

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga: su polimiozitu asocijuotas hepatitas
Polymyositis associated with hepatitis: Clinical Case Report and Literature Review**

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Eglė Tamošiūnaitė VI kursas, 15 gr.**

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas **Gastroenterologijos,
nefrourologijos ir chirurgijos klinika**

Darbo vadovas

dr. Benediktas Kurlinkus

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Klinikos vadovas

Prof. (HP) dr. Kęstutis Strupas

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2024-05-10

Studento elektroninio pašto adresas _____egle.tamosiunaite@mf.stud.vu.lt_____

TURINYS

1. SANTRUMPOS	2
2. SANTRAUKA	3
3. ABSTRACT	4
4. ĮVADAS	5
5. DARBO METODIKA	7
6. KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS	7
7. APTARIMAS	13
7.1. Idiopatinė uždegiminė miopatijų klasifikacija.....	13
7.2. Autoimuninės nekrozinės miopatijos klasifikacijos istorija.....	13
7.3. Statinų sukeltos nekrozinės autoimuninės miopatijos, kaip atskiros ligos, išskyrimas	14
7.4. Statinų sukelta nekrozinė autoimuninė miopatija.....	15
7.4.1. Paplitimas, klinika, diagnostika	15
7.4.2. Serologiniai tyrimai	18
7.4.3. Histologinis tyrimas.....	19
7.4.4. Patogenezė	19
7.4.5. Diferencinė diagnostika	21
7.4.6. Gydyimas	22
7.5. Uždegiminė miopatijų sąsaja su kepenų patologija	26
7.5.1. Dažniausiai pasitaikanti kepenų liga	26
7.5.2. Padidėjęs transaminazių aktyvumas	27
8. IŠVADOS	28
9. LITERATŪROS ŠALTINIŲ SĄRAŠAS	30

1. SANTRUMPOS

ACR – Amerikos reumatologijos kolegija (angl. *American College of Rheumatology*)

AIH – autoimuninis hepatitas

ALT – alaninaminotferazė

AMA – antikūnai prieš mitochondrijų antigenus

ANA – antikūnai prieš branduolio antigenus

ANCA – antikūnai prieš neutrofilų citoplazmos antigenus

anti-HMGCR – antikūnai prieš 3-hidroksi-3-metilglutaril kofermento A reduktazę

anti-SMA – antikūnai prieš lygiųjų raumenų antigenus

anti-SRP – antikūnai prieš signalo atpažinimo ribonukleoproteinų kompleksą (angl. *signal recognition particle*)

AST – aspartataminotferazė

CA 19.9 – karbohidratinis antigenas 19.9

CEA – karcinoembrioninis antigenas

CK – kreatinkinazė

EMG – elektromiografija

ENG – elektroneurografija

ENMC – Europos neuroraumeninių ligų centras (angl. *European Neuromuscular Centre*)

EULAR – Europos priešreumatinė lyga (angl. *European League Against Rheumatism*)

GGT – gamaglutamiltransferazė

HMG-CoA – 3-hidroksi-3-metilglutaril kofermentas A

HMGCR – 3-hidroksi-3-metilglutaril kofermento A reduktazė

IVIG – intraveninis imunoglobulinas

LDH – laktatdehidrogenazė

MHC-1 – pirmos klasės didysis audinių suderinamumo kompleksas (angl. *major histocompatibility complex class I*)

MRT – magnetinio rezonanso tomografija

NM – nekrozinė miopatija/miozitas

PBC – pirminis biliarinis cholangitas

PCNA – antikūnai prieš vieną iš išskiriamų iš branduolio antigenų (angl. *proliferating cell nuclear antigen*)

PCSK9 – proproteino konvertazės subtilizino/keksino 9 tipas

SPA – protrombino laiko tyrimas

ŠF – šarminė fosfatazė

UM – uždegiminė miopatija

ŽLA-DRB1 – II klasės žmogaus leukocitų antigeno DR beta grandinės 1 genas

2. SANTRAUKA

Įvadas: Statinų sukelta nekrozinė autoimuninė miopatija yra itin reta, tačiau sunki, gydymo statiniais komplikacija, kuriai būdingas proksimalinių raumenų silpnumas, padidėjęs kreatinkinazės aktyvumas ir teigiami antikūnai prieš 3-hidroksi-3-metilglutaril kofermento A reduktazę. Tokiems pacientams dažnai nustatomas ir kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas. Klinikinėje praktikoje svarbu atskirti, ar kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas yra raumeninės kilmės, ar dėl kepenų pažeidimo.

Atvejo aprašymas: 70 metų vyrui persirgus miokardo infarktu, nustatyta dislipidemija ir paskirtas atorvastatinas. Padidinus dozę po kelių mėnesių išsivystė raumenų silpnumas ir nustatyti padidėję mioliziniai ir kepenų fermentai. Kreatinkinazė – 10884 U/l. Serologiniuose tyrimuose rasti padidėję autoantikūnai prieš 3-hidroksi-3-metilglutaril kofermento A reduktazę, o raumenų biopsijoje – pavieniai nekroziniai miocitai, todėl diagnozuota statinų sukelta autoimuninė nekrozinė miopatija. Pacientas pradėtas gydyti metilprednizolono pulsterapija, o vėliau geriamaisiais gliukokortikoidais, taip pat taikytos plazmaferezės. Praėjus mažiau nei metams nuo gydymo pradžios, prednizolonas nutrauktas, nes pasiekta biocheminė ir klinikinė ligos remisija. Tačiau visiškai nutraukus gliukokortikoidus, liga atsinaujino. Vėliau

buvo grąžintas prednizolonas ir pamažu redukuota dozė, tačiau po atkryčio visiškos ligos remisijos kol kas pasiekti nepavyko. Paskutinio vizito pas reumatologą metu, pacientas teigė, jog nedidelio intensyvumo skausmai šlaunų raumenyse išlieka, taip pat randamas kreatinkinazės ir transaminazių aktyvumo padidėjimas. Pacientui nuo ligos pradžios, kartu su kreatinkinazės padidėjimu buvo nustatomas ir kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas. Todėl pacientas buvo prižiūrimas ir gydytojo gastroenterologo dėl galimos kepenų patologijos, tačiau galiausiai kepenų patologija buvo atmesta ir nuspręsta, jog transaminazių padidėjimas yra raumeninės kilmės. Rekomenduota laikytis reumatologo nurodymų, vengti polifarmacijos ir saikingai vartoti alkoholį.

Išvada: Statinų sukelta nekrozinė autoimuninė miopatija yra labai reta liga, todėl optimalus gydymo pasirinkimas lieka neaiškus, bet agresyvi imunosupresija yra būtina. Reikalingi papildomi klinikiniai tyrimai, kurie padėtų gydytojams pasirinkti tokį gydymo būdą, kuris apsaugotų nuo ligos atkryčių po kortikosteroidų nutraukimo. Kadangi tokiems pacientams dažnai nustatomas ir kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, būtinas detalus paciento gastroenterologinis ištyrimas siekiant patikslinti arba atmesti kepenų patologiją.

Raktažodžiai: Statinų sukelta nekrozinė autoimuninė miopatija, anti-HMGCR antikūnai, statinai, polimiozitas, padidėjęs kepenų transaminazių aktyvumas, kepenų patologija.

3. ABSTRACT

Background: Statin-induced necrotizing autoimmune myopathy is an extremely rare but severe complication of statin therapy, characterised by proximal muscle weakness, elevated creatine kinase levels and positive specific 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase antibodies. In such patients, liver transaminase elevations are also frequently observed. In clinical practice, it is important to distinguish whether the elevation of liver enzymes is of muscular origin or due to liver damage.

Case report: A 70-year-old man was diagnosed with dyslipidemia after a myocardial infarction and prescribed atorvastatin. After increasing the dose several months later, muscle weakness developed and elevated myolytic and liver enzymes were found. Serological tests showed elevated 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase antibodies and muscle biopsy showed isolated necrotic myocytes, leading to the diagnosis of statin-induced autoimmune necrotizing myopathy. The patient was started treatment with methylprednisolone pulse

therapy followed by oral glucocorticoids and plasmapheresis. Less than a year after the start of a treatment, prednisolone was discontinued as biochemical and clinical remission of the disease was achieved. However, the disease relapsed after complete discontinuation of glucocorticosteroids. Subsequently, prednisolone was reintroduced and the dose was gradually reduced, but after the relapse a complete remission of the disease has not yet been achieved. At the last visit to the rheumatologist, the patient stated that low-intensity thigh muscle pain persists, also there is an increase in the creatine kinase and transaminases. Since the beginning of the disease, the patient has been experiencing an increase in liver enzymes along with an increase in creatine kinase. The patient was therefore continuously investigated by gastroenterologist for possible hepatic pathology, but finally hepatic pathology was excluded and the transaminase increase was considered to be of muscular origin. It was recommended to follow the rheumatologist's instructions, to avoid polypharmacy and a moderate alcohol consumption.

Conclusion: Statin-induced necrotizing autoimmune myopathy is very rare, so the optimal treatment choice remains unclear, but aggressive immunosuppression is necessary. Further clinical trials are needed to help clinicians choose a treatment regimen that prevents relapses after discontinuation of corticosteroids. Since an increase in the activity of liver enzymes is often detected, a detailed gastroenterological examination of the patient is necessary to specify or rule out liver pathology.

Keywords: Statin-induced necrotizing autoimmune myopathy, anti-HMGCR antibodies, statins, polymyositis, elevated transaminases, hepatic pathology.

4. ĮVADAS

Statinai yra plačiai naudojama vaistų grupė širdies ir kraujagyslių ligų prevencijai. Pasaulyje statinus vartoja apie 25 milijonai pacientų. Daugumai jų statinai yra saugūs, tačiau nuo 5 iki 20 proc. pacientų nutraukia statinus dėl šalutinių poveikių, tarp kurių dažniausi susiję su raumenų pažeidimu (1). Statinų sukulto raumenų toksiškumo klinikinis spektras labai įvairus – nuo besimptomio kreatinkinazės (CK) padidėjimo iki raumenų skausmo, raumenų silpnumo ir rbdomiolizės. Tik retais atvejais, maždaug 1 iš 10 000 statiniais gydytų asmenų per metus pasireiškia stiprus raumenų pažeidimas su raumenų silpnumu ir padidėjusiu kreatinkinazės aktyvumu (2). Daugeliu tokių atvejų simptomai išnyksta iš karto nutraukus gydymą statiniais. Labai retais atvejais statiniais gydomiems pacientams išsivysto statinų indukuotas polimiozitas

arba tiksliau, – statinų sukelta autoimuninė nekrozinė miopatija. Daugumai pacientų, kuriems gydymas statiniais sukelia šalutinį poveikį, užtenka nutraukti statinų vartojimą ir per 1-3 mėnesius simptomai išnyksta (2), tačiau sergantiesiems statinų indukuota autoimunine nekrozine miopatija pasireiškia progresuojantis raumenų silpnumas, kurį reikia kontroliuoti taikant imunosupresinį gydymą.

Statinų indukuota nekrozinė autoimuninė miopatija – tai vis labiau atpažįstama ir vis dažniau literatūroje išskiriama atskira autoimuninių nekrozinių miopatijų (NM) forma, kuri pasireiškia statinus vartojantiems pacientams. Šiai ligai būdingas raumenų silpnumas, raumenų ląstelių nekrozės požymiai histologiniame tyrime ir specifiniai autoantikūnai prieš 3-hidroksi-3-metilglutaril kofermento A (HMG-CoA) reduktazę (2). Yra trys autoimuninės nekrozinės miopatijos tipai, išskiriami pagal specifinius serologinius žymenis. Autoimuninė nekrozinė miopatija susijusi su teigiamais antikūnais prieš signalo atpažinimo ribonukleoproteinų kompleksą (angl. *signal recognition particle*) (anti-SRP), autoimuninė nekrozinė miopatija susijusi su randamais teigiamais antikūnais prieš HMG-CoA reduktazę ir seronegatyvi autoimuninė nekrozinė miopatija (3). Autoimuninė nekrozinė miopatija priklauso reumatinei patologijai ir idiopatinėms uždegiminių miopatijų ligų grupei. Svarbu paminėti, jog ji nėra įtraukta į Tarptautinės ligų klasifikacijos 10 leidimą, tačiau randama atnaujintame 11 leidime.

Idiopatinės uždegiminės miopatijos – tai sisteminės uždegiminės ligos, kurios taip pat gali sukelti įvairius kepenų pažeidimus. Dauguma kepenų pažeidimų būna susiję su pagrindine reumatine liga, o patogenezė susijusi su autoimuniniais mechanizmais. Šie kepenų pažeidimai dažniausiai išsispredžia gydant pagrindinę ligą. Tačiau uždegiminės miopatijos fone gali išsivystyti ir atskiros kepenų ligos: autoimuninis hepatitas, kepenų suriebėjimas, pirmininis biliarinis cholangitas (4). Uždegimine miopatija sergantiems pacientams be CK padidėjimo dažnai randamas ir kepenų fermentų, aspartataminotransferazės (AST) ir alaninaminotransferazės (ALT), aktyvumo padidėjimas. Todėl klinikinėje praktikoje labai svarbu atskirti, ar transaminazių padidėjimas yra raumeninės kilmės, ar dėl kepenų pažeidimo. Atsižvelgiant į galimas įvairias kepenų pažeidimo priežastis pacientams, sergantiems uždegiminėmis miopatijomis, reikalingas nuodugnus ištyrimas.

Šio darbo tikslas – aprašyti retą su statiniais susijusios nekrozinės autoimuninės miopatijos klinikinį atvejį bei apžvelgti mokslinę literatūrą apie statinų sukeltos miopatijos klasifikaciją, patogenezę, paplitimą, kliniką, diagnostiką, gydymą ir apžvelgti jos galimas sąsajas su kepenų patologija, akcentuojant gastroenterologinio ištyrimo svarbą.

5. DARBO METODIKA

Iš pradžių buvo gautas Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose (VUL SK) gydyto paciento sutikimas dėl jo sveikatos duomenų naudojimo moksliniais tikslais. Tada iš VUL SK administracijos buvo gautas leidimas atlikti klinikinio atvejo aprašymą naudojant nuasmenintus paciento duomenis.

Literatūros apžvalga atlikta naudojant PubMed ir ClinicalKey duomenų bases. Literatūros šaltinių paieška duomenų bazėse buvo vykdoma naudojant šiuos raktažodžius ir jų derinius anglų kalba: „statin-induced necrotizing autoimmune myopathy“, „anti-HMGCR antibodies“, „statins“, „polymyositis“, „elevated transaminases“, „hepatic pathology“.

6. KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

2022 m. gruodžio mėn. 22 d. 70 metų vyras, sergantis statinų sukeltu polimiozitu arba, tiksliau, statinų sukelta autoimunine nekrozine miopatija, ir prižiūrimas gydytojo reumatologo, buvo atsiųstas gydytojo gastroenterologo konsultacijai, dėl 2 metus po statinų nutraukimo išliekančio kepenų fermentų padidėjimo: aspartataminotransferazė (AST) iki 100 U/l (norma ≤ 40 U/l), alaninaminotransferazė (ALT) iki 144 U/l (norma ≤ 40 U/l). Pacientas skundėsi raumenų silpnumu ir skausmais be žymesnės dinamikos. Pilvo skausmų, geltos, išmatų ir šlapimo spalvos pasikeitimų nenurodė, bet atžymėjo subfebrilų karščiavimą.

Iš ligos anamnezės žinoma, kad 2019 m. buvo diagnozuotas miokardo infarktas be ST segmento pakilimo. Nustačius priekinės tarpkilvelinės arterijos okliuziją, atlikta perkutaninė koronarinė intervencija ir stentavimas vaistus išskiriančiu stentu. Nustatyta pirminė arterinė hipertenzija ir dislipidemija, kurios gydymui skirtas atorvastatinas 60 mg/d. Praėjus maždaug metams po miokardo infarkto ir nepavykstant užtikrinti tikslios mažo tankio lipoproteinų cholesterolio vertės, atorvastatino dozė padidinta iki 80 mg/d. Po kelių mėnesių pacientas pradėjo skųstis bendru silpnumu, sunkumu vaikščiojant, sausgyslių tempimu, raumenų nykimu, skausmais ir silpnumu ženkliau žastų ir šlaunų srityse. Tačiau šlapinosi normaliai, šlapimo kiekis ir spalva nebuvo pasikeitę. 2020 m. lapkričio mėnesį konsultuotas kardiologo ir, atlikus kraujo tyrimus, rasti padidėję kepenų fermentai: AST iki 712 U/l, ALT iki 906 U/l bei padidėję miolizės žymenys: kreatinkinazė (CK) iki 10884 U/l (norma 25-195 U/l), mioglobinas >12000 mkg/l (norma <155 mkg/l) ir laktatdehidrogenazė (LDH) iki 1668 U/l (norma 125-243 U/l). Įtariant šalutinį statinų poveikį, nutrauktas gydymas atorvastatinu ir tolimesniam ištyrimui pacientas paguldytas į vidaus ligų skyrių. Objektivos apžiūros metu

buvo rastas proksimalinių raumenų grupių silpnumas, kaklo lenkiamųjų raumenų pakitimų nenustatyta, pacientas rijimo sutrikimų ir springimo neatžymėjo. Bendra paciento būklė buvo patenkinama, arterinis kraujo spaudimas 163/100 mmHg, širdies susitraukimų dažnis 68 k/min, širdies veikla ritmiška, deguonies saturacija kvėpuojant aplinkos oru 97%, kvėpavimo dažnis 16 k/min. Plaučiuose alsavimas vezikulinis, karkalų neišklausoma. Krūtinės ląstos rentgenograma ir elektrokardiograma be pakitimų. Vidaus ligų skyriuje diferencijuota tarp statinų sukkelto ir paraneoplastinio polimiozito. Kadangi reakcija slaptam kraujui buvo neigiama, fibrogastroduadenoskopija be pakitimų, vėžio žymenys, karbohidratinis antigenas (CA 19.9) ir karcinoembrioninis antigenas (CEA) – normos ribose, paraneoplastinio polimiozito diagnozė atmesta.

Atlikus imunologinius tyrimus, rasti teigiami antikūnai prieš 3-hidroksi-3metilglutaril kofermento A reduktazę (anti-HMGCR): 76,7 CU (norma < 20 CU), taip pat teigiami antikūnai prieš vieną iš išskiriamų iš branduolio antigenų PCNA (angl. *proliferating cell nuclear antigen*) (1+). Antikūnai prieš branduolio antigenus (ANA), antikūnai prieš neutrofilų citoplazmos antigenus (ANCA) ir antikūnai prieš mitochondrijų antigenus (AMA) buvo neigiami. Atlikta šlaunies raumens biopsija, skersaruožių raumenų bioplate miocitų struktūrinių pakitimų nerasta, buvo matomi pavieniai nekroziniai miocitai su makrofagų (CD68+) infiltracija ir gausiomis autofagosomomis (p62+). Remiantis žymiu CK ir mioglobino padidėjimu, rasta anti-HMGCR antikūnais ir raumens biopsijos rezultatais, diagnozuotas statinų indukuotas polimiozitas arba tiksliau – statinų sukelta autoimuninė nekrozinė miopatiya. Skirtas gydymas gliukokortikoidais – metilprednizolono pulsterapija po 500 mg 3 dienas, vėliau prednizolono 30 mg/d ir plazmaferezės kursas.

Gydymo eigoje buvo nustatyti didėjantys citoliziniai kepenų fermentai, todėl pacientas buvo konsultuotas gastroenterologo, dėl įtariamos kepenų patologijos. Pilvo organų echoskopija buvo normos ribose, cholestaziniai kepenų fermentai, bilirubinas ir albuminas nebuvo padidinti, ANA ir AMA antikūnai neigiami, virusinių B ir C hepatitų žymenys taip pat neigiami, anemijos nebuvo, feritinas buvo normos ribose. Taigi, nuspręsta, jog duomenų patvirtinančių hepatitą ar lėtinę kepenų ligą nepakanka ir transaminazių padidėjimas siejamas su raumenų patologija.

Vėliau paciento būklė pradėjo gerėti, sumažėjo raumenų silpnumas bei AST, ALT, CK ir mioglobinas, todėl pacientas išrašytas į namus. Praėjus maždaug mėnesiui nuo gydymo pradžios, 2020 m. gruodžio 22 d., pacientui diagnozuota COVID-19 infekcija su plaučių uždegimu, skirti antibiotikai ir sumažinta prednizolono dozė iki 20 mg/d. Praėjus dar 3 mėnesiams pradėta palaipsniui mažinti prednizolono dozė, o 2021 m. rugpjūčio mėn., praėjus

mažiau nei metams nuo gydymo gliukokortikoidais pradžios, gydymas prednizolonu nutrauktas, nes išnyko raumenų silpnumas, CK sumažėjo iki 285 U/l, mioglobinas iki 153 mkg/l (normos ribos), kepenų fermentai taip pat buvo normos ribose.

2022 m. kovo mėn., praėjus daugiau nei pusmečiui po gliukokortikoidų nutraukimo, įvyko ligos atkrytis ir vėl atsirado raumenų silpnumas, CK padidėjo iki 2041 U/l, mioglobinas iki 1301 mkg/l ir todėl buvo atnaujintas gydymas prednizolonu 20 mg/d. Kepenų fermentai taip pat buvo padidėję: AST iki 130 U/l, o ALT iki 138 U/l. Biocheminių tyrimų rodiklių dinamiką atspindinčiame grafike matome kaip nutraukus gydymą prednizolonu neužilgo liga atsinaujino (matomas CK, AST ir ALT padidėjimas) (1 pav.). Kada tiksliai pradėjo didėti CK aktyvumas lieka neaišku, nes pirmą kartą po gydymo nutraukimo tyrimai atlikti tik po daugiau nei pusės metų. Vėl paskyrus gydymą prednizolonu CK ir kepenų fermentai kurį laiką išliko padidėję ir vėliau pradėjo mažėti (1 pav.).

Kepenų funkcijos įvertinimui, esant transaminazių padidėjimui, atliktas protrombino laiko tyrimas (SPA) ir albuminas, kurie buvo normos ribose, bei pilvo ultragarsinis tyrimas (rasti blužnies kalcinatai). Dėl padidėjusių kepenų fermentų 2022 m. vasarą atlikta kepenų elastografija ir nustatyta II laipsnio kepenų fibrozė. Pakartotas pilvo ultragarsinis tyrimas, kuriuo nustatyta ryški hepatosteatozė (2 pav.). Remiantis šiais tyrimais įtartas su su polimiozitu asocijuotas hepatitas ir diagnozės patikslinimui 2022 m. lapkričio mėn. atlikta kepenų biopsija, bet patologinių pakitimų kepenyse nenustatyta.

Iš gyvenimo anamnezės žinoma, jog pacientui prieš 8 metus nustatyta gerybinė prostatos hiperplazija, dėl kurios vartoja alfa-adrenoreceptorių antagonistus (tamsuloziną). Prieš 5 metus nustatytas širdies ritmo sutrikimas – prieširdžių virpėjimo paroksizmai. Prieš 3 metus buvo sutrikęs sinusinis ritmas, kartą atstatytas taikant elektros impulsų terapiją, o kitus kartus – vaistais (amiodaronu, metoprololiu). Šiuo metu dėl prieširdžių virpėjimo vartoja tiesioginį Xa faktoriaus inhibitorių edoksabaną, dėl pirminės arterinės hipertenzijos pacientas vartoja angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius kartu su kalcio kanalų blokatoriais (perindoprilį ir amlodipiną), dėl krūtinės anginos – nitratus, o kepenų pažeidimui mažinti geria silimariną. Pacientas teigia, jog alkoholi vartoja saikingai ir nepatikslintų maisto papildų nevartoja.

Taigi, 2022 m. gruodžio mėn. konsultacijos metu atlikus kraujo tyrimus rasti padidėję kepenų fermentai, bet stebima teigiama dinamika mėnesio bėgyje: AST nuo 100 U/l sumažėjo iki 75 U/l, o ALT nuo 144 U/l iki 124 U/l. Įvertintus anksčiau atliktą kepenų elastografiją, kurioje matomi fibrozės požymiai, ultragarsu nustatyta hepatosteatozė (2 pav.) ir ilgai išliekantį kepenų fermentų padidėjimą nepaisant statinų nutraukimo, nustatyta, jog kepenų patologija yra

ir diagnozuotas su polimiozitu asocijuotas mažai aktyvus hepatitas. Prieš nustatant šią diagnozę, buvo diferencijuota ir tarp medikamentinio hepatito, bet įvertinus paciento vartojamus vaistus (perindoprilį, amlodipiną, edoksabaną, nitratus, tamsuloziną) nebuvo rasta reikšmingų duomenų apie jų toksiškumą kepenims ir įtaką citolizinių fermentų padidėjimui. Ligonis buvo paliktas tolimesniam būklės stebėjimui ambulatoriškai pas gyd. gastroenterologą. Rekomenduota kreiptis kontroliniam vizitui po kelių mėnesių, tačiau pacientas rekomenduojamu laiku nesikreipė.

2023 m. kovo mėn., praėjus metams po gydymo atnaujinimo, pacientas paguldytas į reumatologijos skyrių papildomam ištyrimui ir gydymo korekcijai. Pacientas skundėsi rankų ir kojų raumenų silpnumu bei jėgos sumažėjimu. Tyrimuose išliko padidėjusi CK (559 U/l), mioglobinas (703 mkg/l) ir rasti stipriai teigiami anti-HMGCR antikūnai. Atlikti papildomi instrumentiniai tyrimai: elektroneurografija (ENG) ir elektromiografija (EMG). ENG rasta kairiojo šeivinio nervo neuropatija, o EMG – šlaunies raumenų miopatiniai, neaktyvūs pakitimai (šlaunies raumenų mažesnės amplitudės motorinių vienetų potencialai be spontaninio aktyvumo). Taip pat pakartota raumens biopsija ir gauta normali skersaruožių raumenų histostruktūra. Prednizolono dozė sumažinta nuo 20 mg/d iki 15 mg/d, o vėliau iki 7,5 mg/d. Sumažinus dozę po 4 mėnesių matomas ryškus ALT padidėjimas, mažiau ryškus AST ir santykinai nedidelis CK didėjimas (1 pav.).

Po metų, 2024 m. kovo mėnesį, pacientas atvyko pas gyd. reumatologą kontroliniam vizitui. Pacientas skundėsi išliekančiais mažo intensyvumo raumenų skausmais šlaunyse. Objektyviai vertinant raumenų būklę: raumenys palpuojant neskausmingi, jėga rankose – 5 balai (iš 5), kojose – 4 balai (iš 5). Iš laboratorinių tyrimų stebimas CK padidėjimas (1474 U/l), AST padidėjimas (111 U/l) ir ALT padidėjimas (158 U/l). Gamaglutamiltransferazė (GGT) – norma. Paskirtas gydymas prednizolonu iki 10 mg/d. Rekomenduota atvykti kontrolei pas gyd. reumatologą po mėnesio. Pacientas prednizoloną vartoja iki šiol.

Į gyd. gastroenterologą pacientas kreipėsi tik po 2 metų nuo paskutinio vizito, 2024 m. balandžio 10 d., tikslingai kviečiant pačiam gyd. gastroenterologui. Konsultacijos metu atlikta kepenų elastografija ir pilvo organų ultragarsinis tyrimas buvo normos ribose. Laboratoriniuose tyrimuose rastas transaminazių padidėjimas, AST iki 151 U/l ir ALT iki 182 U/l, o GGT ir šarminė fosfatazė (ŠF) – normos ribose. Kepenų funkcijos rodikliai: SPA ir albuminas, taip pat normoje. Rastas nežymus bilirubino konc. padidėjimas (27,3 $\mu\text{mol/l}$, kai norma $<21 \mu\text{mol/l}$) vyraujant netiesioginiam bilirubinui (20,2 $\mu\text{mol/l}$, kai norma $<15,7 \mu\text{mol/l}$) – galimai dėl Žilibero sindromo. Rastas ir nežymus transferino įsotavimo padidėjimas (56,7%,

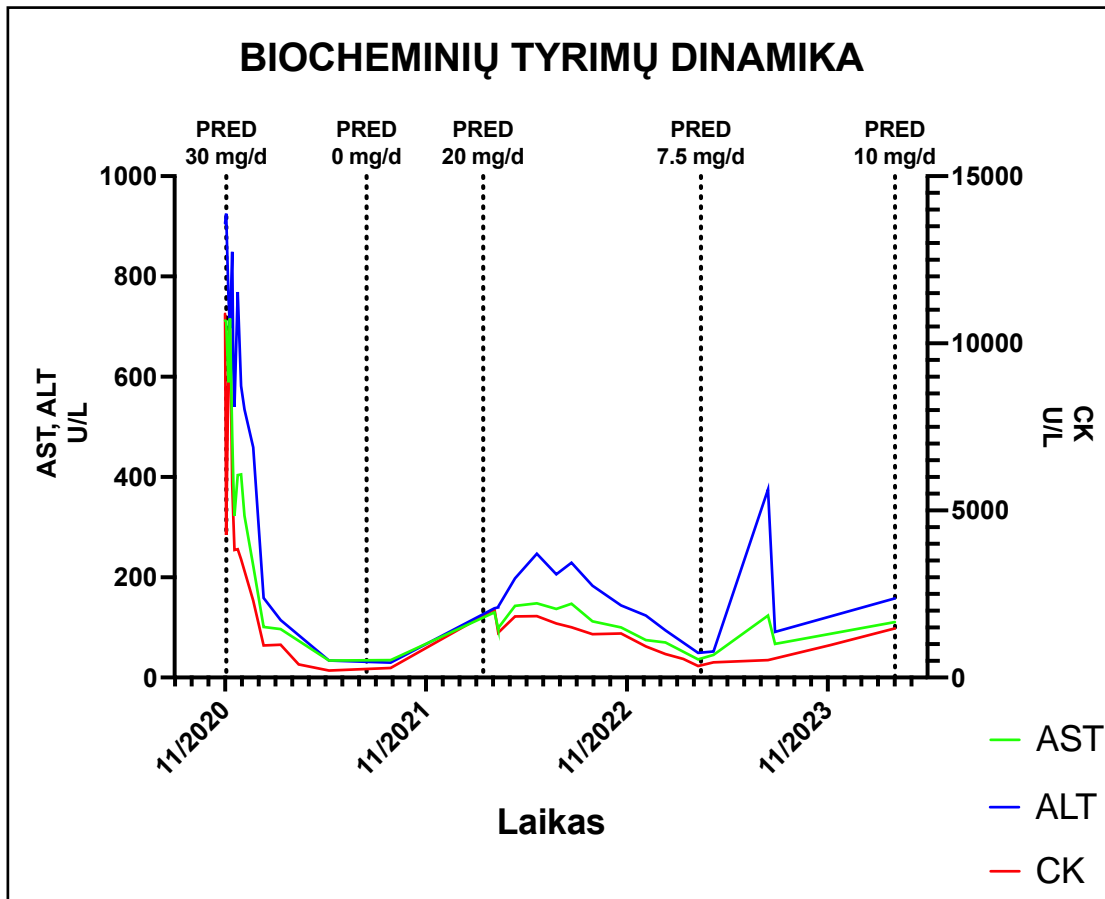
kai norma 15-45%), dėl kurio reikalingas tolimesnis paciento būklės sekimas, dėl galimos hemochromatozės. Taigi, matant daugiau nei trijų metų paciento tyrimų duomenis, galiausiai buvo nuspręsta, jog transaminazių padidėjimas šiuo atveju nerodo kepenų patologijos, o atspindi raumenų pažeidimo išreikštumą, nes:

- AST ir ALT aktyvumo dinamika koreliuoja su CK aktyvumo kitimu ir imunosupresinio gydymo stiprumu (1 pav.).
- Kiti kepenų fermentai, tokie kaip GGT ir ŠF, kurių neišskiria pažeistos raumenų ląstelės, per visą ligos laikotarpį buvo normos ribose.
- Kepenų funkciją atspindintys tyrimai, tokie kaip SPA, albuminas – normos ribose.
- Kepenų biopsijos patohistologinis tyrimas – be pakitimų.

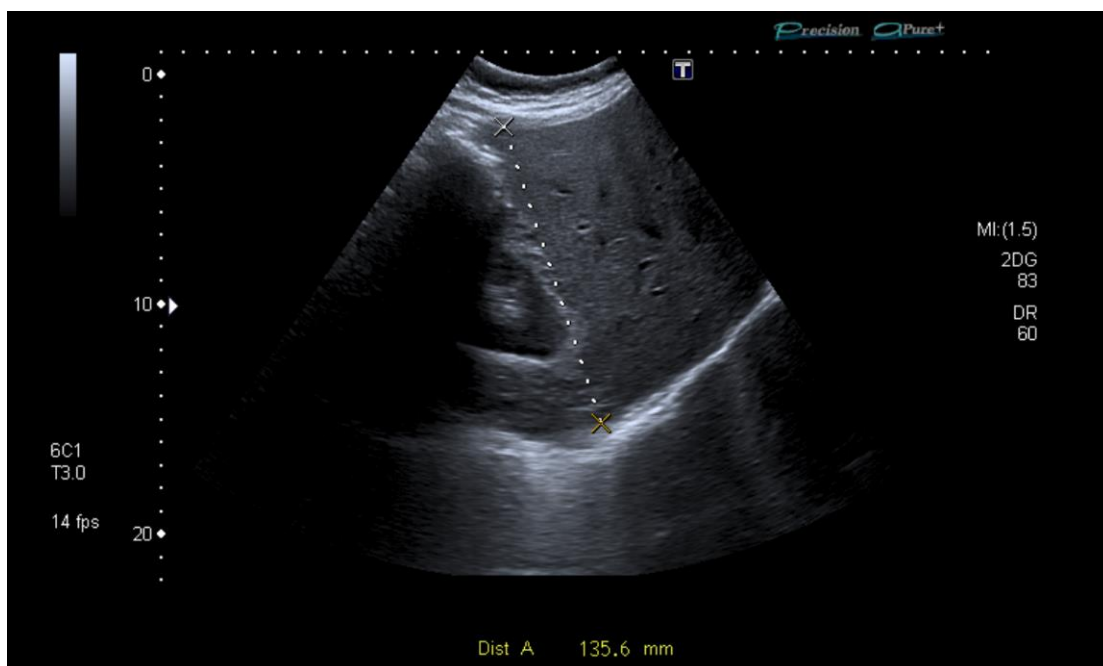
Pacientui rekomenduota tęsti prednizolono vartojimą pagal gyd. reumatologo nurodymus, vengti polifarmacijos ir saikingai vartoti alkoholį.

PASTABA.

Paskutinis paciento vizitas pas gastroenterologą ir atlikti kontroliniai tyrimai, kurie galimai paneigė anksčiau įtartą su polimiozitu asocijuotą hepatitą, įvyko jau po 2024 m. vasario mėn., taigi neturėjome galimybės patikslinti baigiamojo darbo temos.



1 paveikslas. Biocheminių tyrimų dinamika nuo ligos pradžios (2020 m. lapkričio mėnesio) iki 2024 m. kovo mėnesio ir sąsaja su gydymu. AST – aspartataminotransferazė, ALT – alaninaminotransferazė, CK – kreatinkinazė, PRED – prednizolonas.



2 paveikslas. Kepenų ultragarsinis tyrimas. Hepatosteatozė.

7. APTARIMAS

7.1. Idiopatinių uždegiminių miopatijų klasifikacija

Idiopatinės uždegiminės miopatijos (UM) – tai reumatinės kilmės miopatijos, dažnai dar vadinamos miozitais, nes patologiškai joms būdingas raumeninio audinio uždegimas ir raumeninių skaidulų irimas. Svarbiausias šių ligų klinikinis požymis – progresuojantis raumenų silpnumas. Išskiriami šie idiopatinių uždegiminių miopatijų subtipai: polimiozitas, dermatomiozitas, persidengimo miozitas, inkluzinių kūnelių miozitas ir autoimuninis nekrozinis miozitas (NM) (5). Pastarasis gali pasireikšti nepriklausomai, taip pat po virusinių infekcijų (hepatito C, žmogaus imunodeficito viruso), kartu su vėžiniu susirgimu (kaip paraneoplastinis sindromas), pacientams, sergantiems jungiamojo audinio ligomis (skleroderma) arba pacientams, vartojantiems statinus, kuriems nutraukus statinų vartojimą, po 4-6 sav. toliau progresuoja raumenų pažeidimas (6). Dauguma pacientų, sergančių NM, turi antikūnus prieš signalo atpažinimo ribonukleoproteinų kompleksą (angl. *signal recognition particle*) (anti-SRP) arba prieš 3-hidroksi-3-metilglutaril kofermento A reduktazę (anti-HMGCR). Pastarieji dažniausiai randami pacientams, sergantiems statinų indukuotu NM. Svarbu pažymėti, kad nėra vieningos nuomonės dėl idiopatinių uždegiminių miopatijų klasifikacijos. Pavyzdžiui, vieni autoriai mano, kad polimiozito diagnozė apima ir autoimuninį nekrozinį miozitą (7), o kiti teigia, kad tai yra atskiras subtipas (8). Tačiau išlieka labai svarbu atskirti UM nuo kitų miopatijų ir teisingai nustatyti subtipą, nes kiekvieno subtipo prognozė ir atsakas į gydymą skiriasi (6).

7.2. Autoimuninės nekrozinės miopatijos klasifikacijos istorija

XX a. septintojo dešimtmečio pabaigoje literatūroje pradėta kalbėti apie nekrozinę miopatiją su „autoimuniniu fonu“ (9), todėl kilo diskusijų dėl būtinybės išskirti konkrečius jos požymius. Nepaisant nuo to laiko literatūroje aprašytų nekrozinų miopatijų, 1970 m. viduryje Peterio ir Bohano sudarytoje dermatomiozito ir polimiozito klasifikacijoje jos nebuvo įtrauktos kaip atskiras UM subtipas (10). 1985 m. atradus anti-SRP autoantikūnus įvyko reikšmingas pokytis (11). Vėlesni tyrinėjimai atskleidė homogenišką klinikinį fenotipą pacientų, sergančių „anti-SRP polimiozitu“, kuris sudarė maždaug 4 proc. sergančiųjų UM (12). Ir tik 2003 m. Europos neuroraumeninių ligų centras (angl. *European Neuromuscular Centre*) (ENMC), remdamasis raumenų biopsijų rezultatais, išskyrė autoimuninę nekrozinę miopatiją kaip atskirą UM ligų grupės vieneta (8). 2010 m. pacientams, sergantiems NM, nustatyti nauji autoantikūnai, nukreipti prieš HMG-CoA reduktazę ir jų sąsaja su statinų vartojimu (13). Kartu šie duomenys ir vėlesni tyrimai patvirtino anti-SRP ir anti-HMGCR autoantikūnų panaudojimą

diagnozuojant ir klasifikuojant autoimunines nekrozinės miopatijas. Reikia paminėti, kad apie 20 proc. pacientų, sergančių NM, antikūnai nėra randami. Remiantis šiais duomenimis buvo išskirti trys NM ligų tipai: anti-SRP teigiama NM, anti-HMGCR teigiama NM ir seronegatyvi NM (3). Tačiau svarbu paminėti, kad 2017 m. Amerikos reumatologijos kolegija (angl. *American College of Rheumatology*) (ACR) kartu su Europos priešreumatine lyga (angl. *European League Against Rheumatism*) (EULAR) paskelbė naujus uždegiminių miopatijų klasifikacijos kriterijus, kuriuose pacientai, sergantys NM, subklasifikacijos medyje nebuvo atskirti nuo pacientų, sergančių polimiozitu (14). Tyrėjai tegia, kad to padaryti buvo neįmanoma, nes į tyrimą buvo įtraukta tik keletas pacientų, sergančių autoimuniniu nekrozinio miozitu, todėl, kad šis pogrupis tapo geriau atpažįstamas tik pradėjus tyrimą. Taip pat nei anti-SRP, nei anti-HMGCR autoantikūnai nebuvo įtraukti į klasifikacijos kriterijus. Ateityje tyrimų, į kuriuos būtų įtraukta daugiau pacientų, sergančių autoimuniniu nekrozinio miozitu, rezultatai leistų peržiūrėti šiuos kriterijus ir subklasifikacijos medyje atskirti autoimuninį nekrozinį miozitą nuo kitų UM pogrupių.

7.3. Statinų sukeltos nekrozinės autoimuninės miopatijos, kaip atskiros ligos, išskyrimas

Pranešimų apie pacientus, kuriems dėl statinų vartojimo išsivystė autoimuninė miopatija, paskelbta nuo devintojo dešimtmečio pabaigos (15–17). Tačiau šie atvejai buvo pavieniai ir ryšys su statinų vartojimu niekada nebuvo įrodytas. 2007 m. tyrime buvo aprašyti aštuoni pacientai, kurie vartojo statinus ir kuriems, nepaisant vaisto nutraukimo, išsivystė progresuojantis raumenų silpnumas (18). Jų raumenų biopsijos duomenys parodė ryškias raumeninių skaidulų nekrozę su nedideliu kiekiu uždegiminio infiltrato. Padidėjusi pirmos klasės didžiojo audinių suderinamumo komplekso (angl. *major histocompatibility complex class I*) (MHC-1) raiška pacientų biopsijos rezultatuose ir aiškus imunosupresinio gydymo poreikis leido įtarti autoimuninį ligos mechanizmą. 2010 m. Esposito su kolegomis paskelbė apie 25 pacientų grupę, kuriems, vartojant statinus, išsivystė nekrozinė miopatija (19). Nutraukus statinų vartojimą simptomai progresavo, buvo taikytas gydymas steroidais ir imunosupresantais. Šioje pacientų grupėje statinai buvo vartojami gerokai dažniau nei kontrolėje esančių tokios pat amžiaus grupės pacientų, sergančių dermatomiozitu, polimiozitu ar inkliuziniu miozitu.

Proveržis supratime apie nekrozinės autoimuninės miopatijos sąsają su statinų vartojimu įvyko atradus naujus su miozitu susijusius antikūnus. 2010 m. tyrėjai iš Džono Hopkinso Miozito centro (angl. *Johns Hopkins Myositis Center*) ištyrė idiopatinę nekrozinę miopatiją

sergančių pacientų kraujo serumą ieškodami naujų antikūnų (20). Grupei šių pacientų buvo nustatyti antikūnai nukreipti prieš 200 ir 100 kD baltymus. Šie antikūnai buvo specifiški pacientams, sergantiesiems nekrozine miopatija ir nebuvo rasti tarp pacientų, esančių kontrolinėje grupėje ir pacientų, sergančių kitomis uždegiminėmis miopatijomis (UM). Įdomu tai, kad žymiai didesnė dalis vyresnių nei 50 metų pacientų, turinčių šiuos antikūnus, vartojo statinus iki ligos pradžios, lyginant su tokio pat amžiaus pacientais, sergančiais kitomis UM. Vėlesnio tyrimo metu nustatyta, kad 100 kD baltymas yra 3-hidroksi-3-metilglutaril kofermento A reduktazė (HMGCR) – statinų farmakologinio veikimo taikinytis, o 200 kD baltymas – HMGCR dimeras (21). Statinai veikia slopindami fermentą HMGCR ir taip mažindami cholesterolio sintezę. Taigi, nustatčius, kad naujai atrasti antikūnai nukreipti prieš 3-hidroksi-3-metilglutaril kofermento A reduktazę, jie pavadinti anti-HMGCR autoantikūnais. Šie autoantikūnai buvo rasti maždaug 6 proc. miozito centro pacientų, daugiausia tiems, kurie sirgo histologiškai patvirtinta nekrozine miopatija. Taip pat tyrime nustatyta, kad 24 iš 26 pacientų (92 proc.), kuriems buvo nustatyti anti-HMGCR autoantikūnai ir kurie buvo vyresni nei 50 metų, prieš ligos pradžią vartojo statinus. Svarbu tai, kad anti-HMGCR autoantikūnai nebuvo nustatyti statiniais gydomiems pacientams, kurie neserga raumenų liga, arba pacientams, kuriems išsivystė neuždegiminė, toksinė, su statiniais susijusi miopatija, kuri išnyksta nutraukus statinų vartojimą (22). Taigi, pacientams, kuriems po statinų vartojimo pasireiškė miopatija, teigiamas anti-HMGCR autoantikūnų testas aiškiai patvirtina autoimuninį procesą (2). Remiantis šiais ir kitais vėliau atliktais tyrimais išskirta nauja autoimuninių nekrozinų miopatijų (miozitu) grupės liga – su statiniais susijusi nekrozinė autoimuninė miopatija.

Su statiniais susijusio miozito atradimas tarp pacientų, turinčių antikūnų prieš HMGCR, yra patologinių ir klinikinių koreliacijų, lemiančių naujos ligos pripažinimą, pavyzdys. Tai, ar šią ligą priskirsime prie polimiozito, ar prie autoimuninių nekrozinų miopatijų daugiausia priklauso nuo to, kokius klasifikacijos kriterijus naudosime. Nepriklausomai nuo nomenklatūros, anti-HMGCR antikūnų tyrimą reikėtų apsvarstyti tiems, kuriems po statinų vartojimo išsivysto progresuojanti miopatija arba tiems, kurie serga neaiškios kilmės nekrozinėmis miopatijomis ir kyla klausimas dėl autoimuninio proceso (23).

7.4. Statinų sukelta nekrozinė autoimuninė miopatija

7.4.1. Paplitimas, klinika, diagnostika

Visos uždegiminės miopatijos (UM) yra laikomos retomis ligomis, paplitimas apytiksliai nuo 10 iki 33 atvejų 100 000 gyventojų (24). Su statiniais susijusi autoimuninė nekrozinė

miopatija yra itin reta liga ir sergamumas nėra tiksliai žinomas, tačiau manoma, kad maždaug 2 atvejai milijonui gyventojų. Kadangi tik vartojantys statinus turi riziką susirgti šia liga, yra paskaičiuota, kad statinų indukuotos NM išsivystymo rizika vartojantiems statinus yra 2-3 atvejai 100 000 pacientų, gydomų statiniais (2). Didžiausias sergamumas fiksuojamas sulaukus 55 metų (25).

Visos uždegiminės miopatijos, išskyrus inkluzinių kūnelių miozita, pasireiškia poūmiu (nuo kelių savaičių iki kelių mėnesių trunkančiu) simetrišku proksimalinių raumenų grupių silpnumu. Pacientai gali skųstis, kad vis sunkiau pakilti nuo kėdės, lipti laiptais, plauti galvą ar kabinti skalbinius. Taip pat gali atsirasti raumenų jautrumas ir skausmas (26). Gali pasireikšti ir rijimo raumenų ar stemplės skersaruožių raumenų silpnumas, todėl reiktų pasiteirauti apie rijimo sunkumus, pvz., kosulį po rijimo, būtinybę nuryti tabletę su vandeniu ar nuryti kelis kartus (27). Taip pat svarbu pasiteirauti apie dusulį ir miego sutrikimo simptomus (galvos skausmas ir burnos džiūvimas anksti ryte, mieguistumas dieną), nes naktinė hipoventiliacija dažnai yra pats pirmas kvėpavimo raumenų silpnumo požymis. Viena iš labiausiai gąsdinančių ir dažniausiai pasitaikančių negydomos statinų sukeltos autoimuninės miopatijos komplikacijų yra disfagija. Ją sukelia su rijimu susijusių raumenų funkcijos sutrikimas, kuris susijęs su aspiracijos rizika ir galima mirtimi.

Objektyvios apžiūros metu pacientams, sergantiems su statiniais susijusia autoimunine miopatija, randamas simetriškas proksimalinių raumenų grupių silpnumas, kuris dažniausiai išlieka arba stiprėja net ir nutraukus gydymą statiniais. Pacientai dažnai skundžiasi svorio kritimu ir apžiūrint gali būti matoma ligos paveiktų raumenų atrofija. Dar svarbu įvertinti ir kaklo lenkiamuosius raumenis, nes jų silpnumas gali rodyti rijimo raumenų silpnumą (25).

Klinikiniame atvejuje aprašomam pacientui poūmis raumenų silpnumas pasireiškė praėjus keliems mėnesiams nuo statinų dozės padidinimo (nuo 60 mg/d iki 80 mg/d) ir tęsėsi apie mėnesį laiko iki patekimo į ligoninę. Paciento skundai buvo panašūs į aprašytus anksčiau: sunkumas vaikščiojant, sausgyslių tempimas, raumenų skausmai ir silpnumas daugiausia žastų ir šlaunų srityse, taip pat bendras silpnumas ir raumenų masės mažėjimas. Pacientas atžymėjo nežymiai sumažėjusį svorį, tačiau teigė nejaučiantis rijimo sunkumų ir springimo. Objektyvios apžiūros metu buvo rastas proksimalinių raumenų grupių silpnumas, kaklo lenkiamųjų raumenų pakitimų nenustatyta.

Sergant uždegiminėmis miopatijomis be raumenų pažeidimo gali būti paveikiami ir kiti organai, todėl svarbu atlikti išsamų paciento ištyrimą. Statinų indukuotos NM atveju kiti organai pažeidžiami retai. Tačiau neseniai atliktas tyrimas parodė, jog sergantiems bet kurio tipo NM gali pasireikšti širdies ir kvėpavimo sistemų komplikacijos, dėl širdies ir kvėpavimo

dalyvaujančių raumenų disfunkcijos. Todėl į pacientų, sergančių NM, būklės vertinimą reikėtų įtraukti širdies ir kvėpavimo sistemas (28). Taip pat yra žinoma, kad 4 proc. sergančiųjų NM išsivysto intersticinė plaučių liga (25). Klinikiniame atvejuje aprašomam pacientui širdies ir kvėpavimo sistemų įvertinimui buvo atlikta krūtinės ląstos rentgenograma ir elektrokardiograma. Taip pat buvo stebimas arterinis kraujo spaudimas, širdies susitraukimų dažnis, kvėpavimo dažnis, deguonies saturacija, auskultuojami plaučiai ir širdis.

Iš biocheminių tyrimų svarbiausias žymus kreatinkinazės (CK) rodiklio padidėjimas, kuris randamas visiems aktyvia liga sergantiems asmenims. Beveik 90 proc. atvejų CK viršija 2000 U/l, o tai yra daugiau kaip 10 kartų virš viršutinės normos ribos (13). Daugkartiniai CK matavimai yra naudingi vertinant atsaką į gydymą ir ligos atkrytį. CK padidėjimas nėra tiesiogiai proporcingas raumenų silpnumui, tačiau jau paskyrus gydymą CK padidėjimas dažnai perspėja apie ligos atkrytį.

Klinikiniame atvejuje aprašomam pacientui ligos pradžioje CK buvo padidėjusi daugiau kaip 50 kartų (iki 10884 U/l, kai norma 25-195 U/l). Hospitalizavus pacientą CK aktyvumas buvo matuojamas norint vertinti ligos aktyvumą paskyrus gydymą. Pacientą gydant stacionare CK matuota kas kelias dienas ir buvo matomas CK aktyvumo mažėjimas gydymo fone. Pacientą išrašius gydytis ambulatoriškai CK matuota pirmą mėnesį kas savaitę, vėliau pusę metų maždaug kas mėnesį. Išnykus simptomams ir nutraukus gydymą kreatinkinazė pamatuota po mėnesio ir vėliau nebematuota, nes tyrimas buvo normos ribose. Vėliau CK pradėta vėl matuoti tik įvykus ligos atkryčiui. Kada tiksliai pradėjo didėti CK kiekis lieka neaišku, nes pirmą kartą po gydymo nutraukimo tyrimai atlikti tik po daugiau nei pusės metų. Visiškai nutraukus gliukokortikoidus CK tyrimą galima būtų kartoti dažniau, pavyzdžiui, kas mėnesį bent pusę metų, norint perspėti ligos atkrytį. Tačiau reikalingos platesnės studijos, kurios patvirtintų arba paneigtų tokį tyrimo kartojimo pagrįstumą.

Iš instrumentinių tyrimų dažniausiai atliekama raumenų elektromiografija (EMG) ir magnetinio rezonanso tomografija (MRT). EMG dažniausiai rodo mažos amplitudės motorinių vienetų potencialus su padidėjusiu spontaniniu aktyvumu, būdingus aktyviam miopatiniam procesui, o MRT matoma raumenų edema (25). Magnetinio rezonanso tomografija tebėra jautriausias vaizdinimo metodas, padedantis diagnozuoti uždegiminę miopatiją ir parinkti raumenų biopsijos vietą. Dėl tam tikrų uždegiminių miopatijų formų fragmentiškumo gali pasitaikyti iki 23 proc. klaidingai neigiamų biopsijų. MRT gali sumažinti šį skaičių apie 17 proc. Svarbu paminėti, jog MRT vaizdai su riebalų supresijos seka yra jautresni (89-100 proc.), bet mažiau specifiniai (80-88 proc.) nei raumenų biopsija (66 proc. jautrumas ir 100 proc. specifiskumas) (29). MRT gali padėti ir diferencijuojant tarp uždegiminių miopatijų subtipų.

Pavyzdžiui, NM dažniausiai pažeidžia dubens ir kojų pritraukiamuosius raumenis, kurie sergant dermatomiozitu yra ne taip paveikiami (30). Be to, MRT gali nustatyti ikiklinikinį uždegimą arba, atvirkščiai, neuždegiminį miopatinį procesą, jei kliniškai raumenų silpnumą turinčiam pacientui nėra raumenų edemos. Uždegiminei miopatijai įvertinti gali būti naudojamas ir ultragarsinis tyrimas. Jame taip pat matoma raumenų edema. Kai tyrimą atlieka patyrę specialistai, jis pasižymi dideliu jautrumu nustatant biopsijos metu įrodytą uždegiminę miopatiją, o jo teigiama ir neigiama prognostinė vertė yra didelė (31).

Klinikiniame atvejuje aprašomam pacientui buvo atliktas anksčiau paminėtas EMG tyrimas, kuriame rasti šlaunies raumenų mažesnės amplitudės motorinių vienetų potencialai, tačiau spontaninio aktyvumo nenustatyta. Išvadoje – šlaunies raumenų miopatiniai, neaktyvūs pakitimai. Pacientui taip pat atliktas ENG tyrimas ir rasta kairiojo šėvinio nervo neuropatija. MRT ir ultragarsinis tyrimas nebuvo atlikti.

7.4.2. Serologiniai tyrimai

Miozitu specifinių autoantikūnų atradimas suvaidino svarbų vaidmenį plačiau aprašant skirtingus uždegiminių miopatijų potipius. Taip pat tapo aišku, jog specifiniai autoantikūnai gali padėti ne tik uždegiminių miopatijų diagnostikoje, bet ir nuspėjant ligos eigą, nes yra susiję su skirtingu ligų pasireiškimu ir gali parodyti uždegiminių miopatijų sąsajas su kitomis ligomis. Pavyzdžiui, mažojo ubikvintinio modifikatoriaus aktyvuojamo fermento (angl. *small ubiquitin like modifier activating enzyme*) antikūnai, kurie aptinkami tik sergantiems dermatomiozitu, yra susiję su disfagija, padidėjusia piktybinių navikų rizika ir lengvesne intersticinės plaučių ligos forma.

Miozitu specifiniai autoantikūnai aptinkami iki 85 proc. uždegiminėmis miopatijomis sergančių suaugusių (25). Kai kuriais atvejais, kai serologiniai tyrimai atitinka klinikinį vaizdą, raumenų biopsijos gali ir nebereikėti (32). Dauguma nekrozine autoimunine miopatija sergančių pacientų yra seropozityvūs, maždaug 40 proc. jų turi anti-SRP antikūnus ir 25 proc. turi anti-HMGCR antikūnus (33). Daugiau kaip 75 proc. pacientų, sergančių anti-HMGCR teigiama nekrozine miopatija, yra turėję vidutiniškai 3 metų statinų poveikį (intervalas 0-10 metų) (2). Skirtingai nuo statinų sukeltos toksinės miopatijos, kuri paprastai savaime išnyksta per 3 mėnesius nuo vaisto vartojimo nutraukimo, statinų sukeltai anti-HMGCR teigiamai nekrozinei miopatijai visada reikalinga imunosupresija (2). Anti-HMGCR antikūnai taip pat randami pačiose raumenų ląstelėse, o kai kurie autoriai teigia, kad šių antikūnų kiekis koreliuoja su CK koncentracija ir klinikiniu ligos aktyvumu, kas leidžia manyti, kad šie antikūnai gali būti svarbūs ligos patogenezėje (21,34). Siekiant išvengti klaidingų diagnozių,

dėl šių autoantikūnų reikėtų tirti tik pacientus, kurių CK aktyvumas yra labai padidėjęs. Taip pat anti-HMGCR autoantikūnų gali turėti ir autoimunine miopatija sergantys pacientai, kurie niekada nevartojo statinų. Tokie pacientai paprastai yra jaunesni ir atsparesni gydymui (2).

Klinikiniame atvejuje aprašomam pacientui nustačius stipriai padidėjusį CK aktyvumą ir iš anamnezės žinant apie statinų vartojimą buvo atliktas specifinių anti-HMGCR antikūnų tyrimas, įtariant su statiniais susijusią autoimuninę nekrozinę miopatiją. Antikūnų tyrimas buvo teigiamas (76,7 CU, kai norma < 20 CU). Iki pasireiškiant ligos simptomams pacientas statinus vartojo apie metus laiko. Nutraukus statinų vartojimą simptomai neišnyko, buvo paskirtas imunosupresinis gydymas. Vėliau, dėl gydymo korekcijos ir papildomo ištyrimo dar kartą stacionarizavus pacientą, buvo pakartotas anti-HMGCR antikūnų tyrimas, kuris buvo stipriai teigiamas.

7.4.3. Histologinis tyrimas

Nepaisant vaizdinių tyrimų bei naujų serologinių tyrimų atsiradimo ir didelio jų patikimumo, raumens biopsijos tyrimas vis dar laikomas auksiniu standartu nustatant idiopatinę uždegiminę miopatiją ir jos subtipą. Ryškiausi histologiniai požymiai pacientų, sergančių statinų sukelta NM, bet taip pat ir kitomis autoimuninėmis nekrozinėmis miopatijomis – raumeninių ląstelių nekrozė ir regeneracija. Taip pat randami ląstelių infiltratai, dažniausiai esantys endomiziumo ir perivaskulinėse srityse, daugiausia sudaryti iš makrofagų, tikėtina atliekančių audinių atstatymo vaidmenį. Taip pat gali būti nedidelis kiekis CD4+ ir CD8+ limfocitų bei CD123+ plazmacitoidinių dendritinių ląstelių. Dažnai pasitaiko ir difuzinė ar daugiažidininė MHC-1 raiška (2).

Klinikiniame atvejuje aprašytam pacientui diagnozės patvirtinimui taip pat buvo atliktas raumens biopsijos histologinis tyrimas ir rasti panašūs pakitimai: pavieniai nekroziniai miocitai su makrofagų (CD68+) infiltracija ir gausiomis autofagosomomis (p62+). Paskyrus imunosupresinį gydymą ir po maždaug dvejų su puse metų pakartotinai atlikus raumens biopsijos histologinį tyrimą, skersaruožių raumenų histostruktūros pakitimų rasta nebuvo.

7.4.4. Patogenezė

Autoimuninio atsako prieš HMG-CoA reduktazę išsivystymo mechanizmai vis dar nėra tiksliai žinomi. Tačiau keletas faktų patvirtina hipotetinį modelį. Pirma, svarbus yra II klasės žmogaus leukocitų antigeno (ŽLA) DR beta grandinės 1 (DRB1) genas: ŽLA-DRB1. ŽLA-DRB1*11:01 alelis yra stipriai susijęs su autoantikūnų prieš HMG-CoA reduktazę išsivystymu, net ir pacientams, nevartojusiems statinų (22,35). Antra, HMG-CoA reduktazės raiška

daugumoje audinių yra maža, tačiau ji pastebimai padidėja, kai raumenų ir kitų tipų ląstelės yra veikiamos statinų (36,37). Trečia, atsinaujinančios raumenų ląstelės išskiria didelius HMG-CoA reduktazės baltymo kiekius (21,38), kurie reikalingi normaliai raumeninių ląstelių diferenciacijai. Apibendrinant šiuos faktus galima teigti, kad statinų sukelta HMG-CoA reduktazės hiperekspresija genetiškai jautriems pacientams gali sukelti autoimuninį atsaką prieš HMG-CoA reduktazę. Statino prisijungimas prie HMG-CoA reduktazės taip pat gali pakeisti baltymo konformaciją, todėl gali atsirasti tam tikrų epitopų, kurių imuninė sistema nebetoleruoja. Todėl nebelikus tolerancijos ir suaktyvėjus autoimuniniam atsakui, didelis HMG-CoA reduktazės kiekis atsinaujinančiose raumenų ląstelėse gali ir toliau skatinti autoimuninį atsaką, net ir nutraukus gydymą statiniais.

Tačiau daugumai pacientų, turinčių ŽLA-DRB1*11:01 alelį, po gydymo statiniais autoimuninis atsakas neišsivysto. Todėl tikėtina, kad gali būti ir daugiau etiologinių faktorių, tokių kaip papildomi genetiniai ir/ar aplinkos rizikos veiksniai (2). Visuose su statiniais asocijuotos NM tyrimuose buvo pastebėta, kad beveik visi pacientai toleravo statinus bent kelis mėnesius ar metus iki raumenų silpnumo pasireiškimo. Lieka neaišku, kodėl kai kurie pacientai prieš pasireiškiant statinų indukuotai NM ilgą laiką toleravo statinų poveikį. Tai patvirtintų teiginį, kad autoimuniniam procesui inicijuoti reikalingi papildomi veiksniai (pvz., virusinė infekcija), kuriuos dar labiau paskatintų statinų vartojimas. Taip pat anti-HMGCR seropozityvumas statinų poveikio neturėjusiems pacientams pagrindžia hipotezę, kad kiti papildomi veiksniai, be statinų, vaidina svarbų vaidmenį (1).

Svarbu paminėti, jog nėra žinoma, kodėl ir kaip statinų indukuota NM pažeidžia raumenis. Atsižvelgiant į tai, kad raumenines ląsteles infiltruojančių limfocitų yra nedaug, taip pat tai, jog membranos atakos kompleksas yra ant nekrozės neturinčių raumenų ląstelių membranų (20), didžiausia tikimybė, kad patogeniški yra būtent autoantikūnai prieš HMG-CoA reduktazę. Šią hipotezę patvirtina faktas, kad autoantikūnų kiekis koreliuoja su pacientų kreatinkinazės kiekiu ir raumenų silpnumo laipsniu (34,39). Tačiau nėra nustatyta, kad HMG-CoA reduktazė yra būtent raumenų ląstelių paviršiuje, kur prie jos galėtų jungtis autoantikūnai. Gali būti, kad antikūnai prieš HMG-CoA reduktazę kryžmiškai reaguoja su kitu, dar nenustatytu antigenu. Taigi, reikalingi papildomi tyrimai, kad būtų nustatyta, kas statinų indukuotos NM atveju tiksliai sukelia raumenų pažeidimą: autoantikūnai, raumeninį audinį infiltruojančios imuninės ląstelės ar koks nors kitas veiksnys (2).

7.4.5. Diferencinė diagnostika

Atsižvelgiant į didelį statinų vartojimo paplitimą bendroje populiacijoje ir santykinai retą statinų indukuotą NM, diagnozei nustatyti nepakanka vien iš anamnezės žinomo statinų vartojimo ir reikėtų atmesti dažniau pasitaikančias miopatijas ir vėžinius susirgimus. Pacientams, kuriems pasireiškia raumenų silpnumas, reikėtų apsvarstyti toksinių ir metabolinių miopatių galimybę ir pasiteirauti, dėl raumenims toksiškų medžiagų ir vaistų, tokių kaip alkoholis, kortikosteroidai, kolchicinas ir hidroksichlorokvinas vartojimo (40). Taip pat reikėtų surinkti detalią šeiminių anamnezę, ieškant tokių paveldimų ligų, kaip raumenų distrofija ar proksimalinės motorinės neuronopatijos, pavyzdžiui, spinalinė raumenų atrofija. Nors šios ligos paprastai progresuoja lėčiau (25). Dar svarbu paminėti, kad šiek tiek padidėjęs CK aktyvumas yra įprastas bendroje populiacijoje. Viena iš dažniausių padidėjusios CK priežasčių yra vidutinio sunkumo ar sunkūs fiziniai pratimai, ypač netreniruotiems asmenims.

Latentinė arba subklinikinė hipotireozė yra dar viena padidėjusios CK priežastis. Taip pat nustatyta, kad 3 proc. dislipidemija sergančių pacientų, kurie kreipiasi dėl aukštos CK ir neturi jokių kitų simptomų, randamas didelis skydliaukę stimuliuojančio hormono kiekis. Statinų vartojimas kartais gali atskleisti ir latentinę mitochondrijų ligą ar medžiagų apykaitos ligas (McArdle liga, karnitino palmitoiltransferazės II stoka) (1).

Taip pat labai svarbu įtariant autoimuninę nekrozinę miopatiją atsakyti į klausimą, ar ji nėra susijusi su vėžiu susirgimu ir ar tai nėra paraneoplastinė nekrozinė miopatija. Piktybiniai susirgimai yra dažniausia su autoimuninėmis uždegiminėmis miopatijomis susijusi gretutinė liga. Tačiau kalbant konkrečiai apie nekrozinės autoimunines miopatijas, daugiausiai seronegatyvūs pacientai turi sąsają su vėžiu (41). Pacientai, sergantys su anti-SRP antikūnais susijusia NM, neturi padidėjusios piktybinių navikų rizikos (41,42). O pacientams, sergantiems anti-HMGCR teigiama NM, kuri dažniausiai yra susijusi su statinų vartojimu, piktybinių navikų rizika buvo nežymiai padidėjusi dviejuose skirtinguose tyrimuose, tačiau trečiajame tyrime ryšys nebuvo nustatytas. Tyrime, kuriame ilgą laiką stebėti Prancūzijos ligoninėse gydyti pacientai, nustatyta, kad pacientai, sergantys anti-HMGCR teigiama NM turi šiek tiek padidėjusią riziką susirgti piktybiniais navikais. 17,3 proc. anti-HMGCR teigiama NM sirgusių pacientų buvo rastas ir piktybinis susirgimas. O vidutinis amžius diagnozuojant vėžį buvo 67 ± 15 metų, tuo tarpu vidutinis amžius diagnozuojant miopatiją buvo 50 ± 22 metai (41). Tai reiškia, kad kuo vyresniam pacientui išsivysto miopatija, tuo didesnė tikimybė, kad jam bus diagnozuotas su miozitu susijęs piktybinis navikas. Autorių teigimu, duomenys rodo, kad pacientams, kurie serga seronegatyvia NM arba su anti-HMGCR antikūnais susijusia NM ir yra vyresni nei 50 metų, per 3 metus nuo diagnozės nustatymo turėtų būti atlikta patikra dėl

vėžio, nes tokie pacientai turi padidėjusią vėžio riziką ir blogesnę prognozę (41). Kitame tyrime, 36 proc. japonų pacientų, kurie sirgo anti-HMGCR teigiama NM, nustatytas gretutinis piktybinis navikas (92 proc. per 1 metus nuo miozito diagnozės nustatymo) ir tik 33 proc. iš šių pacientų vartojo statinus (4 iš 12) (42). Autoriai padarė išvadą, kad ne tik statinų vartojimas gali indukuoti HMGCR teigiamos autoimuninės nekrozinės miopatijos išsivystymą, bet ir pats piktybinis navikas gali būti miopatijos išsivystymo priežastis. Priešingai, Džono Hopkinso Miozito centre atliktame tyrime, kurį sudarė vyresnio amžiaus pacientai, dažniau vartojantys statinus, ryšys su piktybiniais navikais nebuvo nustatytas (43). Vėžinių susirgimų, kuomet nekrozinė miopatija pasireiškia kaip paraneoplastinis sindromas, spektras apima virškinamojo trakto, kasos ir tulžies pūslės adenokarcinomą, smulkialąstelinį ir nesmulkialąstelinį plaučių vėžį, krūties, prostatos ir pereinamųjų ląstelių vėžį bei mielomą (44,45). Apibendrinant galima teigti, kad didžiausią riziką gretutiniam vėžiniam susirgimui turi pacientai, sergantys seronegatyvia NM, o anti-SRP ir anti-HMGCR teigiamą NM turintys pacientai dažniausiai apsiriboja raumenų pažeidimu.

Kol kas nėra bendrų rekomendacijų dėl pacientų, sergančių NM, ištyrimo dėl galimo piktybinio naviko. Tačiau pacientams turėtų būti atlikti bent pagal amžių reikalingi atrankinės patikros tyrimai dėl vėžio. Pavyzdžiui, gimdos kaklelio patikra, mamografijos tyrimas ir išmatų slapto kraujavimo tyrimas. Reikėtų apsvarstyti galimybę atlikti išsamesnius tyrimus seronegatyvia NM sergantiems pacientams. Tai gali apimti pozitronų emisijos tomografiją arba krūtinės ląstos, pilvo ir dubens kompiuterinę tomografiją (25).

Klinikiniame atvejuje aprašomam pacientui anti-HMGCR teigiama statinų sukelta miopatija buvo diferencijuota su paraneoplastiniu miozitu. Buvo atlikta reakcija slaptam kraujui, fibrogastroduodenoskopija ir vėžio žymenys (CA 19.9 ir CEA). Visi tyrimai buvo normos ribose, todėl paraneoplastinio polimiozito diagnozė atmesta. Šiuo metu pacientas dėl piktybinių susirgimų nėra papildomai stebimas.

7.4.6. Gydymas

Diagnozavus su statiniais susijusią autoimuninę nekrozinę miopatiją visų pirma nutraukiamas statino, sukėlusio pažeidimą, vartojimas ir pradedamas imunosupresinis gydymas. Prednizolonas su metotreksatu (arba be jo) paprastai yra pirmo pasirinkimo terapija. Tačiau dažnai įvairiais deriniais naudojami ir kiti preparatai (azatioprinas, ciklosporinas, ciklofosfamidai, intraveninis imunoglobulinas, mikofenolato mofetilis, rituksimabas) (1). Svarbu pažymėti, kad dėl ligos retumo ir išsamių klinikinių tyrimų, kurie leistų palyginti skirtingas gydymo taktikas, trūkumo, gydymo pasirinkimas paliekamas gydytojo nuožiūrai.

1 lentelė. Anti-HMGCR teigiamos autoimuninės nekrozinės miopatijos gydymo rekomendacijos pagal Europos neuroraumeninių ligų centrą (46).

Pradinis gydymas	1 mėnesis	Nesunki ligos forma	Sunki ligos forma
		<ul style="list-style-type: none"> • +/- IV steroidai 0,5-1 g/d, 3-5 d • P/os steroidai 1 mg/kg/d 	<ul style="list-style-type: none"> • IV steroidai 0,5-1 g/d, 3-5 d • P/os steroidai 1 mg/kg/d • +/- plazmaferezės
		Tuo pačiu metu arba mėnesio bėgyje pridėti antrą arba trečią vaistą: <ul style="list-style-type: none"> • Metotreksatas* p/os 0,3 mg/kg per savaitę • IVIG 2 g/kg per mėnesį, 3-6 kartai (galima skirti monoterapiją, jei steroidai kontraindikuotini arba netoleruojami) • Rituksimabas** iki 1 g D1 + D7-D15 	
Palaikomasis gydymas	1-6 mėnesiai arba ilgiau	<ul style="list-style-type: none"> • Laipsniškai mažinti p/os steroidų dozę • Tęsti metotreksatą mažiausiai 2 metus, kai liga gerai kontroliuojama ir vėliau mažinti dozę po 2,5 mg per savaitę kiekvieną mėnesį • Tęsti rituksimabą kas 6 mėnesius mažiausiai 2 metus, kai liga gerai kontroliuojama • Jei buvo pridėtas IVIG, jį nutraukti ne anksčiau kaip po 3 mėnesių 	

IV – intraveniškai, p/os – oraliai, IVIG – intraveninis imunoglobulinas. * Jeigu metotreksatas netoleruojamas, galima skirti azatiopriną arba mikofenolato mofetilį. ** Tačiau literatūroje trūksta duomenų, efektyviau gydant su anti-SRP antikūnais susijusią nekrozinę miopatiją.

Kortikosteroidai tebėra pirmo pasirinkimo gydymo būdas daugumai NM sergančių pacientų. Prednizolono dozė 1 mg/kg/d skiriama 4-6 savaites (1 lentelė), o paskui lėtai mažinama, atsižvelgiant į klinikinį atsaką ir šalutinį poveikį. Patvirtintų protokolų nėra, tačiau klinikinėje praktikoje tai paprastai trunka 9-12 mėnesių (25). Sparčiai progresuojančiais atvejais, esant dideliame silpnumui, kvėpavimo nepakankamumui ar disfagijai gali prireikti indukcinio gydymo intraveniniu metilprednizolonu, kuris paprastai skiriamas 500-1000 mg dozėmis per parą 3 dienas (1 lentelė). Taip pat tokiais atvejais gali būti taikomos plazmaferezės. Kortikosteroidai padeda greitai suvaldyti ligą, tačiau, nutraukus steroidų vartojimą, reikia toliau slopinti autoimuninį procesą, kad liga nepasikartotų.

Didžiajai daugumai NM sergančių pacientų per 6 mėnesius nuo gydymo pradžios prie kortikosteroidų reikia papildomai pridėti antros eilės immunosupresinį vaistą (pvz. metotreksatą) (47) (1 lentelė). Steroidų nenaudojančios indukcinės strategijos, manoma, yra veiksmingos tais

NM atvejais, kai su anti-HMGCR susijusi miopatija su padidėjusiu kreatinkinazės kiekiu kraujo serume diagnozuojama anksti: iki pasireiškiant raumenų silpnumui (48). Kitų tyrimų duomenimis, steroidų monoterapija nepadėjo kontroliuoti ligos didžiajai daugumai (92-100 proc.) pacientų, sergančių anti-HMGCR teigiama NM (19,49,50). ENMC gairės teigia, kad NM turėtų būti gydoma ir kortikosteroidais, ir imunosupresantais per 1 mėnesį nuo ligos pasireiškimo (46). Imunosupresanto metotreksato paskyrimas kartu su kortikosteroidais leidžia pradėti mažinti prednizolono dozę jau po pirmo gydymo mėnesio. Lengva ir vidutinio sunkumo liga gali būti sėkmingai kontroliuojama papildomai naudojant steroidus tausojančius preparatus, įskaitant metotreksatą, azatiopriną arba mikofenolato mofetilį (25). Ciklofosfamidą arba ciklosporiną gali būti svarstomi kaip antro pasirinkimo gydymas atkryčio atveju (46).

Agresyvesne liga sergantiems pacientams gali prireikti indukcinio gydymo didele intraveninio imunoglobulino (IVIG) doze (paprastai 2 g/kg įkrovos dozė, po kurios kas mėnesį skiriama palaikomoji 1 g/kg dozė) (1 lentelė). ENMC gairėse rekomenduojama pacientams, sergantiems anti-HMGCR teigiama NM, papildomai prie anksčiau minėto gydymo (kortikosteroidų su metotreksatu ar kitu imunosupresantu) naudoti IVIG, jei per 6 gydymo mėnesius nepastebėta tinkamo atsako (46). Mayo klinikoje atliktas NM sergančių pacientų tyrimas parodė, kad tų pacientų, kuriems IVIG buvo pradėtas skirti per pirmuosius 3 mėnesius, klinikinis atsakas buvo žymiai geresnis (47). IVIG monoterapija buvo sėkmingai taikoma anti-HMGCR teigiama NM sergantiems pacientams, kurie kartu sirgo ir cukriniu diabetu, siekiant išvengti kortikosteroidų sukeltos hiperglikemijos (51). Kaip alternatyva indukciniam gydymui gali būti taikomas rituksimabas (1 g, skiriamas per du kartus su 2 savaitių pertrauka) (1 lentelė). Kai kurie nedidelės apimties tyrimai rodo, kad rituksimabas yra veiksmingas gydant atsparią anti-HMGCR teigiamą NM (52). Tačiau didesnę efektyvumą rituksimabas parodė gydant su anti-SRP antikūnais susijusią NM (53,54).

Visiems NM sergantiems pacientams be medikamentinio gydymo raumenų jėgos atstatymui gali būti naudinga ir fizioterapija. Medikamentinis gydymas gali kontroliuoti ligos aktyvumą, tačiau jis neturi tiesioginio poveikio raumenų atstatymui, o kineziterapija neturi neigiamo poveikio ligos aktyvumui ir galėtų pagerinti raumenų funkciją. Be to, NM gydyti naudojami gliukokortikoidai gali padidinti raumenų atrofiją (3).

Gydymo tikslas – pasiekti visišką remisiją, kuri apibrėžiama kaip normali raumenų jėga ir normalus CK aktyvumas. Tačiau atsakas į gydymą paprastai būna nevienodas, o pusė pacientų, praėjus 2 metams po gydymo, jaučia nuolatinį silpnumą (55). Įvairūs tyrimai parodė, kad daugeliui pacientų, sergančių NM, progresuojant ligai pasireiškia sunkus raumenų

pažeidimas. Galima kelti hipotezę, kad po ilgos ligos trukmės raumenų pažeidimas nebėra grįžtamas arba yra sunkiai grįžtamas, net jei aktyvus gydymas sumažino ar net normalizavo kreatinkinazės aktyvumą. Antroji ilgalaikė problema – tai didelė dalis pacientų, kuriems liga atsinaujina, todėl tenka ilginti imunosupresantų vartojimą. Pradėjus skirti imunosupresantus, kol kas neįmanoma numatyti, kada ir kaip būtų galima nutraukti gydymą (3).

Klinikiniame atvejuje aprašytam pacientui taip pat buvo iš karto nutrauktas statinų vartojimas. Nutraukus statinus simptomai išliko ir buvo stebimi dinamikoje didėjantys miolizės žymenys (CK, mioglobinas ir LDH), todėl buvo skirtas imunosupresinis gydymas. Paciento kreatinkinazės rodiklis ligos pradžioje buvo ypač aukštas, taip pat buvo stipriai padidėję ir kiti miolizės žymenys (mioglobinas ir LDH), todėl skirta indukcinė terapija intraveniniu metilprednizolonu po 500 mg 3 dienas. Vėliau skirtas prednizolonas 30 mg/d ir plazmaferezės kursas. Tai atitinka ENMC anti-HMGCR teigiamos autoimuninės nekrozinės miopatijos gydymo rekomendacijas, kai yra sunki ligos forma (1 lentelė). Praėjus maždaug mėnesiui po gydymo pradžios, pacientas susirgo plaučių uždegimu, todėl skirti antibiotikai ir prednizolono dozė sumažinta iki 20 mg/d. Praėjus dar 3 mėnesiams pradėta palaipsniui mažinti prednizolono dozė ir praėjus 9 mėnesiams nuo gydymo gliukokortikoidais pradžios, gydymas prednizolonu nutrauktas, nes išnyko raumenų silpnumas, CK sumažėjo iki 285 U/l. Tačiau praėjus daugiau nei pusmečiui po gliukokortikoidų nutraukimo, įvyko ligos atkrytis ir vėl atsirado raumenų silpnumas, CK padidėjo iki 2041 U/l, mioglobinas iki 1301 mkg/l ir todėl buvo atnaujintas gydymas prednizolonu 20 mg/d. Po atkryčio ligą kontroliuoti tapo sunkiau. Praėjus metams po gydymo atnaujinimo prednizolono dozė sumažinta nuo 20 mg/d iki 15 mg/d, o vėliau iki 7,5 mg/d, tačiau pilnos klinikinės ir biocheminės ligos remisijos pasiekti nepavyko. Dar po metų išliekant dinamikoje didėjančiam CK aktyvumui, šiek tiek padidinta prednizolono dozė (iki 10 mg/d). Pacientas prednizoloną vartoja iki šiol.

Pagal ENMC gaires, norint pasiekti gerą ligos kontrolę ir išvengti atkryčių, anti-HMGCR teigiamos autoimuninės nekrozinės miopatijos gydymui rekomenduojama per pirmą mėnesį prieš gliukokortikoidų pridėti steroidus tausojantį imunosupresinį vaistą. Klinikiniame atvejuje aprašomam pacientui palaikomajam gydymui buvo pasirinkta gliukokortikoidų monoterapija. Tačiau svarbu pažymėti tai, kad kartu su miolizės rodikliais aprašomam pacientui nuo pat ligos pradžios buvo padidėjęs ir citolizinių kepenų fermentų aktyvumas (AST ir ALT). ENMC gairėse nenurodoma, kokia gydymo taktika rekomenduojama tokiu atveju. Papildomo imunosupresanto, tokio kaip metotreksatas ar azatioprinas, paskyrimas gali sukelti kepenų pakenkimą ir dar labiau padidinti transaminazių aktyvumą. Tačiau net ir papildomai paskyrus imunosupresantą nėra garantijos, kad liga neatsinaujins. Kaip minėta anksčiau, pusė pacientų,

praėjus 2 metams po gydymo, vis tiek jaučia nuolatinį silpnumą ir yra didelė dalis pacientų, kuriems liga atsinaujina, net ir vartojant gliukokortikoidus kartu su antros eilės imunosupresantu. Didelė problema išlieka ta, jog pradėjus skirti imunosupresantus, kol kas neįmanoma numatyti, kada ir kaip būtų galima nutraukti gydymą.

Ilgalaikis dislipidemijos valdymas pacientams, sergantiems statinų sukelta NM, tebėra iššūkis. Neaišku, ar galima skirti kitos klasės statinų, net ir mažesnėmis dozėmis ar mažesniu dažniu. Gydymas statinais gali būti vėl pradėtas taikyti kartu su imunosupresantais, tačiau tai daryti vengiama, nes vėl pradėjus vartoti statinus pacientui dažnai kyla ligos paūmėjimas (18). Alternatyva statinams galėtų būti kiti antilipidiniai vaistai tokie kaip selektyvūs cholesterolio absorbcijos inhibitoriai (pvz. ezetimibas), tulžies rūgščių sekvestrantai (pvz. cholestiraminas) ar naujausi antilipidiniai vaistai – proproteino konvertazės subtilizino/keksino 9 tipo (PCSK9) inhibitoriai. Vieno tyrimo duomenimis PCSK9 inhibitoriai buvo gerai toleruojami pacientų, sergančių statinų indukuota NM (56). Klinikiniame atvejuje aprašomam pacientui nebuvo bandyta grąžinti statinų ir joks kitas antilipidinis gydymas skirtas nebuvo.

7.5. Uždegiminių miopatijų sąsaja su kepenų patologija

7.5.1. Dažniausiai pasitaikančios kepenų ligos

Literatūroje aprašomas įvairus kepenų ligų pasireiškimas pacientams, sergantiems uždegiminėmis miopatijomis. Maždaug trečdalis pacientų, sergančių uždegimine miopatija turi kepenų pažeidimą (57). Dažniausiai randamas kepenų fermentų kiekio padidėjimas, tačiau yra sąsajų ir su tokiomis ligomis kaip virusinis hepatitas, kepenų suriebėjimas, pirminis biliarinis cholangitas (PBC) ir autoimuninis hepatitas (AIH). Viename tyrime buvo aprašyti kepenų histopatologinių tyrimų rezultatai, gauti iš 160 jungiamojo audinio ligomis sergančių pacientų, tarp kurių buvo 18 pacientų, sergančių polimiozitu ir dermatomiozitu. Šių 18 pacientų kepenų pažeidimas buvo įvairus: 12 pacientų (66,7 proc.) nustatytas kepenų suriebėjimas, 9 (50 proc.) – stazinė hepatopatija, 2 (11,1 proc.) rastas nespecifinis reaktyvusis hepatitas, 1 (5,6 proc.) – kepenų arteritas ir 1 (5,6 proc.) pacientui nustatytas PBC (58). Remiantis šio tyrimo duomenimis, būtų galima teigti, jog kepenų suriebėjimas yra dažniausias kepenų pažeidimas pacientams, sergantiems uždegimine miopatija. Tačiau kepenų suriebėjimą gali sukelti ir ilgalaikis gliukokortikoidų vartojimas, kuris dažnai skiriamas uždegiminėmis miopatijomis sergantiems pacientams. Kitame atliktame tyrime buvo ištirti 607 jungiamojo audinio ligomis sergantys pacientai, iš jų 27 pacientai, sergantys polimiozitu ar dermatomiozitu. 51,9 proc. polimiozitu ar dermatomiozitu sergančių pacientų buvo nustatytas kepenų pažeidimas, o pagrindinė priežastis sukėlusį pažeidimą buvo pati uždegiminė miopatija. Kepenų funkcijos

sutrikimo sunkumas priklausė nuo pirminės ligos aktyvumo. Gydant kortikosteroidais, buvo fiksuota teigiama kepenų fermentų aktyvumo dinamika, kuri buvo susijusi su pirminės ligos remisija (57). Manoma, jog autoimuninis mechanizmas yra susijęs su kepenų funkcijos sutrikimu sergant uždegiminėmis miopatijomis, tačiau tiksli patogenezė lieka nežinoma. Buvo pastebėta, jog pacientams, sergantiems polimiozitu, randama limfocitų, daugiausia sudarytų iš CD8+ ląstelių, infiltracija ir kepenų, ir raumenų audinyje, o tai rodo, kad miozito ir hepatito patogenezėje dalyvauja bendri imunologiniai mechanizmai (59).

Tuo tarpu PBC yra lėtinė autoimuninė cholestazinė kepenų liga, kuriai esant dažniausiai (90-95 proc.) randami antikūnai prieš mitochondrijų antigenus (AMA). Nors teigiami AMA gali būti dažnas reiškinys uždegimine miopatija sergantiems pacientams, PBC paplitimas tarp šių pacientų yra retas (4).

AIH, kuris dažnai būna susijęs su kitomis reumatinėmis ligomis, pavyzdžiui, reumatoidiniu artritu ir Sjögreno sindromu, uždegimine miopatija sergantiems pacientams pasitaiko retai. Yra aprašyti keli AIH atvejai pacientams, sergantiems polimiozitu ar dermatomiozitu. Tačiau, visi šie atvejai, išskyrus vieną, buvo susiję su kitomis ligomis tokiomis kaip *myasthenia gravis*, sarkoidozė, Sjögreno sindromas ir sisteminė sklerozė (60–63). Taip pat yra keli neseniai aprašyti su statinų sukelta NM asocijuoto AIH atvejai (64–66). Visiems šiuose atvejuose aprašytiems pacientams buvo rastas kepenų fermentų (AST ir ALT) padidėjimas, 2 iš 3 atvejų aprašytas ir šarminės fosfatazės padidėjimas. Iš imunologinių tyrimų susijusių su AIH, vienam pacientui buvo rasti teigiami ANA antikūnai, o kitiems pacientams rasti teigiami antikūnai prieš lygiųjų raumenų antigenus (anti-SMA). Visiems pacientams AIH diagnozė buvo patvirtinta atlikus kepenų biopsiją. Statinų vartojimas gali sukelti ne tik nekrozinę autoimuninę miopatiją, bet ir anti-SMA teigiamą AIH. Manoma, jog tokiais atvejais autoimuninė patologija pasireiškia vienu metu dviejuose skirtinguose organuose. Tačiau toks pasireiškimas yra labai retas, todėl mažai tikėtina, kad tarp AIH ir uždegiminių miopatijų yra glaudus ryšys.

7.5.2. Padidėjęs transaminazių aktyvumas

AST ir ALT padidėjimas dažniausiai yra kepenų ląstelių pažeidimo požymis. Tačiau padidėjęs transaminazių aktyvumas gali būti ir ne hepatinės kilmės, o dėl skeleto raumenų, širdies, inkstų ar kasos pažeidimo. Padidėjusios transaminazės dažnai nustatomos uždegimine miopatija sergantiems pacientams. Šis padidėjimas dažniausiai koreliuoja su CK aktyvumo padidėjimu, o tai rodo, kad labiausiai tikėtinas transaminazių aktyvumo padidėjimo šaltinis yra skeleto raumenys, o ne kepenys. Viename tyrime iš 85 pacientų, sergančių uždegimine

miopatija, serumo transaminazių aktyvumo padidėjimas buvo nustatytas 80 proc. pacientų (67). Pradėjus gydyti uždegiminę miopatiją ir pasiekus normalų CK lygį, 85 proc. pacientų, kurių transaminazių aktyvumas buvo padidėjęs, šis rodiklis normalizavosi. Tai rodo, kad tarp CK aktyvumo svyravimų ir transaminazių aktyvumo yra stiprus ryšys. Keletas kitų tyrimų taip pat parodė stiprią koreliaciją tarp CK aktyvumo ir transaminazių aktyvumo (68,69). Todėl įprastai uždegimine miopatija sergantiems pacientams nereikia tirti kepenų funkcijos sutrikimo, jei stebima teigiama transaminazių dinamika, kuri koreliuoja su CK aktyvumu ir miopatijos simptomų mažėjimu. Tačiau jei šiems pacientams kepenų fermentai didėja nepriklausomai nuo CK aktyvumo ir yra randami papildomi kepenų pažeidimo požymiai, tokie pacientai turėtų būti tiriami dėl kitų kepenų pažeidimo priežasčių (4).

Radus transaminazių aktyvumo padidėjimą uždegimine miopatija sergantiems pacientams, iškyla klausimas, dėl gydymo taktikos pasirinkimo. ENMC uždegiminių miopatijų gydymo rekomendacijose teigiama, jog norint pasiekti gerą ligos kontrolę prie kortikosteroidų reikia pridėti papildomą imunosupresinį gydymą (46). Tačiau imunosupresiniai vaistai tokie kaip metotreksatas ar azatioprinas gali sukelti kepenų pažeidimą ir dar labiau padidinti transaminazių aktyvumą. Todėl uždegimine miopatija sergantiems pacientams, kuriems nustatytas ir transaminazių aktyvumo padidėjimas, kartais neskiriamas antros eilės imunosupresinis gydymas, nors tai ir gali neleisti pasiekti pilnos ligos kontrolės. Tačiau, kaip ir minėta anksčiau, tyrimai rodo, jog ALT ir AST padidėjimas greičiausiai yra raumeninės kilmės. Paskyrus antros eilės imunosupresinį gydymą kepenų pažeidimui įvertinti turėtų būti naudojami kiti kepenų fermentai, tokie kaip gamaglutamiltransferazė (GGT) ir šarminė fosfatazė (ŠF), nes jų neišskiria pažeistos raumenų ląstelės (68,70). Jei, pradėjus skirti kortikosteroidus, CK ir ALT aktyvumai išlieka padidėję, tačiau jų vertės koreliuoja tarpusavyje, o ŠF tyrimas yra normos ribose, manoma, kad prireikus galima saugiai pridėti metotreksatą arba azatiopriną (68). Panašiai ir ligos atkryčio metu, kai reikia didinti imunosupresantų dozę, tai atrodo saugu, jei CK ir ALT reikšmės koreliuoja, o ŠF išlieka normos ribose. Tačiau, gydymo eigoje vis tiek reikalinga griežta CK ir kepenų fermentų stebėseną. Jei transaminazių aktyvumas nesumažėja, kai gydant mažėja CK, arba jei transaminazių aktyvumas esant stabiliai ligai yra neadekvačiai didelis lyginant su CK, reikėtų atlikti papildomus kepenų būklės ir funkcijos tyrimus (68).

8. IŠVADOS

Apibendrinant galima teigti, kad statinų indukuota nekrozinė autoimuninė miopatija yra reta būklė, todėl gydytojams svarbu į ją atsižvelgti kaip į diferencinę diagnozę, kai pacientui,

gydomam statiniais, pasireiškia progresuojantis proksimalinių raumenų grupių silpnumas ir randama stipriai padidėjusi kreatinkinazė (dažniausiai >10 kartų virš normos). Įtariant ligą svarbu atlikti statinų indukuotai NM specifinių anti-HMGCR autoantikūnų testą. Teigiamas anti-HMGCR autoantikūnų testas tokiems pacientams patvirtina autoimuninį procesą. O galutiniam diagnozės patvirtinimui reikalingas raumens biopsijos histologinis ištyrimas, kuriame randama raumeninių ląstelių nekrozė su ar be uždegiminio infiltrato, dažniausiai esančio endomiziumo ir perivaskulinėse srityse.

Statinų indukuota autoimunine nekrozine miopatija sergantiems pacientams būtinas imunosupresinis gydymas, norint užkirsti kelią tolesnei raumenų degeneracijai, atkurti paciento gyvenimo kokybę ir išvengti su komplikacijomis susijusio mirtingumo. Tinkamas gydymo taktikos pasirinkimas vis dar lieka iššūkiu, ypač kai šalia CK aktyvumo padidėjimo randamas ir transaminazių aktyvumo padidėjimas, kuris sukelia abejonių, dėl antros eilės imunosupresinio gydymo paskyrimo.

Statinų indukuota nekrozine autoimunine miopatija sergantiems pacientams, kuriems be CK aktyvumo padidėjimo nustatomas ir transaminazių (ALT bei AST) aktyvumo padidėjimas, svarbus tolimesnis ištyrimas, reikalingas patvirtinti arba atmesti kepenų patologiją. Dažnu atveju transaminazių aktyvumo padidėjimas koreliuoja su CK aktyvumo didėjimu ir taikant imunosupresinį gydymą mažėja kartu su CK aktyvumo mažėjimu ir simptomų nykimu. Tačiau negalima atmesti, jog AST ir ALT padidėjimas rodo atskirą kepenų patologiją. Retais atvejais uždegimine miopatija sergantiems pacientams gali būti nustatomas kepenų suriebėjimas, autoimuninis hepatitas ar pirminis biliarinis cholangitas. Atsakius į klausimą, ar transaminazių padidėjimas yra raumeninės ar hepatinės kilmės, galima aiškiau spręsti, dėl papildomo imunosupresinio gydymo ligos pradžioje ar atkryčio metu.

Kol kas klinikinių tyrimų apie statinų sukeltą autoimuninę nekrozinę miopatiją yra nedaug. Būsimos studijos galėtų padėti išspręsti tokius gydymo iššūkius, kaip ligos atkrytis stebimas po kortikosteroidų nutraukimo ir padėtų atsakyti į klausimą, kaip dažnai reikėtų matuoti CK aktyvumą pasiekus ligos remisiją ir nutraukus imunosupresinį gydymą, norint perspėti ligos atkrytį. Būsiami klinikiniai tyrimai taip pat galėtų įvertinti ir antros eilės imunosupresantų skyrimo saugumą pacientams, kuriems be CK aktyvumo padidėjimo randamas ir transaminazių aktyvumo padidėjimas.

Ilgalaikis dislipidemijos valdymas statinų indukuota autoimunine nekrozine miopatija sergantiems pacientams taip pat lieka iššūkiu, nes nutraukus statinus reikalinga alternatyva. Kadangi yra duomenų apie proproteino konvertazės subtilizino/keksino 9 tipo inhibitorių

tinkamumą tokiems pacientams, šie vaistai galėtų užtikrinti kardiovaskulinių įvykių prevenciją pacientams, sergantiems statinų indukuota nekrozine miopatija.

9. LITERATŪROS ŠALTINIŲ SĄRAŠAS

1. Statin induced necrotizing autoimmune myopathy - ClinicalKey [Internet]. [cited 2024 Apr 12]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/journal/1-s2.0-S0022510X15001227>
2. Mammen AL. The New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society; 2016 [cited 2024 Apr 6]. Statin-Associated Autoimmune Myopathy. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1515161>
3. Allenbach Y, Benveniste O, Stenzel W, Boyer O. Immune-mediated necrotizing myopathy: clinical features and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Dec;16(12):689–701.
4. Gastrointestinal and Hepatic Disease in the Inflammatory Myopathies - ClinicalKey [Internet]. [cited 2024 Apr 22]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0889857X17300777?scrollTo=%23h10000503>
5. Manno RL, Yazdany J, Tarrant TK, Kwan M. Immune-Mediated Inflammatory Myopathies. In: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, McQuaid KR, editors. *Current Medical Diagnosis & Treatment 2023* [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2023 [cited 2024 Mar 7]. Available from: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1193125671
6. Dalakas Marinos C. Inflammatory Muscle Diseases. *N Engl J Med*. 2015;372(18):1734–47.
7. Rider LG, Miller FW. Deciphering the Clinical Presentations, Pathogenesis, and Treatment of the Idiopathic Inflammatory Myopathies. *JAMA*. 2011 Jan 12;305(2):183–90.
8. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, Choy EH, Lundberg IE, Rose MR, et al. 119th ENMC international workshop: Trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies,

with the exception of inclusion body myositis, 10–12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2004 May 1;14(5):337–45.

9. Smith B. Skeletal muscle necrosis associated with carcinoma. *J Pathol*. 1969 Feb 1;97(2):207–10.
10. Bohan Anthony, Peter James B. Polymyositis and Dermatomyositis. *N Engl J Med*. 1975 Feb 13;292(7):344–7.
11. Kole R, Fresco LD, Keene JD, Cohen PL, Eisenberg RA, Andrews PG. Alu RNA-protein complexes formed in vitro react with a novel lupus autoantibody. *J Biol Chem*. 1985 Sep 25;260(21):11781–6.
12. Targoff IN, Johnson AE, Miller FW. Antibody to signal recognition particle in polymyositis. *Arthritis Rheum*. 1990;33(9):1361–70.
13. 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(3):713–21.
14. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M de, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis*. 2017 Dec 1;76(12):1955–64.
15. Goldman JA, Fishman AB, Lee JE, Johnson RJ. The role of cholesterol-lowering agents in drug-induced rhabdomyolysis and polymyositis. *Arthritis Rheum*. 1989;32(3):358–9.
16. Schalke BB, Schmidt B, Toyka K, Hartung HP. Pravastatin-associated inflammatory myopathy. *N Engl J Med*. 1992 Aug 27;327(9):649–50.
17. Giordano N, Senesi M, Mattii G, Battisti E, Villanova M, Gennari C. Polymyositis associated with simvastatin. *Lancet Lond Engl*. 1997 May 31;349(9065):1600–1.
18. 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 NMD*. 2007 Feb;17(2):194–200.

19. Grable-Esposito P, Katzberg HD, Greenberg SA, Srinivasan J, Katz J, Amato AA. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. *Muscle Nerve*. 2010;41(2):185–90.
20. 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(9):2757–66.
21. 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(3):713–21.
22. Mammen AL, Pak K, Williams EK, Brisson D, Coresh J, Selvin E, et 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 Feb 1;64(2):269–72.
23. Albayda J, Mammen AL. Is Statin-Induced Myositis Part of the Polymyositis Disease Spectrum? *Curr Rheumatol Rep*. 2014 Jul 5;16(8):433.
24. Findlay AR, Goyal NA, Mozaffar T. An overview of polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve*. 2015 May;51(5):638–56.
25. Ashton C, Paramalingam S, Stevenson B, Bruschi A, Needham M. Idiopathic inflammatory myopathies: a review. *Intern Med J*. 2021;51(6):845–52.
26. Cobos GA, Femia A, Vleugels RA. Dermatomyositis: An Update on Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2020 Jun;21(3):339–53.
27. Ertekin C, Seçil Y, Yüceyar N, Aydoğdu I. Oropharyngeal dysphagia in polymyositis/dermatomyositis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004 Dec;107(1):32–7.
28. Triplett J, Kassardjian CD, Liewluck T, Tahir A, Lennon V, Kopecky S, et al. Cardiac and Respiratory Complications of Necrotizing Autoimmune Myopathy. *Mayo Clin Proc*. 2020 Oct;95(10):2144–9.

29. Van De Vlekkert J, Maas M, Hoogendijk JE, De Visser M, Van Schaik IN. Combining MRI and muscle biopsy improves diagnostic accuracy in subacute-onset idiopathic inflammatory myopathy. *Muscle Nerve*. 2015 Feb;51(2):253–8.
30. Day JA, Bajic N, Gentili S, Patel S, Limaye V. Radiographic patterns of muscle involvement in the idiopathic inflammatory myopathies. *Muscle Nerve*. 2019 Nov;60(5):549–57.
31. Reimers CD, Fleckenstein JL, Witt TN, Müller-Felber W, Pongratz DE. Muscular ultrasound in idiopathic inflammatory myopathies of adults. *J Neurol Sci*. 1993 May;116(1):82–92.
32. Mariampillai K, Granger B, Amelin D, Guiguet M, Hachulla E, Maurier F, et al. Development of a New Classification System for Idiopathic Inflammatory Myopathies Based on Clinical Manifestations and Myositis-Specific Autoantibodies. *JAMA Neurol*. 2018 Dec 1;75(12):1528–37.
33. Watanabe Y, Uruha A, Suzuki S, Nakahara J, Hamanaka K, Takayama K, et al. Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotising myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Oct;87(10):1038–44.
34. Werner JL, Christopher-Stine L, Ghazarian SR, Pak KS, Kus JE, Daya NR, et al. Antibody levels correlate with creatine kinase levels and strength in anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum*. 2012;64(12):4087–93.
35. Limaye V, Bundell C, Hollingsworth P, Rojana-Udomsart A, Mastaglia F, Blumbergs 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(2):196–203.
36. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature*. 1990 Feb;343(6257):425–30.
37. Morikawa S, Murakami T, Yamazaki H, Izumi A, Saito Y, Hamakubo T, et al. Analysis of the Global RNA Expression Profiles of Skeletal Muscle Cells Treated with Statins. *J Atheroscler Thromb*. 2005;12(3):121–31.

38. Watanabe Y, Suzuki S, Nishimura H, Murata K ya, Kurashige T, Ikawa M, et al. Statins and Myotoxic Effects Associated With Anti-3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Reductase Autoantibodies: An Observational Study in Japan. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jan;94(4):e416.
39. 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 May;93(3):150.
40. Sieb JP, Gillessen T. Iatrogenic and toxic myopathies. *Muscle Nerve*. 2003 Feb;27(2):142–56.
41. Allenbach Y, Keraen J, Bouvier A marie, Jooste V, Champiaux N, Hervier B, et al. High risk of cancer in autoimmune necrotizing myopathies: usefulness of myositis specific antibody. *Brain*. 2016 Aug 1;139(8):2131–5.
42. Kadoya M, Hida A, Hashimoto Maeda M, Taira K, Ikenaga C, Uchio N, et al. Cancer association as a risk factor for anti-HMGCR antibody-positive myopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2016 Dec;3(6):e290.
43. Tiniakou E, Pinal-Fernandez I, Lloyd TE, Albayda J, Paik J, Werner JL, et al. More severe disease and slower recovery in younger patients with anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Rheumatology*. 2017 May 1;56(5):787–94.
44. Kao AH, Lacomis D, Lucas M, Fertig N, Oddis CV. Anti–signal recognition particle autoantibody in patients with and patients without idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum*. 2004;50(1):209–15.
45. Wegener S, Bremer J, Komminoth P, Jung HH, Weller M. Paraneoplastic Necrotizing Myopathy with a Mild Inflammatory Component: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Oncol*. 2010 Apr 8;3(1):88–92.
46. Allenbach Y, Mammen AL, Benveniste O, Stenzel W, Allenbach Y, Amato A, et al. 224th ENMC International Workshop:: Clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies Zandvoort, The Netherlands, 14–16 October 2016. *Neuromuscul Disord*. 2018 Jan 1;28(1):87–99.

47. Kassardjian CD, Lennon VA, Alfugham NB, Mahler M, Milone M. Clinical Features and Treatment Outcomes of Necrotizing Autoimmune Myopathy. *JAMA Neurol.* 2015 Sep;72(9):996–1003.
48. Meyer A, Troyanov Y, Drouin J, Oligny-Longpré G, Landon-Cardinal O, Hoa S, et al. Statin-induced anti-HMGCR myopathy: successful therapeutic strategies for corticosteroid-free remission in 55 patients. *Arthritis Res Ther.* 2020 Jan 8;22(1):5.
49. Allenbach Y, Benveniste O. Acquired necrotizing myopathies. *Curr Opin Neurol.* 2013 Oct;26(5):554–60.
50. Ramanathan S, Langguth D, Hardy TA, Garg N, Bundell C, Rojana-Udomsart A, et al. Clinical course and treatment of anti-HMGCR antibody-associated necrotizing autoimmune myopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2015 Jun;2(3):e96.
51. Mammen AL, Tiniakou E. Intravenous Immune Globulin for Statin-Triggered Autoimmune Myopathy. *N Engl J Med.* 2015 Oct 22;373(17):1680–2.
52. Landon-Cardinal O, Allenbach Y, Soulages A, Rigolet A, Hervier B, Champtiaux N, et al. Rituximab in the Treatment of Refractory Anti-HMGCR Immune-mediated Necrotizing Myopathy. *J Rheumatol.* 2019 Jun;46(6):623–7.
53. Pinal-Fernandez I, Parks C, Werner JL, Albayda J, Paik JJ, Danoff SK, et al. Longitudinal Course of Disease in a Large Cohort of Myositis Patients With Autoantibodies Recognizing the Signal Recognition Particle. *Arthritis Care Res.* 2017 Feb 1;69(2):263–70.
54. Valiyil R, Casciola-Rosen L, Hong G, Mammen A, Christopher-Stine L. Rituximab therapy for myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies: A case series. *Arthritis Care Res.* 2010 Sep 1;62(9):1328–34.
55. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Immune-Mediated Necrotizing Myopathy. *Curr Rheumatol Rep.* 2018 Mar 26;20(4):21.
56. 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 Hoboken NJ.* 2019 Oct;71(10):1723–6.

57. Takahashi A, Abe K, Yokokawa J, Iwadate H, Kobayashi H, Watanabe H, et al. Clinical features of liver dysfunction in collagen diseases. *Hepatol Res.* 2010;40(11):1092–7.
58. Matsumoto T, Kobayashi S, Shimizu H, Nakajima M, Watanabe S, Kitami N, et al. The liver in collagen diseases: pathologic study of 160 cases with particular reference to hepatic arteritis, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis and nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Liver.* 2000 Oct;20(5):366–73.
59. Takahashi A, Takeda I, Kanno T, Nakahara T, Odajima H, Kasukawa R. CD8-positive T cell-induced liver damage was found in a patient with polymyositis. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2006;45(18):1059–63.
60. Ko KF, Ho T, Chan KW. Autoimmune chronic active hepatitis and polymyositis in a patient with myasthenia gravis and thymoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995 Nov 1;59(5):558–9.
61. Lis-Swiety A, Brzezinska-Wcislo L, Pierzchala E, Wcislo-Dziadecka D. Systemic sclerosis–polymyositis overlap syndrome accompanied by autoimmune hepatitis and sarcoidosis of mediastinal lymphnodes. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(1):107–8.
62. Stefanidis I, Giannopoulou M, Liakopoulos V, Dovas S, Karasavvidou F, Zachou K, et al. A case of membranous nephropathy associated with Sjögren syndrome, polymyositis and autoimmune hepatitis. *Clin Nephrol.* 2008 Sep 1;70(09):245–50.
63. Hounoki H, Shinoda K, Ogawa R, Taki H, Tsuneyama K, Tobe K. Simultaneously developed polymyositis and autoimmune hepatitis. *Case Rep.* 2011 Nov 9;2011:bcr0920114763.
64. John SG, Thorn J, Sobonya R. Statins as a Potential Risk Factor for Autoimmune Diseases: A Case Report and Review. *Am J Ther.* 2014 Aug;21(4):e94.
65. Palamuthusingam D, Mantha M, Dheda S. HMG CoA reductase inhibitor associated myositis and autoimmune hepatitis. *Intern Med J.* 2017;47(10):1213–5.

66. Qasim Agha O, Kaur S, Vijayavel N. Statin-induced necrotising autoimmune myopathy and autoimmune hepatitis presenting with dysphagia. *BMJ Case Rep.* 2020 Feb 5;13(2):e232391.
67. Mathur T, Manadan AM, Thiagarajan S, Hota B, Block JA. Serum Transaminases Are Frequently Elevated at Time of Diagnosis of Idiopathic Inflammatory Myopathy and Normalize With Creatine Kinase. *JCR J Clin Rheumatol.* 2014 Apr;20(3):130.
68. Edge K, Chinoy H, Cooper RG. Serum alanine aminotransferase elevations correlate with serum creatine phosphokinase levels in myositis. *Rheumatology.* 2006 Apr 1;45(4):487–8.
69. Volochayev R, Csako G, Wesley R, Rider LG, Miller FW. Laboratory Test Abnormalities are Common in Polymyositis and Dermatomyositis and Differ Among Clinical and Demographic Groups. *Open Rheumatol J [Internet].* 2012 Jun 1 [cited 2024 Apr 23];6(1). Available from: <https://openrheumatologyjournal.com/VOLUME/6/PAGE/54/ABSTRACT/>
70. Rosales XQ, Chu ML, Shilling C, Wall C, Pastores GM, Mendell JR. Fidelity of gamma-glutamyl transferase (GGT) in differentiating skeletal muscle from liver damage. *J Child Neurol.* 2008 Jul;23(7):748–51.