

Miopatia Necrotizante Induzida por Estatinas: Dois Casos Clínicos

Statin-Induced Necrotizing Autoimmune Myopathy: Two Case Report

Diana Isabel Rocha , Rui Flores Ribeiro , Ana Novo 

Resumo:

A miopatia necrotizante induzida por estatinas é um efeito adverso imunomediado que, embora raro, deve ser suspeitado na presença de mialgias e rabdomiólise, que se podem manter mesmo após a suspensão do fármaco. O prognóstico é geralmente favorável, havendo necessidade de terapêutica imunossupressora na maioria dos casos. Apresentamos dois casos clínicos com documentação histológica, o segundo, com maior gravidade, a necessitar de terapêutica com imunoglobulinas endovenosas. As estatinas são fármacos prescritos frequentemente pelo seu papel no controlo do risco cardiovascular, pelo que é indubitável a necessidade de identificar esta entidade de modo que o diagnóstico e o início do tratamento sejam céleres, prevenindo sequelas.

Palavras-chave: Doenças Autoimunes/induzidas quimicamente; Doenças Musculares/induzidas quimicamente; Hidroximetilglutaril-CoA Redutases; Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Redutases/efeitos adversos; Miosite/induzida quimicamente

Abstract:

Statin-induced necrotizing myopathy is an immune-mediated adverse effect that, although rare, should be suspected in the presence of myalgia and rhabdomyolysis, which can persist even after discontinuation of the drug. The prognosis is generally favourable, requiring immunosuppressive therapy in most cases. We present two clinical cases with histological documentation, the second with greater severity requiring therapy with intravenous immunoglobulins. Statins are often prescribed for their role in reducing cardiovascular risk, so clinicians need to be aware of this entity so that treatment can be quickly started, preventing sequelae.

Keywords: Autoimmune Diseases/chemically induced; Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductases; Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/adverse effects; Muscular Diseases/chemically induced; Myositis/chemically induced.

Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar e Universitário do Porto, Porto, Portugal

<https://doi.org/10.24950/rspmi.1718>

Introdução

As estatinas, que inibem a enzima HMGCR (3-hidroxi-3-methyl-glutaril-CoA redutase), são dos fármacos mais prescritos mundialmente, pelo seu papel no controlo do risco cardiovascular.¹ O mecanismo pelo qual induzem miopatia inflamatória e necrotizante ainda não está esclarecido, sendo um efeito adverso raro e potencialmente grave.^{1,2} Caracteriza-se por fraqueza muscular proximal e elevação da creatinaquinase (CK).^{1,2} O diagnóstico requer elevada suspeição, nomeadamente quando a clínica e a elevação de CK se mantêm mesmo após suspensão do fármaco.^{1,2} A confirmação é pela presença de autoanticorpos anti-HMGCR, embora a biópsia muscular seja o *gold-standard*.^{1,3} O tratamento consiste na corticoterapia sistémica em alta dose, seguida de outros fármacos imunossupressores como metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetil para além da suspensão da estatina; as imunoglobulinas e o rituximab podem ser usados em casos mais graves.^{1,3}

CASO CLÍNICO 1

Reportamos o caso de um homem de 60 anos com risco cardiovascular elevado filiado em síndrome metabólico completo, medicado com metformina 850 mg e desde 2019 com atorvastatina 20 mg (LDL 170 mg/dL). Foi internado em janeiro de 2021 por pneumonia por SARS-CoV2 grave. Apresentava rabdomiólise, sem história prévia a este quadro, que se filiou na infeção (Tabela 1); existiam casos descritos na literatura e apesar do mecanismo não ser claramente conhecido, sabe-se, porém, que as infeções víricas se associam a rabdomiólise por invasão dos miócitos pelos vírus ou pela sua destruição mediada por citoquinas. Foi instituída fluidoterapia, dexametasona e, por suspeita de sobreinfeção bacteriana, ceftriaxone. À data da alta apresentava melhoria (Tabela 1). Durante o internamento foi suspensa a estatina, tendo sido retomada à data de alta. Na reavaliação em consulta nos cuidados de saúde primários, três meses depois, verificou-se reagravamento da rabdomiólise, tendo o seu médico de família reduzido a dose de atorvastatina para 10 mg; três meses mais tarde apresentava novamente agravamento. Por este motivo foi referenciado para consulta de medicina interna em outubro de 2021 (Tabela 1). Desde o internamento, que referia mialgias

Tabela 1: Evolução da rabdomiólise – caso clínico 1.

	Valores de referência	Janeiro 2021 (admissão no internamento)	Fevereiro 2021 (alta do internamento)	Mai 2021	Agosto 2021	Janeiro 2023 (a)
Mioglobina	28-72 ug/L	452	275	350	722,8	352
Creatinaquinase total	24-204 U/L	2239	561	1453	2965	383
Anticorpos anti-HMGCR	<20 U/mL	-	-		190,87	88,29
Tomografia computadorizada (TC) torácica e abdominal	Sem alterações sugestivas de neoplasia.					
Ecografia prostática						
Endoscopia digestiva alta						
Colonoscopia						

a nível dos quadríceps. Sem outras queixas do foro reumatológico ou história familiar de doença auto-imune. À observação na consulta de medicina não apresentava défice de força muscular, ou quaisquer outras alterações ao exame objetivo. Analiticamente, com elevação da CK e -HMGCR e fibrillarina positivos (Tabela 1). Realizou biópsia de músculo do quadríceps (Fig. 1) que confirmou a suspeita de miopatia inflamatória imunomediada, apresentando algumas fibras atrofiadas e com necrose. A eletromiografia (EMG) dos membros superiores e inferiores revelou algum excesso de polifasia com alguns potenciais de amplitude *borderline* nos músculos iliopsoas esquerdo e vasto medial esquerdo e recrutamento precoce em músculos proximais do membro inferior esquerdo e proximais e distais ao nível do membro superior esquerdo compatíveis com eventual processo miopático. A ressonância magnética (RM) das coxas não apresentava sinais de inflamação ou necrose muscular. O estudo subsequente para exclusão de síndrome paraneoplásica foi negativo (Tabela 1). Iniciou seguimento em consulta de doenças autoimunes (DAI), e apesar de clinicamente melhorado, mantinha rabdomiólise importante (Tabela 1) tendo realizado bólus de 125 mg de metilprednisolona. Por manter rabdomiólise, iniciou metotrexato 10 mg/semana que suspendeu após 1 mês por hepatotoxicidade, tendo-se iniciado azatioprina 100 mg/dia que, por sua vez, suspendeu após 3 meses, por intolerância gastrointestinal. Iniciou terapêutica com 850 mg de rituximab com melhoria clínica e analítica, com redução das enzimas musculares e dos valores dos auto-anticorpos (Tabela 1- a). Foi reforçada a necessidade de controlo dietético e de atividade física conseguindo-se alcançar os objetivos (LDL-c<100 mg/dL).

CASO CLÍNICO 2

Mulher de 61 anos com risco cardiovascular muito elevado filiado em síndrome metabólico completo com mau controlo metabólico, já com nefropatia diabética que se titou até rosuvastatina 20 mg (LDL 248 mg/dL); submetida a nefrectomia

parcial por carcinoma de células renais em maio de 2021 Um mês após, iniciou fraqueza muscular a nível proximal com dificuldade na marcha, disfonia, disfagia, astenia, anorexia e atrofia muscular, motivo pelo qual recorreu ao serviço de urgência; sem outras queixas do foro reumatológico ou história

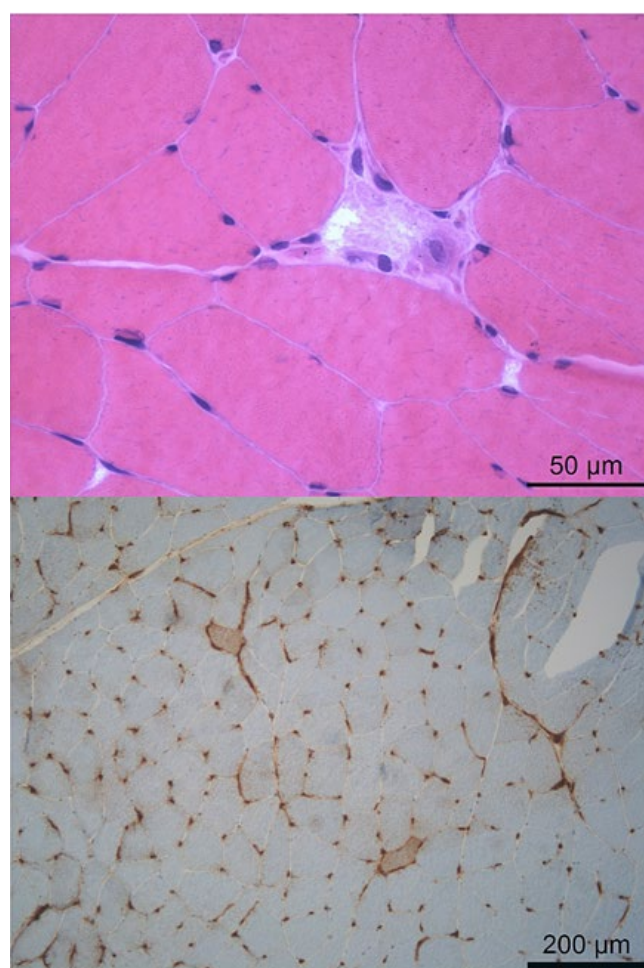


Figura 1: Em cima, fibras necróticas dispersas, sem infiltrados inflamatórios. Em baixo, MHC-1 presente apenas nas fibras necrosadas.

Tabela 2: Evolução da rabdomiólise – caso clínico 2.

	Valores de referência	Admissão no internamento	À data da alta para CRN	Início de seguimento em ambulatório (*)	Após novo ciclo de IgIV e ajuste MTX e AZA (**)
Mioglobina	28-72 ug/L	2102	654	-	-
Creatinaquinase total	24-204 U/L	5537,8	753	2061,1	427,8
Anticorpos anti-HMGCR	<20 U/mL	167,04	-	-	-

familiar de doença auto-imune. Objetivamente, apresentava fraqueza muscular sobretudo proximal bilateral grau 3 (membros superiores e inferiores), sem marcha autónoma. Analiticamente, com elevação das enzimas musculares (Tabela 2). Foi internada para estudo, tendo-se suspenso a estatina. Realizou TC toraco-abdomino-pélvica e tomografia por emissão de positrões (PET) sem evidência de recidiva oncológica. Realizou também TC e RM da coluna lombossagrada que não demonstraram compromisso radicular. A EMG apresentava sinais compatíveis com processo miopático, sobretudo em músculos mais proximais dos membros superiores e inferiores, bem como atividade espontânea abundante, sugerindo provável processo de inflamação muscular. Estudo imunológico positivo para anti-HMGCR. Realizou biópsia do músculo deltóide que revelou aspetos sugestivos de miopatia inflamatória auto-imune necrotizante em fase crónica (Fig. 2). Iniciou pulsos de metilprednisolona 125 mg durante 3 dias e, dada a gravidade do caso, iniciou terapêutica de indução com imunoglobulinas (Ig) endovenosas (EV) 2 g/kg, seguindo-se manutenção com metotrexato (MTX) 15 mg/semana. Pela lenta evolução de enzimas musculares, decidiu-se iniciar prednisolona 0,5 mg/kg/dia durante uma semana. Foi transferida para unidade de reabilitação após 76 dias de internamento, mantendo tetraparésia de predomínio proximal. Teve alta um mês depois, já havendo terminado o desmame da prednisolona, mantendo apenas metotrexato (15 mg/semana) – ver Tabela 2 (*). Na reavaliação em consulta, por manter incapacidade motora com tetraparésia de predomínio a nível dos membros superiores (grau 2 -3 versus grau 4 nos membros inferiores) decidiu-se associar IgIV 60 g/dia, 2 dias/mês, aumento do metotrexato para 17,5 mg/semana e associação de 50 mg de azatioprina, com melhoria da força muscular para grau 4-5 nos membros superiores e mantendo grau 4 nos membros inferiores (Tabela 2 (**)). Instituiu-se ezetimibe atendendo ao objetivo de LDL-c <70 mg/dL.

Discussão

A miopatia necrotizante induzida por estatinas é uma entidade rara que ocorre em cada 2-3/100 000 doentes medicados.^{1,3} A média de idades é de 65 anos e não há predomínio de género.³ A fisiopatologia não está bem esclarecida mas pensa-se que a estatina induz mecanismos

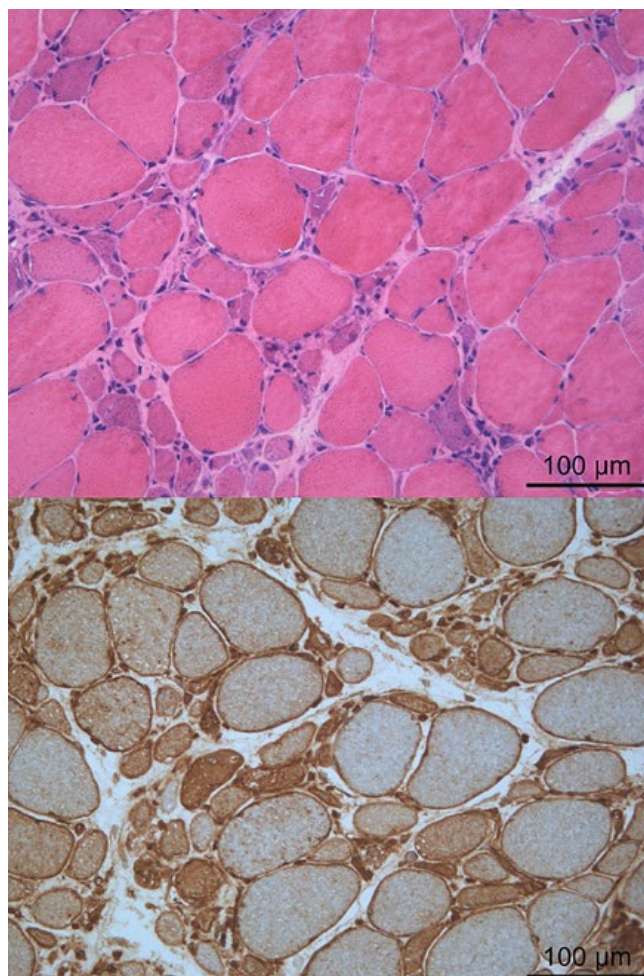


Figura 2: Em cima, alterações miopáticas crónicas com fibras necróticas, atróficas e basofílicas (HE). Em baixo, presença difusa de MHC-1.

de auto-imunidade contra a enzima envolvida na síntese do colesterol, HMG-CoA redutase (alvo de atuação da estatina), em indivíduos aparentemente já com alguma predisposição auto-imune, dada a maior prevalência do haplótipo DRB1*11:01 em doentes com o auto-anticorpo anti-HMGCR positivo.¹⁻³ Apesar da maioria dos quadros descritos estarem associados à atorvastatina, não parece haver uma associação específica com esta estatina.² Tipicamente o quadro apresenta-se com diminuição da força a nível proximal, bilateral e simétrica, disfagia, mialgias, câibras e astenia.^{1,2} O início desta patologia não é tempo dependente, podendo ocorrer

semanas a anos após o início da terapêutica, havendo descrição de uma mediana de 41 meses.^{2,3}

Em 90% dos casos, a CK atinge níveis > 2000 U/L. A EMG demonstra potenciais de ação de baixa amplitude na placa motora com atividade espontânea aumentada.^{1,3} Na RMN geralmente há edema e tecido muscular substituído por infiltrado lipídico.^{1,4} A biópsia muscular, exame *gold-standard* para confirmação do diagnóstico, revela necrose das fibras musculares com algumas em regeneração, infiltrado de macrófagos, poucos linfócitos T (CD3+, CD4+ e CD8+) e células dendríticas plasmocitoides CD123+.¹⁻³ Todavia o diagnóstico pode ser feito através da positividade para o auto anticorpo anti-HMGCR que, é um método menos invasivo, mais rápido e simples.^{5,6} Os diagnósticos diferenciais são polimiosite, dermatomiosite, síndrome antisintetase, miosite de corpos de inclusão, miosite induzida por outros fármacos e síndrome paraneoplásica.⁷ Raramente há resolução completa apenas com a suspensão do fármaco.³ A evidência disponível até ao momento é sobretudo baseada em estudos observacionais sugerindo-se iniciar o tratamento com corticosteroides sistémicos (1 mg/kg/dia de prednisolona ou equivalente) associando-se à posteriori imunossuppressores poupadores de corticoides, habitualmente o metotrexato.⁷ No caso particular de anti-HMGCR positivo, está descrita particular eficácia das IgEV em monoterapia ou em associação.⁷ Em doentes diabéticos ou com elevado risco cardiovascular, é preferível evitar os corticosteroides e ponderar monoterapia com IgEV.⁶ O prognóstico é geralmente favorável, com descrição na literatura de resolução dos sintomas em 91% dos doentes; porém, pode recidivar. Estão reportados casos com evolução fatal por falência ventilatória por fraqueza muscular respiratória.⁶ Parece ainda haver uma associação entre o autoanticorpo anti-HMGCR positivo e risco acrescido de neoplasia malignas nestes doentes, com idade superior a 50 anos e após três anos do diagnóstico.³

Os casos reportados correspondem a casos típicos na sua apresentação, dado que se trata de doentes na sétima década de vida, que desenvolveram miopatia meses após o início do tratamento com estatina e que cursaram com miopatia proximal e elevação da CK > 2000 U/L.

Já a gestão terapêutica foi desafiante: no caso 1 pelos efeitos adversos associados aos imunossuppressores mais comumente usados, com recurso ao rituximab; no caso 2, pela gravidade clínica com compromisso respiratório, com necessidade de introdução de imunoglobulinas e tendo-se optado por tratamento pulsado com metilprednisolona.⁷

Conclusão

São necessários mais estudos de modo a se definir o tratamento ótimo, desde os fármacos a administrar à posologia ideal.⁴ Assim, em doentes medicados com estatina, deve ser vigiada a presença de mialgias e doseadas as enzimas musculares - aspectos muitas vezes esquecidos pela frequência

de prescrição e segurança habitual destes fármacos – pois pode conduzir a um diagnóstico precoce.⁶ O relato destes dois casos pretende ilustrar a heterogeneidade clínica desta patologia e os desafios da gestão terapêutica. ■

Agradecimentos

Agradecemos ao serviço de Neuropatologia do Centro Hospitalar Universitário de Santo António pelo apoio na documentação histológica deste artigo.

Declaração de Contribuição

DIR – Composição do manuscrito

RFR – Investigação clínica

AN – Revisão do manuscrito

Todos os autores aprovaram a versão final a ser submetida.

Contributorship Statement

DIR - Composition of the manuscript

RFR - Clinical research

AN - Revision of the manuscript

All authors approved the final draft.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2023. Re-use permitted under CC BY- commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Diana Isabel Rocha - dianaisabelrocha@gmail.com

Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar e Universitário do Porto, Porto, Portugal

Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 – Porto

Recebido / Received: 2023/03/12

Aceite / Accepted: 2023/06/14

Publicado / Published: 2023/12/15

REFERENCES

1. Saleh Y, Herzallah K, Hassanein M, Chang HT. Statin-induced necrotizing autoimmune myopathy: An uncommon complication of a commonly used medication. *J Saudi Heart Assoc.* 2019;31:269-72. doi: 10.1016/j.jsha.2019.08.001.
2. Stroe OP, Boster J, Surry L. Statin-Induced Immune-Mediated Necrotizing Myopathy: An Increasingly Recognized Inflammatory Myopathy. *Cureus.* 2020;12:e7963. doi:10.7759/cureus.7963
3. Güngör C, Wiesmann UC. Severe statin-induced autoimmune myopathy successfully treated with intravenous immunoglobulin. *BMJ Case Rep.* 2020;13:e234805. doi:10.1136/bcr-2020-234805
4. Villa L, Lerario A, Calloni S, Peverelli L, Matinato C, De Liso F, et al. Immune-mediated necrotizing myopathy due to statins exposure. *Acta Myol.* 2018;37:257-62.
5. Fidalgo C, Mendes A, Cunha R, Rodrigues F. Diagnosis of Statin-Induced Necrotizing Myopathy: Contribution of Anti-HMGCR Antibodies. *Acta Med Port.* 2022;35:584-7. doi: 10.20344/amp.16181..
6. Sharma P, Timilsina B, Adhikari J, Parajuli P, Dhital R, Tachamo N. Statin-induced necrotizing autoimmune myopathy: an extremely rare adverse effect from statin use. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2019;9:503-6. doi:10.1080/20009666.2019.1702272
7. Weeding E, Tiniakou E. Therapeutic management of immune-mediated necrotizing myositis. *Curr Treatm Opt Rheumatol.* 2021;7:150-60. doi: 10.1007/s40674-021-00174-1.