

## Kasuistik

# Immunmedieret nekrotiserende myopati efter flere års behandling med atorvastatin

Nerma Todorovac<sup>1</sup>, Anne Bruun Krøigård<sup>2</sup>, Alice Ashouri Christiansen<sup>3</sup> & Ghassan Jadou<sup>1</sup>

1) Afdeling for Hjertesygdomme, Sygehus Sønderjylland, Aabenraa, 2) Afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital, 3) Dansk Gigthospital, Sønderborg

Ugeskr Læger 2024;186:V01240030. doi: 10.61409/V01240030

Statiner er den hyppigst anvendte kolesterolsænkende medicin til forebyggelse af hjerte-kar-sygdomme og sænker kolesterolniveauet ved at hæmme enzymet 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A-reduktase (HMGCR) i kolesterolsyntesen [1]. Muskelsymptomer er almindelige bivirkninger ved brug af statiner og kan variere fra milde muskelsmerter til alvorlige autoimmune myopatier som immunmedieret nekrotiserende myopati (IMNM) [1, 2]. IMNM er kendetegnet ved proksimal muskelsvaghed og vedvarende forhøjet kreatinkinase (CK)-niveau også efter ophør af statinbehandling.

## Sygehistorie

En 58-årig kvinde blev i 2023 henvist til det lokale reumatologiske ambulatorium pga. to måneders varende proksimal muskelsvaghed i venstre lår og skuldermuskler. Hun oplevede besvær ved trappegang og ved at rejse sig fra siddende stilling samt blev hurtigere udmattet ved fysisk aktivitet. Hun var diagnosticeret med svær adipositas og velbehandlet hypotyreose, type 2-diabetes, essentiel hypertension samt hyperkolesterolæmi behandlet med atorvastatin 40 mg siden 2017. Den henvisende læge undersøgte for statininduceret myopati og pauserede atrovastatinen, men symptomerne persisterede.

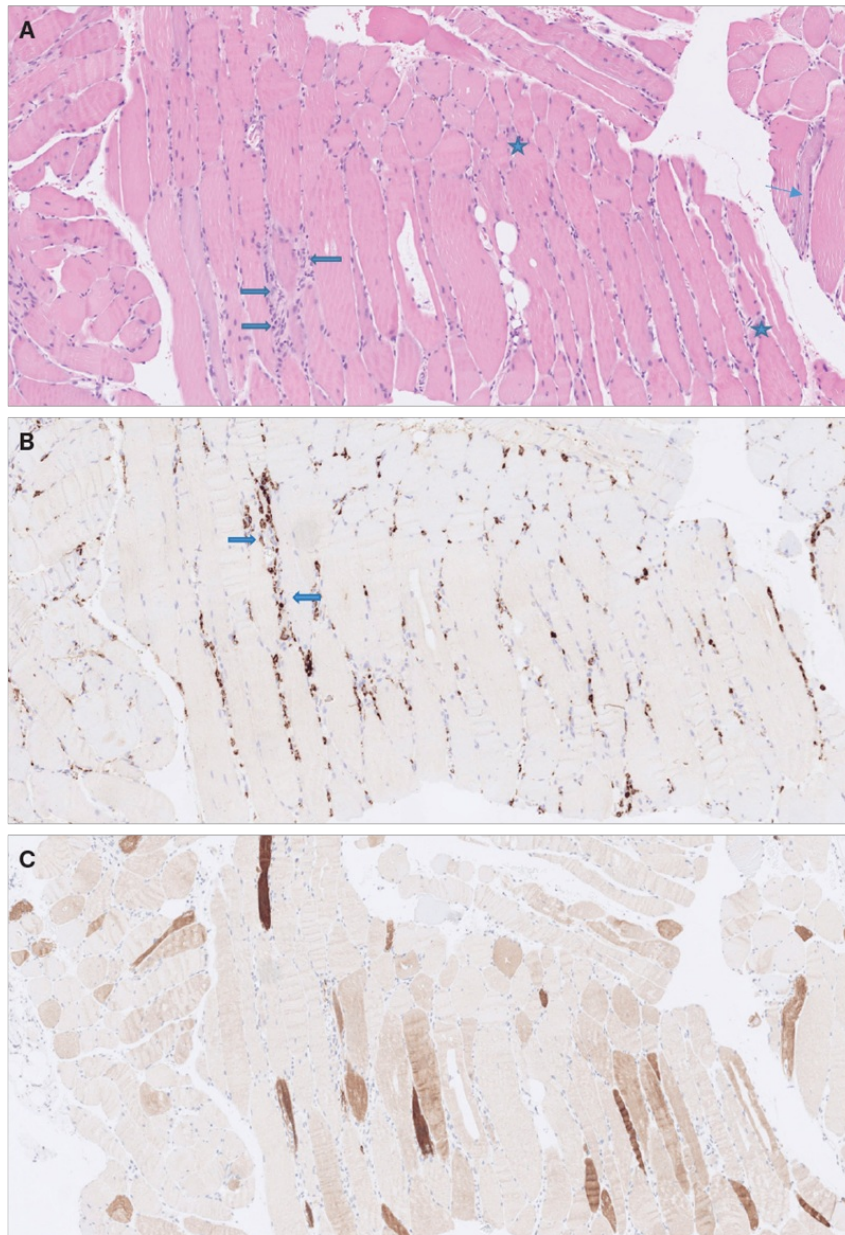
Ved objektiv undersøgelse havde hun besvær med at rejse sig fra siddende stilling og havde let nedsat kraft ved hofteflexion. Da hun blev henvist til et reumatologisk ambulatorium, viste laboratorieanalyser forhøjet CK-niveau: 8.290 U/l (normalværdi: 35-210 U/l); myoglobinniveau: 2.740 µg/l (normalværdi: < 16 µg/l), alaninaminotransferase (ALAT)-niveau: 412 U/l (normalværdi: 10-45 U/l); laktatdehydrogenase 884-niveau (normalværdi: 105-205 U/l); aldolaseniveau 75 U/l (normalværdi: 0,0-5,0 U/l). Der var normalt niveau af antinukleære antistoffer (ANA),

immunglobulin (Ig) A, IgG, IgM og reumafaktor samt sedimentationsreaktion.

Ved undersøgelsen for statininduceret myopati blev der screenet for myositisspecifikke autoantistoffer og myositisassocierede autoantistoffer. Serologisk blev der fundet HMGCR-antistoffer. En elektromyografi af venstre m. vastus medialis og patologisk undersøgelse af en muskelbiopsi bekræftede forandringer, der svarede til statininduceret IMNM (**Figur 1**). En udvidet lungefunktionsundersøgelse og ekkokardiografi var normale.

**FIGUR 1** Histopatologiske billeder af muskelbiopsi fra m. vastus lateralis, der viser immunmedieret nekrotiserende myopati.

**A.** Hæmatoxylineosinfarvningen viser akutte forandringer i form af fibernekroser med inflammatoriske celler i form af makrofager (tykke pile), fiberatrofi (tynd pil) samt regenererede basofile fibre (stjerner). **B.** Immunhistokemisk farvning for CD68 påviser et stort antal makrofager (pile) i skeletmuskulaturen. **C.** Farvning for neonatal myosin påviser talrige spredtliggende regenererede fibre.



Patienten blev henvist til en højt specialiseret enhed, hvor behandling med immunsupprimerende terapi blev påbegyndt med tablet prednisolon 75 mg dagl. tillagt methotrexat 15 mg ugl. Fire uger efter behandlingsstart rapporterede hun bedring af muskelsymptomer. Den seneste

laboratorieanalyse viste faldende CK-niveau til 224 U/l og ALAT-niveau til 57 U/l.

## Diskussion

Statininduceret IMNM er en sjælden, men alvorlig form for myopati og estimeres til at forekomme hos 2-3 personer pr. 100.000 behandlede med statiner [1]. IMNM kan manifestere sig efter flere års ukompliceret statinbehandling og er karakteriseret ved, at symptomerne ikke aftager efter seponering af statiner [1, 3, 4]. Over 90% af patienterne med HMGCR-positiv IMNM har været eksponeret for statiner [3].

Diagnostikken og behandlingen af statininduceret IMNM kræver et multidisciplinært samarbejde mellem reumatologer, patologer og kardiologer. Diagnosen kan bakkes op af laboratorieanalyser med autoantistoffer mod enzymet HMGCR eller muskelbiopsi med histologiske fund af myofibernekrose med regeneration af muskelfibre og inflammatoriske celler i form af makrofager (Figur 1) [2, 3]. Sygehistorien illustrerer vigtigheden af at overveje IMNM hos patienter, der oplever vedvarende muskelsymptomer og har markant forhøjet CK på trods af statinophør.

Der foreligger p.t. ingen kliniske forsøg, der har undersøgt den optimale behandling af statininduceret IMNM. Nuværende behandling baseres på tidligere observerede cases og erfaringer fra øvrige autoimmune myopatier. Tidlig diagnosticering, statinophør og opstart af immunsuppressiv terapi er prognostisk afgørende [3, 4]. Patienten i sygehistorien mærkede bedring efter opstart af behandling med prednisolon og methotrexat, og laboratorieanalyserne bekræftede faldende CK-niveau.

Patienter med statininduceret IMNM har øget risiko for recidiv. Ved hyperkolesterolæmi er det vigtigt at overveje fremtidig behandling, da patienter med statininduceret IMNM ikke kan blive behandlet med andre statiner. På grund af hyperkolesterolæmi og kardiovaskulære risikofaktorer følges patienten fra casen ambulant i kardiologisk regi. Et mindre studie har vist, at proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9)-hæmmer kan anvendes hos patienter med tidligere statininduceret IMNM uden forekomst af bivirkninger eller recidiv [5]. Fremtidig behandling med PCSK9-hæmmer overvejes for patienten.

**Korrespondance** *Nerma Todorovac*. E-mail: [nerma.todorovac17@gmail.com](mailto:nerma.todorovac17@gmail.com)

**Antaget** 20. august 2024

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 28. oktober 2024

**Interessekonflikter** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk)

**Taksigelser** Afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital, takkes for kliniske histopatologiske fotos og beskrivelser

**Referencer** findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk)

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V01240030

doi 10.61409/V01240030

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

## SUMMARY

### Immune-mediated necrotising myopathy after several years of treatment with atorvastatin

Statin-induced immune-mediated necrotising myopathy (IMNM) is a rare complication associated with statin use. IMNM is classified as one of the inflammatory myopathies characterised by myalgia and elevated serum creatine kinase (CK) levels. In this case report, we present a 58-year-old woman who developed IMNM secondary to atorvastatin use. The patient presented with proximal myopathy and increased CK levels. Laboratory analysis revealed the presence of anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMGCR) autoantibodies, and a muscle biopsy confirmed the presence of myofibre necrosis.

## REFERENCER

1. Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy. *N Engl J Med.* 2016;374(7):664-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1515161>
2. Mohassel P, Mammen AL. Anti-HMGCR myopathy. *J Neuromuscul Dis.* 2018;5(1):11-20. <https://doi.org/10.3233/JND-170282>
3. Khan F, Brady S, Kuttikat A. Challenges in the diagnosis and management of immune-mediated necrotising myopathy (IMNM) in a patient on long-term statins. *Rheumatol Int.* 2023;43(2):383-390. <https://doi.org/10.1007/s00296-022-05230-0>
4. Abusharar SP, Moku P, Banks S et al. Immune mediated necrotizing myopathy: a rare complication of statin therapy. *Clin Pract.* 2020;10(2):1248. <https://doi.org/10.4081/cp.2020.1248>
5. Tiniakou E, Rivera E, Mammen AL, Christopher-Stine L. Use of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors in statin-associated immune-mediated necrotizing myopathy: a case series. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(10):1723-1726. <https://doi.org/10.1002/art.40919>