



Nadir Görülen Bir Yan Etki: Statin İlişkili Otoimmün Nekrotizan Miyopati

A Rare Side Effect: Statin Induced Autoimmune Necrotizing Myopathy

Tuba Nazlıgül,¹ İlknur Aktaş,² Feyza Ünlü Özkan,² Pınar Akpınar,² Eren Gözke³

ÖZET

Statin ilişkili otoimmün nekrotizan miyopati nadir görülen bir yan etki olup immünsupresif tedavi gerektirir. Statin tedavisinin kesilmesiyle düzelmeyen proksimal kas güçsüzlüğü ve kreatin kinaz yüksekliği, kas nekrozu ve yüksek anti-HMGCR (3-hidroksi 3-metilglutaril koenzim-A redüktaz) otoantikörünün bulunması statine bağlı diğer kas iskelet yan etkilerinden ayırt edici özellikleridir. Burada, statin kullanan ve otoimmün nekrotizan miyopati tespit edilen bir olgu sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Kreatin kinaz; miyopati; statin.

ABSTRACT

Statin induced necrotizing autoimmune myopathy is a rare side effect and requires immunosuppressive therapy. Persistence of proximal muscle weakness and elevated creatine kinase level despite statin discontinuation, muscle necrosis and elevated anti-HMGCR (3-hydroxy 3-methyl glutaryl coenzyme A reductase) autoantibodies are distinguishing features from other statin related musculoskeletal side effects. In this report, a case using statin and diagnosed with autoimmune necrotizing myopathy is presented.

Keywords: Creatine kinase; myopathy; statin.

Hiperkolesterolemi ve dislipidemi tedavisinde oldukça başarılı olan statinler, dünya çapında en sık reçetelenen ilaçlar arasındadır. [1] Kas toksisitesi statinlerin en önemli yan etkilerindedir. Asemptomatik ılımlı kreatin kinaz (CK) yüksekliği ve benign miyaljiden hayatı tehdit eden rabdomiyolize kadar uzanır. [1] Bunların çoğu statinlerin kas üzerindeki direkt etkisiyle ilişkilidir ve statinin kesilmesiyle semptomlarda düzelmeye görülür. Statin kullanımı ile tetiklenen bir immünojenik sendrom olan statin ilişkili otoimmün nekrotizan miyopati ise ilacın kesilmesine rağmen progrese olup immünsupresif tedavi gerektirir. [2] Statin kullanan her 100.000 hastada yaklaşık 2-3 yeni vaka görülmektedir. [3] Bu otoimmün miyopati nadir görülmeyle birlikte artan statin kullanımıyla önemli hale gelmektedir.

Olgu Sunumu

Yetmiş altı yaşında kadın hasta, yaklaşık 6 ay önce başlayan yürüme zorluğu ve güçsüzlük şikayetleriyle kliniğimize başvurdu. Bilinen hipertansiyon, diabetes mellitus ve hiperlipidemi tanıları olan hastanın nörolojik muayenesinde bilinç açık, kooperasyon ve oryantasyon tamdı. Kas kuvveti bilateral üst ve alt ekstremitelerde proksimal kaslarda 3/5, distal kaslarda 5/5 idi. Duyu kusuru ve patolojik refleks saptanmadı. Derin tendon refleksleri alınamadı. Desteksiz ayakta duramıyor ve yürüyemiyordu. Fizik muayenede ek patolojik bulgu saptanmadı. Cilt döküntüsü yoktu. Yaklaşık 3 yıldır atorvastatin 20 mg/gün kullandığı öğrenilen hastada bu bulgular sonucunda statine bağlı miyopati olabileceği

¹Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Van
²Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul
³Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

Atıf için yazım şekli:

Nazlıgül T, Aktaş İ, Ünlü Özkan F, Akpınar P, Gözke E. Nadir Görülen Bir Yan Etki: Statin İlişkili Otoimmün Nekrotizan Miyopati. Bosphorus Med J 2021;8(3):180–182.

Başvuru tarihi: 05.12.2020

Kabul tarihi: 15.02.2021

Yazışma Adresi:

Dr. Tuba Nazlıgül, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Van

Tel:

+90 432 486 43 00

e-posta:

drtuba_@hotmail.com

OPEN ACCESS



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

düşünülmüş statin tedavisi kesildi. Miyopati tanısını kesinleştirmek ve ayırıcı tanıda inflamatuvar ve endokrin nedenleri dışlamak için biyokimyasal analiz, otoantikör ve elektrofizyolojik değerlendirme istendi. Yapılan tetkiklerinde CK: 4368 IU/L, aspartat aminotransferaz (AST): 184 IU/L, alanin aminotransferaz (ALT): 203 IU/L ve anti nükleer antikör (ANA), antihistidil tRNA sentetaz (anti Jo-1), anti-signal recognition (anti SRP) antikörleri negatif bulundu. Hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, Vitamin B12, tiroid fonksiyon testleri, kortizon düzeyi ve diğer biyokimyasal parametreler normaldi. Elektrofizyolojik değerlendirmesinde omuz abduktör, kalça fleksör, diz ekstansör ve fleksör kaslarında miyojen tutulum, yoğun aktif denervasyon bulguları olması üzerine hasta statine bağlı miyopati tanısıyla nöroloji kliniğine yönlendirildi. Nöroloji kliniğinde kuadriseps kasından yapılan biyopsi nekrotizan miyopati ile uyumlu bulundu.

Pulse steroid (500 mg/gün prednizolon) tedavisi başlandı. Üç gün devam edilen pulse steroid tedavisinden fayda görmeyen hastaya 5 gün süreyle 0,4 mg/kg/gün olacak şekilde intravenöz immünglobulin (IVIG) verildi. IVIG sonrası CK: 2104 IU/L, AST: 93 IU/L ALT: 100 IU/L saptandı. Ayda bir kez 1 gr/kg/gün dozunda IVIG rapeli uygulanması planlandı. Üçüncü ayda CK, AST ve ALT düzeylerinin normale döndüğü görüldü.

Kliniğimizde rehabilitasyon programına alınan hastaya kuvvetlendirme egzersizleri verildi. Bilateral omuz ve kalça kuşağı, dirsek ve diz fleksör ve ekstansör kaslarına elektrostimülasyon uygulandı. 3 haftalık rehabilitasyon programının ardından kuvvetlendirme egzersizlerini içeren ev programı ile takibe alındı. IVIG rapel tedavisi 2 yıl boyunca devam eden hastanın yapılan son muayenesinde kas kuvvetleri üst ekstremite 5/5, alt ekstremite proksimal 4/5 distal 5/5 olarak değerlendirildi. Desteksiz mobilize olduğu görüldü.

Tartışma

Statinler kolesterol biyosentezinde hız sınırlayıcı olan HMGCR (3-hidroksi 3-metilglutaril koenzim-A redüktaz) enzimini inhibe ederek lipid düşürücü etkide bulunurlar. Çoğu hasta tarafından iyi tolere edilseler de kas toksisitesine bağlı yan etkiler bu ilaçların kullanımını sınırlayabilmektedir. Statin ilişkili otoimmün nekrotizan miyopati ve statin kullanımıyla tetiklenen anti-HMGCR otoantikörü ilk kez 2010 yılında Christopher-Stine ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır.^[4,5] Patofizyolojisi tam olarak anlaşılammıştır ancak statinlerin HMGCR proteininin ekspresyonunda artışa ve anormal bir otoantikör yanıtına sebep oldukları öne sürülmüştür.^[5] Sta-

tin tedavisinin kesilmesine rağmen devam eden proksimal kas güçsüzlüğü ve CK yüksekliği, kas nekrozu ve yüksek anti-HMGCR otoantikörünün bulunması statine bağlı diğer kas iskelet sistemi yan etkilerinden ayırt edici özellikleridir.^[1]

Semptomlar genellikle subakut veya kronik bir seyirde gelişir ve statin tedavisinin herhangi bir zamanında ortaya çıkabilir. Bir çalışmada, güçsüzlük başlangıcından önceki ortalama statin kullanım süresi 3 yıl (2 aydan 10 yıla kadar) olarak belirtilmiştir.^[6] Etkilenen hastalarda proksimal kaslarda ilerleyici güçsüzlük ve CK değerinde üst sınırın 10 katı üzerinde artış görülür. Elektromiyografide kısa süreli, düşük amplitüdü motor ünit potansiyelleri ve artmış spontan aktiviteyle karakterize miyopati bulguları vardır. Kas biyopsisinde tipik olarak kas hücrelerinde nekroz, rejenerasyon ve başlıca makrofajlardan oluşan hücresel infiltrasyon izlenir.^[1,7] Proksimal kas güçsüzlüğünün romatolojik, nörolojik ve metabolik nedenleri veya nöropati, vaka sunumunda da açıklandığı gibi dışlanmalıdır.

Tanı alan hastalarda statinlerin derhal kesilmesi ve immüno-supresan tedavinin başlanması gerekir. Sadece statinlerin kesilmesiyle düzelen vakaların oldukça nadir olduğu bildirildiğinden immüno-supresan tedavi gereklidir.^[8] Literatürde tedaviye rehberlik edecek yeterli prospektif çalışma bulunmasa da 2016 yılında ENMC (European Neuromuscular Centre) tedavi önerilerinde glukokortikoidlerin birinci basamak tedavideki yeri korunmuştur.^[9] Azatioprin ve metotreksat en yaygın kullanılan immüno-supresan ajanlardır; ancak kalsinörin antagonistleri (siklosporin veya takrolimus) ve mikofenolat mofetil gibi diğer ilaçlar da giderek daha sık kullanılmaktadır.^[1,7,9] Bu vakada pulse steroid ve IVIG tedavisi kullanılmıştır. IVIG monoterapi olarak kullanılabilir ve hatta diyabetik hastalar için birinci basamak tedavi olarak düşünülebilir.^[9,10] Glukokortikoidlerin, immüno-supresan ajanların ve IVIG tedavisinin yeterli olmadığı daha şiddetli vakalarda ritüksimab tedavisi ve hatta plazmaferez gerekebilir.^[1]

Statin ilişkili otoimmün nekrotizan miyopatinin prognozu genellikle iyidir. Uzun süreli immünoterapi gerektirse de çoğu hastada semptomların düzeldiği bildirilmiştir.^[11] En sık görülen komplikasyon hastalık başlangıcından iki yıl sonra bile devam edebilen kalıcı kas güçsüzlüğüdür. Ancak tedaviye cevap vermeyen hastalarda disfaji ve solunum yetmezliği gibi ölümlü sonuçlanabilen ciddi klinik tablolar da görülebilmektedir.^[12]

Statin ilişkili otoimmün nekrotizan miyopati nadir görüldüğü için erken tanı ve tedavi ciddi önem taşıdığından, proksimal

kas güçsüzlüğü ve CK yüksekliği olan hastalarda statin kullanımını sorgulanmalı ve ayırıcı tanıda yer almalıdır. Tedavide statinlerin kesilmesi yeterli olmayıp immünsupresan ajanların kullanılması gerekmektedir. Tedavi sonrası devam edebilecek kas güçsüzlüğü açısından hastaya uygun bir rehabilitasyon programı planlanmalıdır.

Açıklamalar

Bilgilendirilmiş onam: Olgu sunumunun ve beraberindeki görüntülerin yayınlanması için hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Bildirilmemiştir.

Yazarlık Katkıları: Konsept – T.N., İ.A.; Dizayn – T.N., İ.A., F.Ü.Ö.; Denetim – İ.A, P.A; Materyal – F.Ü.Ö., E.G.; Veri toplama veya işleme – T.N., İ.A.; Analiz ve yorumlama – T.N., İ.A., F.Ü.Ö.; Literatür arama – T.N., F.Ü.Ö., P.A.; Yazan – T.N.; Kritik revizyon – T.N., İ.A., F.Ü.Ö., P.A., E.G.

Kaynaklar

- Selva-O'Callaghan A, Alvarado-Cardenas M, Pinal-Fernández I, Trallero-Araguás E, Milisenda JC, Martínez MÁ, et al. Statin-induced myalgia and myositis: an update on pathogenesis and clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14:215–24.
- Mohassel P, Mammen AL. The spectrum of statin myopathy. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:747–52.
- Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy. *N Engl J Med* 2016;374:664–9.
- Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, Chung T, Corse AM, Mammen 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.
- Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Rosen A, Doering KR, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 2011;63:713–21.
- Needham M, Fabian V, Knezevic W, Panegyres P, Zilko P, Mastaglia FL. Progressive myopathy with up-regulation of MHC-I associated with statin therapy. *Neuromuscul Disord* 2007;17:194–200.
- Albayda J, Christopher-Stine L. Identifying statin-associated autoimmune necrotizing myopathy. *Cleve Clin J Med* 2014;81:736–41.
- Allenbach Y, Drouot L, Rigolet A, Charuel JL, Jouen F, Romero NB, et al. Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin. *Medicine(Baltimore)* 2014;93:150–7.
- Allenbach Y, Mammen AL, Benveniste O, Stenzel W; Immune-Mediated Necrotizing Myopathies Working Group. 224th ENMC International Workshop:: Clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies Zandvoort, The Netherlands, 14-16 October 2016. *Neuromuscul Disord* 2018;28:87–99.
- Mammen AL, Tiniakou E. Intravenous immune globulin for statin-triggered autoimmune myopathy. *New Engl J Med* 2015;373:1680–2.
- Nazir S, Lohani S, Tachamo N, Poudel D, Donato A. Statin-Associated Autoimmune Myopathy: A Systematic Review of 100 Cases. *J Clin Rheumatol* 2017;23:149–54.
- Abusharar SP, Moku P, Banks S, Khalid FM, Specht CS, Polimera HV. Immune mediated necrotizing myopathy: a rare complication of statin therapy. *Clin Pract* 2020;10:1248.