

Statin Kullanımına Bağlı Bir Nekrotizan Myopati Olgusu

Emine TAŞKIRAN (1), Sabire YILDIRIM (2), Orhan YAĞIZ (3), Reyhan SÜRMEİ (1), Şevket ŞAHİN (1)

ÖZET

İlk jenerasyon statin grubu ilaçlara göre yeni sentetik olanların yaygın kullanılması ile toksik myopati olgu raporları her geçen gün artmaktadır. Bu olgularda serumda hafif kreatin fosfokinaz (CK) artışı ve hafif kas ağrıları olması yanında enderde olsa öldürücü rabdomyolitik sendrom gibi ağır tablolar görülebilir.

Olgumuz 58 yaşında erkek hasta 3 hidroksi 3 metilglutaril coenzimA redüktaz (HMG-CoA) inhibitörü olan fluvastatin 80 mg/gün tedavisine başlandıktan yaklaşık beş hafta sonra kollarında olan sonra bacaklarına yayılan yaygın kas güçsüzlüğü ve ağrılar nedeniyle hastanemize başvurdu. Yapılan tetkiklerinde CK 2625 U/l ve elektromyografik incelemede (EMG) proksimal kaslarda belirgin myojen tutulum ve daha sonra yapılan kas biyopsisinde nekroz, rejenerasyon ve mitokondriyal değişiklikler saptandı. Bu myopatik süreç, statin tedavisinin kesilmesi ile klinik, laboratuvar ve elektrofizyolojik olarak düzeldi. Olgumuz günümüzde statin kullanımının yaygın olması nedeni ile böyle hastaların dikkatli ve düzenli aralıklarla takip edilmeleri gerektiğinin vurgulanması açısından anlamlı görüldü.

Anahtar Kelimeler: Myopati, Statin.

SUMMARY

A Case Report: Statin*Induced Toxic Myopathy

Case reports due to toxic myopathy increases with new synthetic statin drugs when compared with the first generation drugs.

Symptoms can vary from mildly elevated CK levels and myalgia to fatal rabdomyolytic syndrome; a rare severe condition.

Our case is a 58 year-old male patient, taking fluvastatin 80 mg/day, a HMG-CoA inhibitor. After 5 weeks of his treatment, he admitted to the hospital with muscle weakness and myalgia, starting from arms and spreading down to the legs.

On laboratory examination CK level in blood was 2625 U/l and in biopsy there was myogenic involvement with necrosis, regeneration and mitochondrial changes. The myopathic involvement resolved clinically, electrophysiologically and on laboratory tests by discontinuation of the drug.

Because of widespread use of statin group drugs, our case is important to follow such patients carefully and regularly.

Key Words: Myopathy, Statin

GİRİŞ

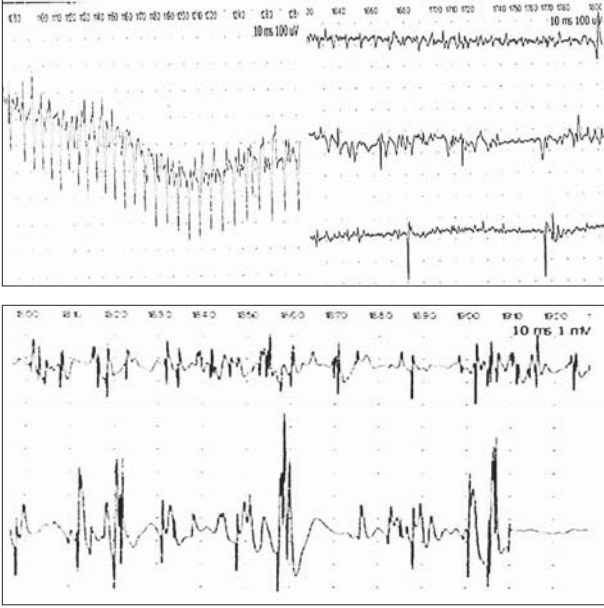
Terapotik amaçlı kullanılan ajanların, eksojen toksinlerin iskelet kaslarının fonksiyonları ve yapıları üzerine kötü etkileri ile ilgili bilgiler artmaktadır. Bu ajanlar iskelet kasları üzerine etkilerini ya direkt olarak lokal veya diffüz şekilde ya da nöromusküler iletim ve periferik sinir yoluyla gösterirler (1). Kloralfibrat, gemfibrozil, bezafibrat, HMG-CoA redüktaz inhibitörleri gibi kolesterol düşürücü ilaçlar da toksik myopati yapan etkenler arasındadır (2-4). Toksik myopati, monoterapi ile meydana gelebilir. Ayrıca statinlerin siklosporin, eritromisin, diğer lipid düşürücüler gibi bazı ilaçlarla birlikte kullanılması da myopati görülme sıklığını artırır (2,5,6). Myotoksik etkilerin patogenezini tam olarak açıklanamamıştır (6). Ağır olgularda defekt söz konusu olabilir. Statinlerin kronik kullanımı hem ubikinon hem de küçük guanizin trifosfat (GTP) bağlayan proteinlerin düzeyini düşürür (7,8).

SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Asistan (1), Uzman (2), Doçent (3)

Statin kullanımına bağlı myopati gelişimi renal yetmezlik, hepatik disfonksiyon ve rabdomyolizle ilişkili hipotroidizm gibi durumlarda artar. Ayrıca gemfibrozil, siklosporin, makrolid grubu antibiyotikler, niyasin, azol antifungal-lar, proteaz inhibitörleri ve kalsiyum kanal blokerleri ile birlikte alınması da toksik myopati riskini artırır (9). HMG CoA Redüktaz inhibitörleri hastaların %2-%11'inde oluşan kas ağrıları ile beraber myotoksik etkilere, normalin 10 kat üstünde CK düzeylerine, klinik olarak belirgin myopatiye ve hastaların yaklaşık %0.5'inde bunlarla ilişkili oluşan kas semptomlarına neden olabilir (7,9-11). Rabdomyolizde genel olarak akut ortaya çıkan, ağrı, kas zaafı ve serum CK yüksekliği ile karakterize tablodur (6).

OLGU

58 yaşında erkek hasta, kollarında olan sonra bacaklarına yayılan yaygın kas güçsüzlüğü ve ağrılar nedeniyle hastanemize başvurdu. HMG-CoA redüktaz inhibitörü olan fluvastatin 80 mg/gün tedavisine başlandıktan yakla-



şık beş hafta sonra takatsızlık, dermansızlık yakınmaları baş göstermiş. Traş olurken ve dişini fırçalarken kollarını kaldıramadığını fark etmiş, ardından 5 gün sonra merdiven inmekte ve çıkmakta güçlük çekmeye başlamış. Yakınmaları günden güne ilerlemiş ve yürüyemez olmuş. Bu şikayetlerle hastanemize başvuran hasta yatırıldı. Öyküsünde 10 yıllık diabetes mellitus, kronik renal yetmezlik, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi mevcut olan hastaya 5 hafta önce fluvastatin 80mg/gün başlanmıştı. Aynı zamanda glimepirid 4 mg/gün, trandolapril 2 mg/gün, allopurinol 100 mg/gün kullanımı vardı. Nörolojik muayenesinde bilinci açık, koopere, oryantasyonu tamdı. Kranial alan muayenesinde patoloji saptanmadı. Kas gücü değerlendirilmesinde üst ve alt ekstremitte proksimallerinde 3/5, distallerde 4/5 kuvvet vardı.

Yapılan tetkiklerinde CK 2625 U/L, AST 132U/L, ALT 160U/L, GGT 474U/L, HDL 26mg/dl, total kolesterol 133mg/dl, LDL 61mg/dl, kreatinin 2.5mg/dl, potasyum 5.7mmol/L, glukoz 341 gr/dl idi. İlk yapılan iğne EMG'sinde üst ve alt ekstremitte proksimal kaslarda daha belirgin yoğun fibrilasyon, pozitif diken aktiviteleri ve kompleks repetitif deşarjlar, istemli kasılma ile kısa süreli düşük amplitüdüli miyojen motor ünit potansiyeller elde edildi (Şekil 1). Öykü, klinik, laboratuvar ve elektrofizyolojik incelemelerle toksik myopati geliştiği düşünülen hastanın fluvastatin kesildi. Bu arada yapılan kas biyopsisinde statin myopatisi ile uyumlu nekroz, rejenerasyon ve mitokondrial değişiklikler saptandı. Hastanın ilaç kesimini ta-

kip eden 5. günden sonra laboratuvar bulgularında giderek düzelme gözlemlendi.

Klinik olarak ilk hafta sonunda kas ağrıları ve güçsüzlüğünde gerileme oldu. 6 hafta sonra tekrarlanan iğne EMG'sinde üst ve alt ekstremitte proksimal kaslarda seyrek kısa süreli düşük amplitüdüli polifazik miyojen motor ünit potansiyeller kaydedildi (Şekil 2). Önceki incelemede oldukça yoğun gözlenen denervasyon potansiyellerine rastlanmadı.

Hastanın yakınmalarının tamamen kaybolması ve eski kas gücünün yerine gelmesi 8 hafta sonra oldu.

TARTIŞMA

Toksik myopati, çok çeşitli toksinler ve ilaçlara bağlı oluşabilmektedir. Bu ajanlardan bazıları sessiz CK yükselmesine neden olurken bazıları nöromusküler kavşak hastalığı, açık myopati veya kas ağrısı, kramplar ve myotoni ile kendini gösterir. Bu nedenle myopatiye neden olan ilaçların kullanımı sırasında mutlaka hastanın myopati açısından da aralıklı kontrolü, şüpheli durumlarda myopati açısından gerekli incelemelerin yapılması ve myopati saptandığında ise ajanın dozunun azaltılması veya tümüyle kesilmesi gerekir (12). Ağır tablolarda toksik etki gösteren ilacın verilmesi ile beraber kas liflerinde çok yaygın nekroz ile rabdomyoliz ortaya çıkar. Bu süreç sonunda açığa çıkan myoglobini idrarla atılır. Kaslarda güçsüzlük, miyalji, bazen kaslarda şişlik, koyu idrar rengi meydana gelir. CK ileri derecede yükselir. CK yüksekliği bazen kas zaafından önce ortaya çıkabilir. İdrarda yüksek oranda myoglobini saptanır. Myoglobini akut böbrek yetersizliğine yol açabilir ve yaşamı tehdit edebilir. Ayrıca hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipo veya hiperkalsemi, hiperürisemi gelişebilir ve kardiyak aritmiye yol açabilir (12). Kortikosteroidler, lipid düşürücü ajanlar, kloralfibrat, bezafibrat, statinler, aminokaproik asit, emetin, zidovudin, nondepolarizan blokan ajanlar, siklosporin, interferon, vinka alkaloidleri, doksorubisin, metronidazol, Na-valproat, kolşisin, klorokin, penisilamin, ranitidin, hidralazin, fosfolipaz A2 inhibitörleri, vitamin E, alkol, eroin, kokain, organofosfatlar, yılan zehirleri myopatiye neden olabilen ajanlardır (12). Bunlardan alkol ise direkt kas veya kas metabolizması üzerinde toksik etki yanında beraber kullanılan ilaç ya da toksinlerin etkisini potansiyelize edebilir (13). Statin grubu ilaçlarda meydana gelen myopati riski bu ilacın tek ba-

şına kullanılması yanında diğer ilaçlar ile birlikte alınmasında daha da artar. Bu risk statin-fibrat kombinasyonu ile artar. Özellikle diabetes mellituslu yaşlı hastalarda risk daha da belirgindir. Serivastatin fibratla kombine edildiğinde her yıl tedavi edilen hastaların yaklaşık onda birinde myopati riski görüldüğü ileri sürülmektedir (14). Renal yetmezliği bulunan olgulardaki gibi eşlik eden bazı hastalıklarda statin kullanımının myopati geliştirme riski yüksektir (12,14). Bizim hastamızda da diabetes mellitus ve kronik renal yetmezlik mevcuttu. Hastamızın öyküsü, kliniği, CK yüksekliği, EMG bulguları ve kısa süre önce kullanmaya başladığı HMG-COA redüktaz inhibitörü olan fluvastatinin kesilmesi ile tablosunun giderek düzelmesi bizi toksik myopati tanısına götürdü.

Son yıllarda yoğun kullanılan statinlerin bazen ağır olabilen kas hasarlarına yol açabilmeleri nedeni ile bu ve benzeri ilaçlarla tedavi edilen hastaların dikkatli ve düzenli aralıklarla kontrol edilmeleri gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. **Tunçbay T, Tunçbay E.** Toksik Myopatiler. Nöromusküler Hastalıklar. İzmir. 2004; 643-8
2. **Katzung GB.** Basic and clinical Pharmacology. Malloy MJ, Kane PK. Agents used in hiperlipidemia içinde 7. baskı. Appleton and Lange 1998; 573-5
3. **Sekowski I, Samuel P.** Clofibrate-induced acute muscular syndrome. Am J Cardiol 1972; 30: 572-4
4. **Marais GE, Larson KK.** Rabdomiyolizis and acute renal failure induced by combination lovastatin and gemfibrozil therapy. Ann Int Med 1990; 112:3: 228-30
5. **Carpet G, Hilton-Jones D and Griggs RC.** Disorder of Voluntary Muscle. Argov Z, Kaminski HJ, Al-Mudallal A, Ruff LR. Toxic and iatrogenic myopathies and neuromuscular transmission disorders içinde 7. baskı. Cambridge University Pres 2001; 676-9
6. **Argov Zohar.** Drug induced-myopathies. Curr Opin.Neurol Oct 2000; 541-5
7. **Thompson PD, Clarkson P, Karas RH.** Statin-associated myopathy. JAMA. 2003; 289: 1681-90.
8. **Ropper AH, Brown RH.** Metabolik ve toksik myopatiler. Adams and Victor's Principles of Neurology Ed: Murat Emre. Çev: Hatice Karasoy. Güneş Kitabevi 2006; 1238-4333.

9. **Evans M, Rees.** The myotoxicity of statins. Curr Opin Lipidol.2002;13: 415-420
 10. **Ucar M, Mjorndal T, Dahlqvist R.** HMG-CoA reductase inhibitors and myotoxicity. Drug Saf.2000; 22: 441-57
 11. **Evans M, Rees A.** Effects of HMGCOA reductase inhibitors on skeletal muscle: are all statins the same? Drug Saf. 2002; 25: 649-63. 15. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH.
 12. **Serdaroğlu P, Deymeer F.** Kas ve Nöromusküler Kavşak Hastalıkları. Nöroloji. İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. Ed: Öge AE. Nobel Tıp Kitabevleri 2004:
 13. Engel GA, Armstrong CF, Myology PS. Audry Myoglobi-nuria içinde 2. baskı. USA Mc Graw-Hill 1994; 1679-90
 14. **Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, et al.** Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. JAMA. 2004;2 92: 2585-90.
-