



## HASHIMOTO TİROİDİTİNDE ATORVASTATİN İLE İNDÜKLENEN MİYOPATİ : OLGU SUNUMU

### MYOPATHY INDUCED BY ATORVASTATIN IN HASHIMOTO'S THYROIDITIS: A CASE REPORT

Ali KOKULUDAĞ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir

**Anahtar Sözcükler:** hipotiroidi, atorvastatin, miyopati

**Key Words:** hypothyroidism, atorvastatin, myopathy

#### ÖZET

*Tiroid hastalıkları ve bazı ilaçlar inflamatuvar olmayan miyopatiye neden olabilirler. Bu yazıda, tanı konulmamış hipotiroidin eşlik ettiği hiperkolesterolemiyi tedavi etmek amacıyla verilen atorvastatinin indüklediği miyopatili kadın hasta sunulmuştur. Hashimoto tiroiditine bağlı hipotiroidili hastada, miyopati atorvastatinin kesilmesinden sonra klinik olarak düzelmiştir. Tiroksin tedavisi ile kas enzimlerinin yüksek seviyeleri normale dönmüştür. Sonuç olarak bu hastada hipotiroidinin atorvastatine bağlı miyopati riskini artırdığı kanısına varılmıştır. Bu olgu hiperkolesterolemili hastaların, tedaviye başlanmadan önce hiperkolesterolemi nedenleri açısından klinik ve biyokimyasal olarak dikkatli değerlendirilmesi gerektiğini gösterir.*

#### SUMMARY

*Thyroid diseases and some drugs may cause non-inflammatory myopathy. In this article, a female patient with myopathy induced by atorvastatin given for the treatment of hypercholesterolaemia which is associated with undiagnosed hypothyroidism was presented. Myopathy was clinically improved after cessation of atorvastatin in this patient with hypothyroidism caused by Hashimoto's thyroiditis. High serum levels of the muscle enzymes returned to normal under thyroxin therapy. It is concluded that hypothyroidism increases the risk of myopathy due to atorvastatin. This case highlights the need for careful clinical and biochemical assessment of patients with hypercholesterolaemia for causes of hypercholesterolaemia before initiation of therapy.*

#### GİRİŞ

Kas güçsüzlüğü ile karakterli miyopatiler inflamatuvar, metabolik, endokrin, toksik, nörolojik gibi çok farklı nedenlere bağlı olabilir. Bu nedenlerin anamnez, fizik muayene, kan tetkikleri, elektromiyografi (EMG) ve kas biyopsisi gibi yöntemlerle ayırd edilmesi, hastanın tedavisinin düzenlenmesinde önemlidir. Gerek hipertiroidi gerekse hipotiroidi kliniğine yol açan tiroid hastalıkları ve ilaçlar miyopati yapan nedenler içinde yer alırlar. Hipotiroidiye bağlı miyopatide proksimal kas güçsüzlüğü, kaslarda katı-

lık, kramplar, reflekslerde yavaşlama olur (1). Olguların %30-40'da nöromuskuler semptomlar görülebilir. Miyopati yapan ilaçlar içinde kortikosteroidler, kolşisin, klorokin, D-penisillamin ve statinler sayılabilir.

Bu yazıda zeminde Hashimoto tiroiditine bağlı hipotiroidisi olan bir hastada atorvastatin kullanımı ile ortaya çıkan miyopati olgusu sunulmuştur.

#### OLGU

Altmışbir yaşındaki bayan hasta miyozit ön tanısıyla sevk ediliyor. Hiperkolesterolemisi nedeniyle son iki ay içinde

Yazışma adresi: Ali Kokuludağ, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir  
Makalenin geliş tarihi: 19. 12. 2000; kabul tarihi: 22. 03. 2001

iki kutu atorvastatin 10 mg tablet kullanan hastanın son 15 gündür kas güçsüzlüğü ve hafif kas ağrısı yakınmaları başlamış. Oturduğu yerden kalkmada, merdiven çıkmakta ve kollarını kaldırmada zorlanıyormuş. Bu nedenle yapılan tetkiklerinde kas enzimlerinde yükseklik saptanınca miyozit düşünülmüş. İlacı bittiği için son 7 gündür atorvastatin kullanmayan hastanın başvuru anında kas güçsüzlüğü yakınması azalmıştı. Hasta ayrıca son bir yıldır halsizlik yakınmasının olduğunu ve kilo aldığını ifade ediyordu.

Fizik muayenede obez yapıda (boy 168 cm, kilo 87 kg, vucud kitle indeksi: 31) olan hastanın arteriyel kan basıncı 140/85 mmHg, nabızı 64/dakika, ritmik bulundu. Yüzün ödemli görünümü, sesin kalın ve monoton oluşu, derinin kuru olması dikkati çekiyordu. Diğer sistemlerin muayene bulguları olağan idi. Belirgin bir kas gücü kaybı yoktu. Hastanın başvuru anında ve takibi sırasında ölçülen hormon seviyeleri, otoantikorları ve biyokimyasal incelemelerinde patolojik olan parametreleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Tiroid sintigrafisinde hafif diffüz hiperplazi saptandı. Ultrasonografide tiroid bezi Hashimoto tiroiditi ile uyumlu olarak parankimi kaba, hipoekoik, konturları düzensiz olarak

değerlendirildi. Normal boyutlarda olan bezin sağ lob arka bölümde 5 mm çaplı hipoekoik, sol lob üst yarıda 10 mm çaplı hipoekoik, alt yarıda 8 mm çaplı minimal hiperekoik solid nodüller izlendi. EMG'de üst ekstremitelerde kaslarda ilimli polifazi artışı saptandı. Kas biyopsisi klinik bulguların silikliği nedeniyle yapılmadı.

Hasta başvurduğunda 7 gündür atorvastatin kullanmıyordu. Yakınmalarına gerileme olduğunu belirtti. Yapılan tetkiklerinde klinik bulgulardaki gerilemeye paralel olarak kas enzimlerindeki yüksekliğin azaldığı görüldü. Hastanın son 1 yıl içinde halsizlik, kilo alma gibi şikayetleri ve yüzünün ödemli görünümü ve sesindeki kalınlaşma nedeniyle hipotiroidi düşünüldü ve tiroid hormonlarının düşük bulunması ile hipotiroidi tanısı doğrulandı. Tiroid otoantikorlarının pozitif olması ve tiroidin ultrasonografik görünümü nedeniyle Hashimoto tiroiditi tanısı konuldu. Tiroidin tedavisine başlandıktan sonra hipotiroidiye ait klinik bulgular düzeldi, kas enzimleri tamamen normale geldi. Hasta izlendiği süre içinde uyguladığı diyet ile birlikte 8 kg zayıfladı.

Tablo 1. Hastanın başvuru anındaki ve izlemi sırasındaki biyokimyasal tetkik sonuçları.

	10.2.00	15.2.00	21.2.00	29.2.00	8.3.00	28.3.00	21.4.00	5.6.00
SGOT (N < 35 U/L)	80	44	40	30	31	29	12	19
CPK (N < 195 U/L)	2497	907	945	630	426	252	211	163
LDH (N < 460 U/L)	917	766	628	615	518	449	353	341
Kolesterol (<200 mg/dL)	200	169		245		224		
Trigliserid (<150 mg/dL)	163	180		164		174		
FT3 (2.3-4.2 pg/mL)		0.8				1.4	1.3	1.5
FT4 (0.8-1.8 ng/dL)		0.3				0.7	0.7	1.0
TSH (0.3-5.5 µU/mL)		17.2				5.5	7.0	0.6
Anti-T <sub>3</sub> anti-M		1/5120 1/25600					1/5120 1/25600	
Tedavi	Miyozit tanısı	Başvuru anı		Tiroksin 1x1/4		Tiroksin 1x1/2	Tiroksin 1x3/4	Tiroksin 1x1

## TARTIŞMA

Bu yazıda zeminde Hashimoto tiroiditiyle bağlı hipotiroidisi olan bir hastada atorvastatin kullanımı sırasında ortaya çıkan miyopati tablosu tartışılmıştır. Hashimoto tiroiditi tanısı, klinik bulgulara, tiroid fonksiyon testlerine, otoantikorların varlığına ve ultrasonografik incelemeye dayanılarak konulmuştur. Hipotiroidinin eşlik ettiği hiperkolesterolemi nedeniyle verilen atorvastatinin kullanımı sırasında ortaya çıkan miyopatiye ait yakınmalar ve kas enzimlerindeki yükseklik ilacın kesilmesinden sonra gerilemiştir. Bu atorvastatinin rolünü düşünmektedir. İlacın kesilmesinden sonra kas güçsüzlüğü yakınmasının belirgin azalmasına karşın enzimlerdeki yükseklik devam etmiş ve ancak tiroid hormon tedavisinden sonra normale dönmüştür. Bu da zeminde hipotiroidiye bağlı subklinik bir miyopatinin varlığını göstermektedir. Atorvastatin miyopa-

tinin klinik olarak açığa çıkmasına neden olmuştur. Benzer tablo diğer statinlerle de bildirilmiştir. (2). Hastada miyopati yapabilecek diğer nedenler araştırılmış ancak bulunamamıştır.

Alt ve/veya üst ekstremitelerde proksimal kas gruplarında güçsüzlük yakınmalarına neden olan miyopatiler inflamatuvar miyozitlere veya diğer hastalıklara bağlı olabilir. İnflamatuvar olmayan miyopati yapan nedenler içinde tiroid hastalıkları ve ilaçlar da bulunmaktadır. Hipertiroidi veya hipotiroidi şeklindeki tiroid fonksiyon bozuklukları miyopati nedeni olabilmektedir (3). Hashimoto tiroiditiyle eşlik eden ve tiroid hormon tedavisi ile düzelen miyopati olguları rapor edilmiştir (4,5,6). Hipotiroidide protein "turn-over"ının azalması, karbonhidrat metabolizmasının bozul-

ması gibi metabolik değişiklikler miyopatinin oluşmasına neden olur (1). Bazen Hashimoto tiroiditinde hipotiroidinin klinik semptom ve bulguları olmadan miyopati tek bulgu olarak ortaya çıkabilmektedir (7). Hepatit C enfeksiyonu tedavisinde kullanılan interferon alfa ile oluşan hipotiroidiye eşlik eden miyopati bildirilmiştir (8).

Aterosklerozun koroner arter hastalığı gibi komplikasyonlarının önlenmesinde lipid düşürücü ilaçlar önemli rol oynar. Bu ilaçlar içinde trigliseridi düşüren fibratlar ile esas olarak LDL-kolesterolu düşüren statinler tercih edilmektedir(9). Ancak her iki grup miyopati oluşturabildiğinden, birbirlerini tamamlayıcı etkilere sahip olan bu ilaçların kombine kullanımlarında miyopati riskinde artış olabileceği dikkate alınmalıdır. Karaciğerde kolesterol sentezinde rol oynayan bir enzim olan 3-hidroksi 3- metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktazı inhibe eden statinlerden biri olan atorvastatin hem LDL kolesterol hem de trigliserid seviyelerini düşürmektedir (9). Primer hiperkolesterolemide, mikst dislipidemilerde ve homozigot familial hiperkolesterolemilerde günde 80 mg'a kadar dozlarda, 52 haftaya kadar devam eden kontrollü çalışmalarda kullanılan atorvastatin iyi tolere edilmiştir(10). Black ve arkadaşları, 2502 hastayı içeren tamamlanmış 21 ve 1769 hastayı içeren devam eden 23 çalışmaya ait bilgileri değerlendirdiklerinde atorvastatinin iyi tolere edildiğini ilaca bağlı miyopati gözlenmediğini bildirmişlerdir (11). Statinlerden lipofilik

özellikteki lovastatin, simvastatin, atorvastatin, serivastatin ve fluvastatin karaciğerde sitokrom p 450 (CYP450) sistemi ile metabolize olmaktadır. Bu nedenle bu sistemi etkileyen ilaçlar ile birlikte kullanıldığında bazen fatal olabilen miyopati ve rabdomiyoliz ortaya çıkabilmektedir (12). Suda çözünür olan pravastatin CYP450 ile metabolize olmadığından önemli ilaç etkileşimi göstermez. HMG-CoA redüktaz inhibitörleri, siklosporin, gemfibrozil, niacin, erythromycine veya azole grubu antifungallerle birlikte kullanıldığında miyopati ve/veya rabdomiyoliz riski artmaktadır (10). Siklosporin, gemfibrozil ve fusidik asid ile birlikte atorvastatin kullanıldığında rabdomiyoliz gelişen olgular bildirilmiştir (13,14,15).

Sonuç olarak, zeminde hipotiroidi gibi miyopati oluşturabilen bir hastalık olduğunda, atorvastatin miyopatinin indüklenmesine yol açabilir. Farklı mekanizmalarla miyopati oluşturabilen iki nedenin bir araya gelişi, miyopatinin klinik olarak ortaya çıkışını kolaylaştırabilir. Bu nedenle hipotiroidinin eşlik ettiği durumlarda, hiperkolesterolemi başka nedenlere bağlı olsa bile lipid düşürücü ilaçlar, hipotiroidi düzeltildikten sonra kullanılmalıdır. Hiperkolesterolemi tedavisine başlamadan önce bunun hatırlanması ve tiroid fonksiyonları dahil kolesterol seviyelerini yükseltebilen nedenlerin araştırılması yararlı olacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Horak HA, Pourmand R: Endocrine Myopathies. *Neurol Clin* 2000;18(1):203-213.
2. Lang J, Wang P, Gluek C: Myopathy associated with lipid lowering therapy in patients with previously undiagnosed or undertreated hypothyroidism. *Clin Chim Acta* 1996;254:85.
3. Araki K, Minami Y, Ueda Y, Kashima K: A case of polymyositis associated with chronic thyroiditis presenting as hyperthyroidism. *Jpn J Med* 1990;29(1):46-51.
4. Fonda M, Feruglio FS: Hypothyroid myopathy in a young adult. *Ann Ital Med Int* 1993;8(2):129-131.
5. Frank B, Schonle PW, Klingelhoefer J: Autoimmune thyroiditis and myopathy. Reversibility of myopathic alterations under thyroxine therapy. *Clin Neurol Neurosurg* 1989;91(3):251-255.
6. Ohtsuka T, Yamakage A, Yamazaki S: Dermal mucinosis and musculoskeletal symptoms simulating polymyositis as a presenting sign of hypothyroidism. *Eur J Dermatol* 1999;9(3):227-229.
7. Rodolico C, Toscano A, Benvenga S, et al : Myopathy as the persistently isolated symptomatology of primary autoimmune hypothyroidism. *Thyroid* 1998;8(11):1033-1038.
8. Ghilardi G, Gonvers JJ, So A : Hypothyroid myopathy as a complication of interferon alpha therapy for chronic hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol* 1998;37(12):1349-1351.
9. Davignon J : Advances in drug treatment of dyslipidemia: focus on atorvastatin. *Can J Cardiol* 1998; 14 Suppl B:28B-38B.
10. Yee HS, Fong NT: Atorvastatin in the treatment of primary hypercholesterolemia and mixed dyslipidemias. *Ann Pharmacother* 1998;32(10):1030-1043.
11. Black DM, Bakker-Arkema RG, Nawrocki JW: An overview of the clinical safety profile of atorvastatin (lipitor), a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Arch Intern Med* 1998;158(6):577-584.
12. Bottorff M: 'Fire and forget?' - pharmacological considerations in coronary care. *Atherosclerosis* 1999;147 Suppl 1:S23-30.
13. Maltz HC, Balog DL, Cheigh JS: Rhabdomyolysis associated with concomitant use of atorvastatin and cyclosporine. *Ann Pharmacother* 1999 Nov;33(11):1176-1179.
14. Duell PB, Connor WE, Illingworth DR : Rhabdomyolysis after taking atorvastatin with gemfibrozil. *Am J Cardiol* 1998;81(3):368-369.
15. Wenisch C, Krause R, Fladerer P, et al : Acute rhabdomyolysis after atorvastatin and fusidic acid therapy. *Am J Med* 2000;109(1):78.