

OLMESARTAN E ATROFIA DEI VILLI INTESTINALI

A cura della Dott.ssa Tiziana Larussa

Introduzione

La condizione medica che più frequentemente si associa ad atrofia dei villi è la malattia celiaca, enteropatia immuno-mediata che si sviluppa in soggetti geneticamente predisposti a seguito della ripetuta ingestione di glutine, la cui diagnosi è supportata dalla positività sierologica per gli anticorpi antitransglutaminasi tissutali (tTG) e antiendomio (EMA) e, ovviamente, dalla remissione clinica ed istologica dopo eliminazione del glutine dalla dieta [1]. Sebbene dunque la celiachia rappresenti la più comune causa di atrofia dei villi, sono frequenti i casi definiti come "enteropatia sprue-like", in cui pur in presenza di gradi variabili di atrofia villare, i soggetti non sono classificabili come celiaci perché sono assenti i restanti dati clinici tipici della malattia, primo tra tutti il collegamento con il glutine [2]. Possibili cause di enteropatia non celiaca sono il linfoma intestinale, la contaminazione batterica anomala del piccolo intestino, l'enteropatia autoimmune, la sprue tropicale e la malattia di Crohn [3]. Di recente, tuttavia, numerose segnalazioni di enteropatia indotta da farmaci hanno messo in luce questa ulteriore potenziale causa, facendo in particolare riferimento all'olmesartan, antagonista del recettore dell'angiotensina II, utilizzato per il trattamento dell'ipertensione dal 2002 [4]. Le prime evidenze del coinvolgimento di questo farmaco nell'induzione di atrofia dei villi intestinali risalgono al 2012, quando i risultati forniti dalla Mayo Clinic indussero la Food and drug administration (FDA) nel luglio 2013 a segnalare, nel foglietto illustrativo dei farmaci con principio attivo olmesartan, la possibilità di associazione con diarrea severa, perdita di peso e vari gradi di atrofia dei villi nei pazienti esposti al farmaco per periodi variabili da mesi a anni [5].

Caratteristiche cliniche dell'enteropatia indotta da olmesartan

Lo studio di Rubio-Tapia del 2012 segnalava una casistica di 22 pazienti statunitensi, quasi tutti a dosaggio 40 mg/die di olmesartan (range 10-40 mg/die), assunto cronicamente da mesi o anni prima dell'insorgenza della sintomatologia. In essi, la diarrea era il sintomo cardine, presente da 19.2 mesi (mediana, range 3-53 mesi). Inoltre si accompagnava una importante perdita di peso, con nausea e vomito, dolori addominali e marcata astenia. La conseguente severa disidratazione aveva reso necessaria l'ospedalizzazione di 14 pazienti, e la nutrizione parenterale totale in 4 di loro [5]. Una successiva segnalazione del 2015 mostrava i dati su 7 pazienti in terapia cronica con olmesartan, che si presentavano con le stesse caratteristiche cliniche e di cui 4 erano stati sottoposti a nutrizione parenterale totale [6]. Dal punto di vista laboratoristico, un'anemia normocromica normocitica ed un grado di ipoalbuminemia più o meno severo sono di comune riscontro

all'esordio dei sintomi. In aggiunta, l'ipokaliemia che caratterizza il quadro clinico di enteropatia indotta da olmesartan, rappresenta un rischio indipendente per complicanze [7].

Un elemento importante nel percorso diagnostico è rappresentato dalla negatività per gli anticorpi che tipicamente si ricercano in corso di screening per malattia celiaca (tTG, EMA), così come va presa in considerazione la mancata risoluzione della sintomatologia nonostante l'eliminazione del glutine dalla dieta [8]. Relativamente al danno istologico, in una elevata percentuale di casi sono stati endoscopicamente dimostrati vari gradi di atrofia dei villi intestinali (fino al 98% dei pazienti che manifestano l'enteropatia), mentre solo il 65% dei soggetti mostra un quadro di aumento dei linfociti intraepiteliali [9]. Di conseguenza, questi elementi depongono per la classificazione dell'enteropatia sprue-like causata da olmesartan come un'entità nosologica ben distinta dalla malattia celiaca e da altre forme di enteropatia glutine-sensibili. Una review sistematica del 2014 ha preso in esame 11 pubblicazioni sull'argomento, esaminando pertanto un totale di 54 pazienti con età media 69 anni (range 47-87), in trattamento con olmesartan per un periodo che andava da 6 mesi a 7 anni. Gli autori confermavano, per la quasi totalità dei soggetti, la severità dell'esordio sintomatologico, con diarrea profusa e drammatico calo ponderale, nonché la rapida risoluzione del suddetto quadro clinico alla sospensione del farmaco induttore. Inoltre, su 27 pazienti rivalutati endoscopicamente alla scomparsa dei sintomi, il 93% mostrava un ripristino totale della mucosa intestinale [10].

Possibile meccanismo patogenetico

Nello studio di Rubio-Tapia del 2012, la durata media di esposizione all'olmesartan era di 3.1 anni, e pertanto, vista una tale latenza temporale, è possibile ipotizzare un danno cellulo-mediato farmaco-indotto, piuttosto che una reazione di ipersensibilità di tipo I. Inoltre, nel 68% dei pazienti era presente l'assetto HLA DQ2-DQ8 e di conseguenza, considerando che la prevalenza attesa nella popolazione generale è del 25-30%, il dato suggerisce che un danno immuno-mediato non sia da escludere in questi individui [5]. I meccanismi esatti attraverso cui olmesartan induce l'enteropatia rimangono ancora sconosciuti. Due pathways sono attualmente stati proposti. In primo luogo, è probabile che i bloccanti del recettore dell'angiotensina II esercitino degli effetti inibitori diretti sul fattore di crescita trasformante beta (TGF- β). Questa proteina è infatti indispensabile per l'omeostasi del sistema immunitario intestinale ed il mantenimento di un equilibrio tra fattori pro- ed anti-infiammatori [11]. In secondo luogo, un'attivazione sproporzionata del recettore di tipo 2 dell'angiotensina II (AT2) da parte dell'angiotensina II, conseguenziale al blocco dei recettori AT1 indotto da olmesartan, che andrebbe a provocare l'apoptosi degli enterociti [10].

Molto interessante è un lavoro del 2015 in cui sono state prelevate biopsie duodenali da pazienti che presentavano un'enteropatia indotta da olmesartan, prima e dopo aver discontinuato il farmaco.

Dopo fissaggio in formalina, con una analisi immunohistochimica è stata osservata una maggiore presenza di linfociti T regolatori e linfociti TCD8, insieme ad una espressione aumentata del recettore per l'interleuchina 15, nelle biopsie prelevate durante trattamento con olmesartan rispetto a quelle ottenute dopo la sua sospensione. Questi aspetti suggeriscono un pathway immunologico simile a quello che si instaura nei pazienti celiaci, dove le modifiche dell'infiltrato mucosale sono però apportate a seguito del contatto con la gliadina. Gli esperimenti in vitro condotti dagli stessi autori su cellule intestinali trattate con olmesartan confermavano quanto visto *in vivo*, e allo stesso tempo mostravano la peculiarità d'azione dell'olmesartan visto che il trattamento con telmisartan e losartan non causava alcun cambiamento nei parametri molecolari indagati [12].



TAKE HOME MESSAGES

- ◇ *L'enteropatia indotta da olmesartan è una rara e severa causa di enteropatia che dovrebbe essere presa in considerazione nella diagnostica differenziale di una diarrea cronica in pazienti che assumono olmesartan da lungo tempo*
- ◇ *Sebbene i riscontri istologici non abbiano caratteristiche specifiche, possono risultare utili nel porre la diagnosi finale, unitamente al quadro clinico e laboratoristico*

Bibliografia

1. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med.* 2007; 357:1731-43.
2. Abrams JA, Diamond B, Rotterdam H, Green PH. Seronegative celiac disease: increased prevalence with lesser degrees of villous atrophy. *Dig Dis Sci.* 2004; 49:546-50.
3. Elli L, Branchi F, Sidhu R, Guandalini S, Assiri A, Rinawi F, Shamir R, Das P, Makharia GK. Small bowel villous atrophy: celiac disease and beyond. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 11:125-138.
4. DeGaetani M, Tennyson CA, Lebowl B, Lewis SK, Abu Daya H, Arguelles-Grande C, Bhagat G, Green PH. Villous atrophy and negative celiac serology: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108:647-53.
5. Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF, Kelly DG, Mangan TF, Wu TT, Murray JA. Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87:732-8.
6. Scialom S, Malamut G, Meresse B, Guegan N, Brousse N, Verkarre V, Derrieux C, Macintyre E, Seksik P, Savoye G, Cadiot G, Vuitton L, Marthey L, Carbonnel F, Cerf-Bensussan N, Cellier C. Gastrointestinal Disorder Associated with Olmesartan Mimics Autoimmune Enteropathy. *PLoS One.* 2015; 10: e0125024.
7. Abdelghany M, Gonzalez L 3rd, Slater J, Begley C. Olmesartan associated sprue-like enteropathy and colon perforation. *Case Rep Gastrointest Med.* 2014;2014: 494098.
8. Marthey L, Cadiot G, Seksik P, Pouderoux P, Lacroute J, Skinazi F, Mesnard B, Chayvialle JA, Savoye G, Druetz A, Parlier D, Abitbol V, Gompel M, Eoche M, Poncin E, Bobichon R, Colardelle P, Wils P, Salloum H, Peschard S, Zerbib F, Méresse B, Cerf-Bensussan N, Malamut G, Carbonnel F. Olmesartan-associated enteropathy: results of a national survey. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 40:1103-9.
9. Stanich PP, Yearsley M, Meyer MM. Olmesartan-associated sprue-like enteropathy. *J Clin Gastroenterol.* 2013; 47:894-5.
10. Ianiro G, Bibbò S, Montalto M, Ricci R, Gasbarrini A, Cammarota G. Systematic review: Sprue-like enteropathy associated with olmesartan. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 40:16-23.
11. Feagins LA. Role of transforming growth factor- β in inflammatory bowel disease and colitis-associated colon cancer. *Inflamm Bowel Dis.* 2010; 16:1963-8.
12. Marietta EV, Nadeau AM, Cartee AK, Singh I, Rishi A, Choung RS, Wu TT, Rubio-Tapia A, Murray JA. Immunopathogenesis of olmesartan-associated enteropathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 42:1303-14.