

Muista geneettisen lihastaudin mahdollisuus

Statiineihin liittyvät itsepintaist lihasoireet

Lääkärit ja potilaat vaikuttavat olevan hyvin tietoisia statiinien käyttöön liittyvien lihashaittojen mahdollisuudesta. Kreatiinikinaasi (CK) tutkitaan nopeasti, jos potilas kokee lihassärkyä tai -heikkoutta, ja lääkitys lopetetaan. Suurimmalla osalla tämä riittääkin toimenpiteeksi ja lihasoireet väistyvät lääkevaikutuksen loputtua. Ongelmalliseksi tilanne muuttuu, jos oireet eivät lievitykään lääkkeen lopettamisen jälkeen. Minkälaisia tapauksia taakse voi kätkeytyä?

Lihastautitutkimuksiin lähetetään paljon sellaisia potilaita, jotka ovat saaneet statiinien käytöstä lihasoireita, joilla CK-pitoisuus on ollut suurentunut tai joilla oireet ja CK-pitoisuus eivät olekaan normaalistuneet lääkkeen lopettamisen myötä. Hiljattain Aikakauskirja Duodecimissa kuvattiin kaksi potilastapausta, joissa myopatia paheni statiinien käytön yhteydessä. Kolmannessa tapauksessa statiini indusoi nekrotisoivan myopatian (1). Statiinien indusoimien lihasoireiden taustalla voi olla myös primaarinen, geneettinen lihastauti. Osalla potilaista voidaan todeta statiinihoidon esiin tuomana aiemmin diagnosoimattoman lihastaudin paheneminen. Tällaisissa tilanteissa olemme diagnosoineet erityisesti myöhään alkavia ja lieväoireisia lihastauteja. Mielenkiintoisin niistä on tyypin 2 myotoninen dystrofia.

Tyypin 2 myotoninen dystrofia on Suomen yleisimpiä aikuisiällä alkavia lihastauteja: mutaation esiintyvyys on 1/1 830 (2). *CNBP*-geenin (aiemmin *ZNF9*-geeni) CCTG-emäselikon toistojaksolaajentumasta aiheutuvassa sairaudessa oireet voivat varsinkin alkuvaiheessa olla hyvin epäspesifisiä: lihassärkyä ja -kipuja, jäykkyyttä, kramppeja ja huonoa rasituksen sietoa. Tyvilihasten heikkous alkaa ilmetä tyypillisesti vasta 60 ikävuoden jälkeen. Taudin kliininen diagnostiikka onkin varsin haastavaa. Lisäksi kyseessä on niin sanottu monielintauti, joka vaikuttaa useam-

man muunkin geenin toimintaan ja aiheuttaa monimuotoisen oirekuvan. Oirekirjioon kuuluu muun muassa insuliiniresistenssi, ateroskleroosi ja hyperlipidemia. Monet potilaat käyttävätkin sen vuoksi statiinihoitoa. Ongelmallisen statiinihoidosta tekee kuitenkin statiinien indusoimat lihashaitat, joita tavataan tyypin 2 myotonista dystrofiaa potevilla tavallista enemmän. Haittojen arviointia vaikeuttaa se, että statiinien aiheuttamat tyypilliset lihassäryt ovat samanlaisia kuin tautiin kuuluvat säryt. Toistuva kreatiinikinaasin mittausta erityisesti silloin, jos se tehdään ennen lääkityksen aloitusta ja sen jälkeen, voi auttaa statiinin mahdollisen toksisuuden arvionnissa. Osa potilaista sietää kyllä statiinilääkityksen, mutta jos haittavaikutuksia ilmenee, lääkitys on syytä keskeyttää. Jos kokonaiskolesterolipitoisuus pysyy maltillisissa lukemissa (< 8 mmol/l), tyypin 2 tautia sairastavalle potilaalle ei ole syytä suositella statiinihoitoa (3).

Olemme kartoittaneet molekyyli-tason tekijöitä, jotka voisivat liittyä statiinihaittojen suurempaan esiintymiseen tyypin 2 myotonista dystrofiaa potevilla (4). Tutkimuksessa saatiin viitteitä yhteisistä molekulaarisista reiteistä tyypin 2 myotonista dystrofiaa potevilla ja lihastauteja sairastamattomilla statiinin käyttäjillä. Molemmassa ryhmässä todettiin muun muassa 21 geenin poikkeavaa ilmentymistä. Näiden joukossa oli geeni *NEDD4* (neural precursor cell expressed, developmentally downregulated-4), jonka ilmentymistä statiinilääkitys yleisesti vähentää. Löydösten perusteella vaikuttaa siltä, että tyypin 2 myotoniseen dystrofiaan liittyvän geenien silmu-kointihäiriön vuoksi taudissa esiintyy poikkeava *NEDD4*:n isoformi, joka voi osaltaan selittää potilaiden suurentuneen riskin statiinien haitoille. Suomalaisilla potilailla todettiin siis tavallista enemmän statiinien indusoiduiksi lihashaittoja: tyypin 2 myotonisen dystrofian

diagnoosin saaneista 10 % oli tullut tutkimuksiin statiinien käyttöön liittyvien lihashaittojen vuoksi, mutta heidän joukossaan ei todettu korrelaatiota *SLCO1B1*-polymorfismin esiintymiseen. Näillä potilailla ei myöskään todettu lihasbiopsian tutkimusten perusteella immuunivälitteiseen mekanismiin viittaavaa taustaa.

Myös muita harvinaisempia lihastauteja, kuten esimerkiksi *ANOS*-geenivirheen aiheuttamaa hartia-lantiodystrofiaa (limb girdle muscular dystrophy, *LGMD2L*), on todettu statiinien provosoimien haittojen vuoksi lihastautitutkimuksiin lähetetyillä potilailla. Kun taudin oikea syy on selvillä, potilaan ei tarvitse olla enää siinä uskossa, että pysyvät lihasoireet johtuvat lääkehaitasta.

Yksi mielenkiintoinen vasta-aine, HMG-CoA-reduktaasi (HMG-CR-Ab), liittyy statiinilääkitykseen. HMG-CR toimii statiinien vaikutuksen farmakologisena kohteena. Joissakin tapauksissa statiinit voivat indusoida HMG-CR-vasta-ainepositiivisen nekrotisoivan autoimmuunimyopatian (NAM). Vastaaineita voidaan löytää myös autoimmuunimyopatiapotilailta, jotka eivät käytä statiineja, mutta ei statiinien käyttäjiltä ilman myopatiaa. Vasta-ainemääritystä voi käyttää erottamaan aggressiivista lääkitystä vaativat NAM-potilaat itsestään korjaantuvista statiinien aiheuttamista lievemmistä tapauksista (5). Olemme vuoden ajan seuloneet HMG-CR-vastaaineita myosiittia tai tulehduksellista myopatiaa sai-

rastavilta potilailta yhteistyössä Oxfordissa sijaitsevan laboratorion kanssa. Tutkimus on tilattavissa Taysin Fimlab-laboratorion kautta. Tähän mennessä yhdellä tutkitulla on todettu positiiviset vasta-aineet.

Jos siis statiinilääkitystä käyttävälle potilaalle tulee lihasoireita, jotka jatkuvat lääkkeen lopetuksesta huolimatta tai kreatiini-kinaasipitoisuus jää selvästi suurentuneeksi (> 500 U/l) 6–12 kuukauden seurannassa, on hyvä pitää mielessä myös geneettisen lihastaudin mahdollisuus. Oireiden ja poikkeavien löydösten tausta on aina hyvä selvittää oikeiden päätelmien tekemiseksi ja jatkotoimenpiteiden arvioimiseksi. Tarvittaessa on aina mahdollista konsultoida Taysin lihastautikeskuksen asiantuntijoita. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Pohjola-Sintonen S, Julkunen H. Statiinien lihashaitat. *Duodecim* 2014;130:1622–7.
2. Suominen T, Bachinski LL, Auvinen S, ym. Population frequency of myotonic dystrophy: higher than expected frequency of myotonic dystrophy type 2 (DM2) mutation in Finland. *Eur J Hum Genet* 2011;19:776–82.
3. Udd B, Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2012; 11:891–905.
4. Screen M, Jonson PH, Raheem O, ym. Abnormal splicing of NEDD4 in myotonic dystrophy type 2: possible link to statin adverse reactions. *Am J Pathol* 2014;184:2322–32.
5. Mohassel P, Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy and anti-HMGR autoantibodies. *Muscle Nerve* 2013;48:477–83.



JOHANNA PALMIO,
neurologian dosentti
Tampereen yliopiston
lihastautien tutkimuskeskus
ja Taysin neurologian
poliklinikka



BJARNE UDD, professori
Tampereen yliopiston lihastautien
tutkimuskeskus
ja Taysin neurologian poliklinikka

SIDONNAISUUDET

Johanna Palmio: Luentopalkkio (Orion pharma), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Genzyme)

Bjarne Udd: Ei sidonnaisuuksia