

ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΝΕΚΡΩΤΙΚΗ ΜΥΟΠΑΘΕΙΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΣΤΑΤΙΝΗ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Καλantzάκου Τ., Δερετζή Γ., Rudolf J., Τυχάλας Α., Μπουρινάρης Θ., Τσιτσά Π., Τσιπτσίου Ι.
Νευρολογική κλινική, ΓΝΘ Παπαγεωργίου

Περίληψη

Οι στατίνες μπορεί να προκαλέσουν ποικιλία μυϊκών διαταραχών, οι περισσότερες από τις οποίες αυτοπεριορίζονται με την διακοπή του φαρμάκου. Πολύ σπάνια, στους ασθενείς που λαμβάνουν στατίνη, αναπτύσσεται αυτοάνοση νεκρωτική μυοπάθεια που επιμένει και επιδεινώνεται μετά την απόσυρση του φαρμάκου. Η ανίχνευση του ειδικού αντισώματος έναντι της 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (anti-HMGCR), θέτει τη διάγνωση και κατευθύνει στην κατάλληλη θεραπεία.

Παρουσιάζεται η περίπτωση ασθενούς (γυναίκα, 76 ετών) η οποία εμφάνισε κεντρομελική αδυναμία και αυξημένα μυϊκά ένζυμα μετά από μακροχρόνια λήψη στατίνης. Ωστόσο, 6 μήνες μετά τη διακοπή του φαρμάκου, η ασθενής επανελέγχεται εξαιτίας της επιδείνωσης των παραπάνω κλινικο-εργαστηριακών ευρημάτων. Η βιοψία μυός έδειξε εκφύλιση και νέκρωση μυϊκών ινών και το Ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) στοιχεία φλεγμονώδους μυοπάθειας. Υπήρξε σημαντική βελτίωση μετά την έναρξη θεραπείας με μεθυλπρεδνιζολόνη και αζαθειοπρίνη. Η διάγνωση αυτοάνοσης νεκρωτικής μυοπάθειας επιβεβαιώθηκε με την ανίχνευση αντισωμάτων έναντι της HMGCR στον ορό της ασθενούς. Η παρουσίαση του περιστατικού γίνεται λόγω της σπανιότητας της πάθησης και της διαφορετικής διαγνωστικής και θεραπευτικής προσέγγισης, σε σχέση με τις συνήθεις αυτοπεριοριζόμενες μυϊκές διαταραχές που σχετίζονται με τη λήψη στατίνης.

Λέξεις ευρετηρίου: HMGCR (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase), αυτοάνοση νεκρωτική μυοπάθεια, στατίνη

STATIN- INDUCED AUTOIMMUNE NECROTIZING MYOPATHY: REPORT OF A CASE AND LITERATURE REVIEW

Kalantzakou T., Deretzi G., Rudolf J., Tychalas A., Bourinaris T., Tsitsi P., Tsipsios I.
Department of Neurology, General Hospital of Thessaloniki Papageorgiou

Abstract

Statins can cause a variety of muscle diseases, most of which are self-limited after discontinuation of the offending agent. Rarely, an autoimmune necrotizing myopathy develops that persists after statin withdrawal. Specific autoantibody testing can help identify these patients and direct their treatment.

We report a 76 years old woman with history of statin use, who was admitted to our hospital for persistence of muscle weakness and elevated muscle enzymes, despite statin discontinuation 6 months before admission. Muscle biopsy demonstrated myofiber's degeneration and necrosis, and there was significant improvement after methylprednisolone initiation. The diagnosis of statin-induced autoimmune necrotizing myositis was confirmed by the detection of anti-HMGCR antibodies in patient's serum. Immunosuppressive therapy was continued, resulting in symptoms remission.

Key words: HMGCR (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase), autoimmune necrotizing myopathy, statin

Εισαγωγή

Οι στατίνες ανήκουν στα πιο συχνά συνταγογραφούμενα φάρμακα, ωστόσο ένα ποσοστό ασθενών (5-20%) διακόπτει την αγωγή λόγω μη ανεκτών ανεπιθύμητων ενεργειών [1]. Οι πιο συχνές από αυτές αφορούν μυοσκελετικά συμπτώματα, που συνήθως υποχωρούν με την απόσυρση του φαρμάκου. Πρόσφατα έχει περιγραφεί μια νέα μορφή αυτοάνοσης

πρωτογενούς νεκρωτικής μυοπάθειας, η οποία σχετίζεται με τη λήψη στατίνης. Η παθολογία χαρακτηρίζεται από εκφύλιση και νέκρωση μυϊκών ινών, με την παρουσία αντισωμάτων έναντι της 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMGCR) στον ορό του ασθενούς. Η θεραπεία με μεθυλπρεδνιζολόνη και αζαθειοπρίνη οδηγεί σε βελτίωση των συμπτωμάτων.

νεκρωτικής μυοπάθειας, που σχετίζεται με τη λήψη στατίνης και δεν υποχωρεί με τη διακοπή της. Από το 2007, οι Needham M, Fabian V και συνεργάτες, περιγράφουν τη συγκεκριμένη διαταραχή, στην οποία διαπιστώνουν υπερέκφραση του MHC-1, ακόμα και σε μη νεκρωτικές μυϊκές ίνες [2]. Κατά την αυτοάνοση αυτή μυοπάθεια, αναπτύσσονται αυτοαντισώματα έναντι της HMG-CoA αναγωγάσης, η οποία αποτελεί τον φαρμακευτικό στόχο των στατινών [1,3]. Οι ασθενείς αυτοί αναπτύσσουν προοδευτικά κεντρομελική αδυναμία και CPKαιμία (1000-45000 IU/L), που δεν υποχωρούν με την διακοπή του φαρμάκου. Η ανίχνευση των συγκεκριμένων αυτοαντισωμάτων στον όρο βοηθά στην αναγνώριση αυτών των ασθενών και στην εφαρμογή της κατάλληλης θεραπείας [4].

Αξιοσημείωτο είναι ότι το 33% των ασθενών που αναπτύσσει αυτοάνοση νεκρωτική μυοπάθεια, με θετικά anti-HMGCR αντισώματα, δεν έχει εκτεθεί σε στατίνη. Το γεγονός αυτό, πιθανόν να σχετίζεται με το ανοσογενετικό υπόβαθρο της πάθησης και την έκφραση γονιδίων που κάτω από ορισμένες συνθήκες, όπως είναι η έκθεση σε στατίνη, προκαλούν μια υπερβολική, ανώμαλη ανοσιακή απάντηση [1,3,5].

Περιγράφουμε ένα περιστατικό με αυτοάνοση νεκρωτική μυοπάθεια, μετά από έκθεση σε στατίνη. Σκοπός της παρουσίας είναι να επισημάνουμε μια σπάνια και πρόσφατα αναγνωρισμένη μορφή μυοπάθειας, αυτοάνοσης αρχής, που χρήζει διαφορετικής προσέγγισης και θεραπευτικής αντιμετώπισης από τις συνήθεις μυϊκές διαταραχές που αυτοπεριορίζονται με την διακοπή της στατίνης.

Παρουσίαση περιστατικού

Γυναίκα 76 ετών προσήλθε στο νοσοκομείο μας λόγω από μηνών εμμένουσας κεντρομελικής αδυναμίας και CPKαιμίας (έως 4600 U/L). Από το ιστορικό ανέφερε λήψη ατροβαστατίνης, επί 18 μήνες, την οποία είχε διακόψει προ 6μήνου, συνεχίζοντας ωστόσο να επιδεινώνεται κλινικοεργαστηριακά.

Αρχικά, ένα έτος μετά την έναρξη της στατίνης διαπιστώθηκε ασυμπτωματική CPKαιμία (έως 3000 U/L), που οδήγησε στη μείωση της ατροβαστατίνης στα 10mg/ημέρα. Παρά τη μείωση, εγκαταστάθηκε σταδιακά κεντρομελική αδυναμία, χωρίς μυαλγίες, ενώ η CPK παρέμενε σταθερά αυξημένη, με αποτέλεσμα τη διακοπή της στατίνης. Η μη υποχώρηση των συμπτωμάτων έθεσε την υποψία μυοσίτιδας άλλης αιτιολογίας και διενεργήθηκε έλεγχος, για πιθανές αυτοάνοσες, φλεγμονώδεις, λοιμώδεις και παρανεοπλασματικές καταστάσεις ο οποίος ήταν αρνητικός (αρνητικά anti-Jo αντισώματα, CT ΘΑΚΚΟ, αρνητικά αντισώματα για HIV και HCV) με αποτέλεσμα η ασθενής να παραπεμφθεί στο νοσοκομείο μας για περαιτέρω διερεύνηση.

Κατά την εισαγωγή της, η ασθενής ορθοστατούσε και βάδιζε έως 10 μέτρα με τραπέζοιδη βακτηρία. Παρουσίαζε κεντρομελική αδυναμία κυρίως στα κάτω άκρα (3/5

αμφοτερόπλευρα) και λιγότερο στα άνω (4/5 άμφω), μυοπαθητική ανέγερση, με συμμετρικά εκλυόμενα τενόντια αντανάκλαστικά, χωρίς διαταραχές αισθητικότητας. Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκαν αυξημένα μυϊκά ένζυμα (CPK: 3768 U/L) και τριψήφιες τρανσαμινάσες (SGOT: 113 U/L, SGPT: 112 U/L).

Ελέγχθηκαν ΗΜΓραφικά μύς από το ΔΕ άνω και κάτω άκρο. Όλοι τους εμφάνισαν αυξημένη δραστηριότητα εισόδου με τη μορφή σύντομων μυοτονικών εκφορτίσεων. Οι μύς του άνω άκρου και ο λαγονοψοίτης εμφάνισαν ήπια στοιχεία απονεύρωσης (ελάχιστα ινιδικά και θετικά δυναμικά). Ο δελτοειδής, ο δικέφαλος βραχιόνιος και ο λαγονοψοίτης εμφάνισαν κινητικές μονάδες μυοπαθητικού τύπου. Ο ορθός μηριαίος εμφάνισε μία κινητική μονάδα επανανεύρωσης. Όλοι οι μύς εμφάνισαν πλήρες διάγραμμα συμβολής, με σαφώς πρώιμη επιστράτευση για την παραγόμενη μυϊκή ισχύ (μυοπαθητικό διάγραμμα) στους μύς των άνω άκρων και το λαγονοψοίτη. Ευρήματα συμβατά με μυοπάθεια, στοιχεία απονεύρωσης ενδεικτικά φλεγμονώδους μυοπάθειας (μυοσίτιδα) (εικόνα 1).

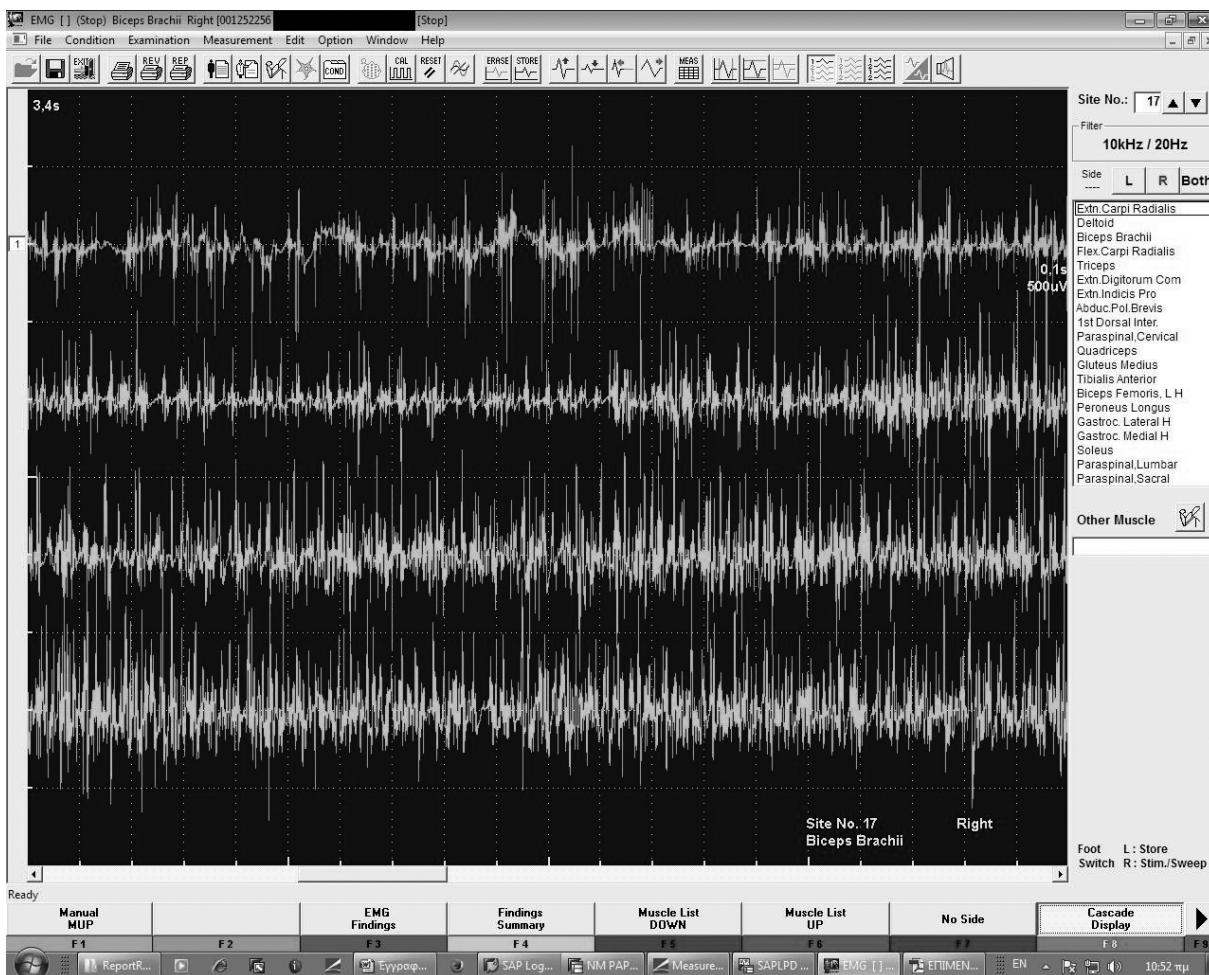
Η MRI άνω ημίσσεων μηρών κατέδειξε παρουσία παθολογικού MR σήματος (υψηλού στις ακολουθίες καταστολής) αλλήλ χωρίς αξιοσημείωτο εμπλουτισμού, εντονότερο στους προσαγωγούς και τους τετρακέφαλους μύες, κυρίως δεξιά (εικόνα 2 και 3). Η βιοψία μύος κατέδειξε σε σχετικά μικρό αριθμό, μυϊκές ίνες μικρότερου μεγέθους από το φυσιολογικό και σπάνια εκφυλισμένες και νεκρωμένες ίνες. Δεν παρατηρήθηκαν φλεγμονώδη στοιχεία, στοιχεία αγγειίτιδας, δομικές αλλοιώσεις ή εναποθέσεις. Ευρήματα συμβατά με εκφυλιστικές και νεκρωτικές αλλοιώσεις μυϊκών ινών.

Τα ευρήματα του παρακλινικού ελέγχου, το ιστορικό έκθεσης σε στατίνη και ο αρνητικός έλεγχος για λοιπές μυοσίτιδες, έθεσαν την υπόνοια αυτοάνοσης νεκρωτικής μυοσίτιδας σχετιζόμενης με στατίνη. Η ασθενής τέθηκε αρχικά σε πρεδνιζολόνη, σε δόση 1mg/Kg ΒΣ (για 5 ημέρες) και εν συνεχεία σε μεθυλπρεδνιζολόνη σε δόση 48mg/ημέρα σε συνδυασμό με αζαθειοπρίνη σε σταδιακή αύξηση μέχρι τη δόση 1,5mg/Kg ΒΣ. Από τις πρώτες ημέρες παρουσίασε σταδιακή βελτίωση της μυϊκής ισχύος με σταδιακή υποχώρηση και της CPKαιμίας.

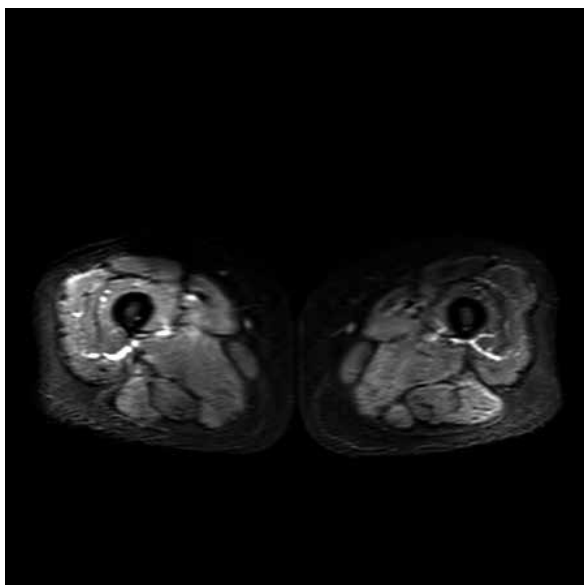
Η διάγνωση τεκμηριώθηκε με την ανίχνευση anti-HMGCR αντισωμάτων, με ανοσοενζυμική μέθοδο, με τίτλο 65 U/ml στον ορό της ασθενούς, δύο μήνες μετά την έναρξη ανοσοκατασταλτικής θεραπείας και ενώ η ασθενής παρουσίαζε σημαντική πτώση της CPK (~500 U/L) και βελτίωση της μυϊκής ισχύος. Ακολούθησε γονιδιακή HLA τυποποίηση, που κατέδειξε την παρουσία του γονιδίου HLA-DR11 και συγκεκριμένα, του αλληλίου DRB1*11:01.

Η ασθενής συνεχίζει να παρακολουθείται και βρίσκεται υπό θεραπεία με αζαθειοπρίνη (1,5mg/Kg ΒΣ) εδώ και ενάμιση έτος, ενώ η κορτιζόνη μειώθηκε σταδιακά και διεκόπη 6 μήνες μετά την έναρξη της αζαθειοπρίνης.

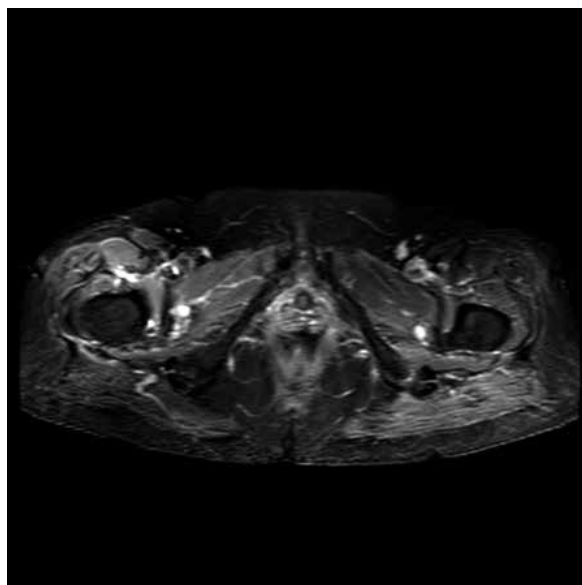
Εικόνα 1. Δικέφαλος βραχιόνιος δεξιά: μυοπαθητικό διάγραμμα συμβολής



Εικόνα 2. MRI άνω ημίσεων μηρών (ακολουθίες καταστολής): παρουσία παθολογικού MR σήματος, χωρίς αξιοσημείωτο εμπλουτισμό, εντονότερο στους προσαγωγούς και τους τετρακέφαλους μύες, κυρίως δεξιά



Εικόνα 3. MRI άνω ημίσεων μηρών (ακολουθίες καταστολής): παρουσία παθολογικού MR σήματος, χωρίς αξιοσημείωτο εμπλουτισμό, εντονότερο στους προσαγωγούς και τους τετρακέφαλους μύες, κυρίως δεξιά



Συζήτηση

Αν και αποτελεί αρκετά σπάνια διαταραχή (2/1.000.000 ανά έτος στο γενικό πληθυσμό, 6% των αυτοάνοσων μυοπαθειών) [1], η αυτοάνοση νεκρωτική μυοπάθεια σχετιζόμενη με στατίνη μπορεί να αποτελεί την αιτία μυϊκής αδυναμίας και αυξημένων μυϊκών ενζύμων, τα οποία επιμένουν και εξελίσσονται παρά τη διακοπή της στατίνης [1,3,4].

Η δυνατότητα ανίχνευσης των αυτοαντισωμάτων anti-HMGCR με ανοσοενζυμική μέθοδο, αποτελεί σημαντικό εργαλείο στην επιβεβαίωση της διάγνωσης (με ευαισθησία 94% και ειδικότητα 99% [1]), την παρακολούθηση αυτών των ασθενών και την κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση [4].

Κλινικά χαρακτηριστικά

Οι ασθενείς με αυτοάνοση νεκρωτική μυοπάθεια αναπτύσσουν κεντρομελική αδυναμία και αύξηση των μυϊκών ενζύμων (CPK: 1.000–50.000 IU/L), που επιμένουν ή επιδεινώνονται παρά τη διακοπή της στατίνης. Η βιοψία μυός καταδεικνύει εκφύλιση και νέκρωση μυϊκών ινών με ελάχιστη φλεγμονώδη στοιχεία, στο ΗΜΓ ανευρίσκεται παθολογική αυτόματη δραστηριότητα και στην MRI μυών μπορεί να καταδειχθεί οίδημα, ατροφία, και σε προχωρημένες καταστάσεις εναπόθεση λίπους [1,3]. Τα συγκεκριμένα ευρήματα βοηθούν στη διάκριση από την τοξική μυοπάθεια από στατίνη (Πίνακας 1).

Στους anti-HMGCR θετικούς ασθενείς με ιστορικό λήψης στατίνης, ο τίτλος των αντισωμάτων έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται άμεσα με τον τίτλο της CPK, καθώς και με το βαθμό της μυϊκής αδυναμίας. Χαρακτηριστικό είναι ότι με την έναρξη της ανοσοκατασταλτικής थे-

ραπείας παρουσιάζεται σταδιακή μείωση του τίτλου των αντισωμάτων και της CPK, με σταδιακή βελτίωση της μυϊκής ισχύος. Τα συμπτώματα στις περισσότερες περιπτώσεις υποχωρούν και η CPK επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα, ωστόσο τα αντισώματα, παρά τη μείωση του τίτλου τους, παραμένουν σε παθολογικά επίπεδα. Αντίθετα στους ασθενείς με anti-HMGCR νεκρωτική μυοσίτιδα που δεν έχουν λάβει στατίνη, δεν φάνηκε να υπάρχει συσχέτιση του τίτλου των αντισωμάτων με την κλινικοεργαστηριακή εικόνα (μυϊκή ισχύς- τίτλος CPK) [6].

Παράγοντες Κινδύνου

Η εμφάνιση αυτοάνοσης νεκρωτικής μυοπάθειας σχετίζεται με την παρουσία του γονιδίου HLA-DR11. Συγκεκριμένα, το αλληλίο DRB1*11:01, αποτελεί ισχυρό γενετικό παράγοντα κινδύνου στην ανάπτυξη anti-HMGCR μυοπάθειας. Αντίθετα, η παρουσία των τάξης II αλληλίων, DQA1 και DQB6 έχει προστατευτικό ρόλο. Φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης σε στατίνη, την αυξημένη έκφραση της HMGCR-αναγωγάσης και την πιθανή παρουσία από το DRB1*11:01 του HMGCR-προερχόμενου πεπτιδίου- αντιγόνου [1,5].

Ιστοπαθολογία- Παθοφυσιολογία

Η βιοψία μυός στους ασθενείς με anti-HMGCR αυτοάνοση νεκρωτική μυοπάθεια καταδεικνύει νέκρωση και εκφύλιση μυϊκών ινών, χωρίς ιδιαίτερη φλεγμονή. Στην πλειοψηφία των ασθενών που εφαρμόστηκε MHC-1 χρώση, φάνηκε σαρκειληματική διάχυτη ή πο-λυεστική υπερέκφραση του MHC-1 σε μη νεκρωτικές, κατά τα άλλα θεωρούμενες φυσιολογικές ίνες. Επίσης,

Πίνακας 1. Σύγκριση της τοξικής μυοπάθειας από στατίνη με την αυτοάνοση μυοπάθεια σχετιζόμενη με στατίνη [1]

	Τοξική μυοπάθεια από στατίνη	Αυτοάνοση μυοσίτιδα Σχετιζόμενη με στατίνη
Συμπτώματα	Μυαλγίες: συχνές, αδυναμία: σπάνια	Μυαλγίες: συχνές; αδυναμία: συχνή
Maximum CPK (IU/L)	ΚΦ (με ήπια νόσο) έως >100.000 (με ραβδομυόλυση)	1.000-50.000 IU/L
Βιοψία μυός	Ήπια νόσος: ίνες αρνητικές στη χρώση κυτοχρωμικής οξειδάσης, κενोटόπια, Σοβαρή νόσος: νέκρωση μυϊκών ινών και αναγέννηση με ελάχιστη φλεγμονή	Νέκρωση μυϊκών ινών και αναγέννηση με ελάχιστη φλεγμονή, υπερέκφραση MHC, MAC εναπόθεση στις μη νεκρωμένες ίνες
Γενετικοί παράγοντες κινδύνου	SNP στο γονίδιο SLCO1B1	HLA-DRB1*11:01
Anti-HMGCR αντίσωμα	Απουσία	Παρουσία
Κλινική πορεία μετά τη διακοπή της στατίνης	Βελτίωση	Επίμονη/προοδευτική αδυναμία και αύξηση της CPK
Κατάλληλη θεραπεία	Απόσυρση στατίνης ή μείωση δόσης	Απόσυρση στατίνης και ανοσοκαταστολή

ΚΦ: κατά φύση, CPK: Creatine Phosphokinase, HLA: human leukocyte antigen, HMGCR: 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase, IU: international units, SLCO1B1: solute carrier organic anion transporter family, member 1B1, SNP: Single Nucleotide Polymorphism

σε κάποιες μη νεκρωμένες ίνες φάνηκε εναπόθεση MAC (Membrane attack complexes) [2].

Αν και δεν έχει επιβεβαιωθεί πειραματικά, έχει προταθεί ένα αρκετά ελκυστικό παθοφυσιολογικό μοντέλο κατά το οποίο η έκθεση σε στατίνη, αυξάνοντας τα επίπεδα της HMGCR, έχει σαν αποτέλεσμα μία ανώμαλη HMGCR πρωτεολυτική διαδικασία. Αυτή, με τη σειρά της, οδηγεί στην παραγωγή πεπτιδίων, τα οποία μπορεί να παρουσιάζονται από τα τάξης II αντιγόνα HLA, πιθανόν και από το ίδιο το αλληλότιο DRB*11:01, με επακόλουθη ανάπτυξη μιας αυτοάνοσης απάντησης στο πλαίσιο της συνεχιζόμενης έκθεσης σε στατίνη. Η υπερέκφραση της HMGCR στις αναγεννούμενες μυϊκές ίνες θα μπορούσε να παρέχει μια συνεχή πηγή αυτοαντιγόνων, με συνέπεια τη συνέχιση της αυτοάνοσης απάντησης ακόμα και μετά τη διακοπή των στατινών [1,7].

Συμπεράσματα

Στην κλινική πράξη οι στατίνες χορηγούνται σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών (περίπου 25.000.000 ασθενείς στον κόσμο βρίσκονται υπό θεραπεία με στατίνη), διότι αποτελούν αποτελεσματική θεραπεία της αθηροσκληρωτικής νόσου μειώνοντας τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Χρειάζεται επομένως επαγρύπνηση και έγκαιρη αναγνώριση των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που μπορεί να προκληθούν. Η αυτοάνοση νεκρωτική μυοπάθεια αποτελεί μία σπανιότητα ανεπιθύμητη ενέργεια, με τη διαφορά ότι επιμένει και επιδεινώνεται ακόμα και μετά τη διακοπή της στατίνης. Η ανίχνευση των αντι-HMGCR αυτοαντισωμάτων στον ορό των ασθενών αποτελεί μια μη-επεμβατική μέθοδο επιβεβαίωσης της διάγνωσης. Τα ανοσοκατασταλτικά αποτελούν θεραπεία εκλογής, ωστόσο δεν υπάρχουν ακόμα επαρκή στοιχεία για το ποια σχήματα επιδρούν καλύτερα στον μηχανισμό της πάθησης.

Βιβλιογραφία

1. Mohassel P, Mammen AL. The spectrum of statin myopathy. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:747-52.
2. Needham M, Fabian V, Knezevic W, Panegyres P, Zilko P, Mastaglia FL. Progressive myopathy with upregulation of MHC-I associated with statin therapy. *Neuromuscul Disord* 2007;17:194-200.
3. Suma Babu, Yuebing Li. Statin induced necrotizing autoimmune myopathy. *J Neurol Sci*. 2015;351(1-2):13-17.
4. 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 Neuroinflamm*. 2015 Apr 2.
5. Mammen AL, Gaudet D, Brisson D, et al. Increased frequency of DRB1_11:01 in anti-HMG-CoA reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Care Res* 2012; 64:1233-37.
6. Werner JL, Christopher-Stine L, Ghazarian SR, et al. Antibody levels correlate with creatine kinase levels and strength in anti-HMG-CoA reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 2012; 64:4087-93.
7. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase (HMGCR) in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 2011; 63:713-21.