

Il laboratorio di autoimmunità nella diagnosi di miopatia autoimmune necrotizzante indotta da statina

Elena De Santis, Alessandra Melagari, Tommaso Trenti

Dipartimento Interaziendale di Medicina di Laboratorio e Anatomia Patologica ad Attività Integrata, Ospedale Civile di Baggiovara, AUSL Modena

Questo lavoro è stato in parte presentato al 52° Congresso Nazionale SIBioC, 6-8 Ottobre 2020, Virtual Edition, nella Sessione Casi Clinici

ABSTRACT

The autoimmunity laboratory in the diagnosis of necrotizing autoimmune myopathy induced by statins.

Statins have been recently associated with a necrotizing autoimmune myopathy (NAM) characterized by inflammation, myopathy and muscle necrosis and by the presence of anti 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzim A reductase antibodies (anti-HMGCR). This case report describes a case of a man who was taking atorvastatin, complaining muscle weakness and creatine kinase (CK) very high levels. The main laboratory and autoimmunity tests (including the major myositis antibodies) were negative, despite a muscle biopsy showed a myopathic process. Because of these results the detection of anti-HMGCR antibody was activated and the positive result confirmed the diagnosis of NAM. The patient stopped the statin therapy and started a steroid therapy with improvement in muscle symptoms and mild decrease of CK. The role of the autoimmunity laboratory in the diagnostic path of this rare autoimmune disease is fundamental. Though statin-associated NAM is a rare entity, it should be considered in patients who continue to have CK elevation and muscle weakness during or after discontinuation of statin therapy.

Parole chiave: malattie autoimmuni, statine, miopatia

CASO CLINICO

Ad ottobre 2019 un uomo di 50 anni si reca al pronto soccorso su indicazione del medico di medicina generale con astenia, mialgie diffuse e un importante incremento delle transaminasi epatiche (AST e ALT) e della creatinina chinasi (CK) rilevati in recenti esami di laboratorio.

La sua anamnesi patologica comprende ipercolesterolemia e gastrite cronica. Riferisce una terapia domiciliare composta da: ace inibitori, inibitori della pompa protonica e Atorvastatina (con un dosaggio ridotto nel tempo per un rialzo degli indici di citolisi epatica e di CK).

Viene eseguita una ecografia addominale che riporta un fegato nella norma per morfologia e dimensioni.

Vengono ripetuti i seguenti esami: emocromo, creatinina, bilirubina e test di coagulazione di base sono nella norma, mentre AST, ALT e CK si confermano essere molto elevati con valori rispettivamente di 522 U/L (i.r. 1-37) e 652 U/L (i.r. 1-40) e CK di 15226 U/L (i.r. 10-171). Viene quindi deciso un ricovero ospedaliero per approfondimenti diagnostici.

Durante la degenza le tomografie computerizzate (TC) di torace e addome sono nella norma, l'elettromiografia (EMG) invece segnala diffusi e disomogenei segni miopatici associati ad intensa attività di denervazione (quadro suggestivo di miosite); la biopsia muscolare evidenzia segni compatibili con una miopatia di tipo necrotizzante.

Contemporaneamente vengono richiesti al laboratorio i principali marcatori neoplastici, marcatori

Corrispondenza a: Elena De Santis, Dipartimento Interaziendale di Medicina di Laboratorio e Anatomia Patologica ad Attività Integrata, Ospedale Civile di Baggiovara, AUSL Modena, E-mail e.desantis@ausl.mo.it

Ricevuto: 24.03.2021

Revisionato: 08.04.2021

Accettato: 14.04.2021

Publicato on-line: 15.06.2021

DOI: 10.19186/BC_2021.031

infettivologici per le epatiti B e C, esame delle urine, emocromo e esami di coagulazione, bilirubina totale e diretta, creatinina, sodio, potassio, proteina C reattiva, albumina, fosfatasi alcalina che si confermano tutti nella norma. Rimangono elevati solo CK, AST e ALT.

Lo screening per le principali patologie autoimmuni risulta negativo e, dopo l'esito dell'EMG viene eseguita la ricerca di autoanticorpi caratteristici delle miositi (anti Mi-2 alfa, Mi-2 beta, TIF1 gamma, NMDA5, NXP2, SAE1, Ku, PM-Scl100, PM-Scl75, Jo1, SRP, PL-7, PL-12, EJ, OJ) tutti con esito negativo.

La terapia seguita durante il periodo di ricovero comprende: idratazione, sospensione della statina e assunzione di diltiazem con un beneficio clinico e biochimico sebbene persista una elevata concentrazione di CK (6 000 U/L) e delle transaminasi (AST 319 U/L, ALT 497 U/L) e si osservi un calo ponderale.

Il paziente viene dimesso dopo 2 settimane dal ricovero con progressivo miglioramento della sintomatologia mialgica. Ai successivi controlli il paziente è stabile nonostante la sospensione dello steroide, permane una lieve dolenzia muscolare diffusa e moderata difficoltà motoria, manifesta una deambulazione autonoma con sensibilità e coordinazione conservate sebbene rimangano elevate CK (3 554 U/L) e transaminasi (AST 112 U/L, ALT 129 U/L).

Durante il monitoraggio viene modificata la terapia domiciliare con prescrizione di un ciclo di cinque giorni di immunoglobuline cui segue l'assunzione di metotrexate. Alla rivalutazione del caso, si osserva che nonostante il miglioramento della sintomatologia rimangono elevati CK, AST e ALT. A fronte dei risultati dell'EMG e della biopsia che rimandano chiaramente ad una miopatia, si decide di estendere lo studio autoanticorpale del pannello per le miositi includendo la ricerca di anticorpi anti 3-idrossi-3-metilglutaril-Coenzima A-reduttasi (HMGCR) recentemente associati all'assunzione prolungata di statina, il cui esito positivo conferma così la diagnosi di miosite necrotizzante immunomediata indotta da statina (NAM).

DISCUSSIONE

Le statine sono tra i farmaci più utilizzati al mondo per combattere l'ipercolesterolemia e vengono comunemente prescritti sia dai medici di medicina generale sia da specialisti quali cardiologi, reumatologi, gastroenterologi.

Sono farmaci sicuri nella maggioranza dei casi con un profilo di sicurezza considerato tra i più alti, per il raro sviluppo eventi avversi (1). Quando insorgono, gli effetti collaterali più comuni sono a carico della muscolatura scheletrica: dolori, crampi muscolari, debolezza agli arti spesso associati ad un incremento di CK provocando limitazioni nella vita quotidiana del paziente. Fortunatamente la maggior parte di questi pazienti migliora con la riduzione o la sospensione della terapia

che consente un ritorno del CK a valori nella norma (2).

Tuttavia, una minima percentuale di pazienti che assume statine e che manifesta eventi avversi sviluppa un danno muscolare di natura autoimmune che può non essere del tutto reversibile nemmeno con la sospensione della terapia e che porta all'insorgere di una miosite di tipo necrotizzante di natura autoimmune (NAM).

La NAM è una rara miopatia infiammatoria idiopatica che può insorgere come complicanza dell'assunzione di statina in soggetti geneticamente predisposti; ha una incidenza di 2-3 pazienti ogni 100 000 casi trattati con statine e fa parte del grande gruppo delle miopatie autoimmuni (3). A differenza delle altre miositi, la NAM è caratterizzata da una importante necrosi delle fibre muscolari con un infiltrato costituito prevalentemente da macrofagi e in misura minore da linfociti (4).

Come le altre miopatie autoimmuni, la NAM è definita dallo sviluppo di autoanticorpi che, alimentando il processo infiammatorio, causano una necrosi tissutale con conseguente danno muscolare. La ricerca degli anticorpi in laboratorio è pertanto fondamentale per la corretta diagnosi, classificazione e monitoraggio della malattia e per l'adozione della adeguata terapia.

Nel 2010 è stato riscontrata l'associazione diretta tra NAM e anticorpi anti HMGCR (5, 6). L' HMGCR è un enzima che appartiene alla famiglia delle ossidoreduttasi, è localizzato nel reticolo endoplasmatico ed è direttamente coinvolto nella sintesi del colesterolo. Le concentrazioni di HMGCR sono elevate nei periodi di rigenerazione dei tessuti muscolari e la sua attività viene inibita dalle statine che lo rendono un bersaglio importante per numerosi farmaci anti colesterolo.

Lo sviluppo di anticorpi diretti contro questo enzima sembra essere associato ad una particolare predisposizione genetica che coinvolge gli alleli DR1*11:01 e DRB1*07:01 (7). In laboratorio la ricerca di anticorpi anti-HMGCR è stata introdotta solo negli ultimi anni e può essere effettuata con metodi di immunofluorescenza indiretta (IFA) e con immunodosaggi. In IFA la presenza di anticorpi anti-HMGCR genera un pattern fluoroscopico a livello citoplasmatico di tipo finemente granulare sia su cellule Hep-2 che su preparati di fegato di ratto. Questo quadro fluoroscopico è però osservabile anche in presenza di altri autoanticorpi e questo rende il metodo IFA poco sensibile e soprattutto poco specifico per la ricerca di questo marcatore.

Gli immunodosaggi (metodi in chemiluminescenza, dosaggi immunofluoroenzimatici, immunoblotting, e saggi immunoassorbenti legati all'enzima) sono costruiti utilizzando l'antigene HMGCR ricombinante legato alla fase solida, impiegando un frammento di 63 kDa dell'enzima che è la regione che espone gli epitopi per il legame degli anticorpi. Sebbene differiscano tra loro in termini di specificità, costi e sensibilità e nonostante la mancanza di standardizzazione, risultano essere i metodi più accurati ed efficaci per la rilevazione di questi autoanticorpi.

Il caso clinico descritto sottolinea l'importanza della ricerca di anticorpi anti-HMGCR di fronte ad un sospetto clinico ben preciso: l'assenza dei più comuni anticorpi miositici a fronte di una clinica e di esami e strumentali e di laboratorio compatibili con una miopatia necrotizzante, ha permesso di indirizzare in modo specifico e mirato la ricerca di anticorpi anti-HMGCR (utilizzando un dosaggio in chemiluminescenza) e permettendo di confermare la corretta diagnosi di NAM.

Dal punto di vista del laboratorio, la problematica maggiore è rappresentata dall'assenza di HMGCR nei pannelli più comunemente usati per la diagnostica delle miopatie autoimmuni, prevedendo la sua esecuzione solo con esami singoli che, data la rarità della NAM, spesso risultano poco disponibili nella maggior parte dei laboratori di diagnostica autoimmune. Queste difficoltà possono creare ritardi e incompletezza nella diagnosi e ciò può causare al paziente un peggioramento della sintomatologia. Inoltre, nel caso di conferma di una patologia autoimmune, l'approccio terapeutico è spesso più aggressivo prevedendo non solo la sospensione della statina ma anche l'utilizzo di corticosteroidi, immunosoppressori o farmaci biologici; è bene inoltre che la terapia inizi nel più breve tempo possibile per bloccare il processo infiammatorio autoimmune.

In questo contesto si evince la centralità della collaborazione tra clinica e laboratorio che inizia con la segnalazione di un sospetto clinico preciso e porta alla ricerca di marcatori anticorpali di secondo o anche terzo livello che, sebbene non siano sempre di facile esecuzione e immediata disponibilità, permettono di ottimizzare il percorso diagnostico e terapeutico del paziente e di migliorare il flusso di lavoro nei laboratori specialistici di autoimmunità.

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Mohassel P, and Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy and anti-HMGCR autoantibodies. *Musc Nerv* 2013;48:477-83.
2. Mammen AL, Pak K, Williams EK et al. Anti-HMG-CoA reductase antibodies are rare in statin users, including those with self-limited musculoskeletal side effects. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:269-72.
3. Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy. *N Engl J Med* 2016;374:664-9.
4. Showman O, Gilburd 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.
5. Musset L, Allebenbach Y, Benvensiste 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. *Autoim Rev* 2016:983-93.
6. Christopher-Stine L, Casciola-Rosen L, Hong G et al. A novel autoantibody recognizing 200 and 100 kDa proteins is associated with an immune-mediated-necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum* 2010;62:2757-66.
7. Mammen AL, Gaudet D, Brisson D et al. Increased frequency of DRB*11:01 in anti-hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase associated autoimmune myopathy. *Arthritis Care Res* 2012;64:1233-7.
8. Kaumaratne K, Amiras D, Pickering MC, et al. Autoimmune necrotizing myopathy and HMGCR antibodies. *Pract Neurol* 2018;18:151-5.
9. Nichols L, Pfeifer K, Mammen AL et al. An unusual case of statin-induced myopathy: anti-HMGCoA necrotizing autoimmune myopathy. *J Gen Intern Med* 2015;30:1879-83.
10. Padala S, Thompson PD Statins as a possible cause of inflammatory and necrotizing Myopathies *Atheros* 2012;222:15-21.