

# DERMATOMIOSITE INDOTTA DA STATINE

A cura del Dott. Corrado Liparoto

## TAKE HOME MESSAGE

- Le statine causano un ampio spettro di eventi avversi a livello muscolare
- Lo sviluppo di miopatie infiammatorie idiopatiche, come la dermatomiosite e la polimiosite, rappresentano le condizioni più severe
- I pazienti con una diagnosi o una storia familiare di DM potrebbero trarre beneficio dal counseling sull'associazione tra DM o ADM ed uso di statine.

## INTRODUZIONE

Le statine rappresentano la classe farmacologica più comunemente prescritta per la prevenzione della malattia aterosclerotica nella popolazione mondiale<sup>1</sup>. L'effetto collaterale generalmente associato all'uso di statine è rappresentato dalla mialgia; tuttavia, è stata riscontrata una vasta gamma di ulteriori eventi muscolari<sup>2</sup>. La dermatomiosite indotta da farmaci (DM) è una condizione nota; in letteratura, infatti, sono stati descritti diversi casi sostenuti da una varietà di agenti terapeutici. Nel 2014, la National Lipid Association Statin Muscle Safety Task Force ha definito le categorie per classificare gli eventi muscolari indotti da statine (Tabella 1)<sup>3</sup>. Di tali eventi, lo sviluppo di miopatie infiammatorie idiopatiche (come la DM e la polimiosite) rientra tra le condizioni più severe. Alla luce di questi risultati, è stata condotta una revisione mirata a descrivere gli eventi muscolari indotti da statine, in particolare DM e dermatomiosite amioipatica (ADM).

**Tabella 1. Classificazione degli eventi muscolari indotti da statine, secondo la National Lipid Association Statin Muscle Safety Task Force**

Classificazione	Descrizione degli eventi
Mialgia	Malessere muscolare soggettivo (dolore, indolenzimento, rigidità, crampi; contemporaneamente o dopo esercizio fisico)
Miopatia	Debolezza muscolare non correlata a dolore
Miosite	Infiammazione muscolare
Mionecrosi con mioglobinuria o insufficienza renale acuta	Aumento dei livelli degli enzimi muscolari o valori elevati di creatinichinasi (CK)

## **DERMATOMIOSITE INDOTTA DA STATINE**

La DM è una miopatia infiammatoria idiopatica autoimmune, che si presenta frequentemente con debolezza muscolare prossimale e manifestazioni cutanee, seppur non sempre simultaneamente. Come accade per altre malattie autoimmuni, si ritiene che la DM si sviluppi in individui predisposti geneticamente, esposti ad un fattore ambientale scatenante. Le manifestazioni cutanee della DM possono essere patognomoniche ed includere papule violacee in posizione dorso-laterale a livello delle articolazioni metacarpo-falangea ed interfalangee (papule di Gottron) ed un eritema violaceo con una distribuzione simile (segno di Gottron). Lesioni meno specifiche includono un'eruzione violacea che coinvolge le palpebre ed il tessuto periorbitale (eruzione eliotropica) o un rash maculare violaceo con caratteristica distribuzione a V sulla parte anteriore del collo e sulla porzione superiore del torace (segno dello scialle). Questi reperti cutanei possono precedere, di mesi o settimane, lo sviluppo della debolezza muscolare. La presentazione clinica della DM indotta da statine è identica alla DM non associata all'assunzione di tali farmaci. Il primo episodio di DM indotto da statine è stato segnalato nel 1992, successivamente sono stati riportati 24 casi (Tabella 2)<sup>5</sup>. In una recente descrizione rappresentativa, una donna di 72 anni con una storia medica passata di dislipidemia ha sviluppato, a distanza di 3 mesi dall'inizio del trattamento con simvastatina, un'eruzione cutanea eliotropica sul viso con coinvolgimento periorbitale, un rash eritematoso sulla parte superiore del torace e papule di Gottron, coinvolgendo il lato estensore delle mani<sup>6</sup>. La paziente ha riportato anche debolezza muscolare prossimale della coscia. In seguito ad un ulteriore esame è stato rilevato un incremento della CK ed un titolo anticorpale antinucleare (ANA) positivo; tuttavia, non sono stati riscontrati titoli anticorpali positivi aggiuntivi. La valutazione elettromiografica ha rivelato una bassa ampiezza ed una ridotta durata dei potenziali delle unità motorie e delle fibrillazioni del muscolo prossimale. Una biopsia cutanea ha mostrato, invece, una dermatite dell'interfaccia (lieve atrofia dell'epidermide, cambiamenti vacuolari nello strato basale dei cheratinociti, infiltrato linfocitario perivascolare)<sup>7</sup>. È stata eseguita una diagnosi di DM correlata all'uso di simvastatina; la somministrazione del farmaco è stata prontamente interrotta ed il paziente è stato sottoposto a trattamento con prednisone. A distanza di 8 mesi dalla diagnosi iniziale, il soggetto ha mostrato una completa guarigione della DM, con risoluzione sia delle manifestazioni cutanee che della debolezza dei muscoli prossimali. Questo caso esemplificativo evidenzia le caratteristiche della DM indotta da statine. Tale condizione può insorgere da 3 giorni fino a 6 anni dopo l'inizio del trattamento, interessa soggetti di età compresa tra 44 e 76 anni e non mostra apparentemente predilezione per il sesso maschile o femminile<sup>8</sup>. Nel corso della revisione dei casi, i titoli degli anticorpi autoimmuni specifici per la DM (anti-Jo-1, anti-Mi-2) sono risultati negativi in tutti i casi tranne uno (anti-Mi-2)<sup>9</sup>. Tuttavia, il titolo dell'anti-Mi-2 era positivo solo

nel 10-11% dei pazienti con diagnosi di DM<sup>10</sup>. L'ANA è stato osservato in nove casi, sebbene questo anticorpo non sia specifico per la diagnosi di DM. Infine, è stato riscontrato frequentemente un aumento della CK, con un valore medio di 1.132 U/ml.

La maggior parte dei casi segnalati ha mostrato una pronta risposta terapeutica ad alte dosi di glucocorticoidi, ed un'eventuale risoluzione. I casi di morte riscontrati, in pazienti con DM indotta da statine, sono stati due<sup>11</sup>.

**Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti con dermatomiosite e dermatomiosite amiotopica indotte da statine**

Autore	Età (anni) - sesso	Statina usata - dosaggio	Positività anticorpale	Durata del trattamento prima dell'insorgenza	Aumento della CK (U/ml) (Valore normale <250 U/ml)
Borges et al. (2018) <sup>22</sup>	68	Simvastatin, 20 mg	Nessuna	2 giorni - 4 anni	3,087 (Range: 1,293–13,937)
Chemello et al. (2017) <sup>8</sup>	69, M	Simvastatin, 20 mg	Nessuna	3 giorni	617
Fania et al. (2017) <sup>6</sup>	72, F	Simvastatin, 20 mg	+ANA	3 mesi	285
Oztas et al. (2017) <sup>23</sup>	49, M	Atorvastatin, 10 mg	Nessuna	2 mesi	2,850
Zaraa et al. (2011) <sup>24</sup>	50, M	Simvastatin, n/a	+ANA	12 mesi	714
Rasch et al. (2009) <sup>9</sup>	71, F	Simvastatin, 40 mg	+ANA, +Mi-2	6 anni	n/d
Sailler et al. (2008) <sup>25</sup>	76, F	Atorvastatin, Pravastatin, Simvastatin	+ANA (n=4)	25 mesi	1,951 (Range: 239–4,400)
Zuech et al. (2005) <sup>26</sup>	69, F	Pravastatin, n/d	n/d	2 anni	6,246
Thual et al. (2005) <sup>27</sup>	76, M	Fluvastatin, n/d	n/d	2 mesi	n/d
Vasconcelos et al. (2004) <sup>28</sup>	68, M	Simvastatin, 20 mg	+ANA	n/d	2,354
Noel et al. (2001) <sup>29</sup>	44, M	Atorvastatin, 10 mg	+ANA	12 mesi	>2,000
Rodriguez et al. (1996) <sup>30</sup>	63, F	Lovastatin, 20 mg	n/d	24 mesi	Elevato
Hill et al. (1995) <sup>11</sup>	76, F	Simvastatin, 10 mg	n/d	18 mesi	n/d
Khattak et al. (1994) <sup>31</sup>	50, M	Simvastatin, n/a	n/d	6 mesi	n/d
Schalke et al. (1992) <sup>5</sup>	66, F	Pravastatin, 10 mg	n/d	5 mesi	n/d
Inhoff et al. (2009) <sup>14</sup>	70, F	Simvastatin, n/a	Nessuna	anni	Entro limiti normali

## DERMATOMIOSITE AMIOPATICA INDOTTA DA STATINE

La dermatomiosite amiotopica (ADM) o miosite sinusoidale da DM, coinvolge le manifestazioni dermatologiche della DM ma, in genere, risulta priva della componente miopatica<sup>12</sup>. La ADM condivide diverse caratteristiche con la DM classica, incluse manifestazioni cutanee indistinguibili clinicamente ed una predilezione per tumori maligni degli organi solidi. Tale condizione (ADM) si presenta in due forme principali: la DM ipomiopatica e la ADM. Tutte e due le manifestazioni risultano prive di debolezza muscolare; tuttavia, la prima condizione presenta un'evidenza subclinica di miosite,

rilevabile solo mediante biopsia muscolare<sup>13</sup>. L'unico caso segnalato di ADM, relativo all'uso di statine, riguarda una donna di 70 anni, la quale ha sviluppato placche eritematose su aree del corpo esposte al sole, placche violacee sulla parte dorsale delle mani, ed una eruzione cutanea a livello del viso, porzione anteriore del collo e parte superiore delle braccia<sup>14</sup>. Dopo ulteriori accertamenti, la paziente non ha manifestato un aumento della CK o titoli anticorpali positivi per ANA, anti-DNA a doppia elica, anti-istone, anti-Mi-2 ed autoanticorpi anti-Jo-1. La dermatite dell'interfaccia è stata rivelata tramite biopsia della pelle. L' elettromiogramma non ha rivelato alcuna evidenza di miopatia sottostante, compatibile con l'ADM. Dopo l'interruzione del trattamento con statine e l'inizio della terapia con idrossiclorochina (200 milligrammi) è stata osservata una risoluzione completa delle manifestazioni cutanee, in assenza di recidive, diversi mesi dopo la sospensione della somministrazione di idrossiclorochina.

## **CONCLUSIONI**

La DM e la ADM possono essere causate da numerosi farmaci, comprese le statine. Risulta utile per i dermatologi conoscere gli eventi muscolari, correlati a tale classe farmacologica, in cui è possibile osservare un interessamento cutaneo. Pertanto, nei pazienti che manifestano i sintomi della DM è indicato esaminare la relazione esistente tra l'uso di statine e la comparsa di tale condizione patologica. Infine, i pazienti con una diagnosi o una storia familiare di DM potrebbero trarre beneficio dal counseling sull'associazione tra DM o ADM ed uso di statine.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Kantor ED, Rehm CD, Haas JS, et al. Trends in prescription drug use among adults in the United States from 1999–2012. *JAMA* 2015; 314: 1818–1831.
2. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA* 2016; 316: 1997–2007.
3. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, et al. An assessment by the statin muscle safety task force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014; 8: S58–S71.
4. Euwer RL, Sontheimer RD. Amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis). Presentation of six new cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 959–966.
5. Schalke BB, Schmidt B, Toyka K, et al. Pravastatin-associated inflammatory myopathy. *N Engl J Med* 1992; 327:649–650.
6. Fania L, Didona D, Tonanzi T, et al. Simvastatin-associated dermatomyositis. *Dermatol Ther* 2017; 30: e12480.
7. Smith ES, Hallman JR, DeLuca AM, et al. Dermatomyositis: a clinicopathological study of 40 patients. *Am J Dermatopathol* 2009; 31: 61–67.
8. Chemello RML, Benvegnu AM, Dallazem LND, et al. Aggressive and fatal statin-induced dermatomyositis: a case report. *Oxf Med Case Reports* 2017; 2017: omx063.
9. Rasch A, Schimmer M, Sander CA. Simvastatin-induced dermatomyositis. *Hautarzt* 2009; 60: 489–493.
10. Mammen AL, Casciola-Rosen LA, Hall JC, et al. Expression of the dermatomyositis autoantigen Mi-2 in regenerating muscle. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3784–3793.
11. Hill C, Zeitz C, Kirkham B. Dermatomyositis with lung involvement in a patient treated with simvastatin. *Aust N Z J Med* 1995; 25: 745–746.
12. Udkoff J, Cohen PR. Amyopathic dermatomyositis: a concise review of clinical manifestations and associated malignancies. *Am J Clin Dermatol* 2016; 17: 509–518.
13. Gerami P, Schope JM, McDonald L, et al. A systematic review of adult-onset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): a missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 597–613.
14. Inhoff O, Peitsch WK, Paredes BE, et al. Simvastatin-induced amyopathic dermatomyositis. *Br J Dermatol* 2009; 161: 206–208.
15. Borges IBP, Silva MG, Misse RG, et al. Lipid-lowering agent-triggered dermatomyositis and polymyositis: a case series and literature review. *Rheumatol Int* 2018; 38: 293–301.
16. Oztas M, Ugurlu S, Aydin O. Atorvastatin-induced dermatomyositis. *Rheumatol Int* 2017; 37: 1217–1219.
17. Zaraa IR, Labbene I, Mrabet D, et al. Simvastatin-induced dermatomyositis in a 50-year-old man. *BMJ Case Rep* 2011;2011: pii:
18. Sailler L, Pereira C, Bagheri A, et al. Increased exposure to statins in patients developing chronic muscle diseases: a 2-year retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 614–619.
19. Zuech P, Pauwels C, Duthoit C, et al. Pravastatin-induced dermatomyositis. *Rev Med Interne* 2005; 26: 897–902.
20. Thual N, Penven K, Chevallier JM, et al. Fluvastatin-induced dermatomyositis. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132: 996–999.
21. Vasconcelos OM, Campbell WW. Dermatomyositis-like syndrome and HMG-CoA reductase inhibitor (statin) intake. *Muscle Nerve* 2004; 30: 803–807.
22. Noel B, Cerottini JP, Panizzon RG. Atorvastatin-induced dermatomyositis. *Am J Med* 2001; 110: 670–671.
23. Rodriguez-Garcia JL, Serrano Commino M. Lovastatin-associated dermatomyositis. *Postgrad Med J* 1996; 72:694.
24. Khattak FH, Morris IM, Branford WA. Simvastatin-associated dermatomyositis. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 199.