

CASO CLINICO

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

**Statin-induced rhabdomyolysis: polymyositis/
dermatomyositis or necrotizing autoimmune
myopathy? Description of a clinical case
in an elderly patient**

MAURO TURRIN, SERGIO MARTINELLI*U.O.C. Medicina Interna, Ospedali Riuniti Padova Sud, Monselice (Padova)***SUMMARY**

A 73 year-old woman was admitted because of repeated episodes of fall without loss of consciousness. Personal history: high blood pressure, hyperlipidemia, coronary heart disease revascularized, paroxysmal atrial fibrillation, treated with atenolol, asa, olmesartan, propafenone, rosuvastatin (for six years 10 mg/day, previously pravastatin). The statin was discontinued for CPK 2132 IU/L, fatigue and progressive weakness for proximal deficit in the lower limbs and for heliotrope rash on the face, erythema at the neck, back and thighs. Despite the suspension of rosuvastatin and treatment with prednisone CPK did not undergo significant changes. Laboratory tests at entry was: CPK 5968 IU/L; myoglobin 3978 µg/L (vn <66); aldolasi 40.5 IU/L (vn <7.6); ANA 1:640; anti-ds-DNA and ENA screening negative (anti-Ro/SSA slightly positive). EMG showed irritative myopathy, MRI oedema and fibro-adipose tissue replacing in the pelvic girdle muscles, thighs, and legs. She was treated with methylprednisolone and methotrexate but, after a transient clinical improvement, she dies for irreversible shock. Taking statins for at least 12 years, the symmetric proximal muscle weakness, the persistence of high CPK despite statine withdrawal and steroid therapy, the EMG finding of irritative myopathy, and muscle MRI myoedema, without inflammation, are suggestive for an immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM). Although the diagnosis was not confirmed by the specific anti-HMG-CoA-R autoantibodies, our case report presents many similarities with the IMNM series of less than 400 cases currently described in the literature.

Key words: statins, creatine kinase, dermatomyositis, polimyositis, necrotizing myopathy, autoimmunity.

Indirizzo per la corrispondenza

Mauro Turrin
Via D. Dossi, 6 - 35134 Padova
E-mail: m.turrin@libero.it

Tra gli effetti collaterali delle statine vengono segnalati mialgie, aumento del CPK, associato o meno a disturbi muscolari, rabdomiolisi, e miopatie infiammato-

rie idiopatiche. Sono stati descritti alcuni casi di associazione con polimiosite (1-4), dermatomiosite (5-8) e di miopatia necrotizzante con manifestazioni autoimmuni (9, 10).



Figura 1 - Rash eliotropo al collo e torace.

Tabella 1 - Esami di laboratorio.

	Ingresso	dopo 45 giorni
CPK (n <145 IU/L)	5.968	2.415
CPK-3 isoenzima %	90	-
Mioglobina (n <66 ug/L)	3.978	3.179
LDH (n <480 IU/L)	647	564
AST (n <31 IU/L)	336	94
ALT (n <34 IU/L)	108	85
Troponina (n <40 ng/L)	218	1.637
Aldolasi (n <7,6 IU/L)	40,5	-
Colesterolo totale (mg/dL)	339	360
Trigliceridi (mg/dL)	468	-
Uricemia (mg/dL)	10,1	19,1
Creatinina (mg/dL)	1,03	2,4
ALP (n <120 IU/L)	63	150
gammaGT (n <38 IU/L)	61	487
PCR (mg/L)	2,67	493
G. rossi (x10 ⁹ /L)	3,97	4,17
Leucociti (x10 ⁹ /L)	7,47	0,58
Piastri (x10 ⁹ /L)	230	43
gammaGlobuline (g/L)	3,8	3,2

Caso clinico

Donna di 73 anni, ricoverata nell'ottobre 2015 per ripetuti episodi di caduta per cedimento degli arti inferiori e senza perdita di coscienza. Nell'anamnesi risultavano: ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, cardiopatia ischemica rivascolarizzata, fibrillazione atriale parossistica. Non fumo di sigaretta, alcolici saltuari, non allergie a farmaci. In terapia con rosuvastatina, atenololo, aspirina, olmesartan, furosemide, propafenone.

Due mesi prima era stata sospesa la statina per astenia e progressiva ipostenia agli arti superiori e inferiori, con difficoltà nella deambulazione: il livello plasmatico di CPK era pari a 2.132 U/L. Sono comparsi arrossamento cutaneo (rash eliotropo) al volto, al collo, al torace e agli arti inferiori (*Figura 1*). Nonostante la sospensione della statina e la somministrazione di prednisone (25 mg/die), il CPK rimaneva elevato e l'arrossamento cutaneo si riduceva di poco. La terapia con statine era iniziata 12 anni prima con pravastatina 40 mg/die, sostituita nel 2009 da rosuvastatina 10 mg/die. La paziente non aveva praticato iniezioni intramuscolari, né assunto farmaci potenzialmente miotossici.

I principali esami di laboratorio sono riassunti nella *tabella 1*. Di quelli non riportati in tabella, da segnalare la positività per ANA a titolo elevato (1:640), tipo *fine speckled*, anti-SSA (Ro60) debolmente positivo, mentre erano assenti ENA, antiJo1 e gli anticorpi anti ds-DNA nativo; normali il fattore reumatoide e la complementemia. Lieve deficit di vitamina D25(OH), pari a 39 nmol/L, mentre sono risultati normali i livelli circolanti di ormone tiroideo e di TSH. Sono stati testati i marcatori neoplastici (CEA, CA 125, CA 19-9, α FP, Ca15-3), HBsAg e anti-HCV, risultati tutti negativi.

Gli esami di *imaging* (mammografia,

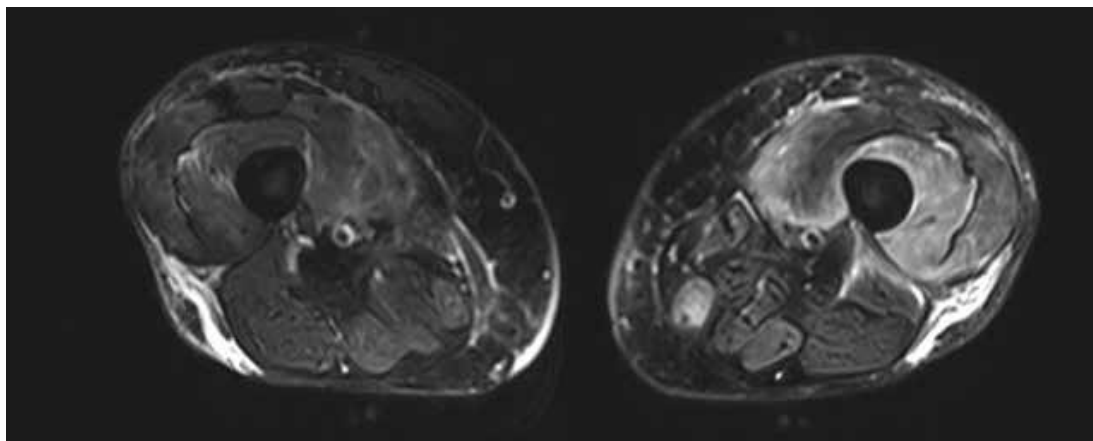


Figura 2 - RMN COSCE destra sinistra.

STIR, sezione assiale: segnale chiaro iperintenso.

Edema intenso dei fasci muscolari di entrambi i quadricipiti, specie a sinistra, del m. grande adduttore di sinistra, dei gracili e dei muscoli semitendinosi. Edema sottocutaneo fra muscoli e fascia lata di entrambi i lati.

ecografia addome, TAC torace, TAC addome, colonscopia) escludevano la presenza di neoplasie. L'ECG era normale, l'ecocardiogramma mostrava cuspidi aortiche ispessite e mobili con assenza di acinesie, FE 60%. L'EMG risultava compatibile con miopatia prossimale. La RMN del cingolo pelvico e degli arti inferiori mostrava edema intenso e diffuso a carico dei muscoli del cingolo pelvico, delle cosce e delle gambe, con presenza di edema perifasciale; diffusi segni di sostituzione fibroadiposa a carico dei muscoli del cingolo pelvico, delle cosce e delle gambe (*Figura 2*).

Nel sospetto clinico di polimiosite-dermatomiosite si iniziava terapia con metilprednisolone 80 mg ev/die. Alla dimissione, dopo 4 settimane di degenza, la paziente presentava remissione dell'eritema diffuso e aveva ripreso a deambulare, nonostante la persistenza di ipotonia muscolare; il CPK permaneva elevato, pari a 2415 IU/L, come pure la mioglobina di 3179 µg/L. Terapia a domicilio: prednisone 75 mg/die, metotrexato 10 mg/settimana, ASA, lansoprazolo, atenololo, furosemide, olmesartan.

La paziente rientrava in Reparto dopo 15 giorni con un quadro clinico riferibile a sindrome coronarica acuta, accompagnata da fibrillazione atriale parossistica e scompenso cardiaco. L'exitus sopravveniva all'undicesimo giorno di degenza per shock irreversibile.

Discussione

Il caso clinico descritto suggeriva, in prima ipotesi, la diagnosi di polimiosite/dermatomiosite. Gli esami clinici hanno consentito di escludere una polimiosite paraneoplastica. I dati anamnestici, in particolare l'assunzione continua di statine per 12 anni, la persistenza di livelli elevati di CPK nonostante la sospensione delle statine e la terapia cortisonica, il reperto EMG di miopatia irritativa, il riscontro di edema muscolare e perifasciale, con sostituzione fibroadiposa muscolare e scarsa/assente infiammazione alla RMN, sono tutti elementi indicativi di miopatia necrotizzante autoimmune da statine (IMNM) (*Tabella 2*). L'ipotesi diagnostica non è stata confermata dagli

Tabella 2 - Criteri diagnostici per IMNM: miopatia necrotizzante autoimmune da statine*.

Sintomi:	miopatia prossimale simmetrica
CPK:	elevato (6.000-10.000; range: 1.000-50.000) e persistente nonostante sospensione statine.
EMG:	miopatia "irritativa".
RMN:	edema, necrosi estesa, atrofia, sostituzione adiposa, edema fasciale, minima o assente infiammazione, espressione HMGCRC.
Terapia:	sensibile a terapia prolungata con steroidi + immunosoppressori, IVIG.

Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy. NEJM 2016; 347: 664.

anticorpi anti-HMG-coenzima A reduttasi (anti-HMGCRC reduttasi), specifici per IMNM (11-14), per mancata disponibilità del test. Nei soggetti positivi per tali anticorpi, la prevalenza di esposizione alle statine è risultata compresa tra il 40% e il 92% (16,17) e il loro titolo correlato con i disturbi muscolari e i livelli di CPK (17-19). Il caso descritto presenta molte analogie con i *case report* della letteratura internazionale (2, 15, 18, 19), prima (20-22) e dopo introduzione del dosaggio degli anticorpi specifici (23-26).

Nell'elenco delle malattie rare di Orphanet (37) la Miopatia Necrotizzante Autoimmune compare al n. 206569: fino a luglio 2017 venivano segnalati 300 casi; la prevalenza stimata è pari a 2-3/100.000, con età di esordio variabile dall'età adul-

ta a quella anziana. In Italia sono state pubblicate/vengono riferite solo tre segnalazioni (17, 38, 39). I principali studi epidemiologici hanno dimostrato che la semplice mialgia da statine o livelli di CPK < a 5 volte il ULN (Upper Limit of Normal/ limite superiore di normalità) senza debolezza muscolare, non si associano alla presenza degli anticorpi anti-HMGCRC reduttasi (16). Anche nei casi di miopatia severa, che regredisce con la sospensione della statina, non è stata rilevata positività per tali anticorpi (28).

Conclusioni

- I pazienti che assumono statine, di età superiore a 50 anni, che sviluppano miopatia con astenia muscolare e aumento del CPK >5 volte il limite superiore, sono a rischio di sviluppare IMNM (17, 40).
- Gli anticorpi anti-HMGCRC reduttasi rappresentano un *biomarker* specifico per la diagnosi di IMNM.
- Se il CPK elevato non si normalizza con la sospensione della statina e/o con terapia cortisonica è indicato il dosaggio degli anticorpi anti-HMGCRC: se questi risultano positivi, il paziente dovrebbe essere sottoposto alla biopsia muscolare per confermare la diagnosi di IMNM.

Glossario

IMNM = Immuno-Mediated Necrotizing Myopathy

anti-HMGCRC = Anticorpi anti-HMG-Coa reduttasi, anti-3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A reduttasi

CPK = Creatinfosfokinasi totale

RMN = Risonanza magnetica nucleare

STIR = Soppressione del segnale del grasso

IVIG = Immunoglobuline endovena

Disclosure

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria in merito ai temi trattati nel presente articolo.

Il presente articolo è stato presentato, in forma di comunicazione orale, al XVII Congresso della Sezione Triveneto della SISA a Padova il 14 maggio 2016. GIA, Anno 8 - n. 1/2017 - pag 107.

RIASSUNTO

Donna di 73 anni ricoverata a causa di ripetuti episodi di caduta senza perdita di coscienza. In anamnesi da segnalare ipercolesterolemia poligenica, ipertensione arteriosa, malattia coronarica rivascolarizzata, fibrillazione atriale parossistica, in terapia con atenololo, asa, olmesartan, propafenone e rosuvastatina 10 mg/die nei 6 anni precedenti. La statina è stata interrotta per il rilievo di CPK pari a 2.132 IU/L, associato ad astenia con debolezza progressiva della muscolatura prossimale degli arti inferiori, e per la comparsa di rash eliotropo al viso ed eritema al collo, al dorso e alle cosce. Nonostante la sospensione della rosuvastatina e la somministrazione di prednisone, sintomi e CPK non hanno subito cambiamenti significativi. Gli esami di laboratorio all'ingresso mostravano CPK 5968 IU/L, mioglobina 3.978 µg/L (vn <66) e aldolasi di 40 IU/L (vn <7,6); ANA 1: 640 lieve positività per anti-Ro/SSA. L'EMG evidenziava un quadro di miopatia irritativa, mentre alla RNM era presente edema e sostituzione fibroadiposa della muscolatura pelvica e degli arti inferiori. Dopo un transitorio miglioramento clinico con metilprednisolone e metotrexato, il quadro clinico è precipitato per la comparsa di shock irreversibile. L'assunzione prolungata di statine per almeno 12 anni, la debolezza muscolare simmetrica, la persistenza di CPK elevato nonostante la sospensione della statina e la terapia steroidea, l'aspetto irritativo della miopatia e l'edema senza infiammazione con sostituzione fibroadiposa del tessuto muscolare, sono suggestivi per una miopatia necrotizzante immuno-mediata (IMNM). Anche se la diagnosi non è stata confermata dalla ricerca di anticorpi anti-HMG-CoA-R specifici, il caso descritto presenta molte analogie con la serie di quasi 400 casi di IMNM descritti in letteratura.

Parole chiave: *statine, CPK, dermatomiosite, polimiosite, miopatia necrotizzante, autoimmunità.*

Bibliografia

1. Fauchais AL, Iba Ba J, Maurage P, et al. Polymyositis induced or associated with lipid-lowering drugs: five cases. *Rev Med Interne*. 2004; 25: 294-8.
2. Wu Y, Lach B, Provias JP, et al. Statin-associated autoimmune myopathies: a pathophysiologic spectrum. *Can J Neurol Sci*. 2014; 41: 638-47.
3. Riesco-Eizaguirre G, Arpa-Gutierrez FJ, Gutierrez M, Toribio E. Severe polymyositis with simvastatin use. *Rev Neurol*. 2003; 37: 934-6.
4. Sailler L, Pereira C, Bagheri A, et al. Increased exposure to statins in patients developing chronic muscle diseases: a 2-year retrospective study. *Ann Rheum Dis*, 2008; 67: 614-9.
5. Komai I, Takemoto M, Yokote K. Atorvastatin-induced dermatomyositis in an 47-year-old woman with Sjögren's syndrome. *Acta Cardiol*. 2015; 70: 373.
6. Vasconcelos OM, Campbell WW. Dermatomyositis-like syndrome and HMG-CoA reductase inhibitor (statin) intake. *Muscle Nerve*. 2004; 30: 803-7.
7. Noël B, Cerottini JP, Panizzon RG. Atorvastatin-induced dermatomyositis. *Am J Med*. 2001; 110: 670-1.
8. Zuech P, Pauwels C, Dulhoit C, et al. Pravastatin-induced dermatomyositis. *Rev Med Interne*. 2005; 26: 897-902.
9. Thual N, Penven K, Chevalier JM et al. Fluvastatin-induced dermatomyositis. *Ann Dermatol Venereol*. 132: 2005; 996-9.
10. Padala S, Thompson PD. Statins as a possible cause of inflammatory and necrotizing myopathies. *Atherosclerosis*. 2012; 22: 15-21.
11. Babu S, Li Y. Statin induced necrotizing autoimmune myopathy. *J Neurol Sci* 2015; 351: 13-7.
12. Mohassel P, Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy and anti-HMGCR autoantibodies. *Muscle Nerve*. 2013; 48: 477-83.
13. Werner JL, Christopher-Stine L, Ghazarian SR, et al. Antibody levels correlate with creatine kinase levels and strength in anti-3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum*. 2012; 64: 4087-93.
14. Musset L, Miyara M, Benveniste O, et al. Analysis of autoantibodies to 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme a reductase using different technologies. *J Immunol Res*. 2014; 2014: 405956.
15. Drouot L, Allenbach Y, Jouen F, et al. Exploring necrotizing autoimmune myopathies with a novel immunoassay for anti-3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase autoantibodies. *Arthritis Res Ther*. 2014; 16: R39.
16. Mammen AL, Pak K, Williams EK, al. Rarity of anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibodies in statin users, including those with self-limited musculoskeletal side effects. *Arthritis Care Res*. 2012; 64: 269-72.
17. Musset L, Allembach Y, Benveniste O, et al.

- Anti-HMGCR antibodies as a biomarker for immune-mediated necrotizing myopathies: a history of statins and experience from a large international multi-center study. *Autoimmun Rev.* 2016; 15: 983-93.
18. Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, et al. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 2757-66.
 19. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 713-21.
 20. Limaye V, Bundell C, Hollingsworth P, et al. Clinical and genetic associations of autoantibodies to 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme a reductase in patients with immune-mediated myositis and necrotizing myopathy. *Muscle Nerve.* 2015; 52: 196-203.
 21. Showman O, Gilburg B, Chayat C, et al. Anti-HMGCR antibodies demonstrate high diagnostic value in the diagnosis of immune-mediated necrotizing myopathy following statin exposure. *Immunol Res.* 2017; 65: 276-81.
 22. Allenback Y, Drouot L, Rigolet A, et al. Anti-HMGCR autoantibodies in european patients with autoimmune necrotizing myopathies: incostant exposure to statin. *Medicine (Baltimore).* 2014; 93: 150-7.
 23. Klein M, Mann H, Pleštilová L, et al. Increasing incidence of immune-mediated necrotizing myopathy: single-centre experience. *Rheumatology.* 2015; 54: 2010-4.
 24. Ramanathan S, Langguth D, Hardy TA, et al. Clinical course and treatment of anti-HMGCR antibody-associated necrotizing autoimmune myopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015; 2: e96.
 25. Grable-Esposito P, Katzberg HD, Greenberg SA, et al. Immuno-mediated necrotizing myopathy associated with statins. *Muscle Nerve.* 2010; 41: 185-90.
 26. Kassardjian CD, Lennon VA, Alfugham NB, et al. Clinical features and treatment outcomes of necrotizing autoimmune myopathy. *JAMA Neurol.* 2015; 72: 996-1003.
 27. Fernandes GH, Zanoteli E, Shinjo SK. Statin-associated necrotizing autoimmune myopathy. *Mod Rheumatol.* 2014; 24: 862-4.
 28. Kuncova K, Sedlackova M, Vencovsky J, et al. Inflammatory myopathy associated with statins: report of three cases. *Mod Rheumatol.* 2014; 24: 366-71.
 29. Hirschberger O, Lohmann C, Lannes B, et al. Immuno-mediated necrotizing myopathy associated with antibodies to hydroxy-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase. *Rev Med Int.* 2014; 35: 546-9.
 30. Curtin D, Costigan D, McCarthy C, et al. Novel antibody associations in immune-mediated necrotising myopathy without inflammation. *Ir J Med Sci.* 2016; 185: 941-3.
 31. Shagrani T, Park C, Rouah E, Whiteru O. Statin-associated autoimmune myopathy. *Rheumatology.* 2017; 56: 1043-4.
 32. Marti J, Kolev I, Lorleac'h A, et al. Anti-HMG-CoA reductase necrotizing: a report of 4 cases. *Rev Med Interne.* 2017; 38: 228-34.
 33. Sweidan AJ, Leung A, Kaiser CJ, et al. A case of statin-associated autoimmune myopathy. *Clin Med Insights Case Rep.* 2017; 10: 1-4.
 34. Ashton C, Junckerstorff R, Bundell C, et al. Treatment and outcomes in necrotising autoimmune myopathy: an australian perspective. *Neuromuscular Disorders.* 2016; 26: 734-40.
 35. Selva-O'Callaghan A, Alvaredo-Cardenas M, Marin A, Pinal-Fernandez I. Statin and myositis: the role of anti-HMGCR antibodies. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015; 11: 1277-9.
 36. Floyd JS, Brody JA, Tiniakou E, et al. Absence of anti-HMG-CoA reductase autoantibodies in severe self-limited statin-related myopathy. *Muscle Nerve.* 2016; 54: 142-4.
 37. I Quaderni di Orphanet - Prevalenza delle malattie rare: Dati bibliografici - luglio 2017- n. 2: ORPHA n. 206569.
http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/IT/Prevalenza_delle_malattie_rare_in_ordine_decrescente_o_casi.pdf
 38. Giudizi MG, Cammelli D, Vivarelli E, et al. Anti-HMGCR antibody-associated necrotizing myopathy: diagnosis and treatment illustrated using a case report. *Scand J Rheumatol.* 2016; 45: 427-9.
 39. Ginanneschi F, Volpi N, Giannini F, Rocchi R, Donati D, Aglianò M, et al. Rhabdomyolysis in an elderly multitreated patient: multiple drug interactions after statin withdrawal. *J Neurol Sci.* 2014; 336: 284-7.
 40. Nazir S, Lohani S, Tachamo N, et al. Statin-associated autoimmune myopathy: a systematic review of 100 cases. *J Clin Rheumatol.* 2017; 23: 149-54.