

Lupus indotto da farmaci: simvastatina o amiodarone? Caso clinico in un paziente anziano

Caso clinico

Mauro Turrin¹, Sergio Martinelli¹

Abstract

Reports of systemic lupus erythematosus (SLE) seen during treatment with amiodarone are rare in the literature. SLE or immunological abnormalities induced by treatment with statins are more frequent. In this issue we report a case of a 81-year-old male who, after a 2-year therapy with amiodarone, developed a clinical and serologic picture of drug-induced SLE (DILE). He was admitted for congestive heart failure in mechanical aortic valve prosthesis, permanent atrial fibrillation (anticoagulation with warfarin), hypercholesterolaemia, and hypothyroidism. Amiodarone was started two years earlier for polymorphic ventricular tachycardia, statin and L-thyroxine the following year. At admission he presented pleuro-pericardial effusion detected by CT-scan (also indicative of interstitial lung involvement) and echocardiography. Serological main indicative findings were: elevation of inflammatory markers, ANA (Anti-Nuclear Antibodies) titers = 1:320 (indirect immunofluorescence – IIF – assay on HEp-2), homogeneous/fine speckled pattern, anti-dsDNA titers = 1:80 (IIF on Crithidia luciliae), negative ENA (Extractable Nuclear Antigens) and antibodies anti-citrulline, rheumatoid factor = 253 KU/l, normal C3-C4, negative HbsAg and anti-HCV, negative anticardiolipin antibodies IgG and IgM, negative anti-beta2GPI IgG and IgM. Amiodarone was discontinued and methylprednisolone was started, since the patient was severely ill. At discharge, after a month, the patient was better and pleuro-pericardial effusion was reduced. Readmitted few weeks later for bradyarrhythmia and worsening of dyspnoea, pericardial effusion was further reduced but he died for refractory congestive heart failure and pneumonia. Clinical picture (serositis, neither skin nor kidney involvement), other typical side effects of amiodarone (hypothyroidism and lung interstitial pathology) and serological findings are suggestive of amiodarone-induced SLE.

Keywords: Drug-induced lupus; Statins; Amiodarone; Systemic lupus erythematosus; Autoimmunity; Autoantibodies

Drug-induced lupus: simvastatin or amiodarone? A case report in elderly
CMI 2013; 7(1): 17-26

INTRODUZIONE

Sono più di 80 i medicinali implicati nella comparsa di lupus eritematoso sistemico farmacologico (DILE) [1].

Oltre ai classici farmaci, quali idralazina, procainamide, isoniazide, metildopa, clorpromazina, chinidina, minociclina, responsabili della comparsa di lupus e ampiamente studiati dalla letteratura, ulteriori farmaci sono ritenuti potenziali induttori, tra cui le statine. Sono state descritte infatti diverse reazioni autoimmuni, dalla semplice positività degli ANA (Anti-Nuclear Antibodies) e fotosensibilità fino a manifestazioni cliniche importanti quali lupus eritematoso sistemico (LES), Subacute Cutaneous Lupus Erythema-

Perché descriviamo questo caso

Nella diagnosi differenziale delle sierositi infiammatorie vanno considerate le malattie autoimmuni responsabili di pleuro-pericarditi. In presenza di positività degli anticorpi antinucleo le indagini immunologiche vanno approfondite con autoanticorpi anti-ENA (Extractable Nuclear Antigens), anti-DNA-nativo, anti-DNA-denaturato, anti-istone. Nel soggetto anziano, nella diagnosi differenziale di "lupus" vanno presi in considerazione i farmaci: sono infatti almeno 80 i medicinali implicati nella comparsa di lupus farmacologico e, tra quelli emergenti, risulta utile indagare l'assunzione di statine e di amiodarone

¹ UOC Medicina Interna, Azienda ULSS n. 17, Regione del Veneto, Ospedale di Monselice (Padova)

Corresponding author
Mauro Turrin
tel: 0429.78.8441
fax: 0429.78.8456
m.turrin@libero.it

Disclosure
Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria in merito ai temi trattati nel presente articolo

Caratteristiche del lupus indotto da farmaci (DILE) [1]

- Prolungata assunzione del farmaco (intervallo variabile 1 mese-12 anni)
- Non differenza di sesso
- Età avanzata
- Sintomi comuni: artralgie, mialgie, febbre, sierositi (pleurite, pericardite)
- Sintomi non comuni: rash, fotosensibilità, ulcere orali, alopecia, insufficienza renale, danno neurologico
- Esiti degli esami di laboratorio: leucopenia lieve, anemia, velocità di eritrosedimentazione (VES) elevata, ipocomplemento raro
- ANA: positivi (pattern omogeneo)
- Anticorpi anti-istone: positivi (> 95%)
- Anti-ssDNA: comuni
- Anti-dsDNA: rari
- Anti-Sm (anticorpi anti-Smith) e anti-ENA: negativi
- Miglioramento dei sintomi entro giorni-settimane dalla sospensione del farmaco

tosus (SCLE), dermatomiosite, polimiosite, dopo l'esposizione prolungata alle statine [2-15]; in particolare sono stati segnalati un caso di *lupus-like syndrome* con *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) fatale da fluvastatina e due casi, rispettivamente con LES acuto e con epatite autoimmune, da atorvastatina [5,6,12].

Per quanto riguarda amiodarone, esistono in letteratura soltanto tre descrizioni di sierosite da lupus riscontrata durante tale terapia [16-18].

Le caratteristiche del lupus farmaco-indotto sono descritte nel box.

CASO CLINICO

Un paziente di 81 anni viene ricoverato nel nostro reparto ad aprile 2012 per scompenso



Figura 1. Rx torace (anno 2010): cardiomegalia, legacci metallici contro lo sterno, protesi valvolare, aortosclerosi

Tabella I. Esami di laboratorio risalenti al 2010

GB = globuli bianchi; Hb = emoglobina; TSH = *Thyroid-Stimulating Hormone*; VES = velocità di eritrosedimentazione

Parametro	Valore riscontrato	Range di normalità
VES	54 mm/h	2-28 mm/h
Colesterolo totale	177 mg/dl	< 200 mg/dl
GammaGT	58 U/l	< 55 U/l
TSH	2,07 mU/l	0,2-4,0 mU/l
Creatinina	1,21 mg/dl	0,72-1,18 mg/dl
Uricemia	6,4 mg/dl	3,5-7,2 mg/dl
GB	5,64 × 10 ⁹ /l	4,0-10,0 × 10 ⁹ /l
Hb	12,7 g/dl	13,5-16,0 g/dl

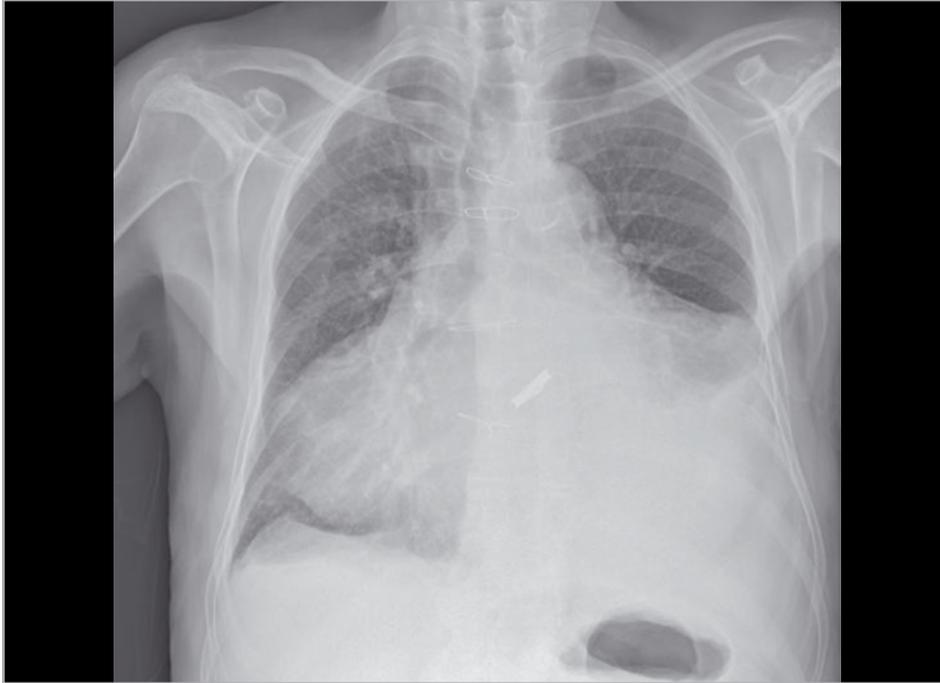


Figura 2. Rx torace (anno 2011): cardiomegalia, versamento pleurico sinistro

cardiaco congestizio. Nell'anamnesi risultano: protesi valvolare aortica meccanica (terapia anticoagulante orale – TAO dal 1987), blocco di branca sinistro (BBSx) completo, fibrillazione atriale permanente, coxartrosi invalidante, malattia di Dupuytren bilaterale, ernia inguinale, sordità bilaterale (protesi acustiche), ipertrofia prostatica e ipercolesterolemia.

Nel 2008 venne sottoposto a emotrasfusioni per anemia secondaria a ematoma post-traumatico a una coscia.

Nel 2010 fu ricoverato per scompenso cardiaco congestizio. Nell'occasione un ECG-Holter dimostrava, oltre alla fibrillazione atriale, la presenza di numerose extrasistoli ventricolari polimorfe, ripetute in coppie,

triplette e brevi *runs* polimorfi; per tali motivi venne iniziata la terapia con amiodarone 200 mg al dì, oltre alla precedente terapia con warfarin, furosemide, digossina (0,125 mg al dì), dutasteride, terazosina, allopurinolo e pantoprazolo.

L'Rx torace in quell'occasione risultava negativo per focolai pleuro-parenchimali (Figura 1). Gli esami di laboratorio sono illustrati nella Tabella I.

Il profilo proteico era normale. L'ecocardiogramma dimostrava: frazione di eiezione (FE) = 34%, insufficienza mitralica, pressione sistolica polmonare stimata intorno a 55-60 mmHg.

Nell'arco di un anno si assisteva a un progressivo aumento del TSH.

Parametro	Valore riscontrato	Valori normali
VES	80 mm/h	2-28 mm/h
D-dimero	9.893 µg/l	< 200 µg/l
Creatinina	1,58 mg/dl	0,72-1,18 mg/dl
GammaGT	127 U/l	< 55 U/l
Colesterolo totale	139 mg/dl	< 200 mg/dl
Hb	11,5 g/dl	13,5-16,0 g/dl
GB	4,39 × 10 ⁹ /l	4,0-10,0 × 10 ⁹ /l
TSH	22 mU/l	0,2-4,0 mU/l
T3f	3,8 pmol/l	2,77-5,84 pmol/l
T4f	11,8 pmol/l	10,9-20,2 pmol/l

Tabella II. Esami di laboratorio nel 2011

GB = globuli bianchi;
Hb = emoglobina;
T3f = tri-iodotironina libera;
T4f = tetra-iodotironina libera;
TSH = *Thyroid-Stimulating Hormone*;
VES = velocità di eritrosedimentazione

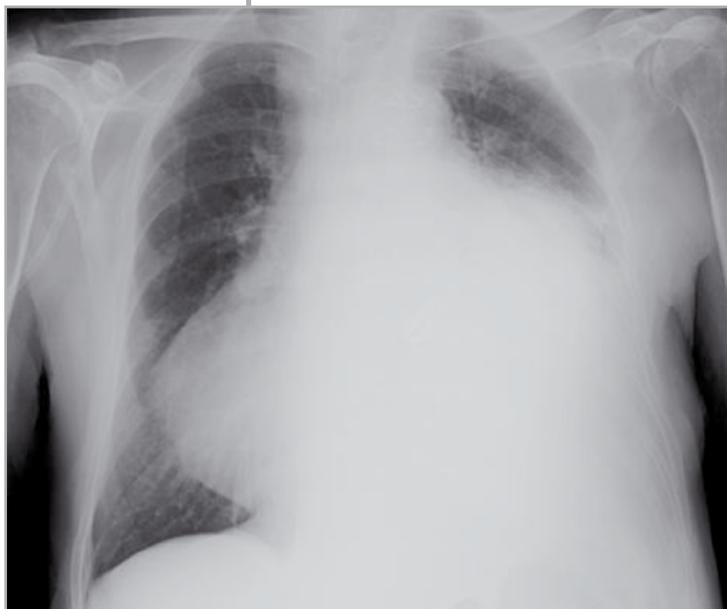


Figura 3. Rx torace (aprile 2012) che mostra cardiomegalia, aortosclerosi, versamento pleurico sinistro

Nel 2011 venne ricoverato in Neurologia per trauma cranico contusivo da caduta a terra in casa. La TAC rilevava, tra l'altro, puntiformi chiazze iperdense in sede frontale, scomparse in successivo controllo, per le quali si intraprendeva terapia con eparina a basso peso molecolare – EBPM – in sostituzione temporanea della TAO. Dall'elettroencefalogramma (EEG) si rilevavano tracciati irregolari per anomalie lente sulle derivazioni emisferiche di sinistra, più evidenti su quelle centro-parietali. L'Rx torace evidenziava cardiomegalia e versamento pleurico sinistro (Figura 2). Durante la degenza non venivano segnalati né dispnea né edemi declivi.

I risultati degli esami di laboratorio sono mostrati in Tabella II.

Il profilo proteico risultava normale, così come gli anticorpi anti-tireoperossidasi (anti-TPO) e gli anticorpi antitireoglobulina (anti-TGB).

All'elettrocardiogramma si rilevavano FA, BBSx completo e QTc = 507 ms. Per il riscontro di ipotiroidismo (Tabella II) venne iniziata terapia con L-tiroxina (50 µg/die). Veniva dimesso con la seguente terapia: furosemide 500:1/4 c bid, metolazone, amiodarone 200 mg/die, digossina 0,125 mg/die, simvastatina 20 mg/die (prima del ricovero 20 mg a giorni alterni), lansoprazolo e dutasteride.

Il ricovero attuale è stato determinato dalla comparsa di dispnea ingravescente, incremento ponderale, astenia, febbre e faringodinia.

L'Rx torace rilevava cardiomegalia, aortosclerosi e versamento pleurico sinistro (Figura 3).

Lecocardiogramma trans-toracico mostrava FE = 28%, versamento pericardico prevalente a carico della parete libera del ventricolo sinistro e posteriormente, con scollamento massimo di 4 cm, senza segni di tamponamento; discreto aumento della pressione arteriosa polmonare (PAP) a 45-50 mmHg. Dalla TAC torace erano visibili cardiomegalia, abbondante versamento pericardico, discreto versamento pleurico a sinistra con atelettasia parziale del lobo inferiore, alterazioni parenchimali bilaterali con aspetto a vetro smerigliato e qualche linfonodo mediastinico con diametro < 1 cm (Figure 4 e 5).

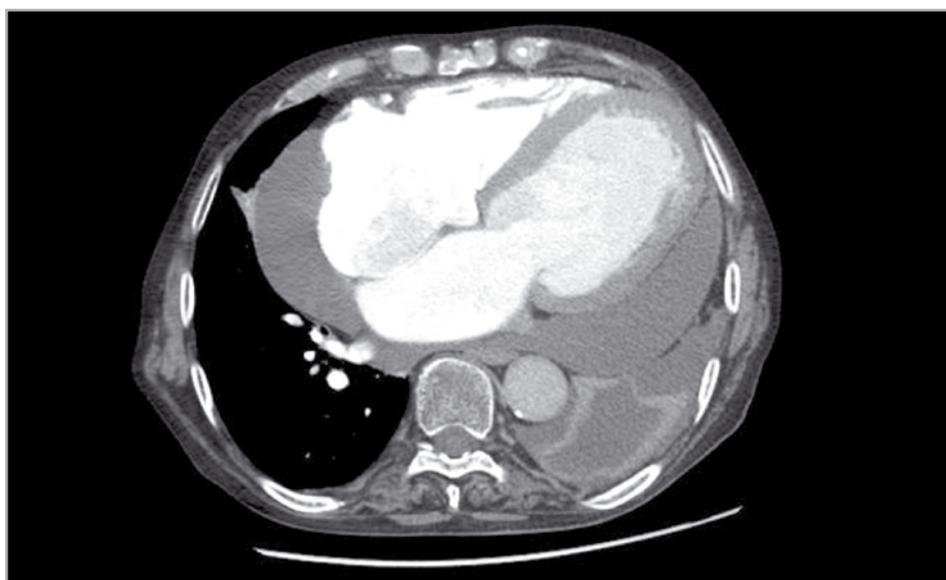


Figura 4. TAC torace (aprile 2012): cardiomegalia, abbondante versamento pericardico, discreto versamento pleurico a sinistra con atelettasia parziale del lobo inferiore, alterazioni parenchimali bilaterali con aspetto a vetro smerigliato, qualche linfonodo mediastinico con diametro < 1 cm

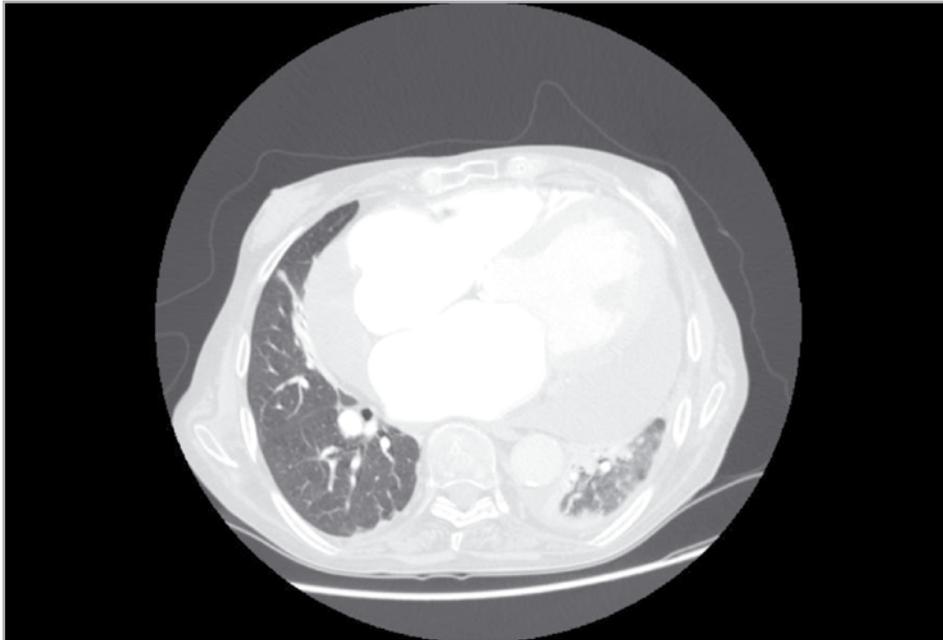


Figura 5. TAC torace (aprile 2012): particolare per il parenchima polmonare

Per il rilievo di disfonia, presente da qualche mese, si è effettuata una videolaringoscopia con riscontro di paralisi ricorrente della corda vocale sinistra.

La TAC collo mostrava paralisi in abduzione del processo vocale della cartilagine

aritenoidica sinistra, mentre la TAC cerebrale metteva in luce una marcata atrofia cortico-sottocorticale, piccole calcificazioni a livello dei nuclei della base e calcificazioni vascolari.

Gli esami di laboratorio effettuati sono riportati in Tabella III.

Parametro	Valore riscontrato	Valori normali
Esami ematochimici		
PCR	29,2 mg/l	0,0-5,0 mg/l
Creatinina	2,20 → 1,12 mg/dl	0,72-1,18 mg/dl
D-dimero	19.700 → 16.860 µg/l	< 200 µg/l
LDH	596 → 484 U/l	< 480 U/l
Colesterolo totale	177 mg/dl	< 200 mg/dl
Uricemia	9,7 mg/dl	3,5-7,2 mg/dl
α-2globuline	9,4 g/l	5,1-8,5 g/l
GammaGT	62 U/l	< 55 U/l
ANA (IFI su HEp-2) pattern nucleare	1:320 omogeneo/fine speckled	≤ 1:40
Anti-dsDNA (IFI su <i>Crithidia luciliae</i>)	1:80	< 1:10
Fattore reumatoide	252,9 KU/l	< 14 KU/l
Anticorpi anti-citrullina	< 20 U/ml	< 20 U/ml
Complemento C3c	1,45 g/l	0,90-1,80 g/l
Complemento C4	0,34 g/l	0,10-0,40 g/l
CEA	12 µg/l	< 4 µg/l
CA 125	329,5 kU/l	< 31 kU/l
TSH	2,88 mU/l	0,2-4,0 mU/l
Esame urine (catetere vescicale)		
GR	300 per campo	< 10 per campo

Tabella III. Esami di laboratorio del 2012

ANA = Anti-Nuclear Antibodies;
CEA = antigene carcino-embriionario;
GR = globuli rossi;
IFI = immunofluorescenza indiretta;
LDH = lattato deidrogenasi;
PCR = proteina C reattiva;
TSH = Thyroid-Stimulating Hormone;
valore iniziale → valore finale

Domanda da porsi di fronte a questo caso

- Quando sospettare il LES nel paziente anziano?
- Nel soggetto anziano la malattia è rara e le manifestazioni cliniche non sono tipiche
- È necessario escludere altre cause di sierosite infiammatoria, in particolare tubercolosi, malattie infiltrative e neoplastiche
- Risulta necessario indagare sulla polifarmacoterapia e sospendere i potenziali farmaci che inducono il lupus
- In presenza di sierosite non meglio specificata un primo risultato terapeutico può essere fornito dalla terapia cortisonica *ex-juvantibus*

Inoltre troponina e creatina fosfochinasi (CPK) risultavano normali, gli anti-ENA negativi, HbsAg e anti-HCV negativi, CA 19.9 normale, anticorpi anticardiolipina IgG e IgM negativi, anti-β2-GPI IgG e IgM negativi.

All'esame delle urine si evidenziavano proteine normali e la presenza di qualche cilindro ialino.

Nel sospetto di "lupus" veniva iniziata terapia con metilprednisolone 40 mg ev (in seguito prednisone 25 mg per os/die) e sospensione di amiodarone (della digitale e di simvastatina). Il controllo pre-dimissione degli esami di laboratorio dimostrava: proteina C reattiva (PCR) = 28,6 mg/l e creatinina 1,12 mg/dl. L'ecografia Doppler venosa agli arti inferiori non rilevava segni di trombosi venosa profonda (TVP). L'ecografia dell'aorta addominale risultava negativa per dilatazione aneurismatica. Il controllo dell'Rx torace dimostrava invariato il versamento pleurico sinistro. Al controllo dell'ecocardiogramma transtoracico (ETT) risultava: discreto versamento pericardico con separazione massima in corrispondenza dell'atrio destro di 2,4 cm e lateralmente al versante sinistro di 1,8 cm.

Il paziente veniva dimesso dopo un mese: non è stato possibile proseguire con indagini endoscopiche (per antigene carcino-embriionario – CEA – e CA 125 elevati) a causa del precario compenso cardiaco.

Rientrava in reparto dopo 15 giorni per scompenso cardiaco e bradiaritmia (37 battiti/min).

All'ETT il versamento pericardico presentava una discreta riduzione.

Gli esami di laboratorio dimostravano: PCR = 148 mg/l (vn < 5 mg/l); velocità di eritrosedimentazione (VES) = 76 mm (vn 2-28 mm); D-dimero > 8.000 µg/ml (vn < 200 µg/ml); proBNP (pro *Brain Natriuretic Peptide*) = 12.218 µg/l (vn < 450 µg/l).

Trasferito in Cardiologia, il paziente andava all'*exitus* per scompenso cardiaco refrattario e polmonite destra.

DISCUSSIONE

Abbiamo descritto il caso clinico di un paziente cardiopatico anziano che, trattato con amiodarone, ha presentato un versamento pleurico asintomatico dopo un anno e pleuro-pericardico sintomatico dopo due anni di terapia. Il farmaco ha comportato la comparsa di ipotiroidismo e di interstiziopatia polmonare, effetti collaterali tipici di amiodarone.

Letà avanzata, il sesso maschile, la presenza di pleurite e di pericardite, il riscontro di ANA ad alto titolo con positività degli anticorpi anti-dsDNA, la normalità del complemento, la positività del fattore reumatoide, l'assenza di interessamento renale e di manifestazioni cutanee e la mancanza di diagnosi alternative ci hanno indotto a formulare la diagnosi di lupus farmacologico da prolungata assunzione di amiodarone essendosi esclusi altri potenziali farmaci, in particolare le statine [2-15].

A tal riguardo in letteratura sono stati rilevati 11 casi di pazienti affetti da lupus indotto da simvastatina (Tabella IV): viene segnalato un solo caso con versamento pleurico e pericardico, associato ad ANA 1:320 e con anticorpi anti-istone positivi, riscontrati entro 3 mesi dall'inizio di tale terapia [7].

La comparsa della *lupus-like syndrome* da statine è stata attribuita alla risposta proinfiammatoria di tali farmaci dovuta all'aumentata produzione nei monociti umani delle citochine IL-18 e IL-12 [19].

Per quanto riguarda il lupus indotto da amiodarone, i tre casi descritti in letteratura (Tabella V) si riferiscono a pazienti di età adulta-senile, con assunzione del farmaco per una durata simile al nostro soggetto; tutti hanno presentato un versamento pleurico,

Autore, anno [rif.]	Bannwarth, 1992 [3]	Hanson, 1998 [4]	Khosla, 1998 [7]	Ahmad, 2000 [11]	Srivastava, 2003 [12]	Noel, 2004 [9]	Suchak, 2007 [14]	Moullis, 2000 [15]	Moullis, 2003 [15]	Moullis, 2005 [15]	Moullis, 2009 [15]
Nazione	Francia	Australia	USA	USA	USA	CH	UK	Francia	Francia	Francia	Francia
Sesso	F	M	F	M	F	M	F	F	M	F	M
Età (anni)	70	39	79	42	53	59	82	71	75	72	74
Farmaci usati											
Eventuale altro farmaco oltre a simvastatina					Ibuprofene		Pravastatina				
Dosaggio di simvastatina (mg/UID)	10	20		20		20					
Durata	20 mesi	4 anni	3 mesi	2 sett.	8 sett.	2 anni	3 mesi				4 anni
Sintomi											
Sierositi	No	No	Pleuro-pericardite	No	No	No	No	No	No	No	No
Altri sintomi	Artralgie	Sindrome di Raynaud		Artralgie	SCLE	SCLE	SCLE	Artro-mialgie ed epatite		Rash	Rash
Titoli anticorpali											
ANA (quantità, pattern)	1:1280, omogeneo	1:2560, speckled	1:320, speckled	1:320, omogeneo	1:160, speckled	1:640, speckled	1:100, speckled	1:2560	1:320	n.d.	1:320
Anti-dsDNA	-	-	-	-	-	+ , 770 IU/ml	-		+		-
Anti-ENA	-	-	-	-	-	-	-				
• Anti-Ro/SSA						+			+		
• Anti-La/SSB						+					
Anti-ssDNA											+
Anti-istone	-	-	+	+	-	-	-				
Fattore reumatoide	-	-	-	-	n.d.						
Altri esami di laboratorio											
	VES = 49 mm; PCR = 32 mg/l (< 6 mg/l)			VES = 12 mm; PCR normale	C3-C4 = normali; CPK = 243 U/l						
Terapia											
	Prednisone, 15 mg UID	No	Prednisone, 40 mg UID	No		Cortisone topico	Prednisolone, 20 mg UID, idrossiclorochina	Prednisone		Clorochina	Idrossiclorochina
Miglioramento clinico-laboratorio											
	2 mesi	Guarigione 1 anno (ANA = 1:2560)	2 sett. (ANA normali)	2 sett. (ANA normali 8 sett.)	9 mesi	Lento, spontaneo (6 mesi ANA = 1:320)	Lento				Lento

con associato versamento pericardico in uno, gli ANA sono risultati a titolo elevato; gli anticorpi anti-istone, ritenuti tipici del lupus da farmaci [1], vengono segnalati positivi in un solo paziente.

In precedenza nel 1997 era stato descritto [20] il caso di una paziente di 65 anni nella quale coesistevano patologia pleuro-polmonare da amiodarone e da granulomatosi di Wegener (ANA = 1:80, pattern *speckled*, anti-dsDNA negativo). Una positività degli ANA, a titolo 1:200, era già stata segnalata nel 1983 in una casistica di interstiziopatia polmonare da amiodarone senza sierosite [21].

Egualmente rare risultano le descrizioni di casi clinici in soggetti adulti e anziani con versamento pleurico (e pericardico) da effetto tossico di amiodarone e senza associata positività degli ANA [22-28].

Altrettanto scarse sono le segnalazioni di versamento pleurico, associato o meno a patologia polmonare e senza alterazioni immunologiche, in corso di terapia con statine [29-31].

Non è possibile attualmente stabilire se le caratteristiche clinico-laboratorie del lupus indotto da amiodarone siano diverse da quelle classicamente descritte per il DILE [1]

Tabella IV. *Lupus indotto da simvastatina: 11 casi in letteratura*

- = negativo;
+ = positivo;
ANA = *Anti-Nuclear Antibodies*;
CPK = creatina fosfochinasi;
ENA = *Extractable Nuclear Antigens*;
n.d. = non determinato;
PCR = proteina C reattiva;
SCLE = *Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus*;
UID = una volta al giorno;
VES = velocità di eritrosedimentazione

Autore, anno [rif.]	Susano, 1999 [17]	Sheikhzadeh, 2002 [16]	Kundu, 2003 [18]	Turrin, 2013
Nazione	Spagna	Germania	India	Italia
Sesso	F	M	M	M
Età (anni)	71	59	58	81
Esami strumentali				
ECG	FA	RS/FA	FA	FA
Rx torace	Versamento pleurico bilaterale, essudato a prevalenza linfocitaria	Versamento pleurico bilaterale	Versamento pleurico bilaterale, essudato a prevalenza linfocitaria	Versamento pleurico sinistro (protesi aortica meccanica)
ETT	Stenosi aortica lieve	Versamento pericardico 15 mm	Stenosi mitralica	Versamento pericardico 40 mm
Titoli anticorpali				
ANA, pattern	1:640	1:320	1:640	1:320, omogeneo/ <i>fine speckled</i>
Anti-istone	-	-	+	n.d.
Anti-dsDNA	-	-	n.d.	+, 1:80
Fattore reumatoide	1:320	96 IU/ml	1:320	252 kU/l
Anti-CCP	n.d.	n.d.	n.d.	-
Immunocomplessi	+	Normali	n.d.	n.d.
Anti-ENA	-	-	-	-
• Anti-Ro/SSA	-	+	-	-
• Anti-La/SSB	-	-	-	-
Altri esami di laboratorio				
VES (mm)	90	80	106	n.d.
PCR (mg/l)	n.d.	152	n.d.	29
C3, C4	Normali	Normali	n.d.	Normali
Sintomi				
Tiroide	Normale	Normale	Normale	Ipotiroidismo
Farmaci usati				
Dosaggio di amiodarone (mg)	200 BID	200 UID	200 UID	200 UID
Durata della terapia	1,5 anni	2 anni	1,5 anni	2 anni
TAO	Sì	Sì	n.d.	Sì
Altri farmaci	Amiloride, digitale	n.d.	Triamterene, benzotiazide, digitale	Simvastatina, furosemide, digitale, dutasteride, terazosina, allopurinolo, pantoprazolo, L-tiroxina
Stop amiodarone	Sì	Sì	Sì	Sì
Miglioramento clinico-laboratoristico				
	12 mesi, ANA = 1:40	12 mesi (cortisone)	10 mesi, ANA = 1:40	Con cortisone riduzione del versamento pericardico; <i>exitus</i> dopo 2 mesi

Tabella V. *Lupus indotto da amiodarone: 3 casi in letteratura oltre al presente*

- = negativo;
 + = positivo;
 Anti-CCP = *anti-Cyclic Citrullinated Peptide antibodies*;
 BID = due volte al giorno;
 ECG = elettrocardiogramma;
 ETT = ecocardiogramma transtoracico;
 FA = fibrillazione atriale;
 n.d. = non determinato;
 RS = ritmo sinusale;
 TAO = terapia anticoagulante orale;
 UID = una volta al giorno;
 VES = velocità di eritrosedimentazione

e in particolare da quelle relative alla patologia da statine: i dati della letteratura indicano soltanto una maggiore frequenza di anti-dsDNA nel lupus indotto da statine a fronte di un minor rilievo di anticorpi anti-istone [15].

È da segnalare infine che nei soggetti adulti la comparsa di LES con la sola presentazione iniziale di sierosite risulta rara ed è generalmente considerata più benigna che nei giovani [32-34].

CONCLUSIONI

Riteniamo che il nostro caso clinico presenti analogie clinico-laboratoristiche con i tre casi descritti in letteratura: ci risulta pertanto non infondata l'ipotesi formulata per lupus senile indotto da amiodarone, anche in considerazione dell'incertezza dovuta alla scarsità dei dati attualmente presenti in letteratura.

Punti chiave nella valutazione del paziente anziano con sierositi da sospetto lupus

- Anamnesi: indagine farmacologica
- Esame obiettivo (manifestazioni cutanee)
- Rx torace
- Ecocardiogramma
- TAC toracica ad alta risoluzione (HRCT)
- TAC addome
- Esami di laboratorio: emocromo con formula, indici infiammatori, D-dimero, funzionalità epatica e renale, ormoni tiroidei, enzimi muscolari, immunocomplessi, complemento, fattore reumatoide, anti-Cyclic Citrullinated Peptide antibodies, ANA, anti-ENA, anti-ss e ds-DNA, anti-istone, anticorpi anti-cardiolipina, marcatori neoplastici
- Mantoux/Quantiferon
- Toracentesi, pericardiocentesi
- Esame chimico-fisico, colturale e citologico dei liquidi pleurico e pericardico

BIBLIOGRAFIA

1. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Capsoni F, et al. Drug-induced lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2005; 8: 507-18
2. Amhad S. Lovastatin-induced lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1667-8
3. Bannwarth B, Miremont G, Papapietro PM. Lupus-like syndrome associated with simvastatin (letter). *Arch Intern Med* 1992; 152: 1093
4. Hanson J, Bossingham D. Lupus-like syndrome associated with simvastatin. *Lancet* 1998; 352: 1070
5. Sridhar MK, Abdulla A. Fatal lupus-like syndrome and ARDS induced by fluvastatin. *Lancet* 1998; 352: 114
6. Hydzik P, Szpak D. Side effects of HMG-Coa reductase inhibitors (statins). Lupus erythematosus induced by Atorvastatin therapy. *Przegl Lek* 2011; 68: 495-8
7. Khosla R, Butman AN, Hammer DF. Simvastatin-induced lupus erythematosus. *South Med J* 1998; 91: 873-4
8. Jimenez-Alonso J, Jaimez L, Sabio JM, et al. Atorvastatin-induced reversible positive antinuclear antibodies. *Am J Med* 2002; 112: 329-30
9. Noel B, Panizzon RG. Lupus-like syndrome associated with statin therapy. *Dermatology* 2004; 208: 276-7
10. deJong HJ, Tervaert JW, Saldi SR, et al. Association between statin use and lupus-like syndrome using spontaneous reports. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41: 373-81
11. Ahmad A, Fletcher MT, Roy TM. Simvastatin-induced lupus-like syndrome. *Tenn Med* 2000; 93: 21-2
12. Srivastava M, Rencic A, Diglio G, et al. Drug-induced, Ro/SSA-positive cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2003; 139: 45-9
13. Graziadei IW, Obermoser GE, Sepp NT, et al. Drug-induced lupus-like syndrome associated with severe autoimmune hepatitis. *Lupus* 2003; 12: 409-12
14. Suchak R, Benson K, Swale V. Statin-induced Ro/SSA-positive subacute cutaneous lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 589-91
15. Moulis G, Béné J, Sommet A, et al; French Association of Pharmacovigilance Centres. Statin-induced lupus: a case/non-case study in a nationwide pharmacovigilance database. *Lupus* 2012; 21: 885-9
16. Sheikhzadeh A, Schafer U, Schnabel A. Drug-induced lupus erythematosus by amiodarone. *Arch Intern Med* 2002; 162: 834-6
17. Susano R, Caminal L, Ramos D, et al. Amiodarone induced lupus. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 655-6
18. Kundu AK. Amiodarone-induced systemic lupus erythematosus. *J Assoc Physicians India* 2003; 51: 216

19. Park SJ, Shin JI. Role of interleukin-12 and -18 in lupus-like syndrome patients with statin use. Comment on: Association between statin use and lupus-like syndrome using spontaneous reports. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 41: e2-e3
20. AAVV. Case Records of the Massachusetts General Hospital (Case 35-1997). *N Engl J Med* 1997; 337: 1449-58
21. Harris L, McKenna WJ, Rowland E, et al. Side effects of long-term amiodarone therapy. *Circulation* 1983; 67: 45-51
22. Gonzalez-Rothi RJ, Hannan SE, Hood I, et al. Amiodarone pulmonary toxicity presenting as bilateral exudative pleural effusions. *Chest* 1987; 92: 179-82
23. Clarke B, Ward DE, Honey M. Pneumonitis with pleural and pericardial effusion and neuropathy during amiodarone therapy. *Int J Cardiol* 1985; 8: 81-8
24. Manolis AS, Tordjman T, Mack KD, et al. Atypical pulmonary and neurologic complications of amiodarone in the same patient. Report of a case and review of the literature. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1805-7
25. Carmichael LC, Newman JH. Lymphocytic pleural exudate in a patient receiving amiodarone. *Br J Clin Pract* 1996; 50: 228-30
26. Mittal SR, Maheshwari M. Amiodarone-induced exudative pleural effusion. A case report and review of literature. *Indian Heart J* 2006; 58: 352-5
27. Uong V, Nugent K, Alalawi R, et al. Amiodarone-induced loculated pleural effusion: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 218
28. Bilge NSY, Gonullu E, Kasifoglu T, et al. Amiodarone-induced pleural fluid is not always accompanied by a risk factor. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012; 12: 281-2
29. De Groot RE, Willems LN, Dijkman JH. Interstitial lung disease with pleural effusion caused by simvastatin. *J Intern Med* 1996; 239: 361-3
30. Huang LK, Tsai MJ, Tsai HC, et al. Statin-induced lung injury: diagnostic clue and outcome. *Postgrad Med J* 2013; 89: 14-9
31. Kalomenidis I, Papiris S, Loukides S. Bilateral pleural effusions associated with pravastatin treatment. *Eur Respir* 2007; 30: 1022
32. Kammer GM, Misrha N. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 3
33. Trock D, Voinea A, Wolk J, et al. New-onset lupus presenting as serositis in an 80-year-old woman. *J Clin Rheumatol* 2005; 11: 292-3
34. Chang WT, Hsieh TH, Liu MF. Systemic lupus erythematosus with initial presentation of empyematous pleural effusion in an elderly male patient: a diagnostic challenge. *J Microbiol Immunol Infect* 2012 May 18 [Epub ahead of print]