), 4 con pravastatina (0,8%) e 5 con fluvastatina (0,6%). 8 pazienti assumevano ezetimibe in monoterapia (1,6%); la terapia combinata statine + ezetimibe si rilevava in 77 soggetti (15,6%). La sospensione della terapia riguardava complessivamente 120 soggetti (24,3%), in 68 soggetti (13,8%) per mialgia; in 15 soggetti (3%) per aumento asintomatico di CPK; in 22 soggetti (4,5%) per mialgia associata ad aumento di CPK; in 9 soggetti (1,8%) per aumento di transaminasi; e in 9 soggetti (1,8%) per miosite. Altre cause di sospensione delle statine (cefalea, dispepsia, e prurito) in 6 soggetti (1,2%). Nei 123 pazienti FH la sospensione delle statine riguardava 36 soggetti (29,3%). 87 pazienti FH sono stati rivalutati entro 6 mesi, di questi solo 10 pazienti presentavano valori di colesterolo LDL < 100 mg/dl (8,1%); 29 pazienti (24%) avevano valori di C-LDL compresi fra 100 e 129 mg/dl; 48 paz (71%) con LDL-C ≥ 130 mg/dl.

Conclusioni. Nella nostra esperienza, la mancata aderenza alla terapia con statine riguarda un quarto dei pazienti afferenti agli ambulatori dedicati alle dislipidemie, principalmente per la comparsa di disturbi muscolo scheletrici. Le conseguenze della mancata adesione sono rappresentate sia dalla scarsità degli outcome clinici che dallo spreco delle risorse economiche per il sistema sanitario. Deve pertanto essere promosso ogni sforzo per motivare i pazienti alla terapia e ottenere il controllo dei valori di C-LDL.

UN CASO CLINICO DI IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE

M. Barichello, P. Bigolin, C. Panzavolta, A. Bonaldo, M. Biolo, A. Antonucci, I. Cortella, S. Bertocco, L. Previato, F. Fabris, E. Manzato, S. Zambon, A. Zambon
Dipartimento di Medicina - DIMED, Università degli Studi di Padova

Soggetto di sesso maschile, età 50 anni, giunto alla nostra osservazione all'età di 32 anni, inviato dalla Cardiologia Emodinamica di Padova dopo il riscontro di una coronaropatia trivale trattata con angioplastica percutanea con posizionamento di stenting. Il paziente riferiva ipercolesterolemia dall'età di 7 anni. L'assetto lipidico al momento della diagnosi mostrava Colesterolo totale di 544 mg/dl, HDL 38, LDL 484, Trigliceridi 111. All'esame obiettivo il paziente presentava importanti xantomi Achillei e gerontoxon completo.

Il paziente è risultato affetto da Ipercolesterolemia Familiare Omozigote per una mutazione del gene che codifica il recettore delle LDL dell'esone 4, con sostituzione di una singola base c681 C>G, risultante nella modificazione di un singolo aminoacido Asp206Glu. Nel 1997, all'età di 32 anni, al momento della diagnosi la determinazione dell'attività del recettore delle LDL su linfo-monociti era risultata inferiore al 5%.

Il paziente in questi anni è stato trattato con LDL-Aferesi con cadenza settimanale ed è attualmente in terapia con rosuvastatina 20/40 mg in associazione a ezetimibe 10 mg. Il paziente non ha risposto alla terapia con anticorpi monoclonali anti-PCSK9 mantenendo elevati livelli di colesterolo LDL.

All'ultimo EcoDoppler dei tronchi sovraortici (12/2014) riscontro di stenosi calcifiche del 40% all'origine delle arterie carotidi interne bilateralmente. All'ultimo Ecocardiogramma (06/2015) assenti anomalie della cinetica con frazione di eiezione del ventricolo sinistro nella norma, aortosclerosi con ipomobilità della cuspidi destra con minimo aumento dei gradienti e lieve insufficienza valvolare. Nella stessa data ECG da sforzo (lavoro max 150 Watt con FC massima raggiunta dell'88%) negativo per tracciato e dubbio per sintomi (minimo peso precordiale allo sforzo massimo regredito dopo 1 minuto).

Sulla base degli ultimi valori di colesterolo LDL (286 mg/dl), previa esecuzione di un'ecografia addominale (01/2016) con rilievo di "...fegato di normali dimensioni e struttura..." e di un Fibroscan (02/2016) compatibile con assenza di fibrosi significativa, abbiamo deciso di associare al trattamento in atto lomitapide, farmaco per cui abbiamo inoltrato richiesta di erogazione e per cui il paziente è già in contatto con una dietista per adeguamento della dieta.

RUOLO DEL TEST AL CICLOERGOMETRO NEL DOLORE TORACICO AD INTERMEDIO- BASSO RISCHIO

M. Biolo, L. Benvegnù, M. Barichello, P. Scarinzi, S. Bertocco, F. Fabris, E. Manzato, A. Zambon, S. Zambon, L. Previato
Dipartimento di Medicina - DIMED, Università degli Studi di Padova

Introduzione e Scopo dello studio. Il dolore toracico rappresenta uno dei principali motivi di accesso al Dipartimento di Emergenza. Si configura da sempre come una sfida per il medico in cui l'obiettivo principale è l'esclusione di una Sindrome Coronarica Acuta (SCA) e di altre condizioni pericolose per la vita piuttosto che la ricerca di una malattia coronarica (CHD). Per ottenere questo molti algoritmi diagnostico-decisionali si avvalgono del test da sforzo sulla premessa di base che un risultato negativo riduce marcatamente la probabilità di SCA. Lo scopo dello studio è stato quello di analizzare il valore diagnostico e predittivo del test al cicloergometro per eventi cardiovascolari maggiori nel breve-medio termine nell'iter di valutazione del dolore toracico in soggetti con rischio medio-basso di SCA assistiti presso la Clinica Medica 1 del Dipartimento di Medicina - DIMED dell'Università di Padova (CM1). Inoltre lo studio ha permesso di esaminare le caratteristiche cliniche di questa popolazione per individuare i fattori di rischio in grado di influenzare la sensibilità e specificità della prova.

Pazienti e Metodi. È uno studio analitico trasversale che ha incluso 302 pazienti (185 maschi, 117 femmine) sottoposti a test da sforzo al cicloergometro in CM1 per dolore toracico o sintomi equivalenti. Sulla base dell'esito all'esame sono stati individuati due gruppi di pazienti:

- tutti i soggetti con esito del test positivo o dubbio estratti dall'intera casistica del laboratorio di ergometria, pari a 105 pazienti (47 'Positivi' e 58 'Dubbi');
- 165 soggetti 'Negativi' e 32 'Non valutabili', che rappresentano tutti i test eseguiti nel periodo da Ottobre 2012 a Dicembre 2013 per consentire un follow-up di 12 mesi. Per tutti i pazienti sono state rilevate informazioni clinico-anamnestiche: fattori di rischio cardiovascolare, caratteristiche del dolore toracico, ECG iniziale e Troponina; è stato definito il rischio di morte e complicazioni per SCA mediante il TIMI score, l'HEART score e l'algoritmo ACC/AHA per la gestione della angina instabile/NSTEMI e la probabilità pre-test per CHD. È stata analizzata la performance alla prova da sforzo e il percorso diagnostico e l'outcome a 12 mesi per verificare la prevalenza di CHD e/o di eventi cardiovascolari maggiori.

Risultati. L'accuratezza diagnostica per CHD della prova da sforzo ha mostrato una sensibilità dell'82,7% e una specificità dell'71,1%; il valore predittivo positivo è stato del 40% e predittivo negativo pari al 95,1%. All'interno del campione sono stati individuati due gruppi sulla base del reale stato di malattia coronarica, 52 casi e 239 controlli. Dal loro confronto, i soggetti con CHD risultano avere un'età mediamente più elevata (66,08 anni vs 58,87; $p=0,002$) e maggiore prevalenza di maschi (78,8% vs 57,3%; $p=0,005$); anche il numero di fattori di rischio cardiovascolare è significativamente più alto, in particolare per la presenza di anamnesi positiva per malattia cardiovascolare nel 56,9% ($p<0,001$), ipertensione nel 76,4% ($p=0,005$), dislipidemia nel 58,8% ($p=0,047$) e abitudine al fumo nel 58,8% ($p=0,013$). È risultata una maggiore presenza tra i casi di soggetti con dolore tipico e punteggi elevati agli score di rischio ad indicare una

probabilità mediamente più alta di malattia e/o complicanze. All'analisi multivariata, il fattore più fortemente associato alla presenza di CHD in questo studio è l'anamnesi positiva per pregressi eventi cardiovascolari (OR=3,996; $p<0,001$); significativa anche l'associazione con l'abitudine al fumo (OR=2,125; $p=0,033$).

Conclusioni. La performance del test da sforzo nel campione studiato non è risultata statisticamente diversa dalla letteratura; in particolare, si è confermato il valore predittivo negativo di quest'esame utile ad escludere con significativa probabilità la CHD nel percorso di valutazione e stratificazione del rischio del paziente con dolore toracico. Dal confronto tra i casi di CHD con i controlli si conferma l'importanza di associare all'esecuzione della prova da sforzo un'adeguata anamnesi per un'accurata valutazione del rischio cardiovascolare complessivo che appare in grado di contribuire al valore predittivo del test.

FENOTIPO LIPOPROTEICO IN PAZIENTI CON SINDROME DI KLINEFELTER NAÏVE

A. Bonaldo, A. Antonucci, P. Bigolin, M. Terrin, N. Caretta, M. Ghezzi, R. Selice, D. Vianello, R. Marin, S. Bertocco, L. Previato, F. Fabris, E. Manzato, S. Zambon, A. Ferlin, C. Foresta, A. Zambon
Dipartimento di Medicina - DIMED, Università degli Studi di Padova

Introduzione e Scopo dello studio. La Sindrome di Klinefelter si associa a un aumento della morbilità e della mortalità per malattie cardiovascolari. Lo studio si propone di indagare le anomalie sia quantitative che qualitative delle lipoproteine plasmatiche, tra cui la densità e l'ossidazione delle LDL, in pazienti con Sindrome di Klinefelter naïve, focalizzando l'attenzione sul fenotipo delle lipoproteine in confronto a controlli di pari età.

Pazienti e Metodi. In 30 pazienti con Sindrome di Klinefelter naïve, in 30 controlli di sesso maschile e 40 controlli di sesso femminile di pari età sono stati analizzati i dati antropometrici, i campioni di sangue a digiuno per glicemia, emoglobina glicata, indice HOMA, LH, FSH, testosterone, SHBG, TSH, il profilo lipidico, il profilo qualitativo delle lipoproteine mediante ultracentrifugazione in gradiente di densità e le LDL ossidate.

Risultati. I pazienti con Sindrome di Klinefelter sono caratterizzati da livelli significativamente più alti di colesterolo totale, delle HDL e di trigliceridi rispetto ai controlli di sesso maschile, e da livelli significativamente più alti di colesterolo totale, delle LDL e di trigliceridi rispetto ai controlli di sesso femminile. Con ultracentrifugazione in gradiente di densità, i pazienti con Sindrome di Klinefelter mostrano un aumento del colesterolo delle HDL e delle VLDL, e più basse LDL dense vs i controlli maschi ($p<0,05$), e un aumento del colesterolo delle VLDL vs i controlli femmine. I pazienti con Sindrome di Klinefelter nei due terzi superiori di circonferenza vita ($>91,3$ cm) presentano un profilo lipidico proaterogeno con trigliceridi elevati, basse HDL, aumento delle LDL dense (Rf=0,369 vs 0,392; $p<0,05$) e delle LDL ossidate ($61,1\pm 16,0$ vs $46,8\pm 10,0$ U/L; $p<0,05$) rispetto al gruppo appartenente al terzile inferiore di circonferenza vita. È emersa una correlazione significativa tra le LDL ossidate e le frazioni delle LDL dense ottenute dalla

ultracentrifugazione in gradiente di densità ($p<0,05$). All'analisi multivariata i bassi livelli di testosterone risultano significativamente associati all'aumento della circonferenza vita (OR=0,73; IC 95% 0,54-0,97; $p=0,029$).

Conclusioni. I pazienti con Sindrome di Klinefelter sono caratterizzati da un profilo lipoproteico peculiare rispetto ai controlli di pari età. Nella Sindrome di Klinefelter un'aumentata circonferenza vita si associa a un profilo lipidico altamente aterogeno (aumento dei livelli di trigliceridi, LDL dense e ossidate, ridotti livelli di colesterolo delle HDL). Bassi livelli di testosterone contribuiscono in modo indipendente e significativo all'aumento della circonferenza vita.

LA SUPPLEMENTAZIONE CON CURCUMINA MODULA LO STATO DI GLICO E LIPO-OSSIDAZIONE A LUNGO TERMINE IN ATLETI SVOLGENTI ESERCIZIO FISICO INTENSIVO

N.C. Chilelli¹, E. Ragazzi², C. Cosma¹, S. Ferraresso¹, A. Lapolla¹, G. Sartore¹

¹Dipartimento di Medicina-DIMED, Università degli Studi di Padova; ²Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Padova

Background e obiettivi. L'esercizio cronico intensivo è associato ad un maggiore induzione di stress ossidativo. In tali condizioni è documentata una eccessiva formazione endogena di prodotti di glicazione avanzata (AGE), che sono correlati ad una accelerata aterosclerosi e aumentato rischio cardiovascolare. Studi in vitro e in modelli animali hanno dimostrato che la curcumina può ridurre l'accumulo di AGE. Abbiamo esaminato l'effetto di una supplementazione con curcumina e Boswellia serrata (BSE) per 3 mesi sui livelli plasmatici di alcuni markers di glico e lipo-ossidazione, infiammazione in un gruppo di ciclisti sani non professionisti.

Metodi. 47 atleti maschi sani di età 46 ± 8 anni sono stati randomizzati in due gruppi. Gruppo 1: 22 soggetti a cui è stata assegnata solo una dieta mediterranea (gruppo MD); Gruppo 2: 25 soggetti a cui è stata somministrata dieta mediterranea e Fitomuscle® (ForFarma, Roma, Italia), un nutraceutico contenente curcumina e BSE (gruppo curcumina/BSE). I seguenti markers sono stati dosati al basale e dopo 3 mesi di trattamento: interleuchina-6 (IL-6), fattore di necrosi tumorale- α (TNF), PCR ad alta sensibilità (hs-PCR), AGE totali, recettore solubile per AGE (sRAGE), malonildialdeide (MDA), acidi grassi dei fosfolipidi plasmatici (PPFA) e acidi grassi non esterificati (NEFA).

Risultati. sRAGE, NEFA e MDA si sono ridotti in modo significativo in entrambi i gruppi, mentre solo il gruppo curcumina/BSE ha mostrato un calo significativo degli AGE totali dopo 3 mesi. I markers di infiammazione non hanno evidenziato variazioni significative. Al termine del trattamento, i livelli di AGE totali e MDA erano significativamente inferiori nel gruppo curcumina/BSE rispetto al gruppo MD (Tabella 1).

Conclusioni. I nostri dati suggeriscono un effetto positivo della supplementazione con curcumina e BSE a lungo termine sulla glico-ossidazione e sulla perossidazione lipidica, in atleti svolgenti esercizio cronico intensivo.

Tabella 1 - Differenze pre-post trattamento (3 mesi) dei markers di infiammazione e glico-lipo-ossidazione tra i due gruppi. NEFA: acidi grassi non esterificati; sRAGE: recettore solubile per i prodotti finali di glicazione avanzata; AGE: prodotti finali della glicazione avanzata; MDA: malonildialdeide; IL-6: interleuchina-6; TNF: fattore di necrosi tumorale α .

	Curcumina/ BSE	Dieta Mediterranea	P*
PCR (mg/L)	0,10±0,2	0,24±0,54	ns
NEFA (mmol/L)	-0,36±0,61	-0,79±0,89	ns
sRAGE (pg/mL)	-147,23±109,02	-118,13±117,01	ns
AGE (μ g/mL)	-11,59±12,49	0,15±2,30	<0,001
MDA (μ mol/L)	-0,10±0,06	-0,07±0,03	<0,02
IL-6 (pg/mL)	-0,07±35,18	18,13±59,73	ns
TNF- α (pg/mL)	0,99±6,88	5,62±11,14	ns

Le variabili sono presentate come variazioni medie \pm SD rispetto al basale. *analisi effettuata con test *t* di Student per dati non appaiati; ns: non statisticamente significativo.

LA STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA SI ASSOCIA AD AUMENTATA PREVALENZA DI TACHIARITMIE VENTRICOLARI IN PAZIENTI CON DIABETE TIPO 2

A. Mantovani¹, R. Rigolon¹, A. Rigamonti², L. Franceschini², G. Morani², S. Bonapace³, L. Bertolini⁴, E. Bonora¹, G. Targher¹
¹Endocrinologia, Diabete e Metabolismo, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona; ²Cardiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona; ³Cardiologia, Ospedale "Sacro Cuore", Negrar; ⁴Diabetologia, Ospedale "Sacro Cuore", Negrar, Verona

Background e Scopo. Recenti studi hanno documentato una significativa relazione tra steatosi epatica non alcolica (NAFLD) ed aumentato rischio di fibrillazione atriale (FA) nei pazienti con diabete mellito tipo 2 (T2DM). Attualmente, non è noto se la NAFLD si associ anche ad un aumentato rischio di tachiaritmie ventricolari nei pazienti con T2DM.

Metodi. Nello studio sono stati arruolati 330 pazienti con T2DM (64% maschi, età 70 \pm 8 anni) che avevano eseguito un monitoraggio Holter cardiaco 24 h presso la Cardiologia per varie indicazioni cliniche dopo aver escluso quelli con FA permanente, neoplasia, insufficienza renale emodialitica, ed epatopatia cronica da cause note. La diagnosi di NAFLD è stata formulata mediante ecografia epatica. L'outcome composito dello studio era la presenza di un numero di battiti ectopici ventricolari (BEV) medio/ora >30 e/o tachicardia ventricolare (TV) sostenuta o non sostenuta al monitoraggio Holter cardiaco.

Risultati. Complessivamente 238 (72%) pazienti aveva la NAFLD. Tali pazienti avevano valori più elevati di BMI, pressione arteriosa sistolica, trigliceridi ed enzimi epatici (GGT e ALT) rispetto a quelli senza NAFLD. Età, sesso, durata di diabete, HbA1c, elettroliti, eGFR, prevalenza di cardiopatia ischemica e cardiopatia valvolare non differivano significativamente tra i due gruppi. Le prevalenze di BEV medio/ora >30 (19% vs 6%, p<0.001), TV sostenuta o non sostenuta (15% vs 4%, p<0.001), numero di BEV medio/h >30 e/o TV (27% vs 10%, p<0.001) erano marcatamente più elevate nei pazienti con NAFLD rispetto

a quelli senza NAFLD. Nell'analisi di regressione univariata, la NAFLD si associava ad un maggior rischio di BEV medio/h >30 e/o TV (odds ratio [OR] 3.47; 95%CI 1.6-7.3; p<0.001). Tale associazione rimaneva significativa dopo aggiustamento per età, sesso, BMI, HbA1c, fumo, durata di diabete, eGFR, ipertensione, cardiopatia ischemica, malattia valvolare, pregressa storia di ipertiroidismo e frazione di eiezione ventricolare all'ecocardiogramma (adjusted-OR 3.01; 95%CI 1.3-7.2; p=0.01).

Conclusioni. I risultati del nostro studio documentano, per la prima volta, che la NAFLD si associa ad un aumentato rischio di tachiaritmie ventricolari nei pazienti con T2DM, indipendentemente dalla coesistenza di molteplici fattori di rischio. Tali alterazioni del ritmo cardiaco potrebbero, in parte, spiegare l'aumentata mortalità cardiovascolare osservata nei pazienti con NAFLD.

LA TERAPIA CON STATINE RIDUCE I LIVELLI DI FOSFATO NEI PAZIENTI IN DIALISI: I RISULTATI DELL'EPIDEMIOLOGICAL VITAMIN K ITALIAN STUDY (STUDIO VIKI)

P. Scarinzi, C. Panzavolta, L. Benvegnù, A. Aghi, M. Noale, G. Tripepi, M. Plebani, M. Gallieni, P. Messa, M. Rossini, S. Sella, S. Giannini, S. Bertocco, L. Previato, F. Fabris, E. Manzato, A. Zambon, M. Fusaro, S. Zambon
 Dipartimento di Medicina - DIMED, Università degli Studi di Padova

Introduzione e Scopo dello studio. Elevati livelli di fosfato plasmatico sono associati ad un aumento della morbilità e della mortalità cardiovascolare nei pazienti affetti da malattia renale cronica. Lo scopo dello studio è stato quello di indagare un nuovo potenziale effetto delle statine nel trattamento dell'iperfosfatemia nei pazienti con malattia renale cronica sottoposti a emodialisi originariamente reclutati nello Studio VIKI.

Pazienti e Metodi. Nello studio osservazionale VIKI, condotto in 18 centri di dialisi del Nord Italia, sono stati reclutati 387 pazienti con malattia renale cronica sottoposti a terapia dialitica da almeno 1 anno. Sono stati valutati, oltre alla biochimica di routine tra cui il profilo lipidico, le concentrazioni sieriche di fosfato, la 25(OH) vitamina D, i componenti della vitamina K (K1, MK4, MK5, MK6 e MK7), l'osteocalcina (proteina Gla dell'osso o BGP) e la proteina Gla della matrice (MGP).

Risultati. Il 33% (n=126) dei pazienti era in terapia con statine. I pazienti trattati con statine hanno mostrato livelli significativamente più bassi di colesterolo HDL (media \pm DS: 40,4 \pm 11,1 vs 43,3 \pm 13,4 mg/dl; p=0,0473), e più elevati livelli di trigliceridi plasmatici (mediana: 164,0 vs 142,0 mg/dl; p=0,0041) rispetto a quelli non in terapia con statine. I livelli plasmatici di fosfato erano significativamente più bassi nei pazienti in terapia con statine (4,57 \pm 1,12 vs 4,86 \pm 1,33 mg/dl; p=0,0365) rispetto a quelli non in statina. Le concentrazioni di 25(OH)vitamina D sono risultate significativamente ridotte (mediana: 26,0 vs 30,7 nmol/l; p=0,0198), mentre i livelli di MK7 plasmatici erano significativamente aumentati (mediana: 1,16 vs 0,84 ng/ml; p=0,0241) nei soggetti in terapia con statine. All'analisi di regressione logistica multivariata con i valori di fosfato nel plasma dicotomizzati in base al valore della mediana (>4,6 vs \leq 4,6 mg/dl), nel modello aggiustato per IMC, angina, LDL, BGP e antibiotici la terapia con statine risultava significativamente

associata con livelli più bassi di fosfato plasmatico (OR 0,61; IC 95% 0,38-0,98; $p=0,0411$).

Conclusioni. A nostra conoscenza questa è la prima evidenza di una associazione tra la terapia ipolipemizzante con statine e ridotti livelli plasmatici di fosfato in pazienti con malattia renale cronica in emodialisi. Questa osservazione dovrà essere ulteriormente valutata in studi prospettici a supporto di una potenziale ulteriore indicazione della terapia con statine nella prevenzione di eventi cardiovascolari sia nei pazienti con malattia renale cronica che nella popolazione generale.

RABDOMIOLISI DA STATINE: DERMATOPOLIMIOSITE O MIOPATIA AUTOIMMUNE NECROTIZZANTE? DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO IN PAZIENTE ANZIANO

Turrin Mauro, Martinelli Sergio
U.O.C. Medicina Interna, Ospedali Riuniti Padova Sud,
Monselice (Pd)

Gli effetti collaterali delle statine comprendono mialgie, aumento della CPK, con o senza disturbi muscolari, rabdomiolisi, miopatie infiammatorie e interstiziopatie polmonari.

Caso clinico. Una donna di 73 anni viene ricoverata nell'ottobre 2015 per ripetuti episodi di caduta a terra senza perdita di coscienza. Anamnesi di cardiopatia ischemica e ipertensiva, in terapia con atenololo, ASA olmesartan, furosemide, rosuvastatina, propafenone. In estate veniva sospesa la rosuvastatina per riscontro CPK 2132 dosato per astenia e progressiva ipostenia dei 4 arti con deficit prossimale agli arti inferiori. Presentava rash eiotropo, eritema agli arti inferiori, collo, tronco e cosce. I controlli di laboratorio dimostravano: creatinina 1.34 mg/dl, AST 133 U/L, colesterolemia totale 272 mg/dl, ipovitaminosi D. Nonostante la sospensione della rosuvastatina la CPK non subiva modificazioni significative (1633-1743), emocromo, PCR e VES normali. La terapia con statine era stata iniziata nel 2003 con pravastatina, da sei anni rosuvastatina 10 mg uid.

All'ingresso obiettivamente: eritema cutaneo al volto, edema palpebrale, cute arrossata e infiltrata al collo e in sede sternale, eritema diffuso al dorso e braccia, chiazze pomfoidi alle cosce e all'addome. Il trattamento domiciliare con prednisone (25 mg/die) aveva comportato un modesto miglioramento. La paziente non riusciva a mantenere la stazione eretta per cedimento degli arti inferiori da marcata ipostenia prossimale.

Esami di laboratorio all'ingresso: CPK 5968, isoenzimi: marcata presenza (90%) della normale frazione isoenzimatica CPK-3 (MM), mioglobina 3978 $\mu\text{g/L}$, LDH 647, AST 336, ALT 108, troponina I 218 ng/L ($vn < 40$), PCR lievemente aumentata, col. tot 339, TG 468, γGT 61, calcemia 8.6, ipogammaglobulinemia (3.8 g/L) con IgG ridotte; esame urine: albumina 438 mg/L; TSH 4.53 mU/L, antiTPO negativi, ANA 1:640 con pattern fine speckled, ENA po-

sitivo per ac.anti-SSA (Ro60); antiJo-1 assenti, anti-DNA nativo negativi, normali reuma test e complemento, β_2 microglobulina sierica aumentata. Nel sospetto di dermatopolimiosite la paziente veniva trattata con metilprednisolone 80 mg ev. L'EMG dimostrava un quadro di coinvolgimento miopatico prossimale con segni di instabilità di membrana, suggestivo per polimiosite. I principali marcatori neoplastici risultavano negativi. Gli esami strumentali (mammografia, ecografia addome, TAC torace, TAC addome completo, colonscopia) non dimostravano neoplasie. Alla TAC torace si evidenziavano sfumati addensamenti con ispessimento dell'interstizio. Lo studio vascolare dei vasi del collo dimostrava aterosclerosi calcifica diffusa senza stenosi significative. RM del cingolo pelvico e degli arti inferiori: edema intenso e diffuso a carico dei muscoli del cingolo pelvico, delle cosce, e delle gambe, fatto più evidente al comparto anteriore di cosce e a livello delle gambe, anche con presenza di edema per fasciale che si estende dalla radice delle cosce alle gambe; diffusi segni di sostituzione fibroadiposa a carico dei muscoli del cingolo pelvico, delle cosce e delle gambe, fatto più evidente ai muscoli adduttori delle cosce. Non veniva eseguita la biopsia muscolare per la possibile interferenza della terapia steroidea. Alla dimissione la paziente presentava remissione dell'eritema diffuso e riusciva a deambulare con ausili: CPK 2415, mioglobina 3179. Terapia a domicilio: ASA, Enoxaparina, Prednisone 75 mg/die, MTX 10 mg: 1 f sc la settimana. La paziente rientrava in Reparto dopo 2 settimane con un quadro di scompenso cardiaco e SCA. Gli esami di laboratorio dimostravano: GB 580, PLT.43.000, troponina I 1637, insufficienza renale. La neutropenia migliorava con filgrastim. Exitus dopo dieci giorni per shock irreversibile.

Conclusioni. Abbiamo descritto il caso clinico di una donna anziana, dislipidemia, con aterosclerosi diffusa, che aveva presentato una miopatia prossimale sintomatica associata a rabdomiolisi. Il quadro clinico-biumorale, l'EMG e soprattutto la RMN muscolare risultavano indicativi per dermatopolimiosite. Le indagini immunologiche non erano però tipiche. Si sono escluse sindrome antisintetasi e miosite associata a neoplasia. La diagnosi non è stata però confermata dalla biopsia muscolare. L'assunzione di statine almeno da 12 anni, la persistenza di CPK aumentato nonostante la sospensione del farmaco, la lenta e modesta riduzione del CPK con terapia cortisonica, il reperto EMG grafico di miopatia irritativa, la RMN muscolare (non infiammazione) indicano una miopatia necrotizzante autoimmune da statine (IMNM) (1). Questa ipotesi diagnostica non è stata peraltro confermata dagli anticorpi anti-HMG-CoA- reductasi, non dosati per indisponibilità. Tali anticorpi sono specifici per la IMNM essendo positivi nelle miositi autoimmuni solo in minima proporzione. Il nostro caso clinico presenta molte analogie con la casistica internazionale che attualmente risulta in meno di 200 casi descritti.

Bibliografia

1. Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy. *NEJM* 2016; 374: 664-667.