

Enteropatia associada à Olmesartana

Olmesartan associated enteropathy

MARIANA ALVES FONSECA,¹ ANDRÉ HOFSTAETTER,² LUIZA HAENDCHEN BENTO,³ HELENICE PANKOWSKI BREYER⁴
(3º COLOCADO DO PRÊMIO JOVEM GASTRO 2015 – SBAD – CURITIBA)

RESUMO

A enteropatia induzida por olmesartana é uma entidade reconhecida recentemente como diagnóstico diferencial de atrofia vilosa. A apresentação clínica é semelhante à doença celíaca, porém a não resposta à retirada do glúten e sorologia antitransglutaminase negativa são chaves para o diagnóstico diferencial. A fisiopatologia é incerta, havendo especulações quanto à predisposição genética e mecanismo de ação da própria droga. A melhora clínica e histológica após a suspensão da medicação é a principal característica. Aqui reportamos um caso de enteropatia induzida por olmesartana de apresentação clínica aguda.

Unitermos: Olmesartana, Atrofia Vilosa, Enteropatia.

SUMMARY

The olmesartan induced enteropathy is a recently recognized entity in the differential diagnosis of villous atrophy. The clinical presentation is similar to celiac disease, but transglutaminase negative sorology and noimprovement after gluten removal are key to the differential diagnosis. The pathophysiology is uncertain, withspeculations about genetic predisposition and the medication's mechanism of action itself. The clinical and histological improvement after drug discontinuation is the main feature. Here we report a case of Olmesartan-induced enteropathy with acute clinical presentation.

Keywords: Olmesartan, Villous Atrophy, Enteropathy.

1. Residentes de Gastroenterologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). **Endereço para correspondência:** Mariana Alves Fonseca - Rua Jacinto Gomes, 211 – apto. 104 - Porto Alegre – RS - CEP: 90040-270/ **e-mail:** :marianaalvesfonseca@gmail.com **Recebido em:** 23/10/2015. **Aprovado (Prêmio) em:** 23/10/2015.

INTRODUÇÃO

A enteropatia relacionada ao uso de olmesartana tem sido descrita desde 2012 e caracteriza-se por diarreia de início tardio ao início da droga, com achados histopatológicos semelhantes aos da doença celíaca. Neste relato, mostramos um caso de paciente que se apresentou com diarreia com repercussão clínica significativa, que vinha em uso de olmesartana há 5 anos.

RELATO DE CASO

Paciente de 66 anos, feminina, branca de ascendência alemã, procura atendimento devido à diarreia volumosa associada à desidratação. O quadro de diarreia iniciara há cerca de 30 dias, apresentava mais de 10 evacuações diárias com fezes líquidas em grande volume, sem sangue, muco ou pus associados.

Negava cólicas abdominais e não havia relação das evacuações com a alimentação. Perdera cerca de 4 quilos no período. Tinha diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica e vinha em uso de olmesartana e hidroclorotiazida há 5 anos.

Devido ao quadro acima, procurou o seu médico cardiologista assistente que solicitou exame parasitológico de fezes, coprocultura e pesquisa de toxina A e B de *Clostridium difficile*, os quais foram todos negativos. Recebeu tratamento empírico para helmintíases e supercrescimento bacteriano com albendazol por 3 dias e metronidazol por 7 dias sem melhora do quadro.

Foi encaminhada à emergência, apresentando-se na chegada hipotensa (PA: 80/40), taicárdica (FC: 120) e com turgor cutâneo diminuído. Ao exame abdominal apresentava borborigmos, o abdômen era depressível, indolor à palpação, sem massas ou organomegalias palpáveis. Ausculta pulmonar e cardíaca sem alterações, exceto pela taquicardia. Extremidades mal perfundidas.

Exames laboratoriais mostravam anemia normocítica e normocrômica, Hemoglobina de 11,1g/dL, leucograma normal, perda de função renal com creatinina 2,1 mg/dL e ureia 60 mg/dL, hipocalcemia com potássio 2,6mEq/L. Iniciada hidratação e correção dos distúrbios eletrolíticos, sendo realizada endoscopia digestiva alta e colonoscopia após. Solicitada também dosagem de antitransglutaminase que foi negativa.

A endoscopia mostrava apenas discreta nodosidade no bulbo e segunda porção do duodeno macroscopicamente normal (figura 1).

Realizadas biópsias de duodeno. Colonoscopia normal, sendo realizadas biópsias de cólon direito e esquerdo.

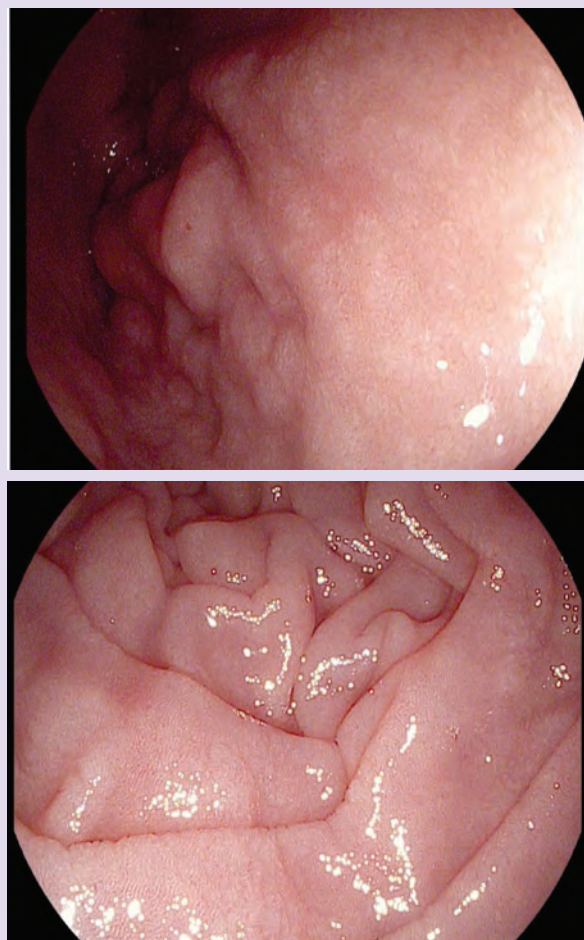


Figura 1. Bulbo e segunda porção duodenal.

As biópsias de duodeno mostraram duodenite crônica em atividade com marcada atrofia de vilosidades intestinais (figura 2).

As biópsias de cólon mostraram colite crônica com leve espessamento da banda de colágeno compatível com colite colagênica (figura 3).

Com o diagnóstico provável de enteropatia por olmesartana, foi optado por manter a medicação suspensa. Paciente evoluiu com melhora progressiva da diarreia e, até o momento deste relato, ainda não houve tempo suficiente sem a droga para avaliação de melhora histológica.

DISCUSSÃO

A atrofia vilosa de delgado tem como causa mais comum a doença celíaca. No entanto, outras doenças autoimunes e infecciosas apresentam-se desta forma. As enteropatias disabsortivas têm sido descritas como efeito adverso de medicações, especialmente imunossupressores.¹

A olmesartana é um anti-hipertensivo da classe dos bloqueadores seletivos de receptores da angiotensina II usado desde 2002². Esse fármaco tem sido associado a casos de diarreia disabsortiva com atrofia de vilos de delgado.

O primeiro relato descrito foi em 2012 por Rubio-Tapia e col. que descreveram 22 casos de pacientes com enteropatia *sprue-like*, que apresentaram melhora clínica e histológica após a suspensão da olmesartana³. Alguns destes pacientes tinham diagnóstico de doença celíaca soronegativa, sendo considerados refratários à dieta sem glúten. Após a suspensão dos anti-hipertensivos durante a internação, apresentaram melhora do quadro, levantando a suspeita desta associação.

A fisiopatologia do quadro é desconhecida, mas existem especulações. Há dois diferentes receptores de angiotensina II no trato digestivo (AT1 e AT2) e a olmesartana parece ter maior afinidade pelo receptor AT1, esgotando esses receptores. Desta forma, a angiotensina II circulante liga-se aos receptores AT2, promovendo maior expressão de proteínas pró-apoptóticas (Bax e GATA-6) associada à menor expressão da proteína anti-apoptótica Bcl-2.^{4,5} Além disso, há associação com HLA, já que os halótipos DQ2 ou DQ8 eram presentes em mais de 70% dos pacientes, apontando uma similaridade com a imunopatologia da doença celíaca.³

Estudos de biópsias duodenais de casos de enteropatia por olmesartana mostraram aumento de linfócitos T CD8+ e uma correspondente superexpressão de IL15 pelas células epiteliais, demonstrando uma resposta inata imune à olmesartana, semelhante à desencadeada pelo glúten na doença celíaca.⁶

A doença manifesta-se principalmente por diarreia com padrão de delgado em pacientes em uso de olmesartana há pelo menos 3 anos, conforme a maioria dos estudos, havendo relatos de início de sintomas após 7 anos de uso da medicação.⁷ Neste caso apresentado, ela fazia uso da medicação há 5 anos.

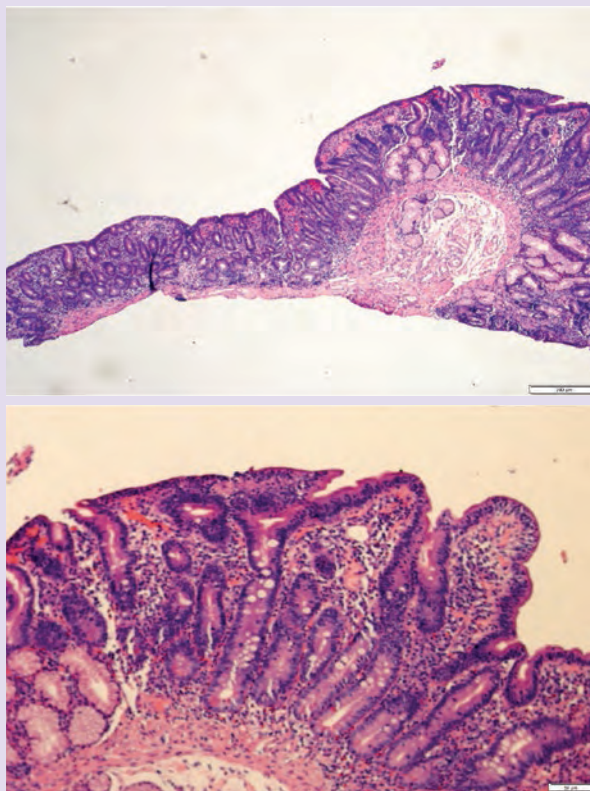


Figura 2. Biópsias de duodeno.

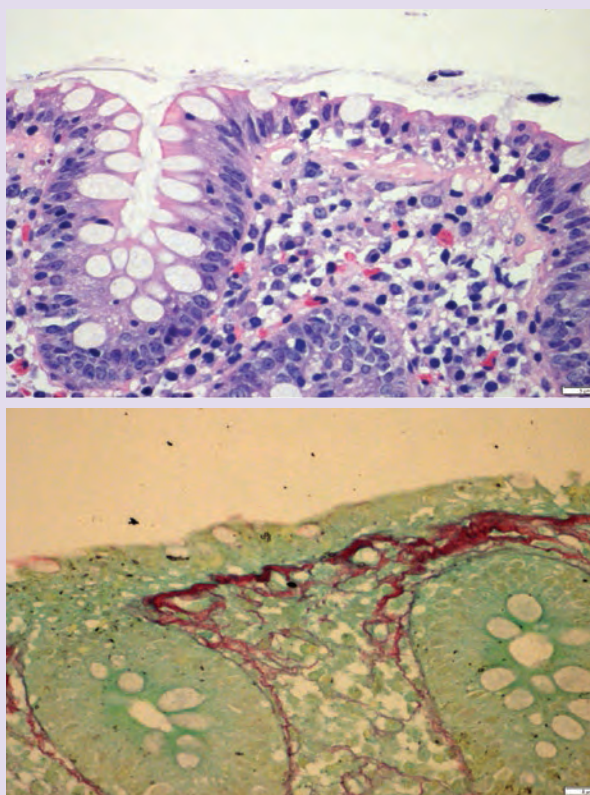


Figura 3. Biópsias de cólon.

Perda de peso também é uma das principais manifestações, podendo haver também náuseas, vômitos, fadiga, dor abdominal e flatulência, porém com menores incidências. Os achados laboratoriais mais comuns são anemia normocítica e normocrômica, e hipoalbuminemia, que têm sido relatados em até 45% dos casos.

Não há achados endoscópicos específicos, porém há dois relatos com descrição de nodularidade da mucosa bulbar semelhante ao descrito no nosso caso, mas, na maioria dos casos, a mucosa é macroscopicamente normal.⁸

O achado histopatológico predominante é o achatamento de vilos duodenais, sendo descrita atrofia vilosa total em mais de 50% dos casos. Aumento de linfócitos intraepiteliais também é descrito na maioria dos relatos.⁸

Na série de casos da clínica Mayo descrita por Rubio-Tapia e col. 13, dos 22 pacientes também foram submetidos à colonoscopia com biópsias randômicas, destes 2 apresentavam colite linfocítica e 3 colite colagênica, como o caso em questão.³

O tratamento é a retirada da medicação, havendo resposta clínica apenas com essa medida na quase totalidade dos pacientes. Nos raros casos de não resposta, pode-se tentar curso de corticosteroide, com bons resultados clínicos.

A melhora histológica é relatada em exame de seguimento, na média de 8 meses após a suspensão da medicação na grande maioria dos casos.⁸

CONCLUSÃO

A enteropatia secundária à olmesartana é umas das causas de atrofia vilosa de delgado e deve sempre ser lembrada entre os diagnósticos diferenciais de doença celíaca.

A suspensão da droga é efetiva como tratamento, havendo melhoras clínica e histológica marcadas. É importante que os médicos saibam dessa patologia ao prescrever esse anti-hipertensivo, visto que a doença pode se apresentar de forma grave como o caso relatado aqui.

REFERÊNCIAS

1. De Gaetani M, Tennyson CA, Lebowitz B, et al. Villous atrophy and negative celiac serology: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 647–53.
2. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, US Department of Health and Human Services; 2004. NIH Publication No. 04-5230.
3. Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF, et al. Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 732–8.
4. Sun L, Wang W, Xiao W, et al. Angiotensin II induces apoptosis in intestinal epithelial cells through the AT2 receptor, GATA-6 and the Bax pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 424: 663–8.
5. de Godoy MA, Rattan S. Translocation of AT1- and AT2-receptors by higher concentrations of angiotensin II in smooth muscle cells of rat internal anal sphincter. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 319: 1088–95.
6. E. V. Marietta et al. Immunopathogenesis of olmesartan-associated enteropathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2015 Oct 1.
7. de Fonseca A, Tuskey A, Moskaluk C. A case of olmesartan induced enteropathy. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: S17.
8. G. Ianiro et al. Systematic review: sprue-like enteropathy associated with olmesartan. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 16–23.
9. Wilkins BW, Chung LH, Tublitz NJ, Wong BJ, Minson CT. Mechanisms of vasoactive intestinal peptide-mediated vasodilation in human skin. *J Appl Physiol*. 2004; 97: 1291–98.
10. Shoup M, Brennan MF, McWhite K, Leung DH, Klimstra D, Conlon KC. The value of splenic preservation with distal pancreatectomy. *Arch Surg*. 2002; 137:164–8.
11. Abrantes WL, Silva RCO, Riani EB, Freitas MAM. Preservação do baço na pancreatectomia distal por trauma. *Rev Col Bras Cir*, 2002, 29(2): 83–7.
12. Carrère N, Abid S, Julio CH, Bloom E, Pradère B. Spleen-preserving distal pancreatectomy with excision of splenic artery and vein: a case-matched comparison with conventional distal pancreatectomy with splenectomy. *World J Surg*. 2007; 31(2): 375–82.
13. Lee SE, Jang, JY, et al. Clinical comparison of distal pancreatectomy with or without splenectomy. *J Korean Med Sci*. 2008; 23: 1011–4.
14. Petroianu A. O Baço. São Paulo: CLR Balieiro, 2003.