

# DDD: Diarrea Difficilmente Definibile



SAPIENZA  
UNIVERSITÀ DI ROMA

Specializzando: Niccolò Bina  
Latina, 20 maggio 2019

# Paziente: S.I. donna di 77 anni

## Anamnesi patologica remota

- CEI senza sequele
- Ipertensione arteriosa dal 1983
- Tiroidite autoimmune di Hashimoto
- Isterectomia per fibromatosi uterina (1982)

## Terapia domiciliare

Plaunac (Olmesartan) 20 mg 1cp al giorno

Lobivon (Nebivololo) 5 mg 1cp al giorno

Tirosint 200 microgrammi/die

## **Anamnesi patologica prossima**

La paziente si presenta presso i nostri ambulatori nel febbraio US riferendo a **partire da LUGLIO 2018** la paziente presenta una **sintomatologia caratterizzata**

- Alvo diarroico (circa 6 scariche/die, fino a un massimo di 12)**
- Urgency**
- Tenesmo**
- Calo ponderale (circa 20 Kg)**

# MA NEL FRATTEMPO DA LUGLIO A FEBBRAIO?

- **LUGLIO-AGOSTO 2018**: Emocromo, funzionalità epatica, funzionalità renale, elettroliti, CEA, CA 125, CA 19.9 nei limiti.
- **Anticorpi anti-transglutaminasi: 2.2 AU/ml con vn tra 0.8 e 9.9 AU/ml**

ESAMI sulle FECI	Esito
Calprotectina fecale	<u>1151.6 ug/g con vn &lt; 50 ug/g</u>
Ag HP fecale	Negativo
Coprocoltura	Negativo
Parassitologico	Negativo
Sangue occulto	Negativo
Chimico-Fisico	Residui vegetali

- **MMG: - imposta terapia dietetica + fermenti lattici senza beneficio**  
- richiede Rettosigmoidocolonscopia

# MA NEL FRATTEMPO DA LUGLIO A FEBBRAIO?

## AGOSTO 2018

RSCS 08/08/2018:

- **ESAME MACROSCOPICO:** mucosa normale in tutti i tratti esplorati; biopsie random su ileo e su ascendente.
- **ESAME MICROSCOPICO:** malattia infiammatoria del grosso intestino senza caratteri di specificità

## - OTTOBRE 2018

- La sintomatologia persiste. La paziente si reca presso gli ambulatori di gastroenterologia dove viene impostata terapia empirica con **Mesalazina senza alcun beneficio.**

## - NOVEMBRE 2018

- Accesso PS ospedale S. Eugenio: esami ematici nella norma; INR pari a 1.8 (malnutrizione)
- Si consiglia ripetizione colonscopia + presa in carica ambulatorio MICI

# MA NEL FRATTEMPO DA LUGLIO A FEBBRAIO?

## **NOVEMBRE 2018**

La paziente esegue

- **Ab antitranglutaminasi: 3.2 AU/ml con vn tra 0.8 e 9.9 AU/ml**
- IgA totali: 2.27 g/l (con vn tra 0.69 e 5.17 g/l)
- HIV Combo 1/2: negativo
- **TSH: 87.15 mU/l (con vn tra 0.15 e 3.5 mU/l)**

## - **21 NOVEMBRE 2018**

- **Ricovero presso Campus Biomedico**

# MA NEL FRATTEMPO DA LUGLIO A FEBBRAIO?

Ricovero presso Campus Biomedico (novembre 2018)

Esami ematici	esito
Emoglobina	12,1 gr/dl (con vn tra 11.5 e 16.4 g/dl)
Fosfatasi Alcalina	260 U/l (con vn tra 40 e 150 U/l)
gammaGT	150 IU/l (con vn tra 9 e 36 IU/l)
INR	1.81
Albumina	2.31 gr/dl (con vn tra 4.02 e 4.76 g/dl)
TSH	60.3 (con vn tra 0.15 e 3.5 mU/l)
Cromogranina A	<b><u>218.4 ng/ml (con vn &lt; 100 ng/ml)</u></b>
Enolasi	6.42 ug/l (con vn < 18.3 ug/l)

**Ripete esami su feci (C. Difficile, parassitologico, coprocoltura, SOF) che risultano sempre negativi**

# MA NEL FRATTEMPO DA LUGLIO A FEBBRAIO?

Ricovero presso Campus Biomedico (novembre 2018)

- **Revisione vetrini istologici** “frammenti di mucosa ileale con focale atrofia dei villi, sede di edema e lieve infiltrato linfomononucleato e granulocitario aspecifico; frammenti di mucosa del grosso intestino sede di edema e lieve aumento della quota linfomononucleata della lamina propria”
- **TC Addome con MDC** “fegato di dimensioni e forma regolare; ipodensità in tutte le fasi di studio in VIII-VII segmento di 4mm compatibile con cisti. Formazione ipodensa di circa 14mm a livello di coda pancreatica. Reni in sede con presenza di alcune ipodensità di significato cistico, corticali, bilaterali (la maggiore DM 40mm). Esiti di isterectomia. In sede annessiale sinistra formazione a densità fluida e margini netti con DM 70mm. Lieve ispessimento delle pareti del colon destro-ileotermiale.
- **RM Addome superiore + CPRM** “regolare calibro e morfologia delle VBI. La VBP misura 5mm di calibro e non presenta difetti di riempimento endoluminali. Colecisti normodistesa, normoconformata, sede di discreta quota di materiale non strutturato, iperintenso in T1, disposto nell'infundibolo e nella regione pre-infundibolare, da riferire a fango biliare. Lieve ispessimento delle pareti del fondo della colecisti di aspetto irregolare come da adenomiomatosi. Pancreas a involuzione scleroatrofica. Non dilatazione del Wirsung. A livello della coda pancreatica si reperta formazione a intensità simil-cistica, a margini polilobulati, di 14x10mm, in rapporto di stretta contiguità col dotto pancreatico principale, non dilatato, con cui sembra mostrare comunicazione satellite alla quale si apprezzano multiple ectasie dei dotti secondari. Il reperto non mostra gettoni solidi nel contesto, restrizione in DWI né enhancement. Si rimanda a valutazione a 6 mesi.

# MA NEL FRATTEMPO DA LUGLIO A FEBBRAIO?

Ricovero presso Campus Biomedico (novembre 2018)

## RSCS

- **ESAME MACROSCOPICO**: qualche nodulo emorroidario modicamente congesto; a livello ileale presenza di multiple microrilevatezze sessili ricoperte da mucosa regolare nel contesto di mucosa normale.
- **ESAME MICROSCOPICO**: mucosa ileale sede di moderato infiltrato infiammatorio linfomononucleato e granulocitario associato a iperplasia linfoide reattiva. Mucosa del grosso intestino sede di follicoli linfoidi intramucosi iperplastici
- **VISITA ENDOCRINOLOGICA**: sostituzione Eutirox con Tirosint
- **VISITA GINECOLOGICA + US GINECOLOGICA**: formazione cistica uniloculata anecogena di 50mmx48mm a livello di ovaio sinistro con consiglio di dosare HE4 e CA125
- **VIDEAT EMATOLOGICO**: per rialzo INR (1.81) si imposta terapia con Vitamina K

# MA NEL FRATTEMPO DA LUGLIO A FEBBRAIO?

Ricovero presso Campus Biomedico (novembre 2018)

**DIAGNOSI DI DIMISSIONE** «IPMN dotto principale- cisti anecogena dell'ovaio sinistro- diarrea cronica»

Con indicazione a:

- Dosare ANA-ASMA-ENA-anti-LKM-igG, igM, p-ANCA, C-ANCA
- Dosare elastasi 1 pancreatico
- Eseguire PET-TC con Gallio68 visto l'incremento di cromogranina
- Terapia empirica con Normix 200mg (2cp x 2/die per 20 giorni) + lactoflorene nel sospetto di **SIBO**

**GENNAIO 2019**

**PET-TC con Gallio 68**: non evidenza lesioni caratterizzate da superespressione di recettori somatostatinerfici di tipo 2,3,5.

# MA NEL FRATTEMPO DA LUGLIO A FEBBRAIO?

## 4 FEBBRAIO 2019

la sintomatologia persiste motivo per cui la paziente si reca presso i nostri ambulatori portando in visione esami ematici e si decide per il ricovero presso la nostra UOC.

Esami ematici 31-01-2019	Esito
Emoglobina	11.2 gr/dl (con vn tra 11.5 e 16.4 g/dl)
Sideremia	29 ug/dl (con vn tra 49 e 151 ug/dl)
gammaGT	86 IU/l (con vn tra 9 e 36 IU/l)
Fosfatasi alcalina	289 U/l (con vn tra 40 e 150 U/l)
INR	1,8 (con vn tra 0.8 e 1.2)
Proteine totali	3.8 gr/dl (con vn 6.3 e 8.3 gr/dl)
Albumina	1.7 gr/dl (con vn tra 4.02 e 4.76 g/dl)
TSH	31.38 mU/l (con vn tra 0.15 e 3.5 mU/l)

## In reparto:

### Esame obiettivo:

➤ Parametri vitali nella norma, apiretica

➤ Addome:

Ispezione: piano

Palpazione: **non dolente non dolorabile alla palpazione superficiale e profonda; segno di Murphy negativo; Giordano negativo bilateralmente**

Percussione: timpanismo entero-colico come di norma

Auscultazione: peristalsi presente e valida

➤ Arti Inferiori:

Edemi improntabili bilateralmente, segno della fovea positivo

# IPOTESI DIAGNOSTICHE?

**Sindrome da malassorbimento: dimagrimento, diarrea, deficit di vit.K, ipoalbuminemia, necessità di incrementare la terapia con ormoni tiroidei**

si richiede:

- Consulenza endocrinologica
- Elastasi fecale

## **MA L'EZIOLOGIA?**

- Sindrome da malassorbimento **BILIARE**: innalzamento indici di colestasi (non supportato da imaging)

si richiede:

- Profilo autoanticorpale

- Sindrome da malassorbimento **INTESTINALE**: deficit vit.K, ipoalbuminemia e protidodispersione

si richiede :

- EGDS + Biopsia II porzione duodenale
- EnteroRM

# SINDROME DA MALASSORBIMENTO ?

## Dosaggio elastasi fecale:

237 microgrammi/g feci (normale se >200 microgrammi/g feci)

## Consulenza endocrinologica:

- Corretta modalità assunzione terapia
- Sintomatologia compatibile con accelerato transito per riflesso gastro-colico la cui etiologia necessita di esami strumentali e ematochimici. Si consiglia dosaggio di:

Esame	Esito
Gastrinemia	62 pg/ml (con vn tra 13 e 115 pg/ml)
Glucagone	133 pg/ml (con vn tra 30 e 210 pg/ml)
5- HIAA urinario	0.7 mg/24h (con vn tra 0.5 8.2mg/24h)
Vit. B12	310 pg/ml (con vn tra 187 e 883 pg/ml)
<b><u>Vit. D</u></b>	<b><u>16 ng/ml; carente se &lt; 20ng/ml</u></b>
APCA	Negativi

# MALASSORBIMENTO a EZIOLOGIA BILIARE

Esame	Esito
AMA	Assente
ASMA	Assente
p-ANCA	Assente
c-ANCA	Assente
ANA	Presente; pattern coarse speckled 1:2560
ENA – profile (SS-A IgG, SS-B IgG, Sm IgG e SCL-70 IgG)	Negativi

# MALASSORBIMENTO a EZIOLOGIA INTESTINALE

**ENTERO-RM:** regolare transito del MdC orale e lungo le anse del piccolo intestino. Regolare distensione delle anse intestinali. Anse digiuno-ileali normali per calibro, spessore parietale e disegno mucoso. **Reperti collaterali:** formazione cistica di 65 mm a livello annessiale sinistro, meritevole di videat chirurgico-ginecologico. piccola formazione cistica concamerata di 10 mm circa a livello del corpo-coda del pancreas, per il cui studio si rimanda ad esame RM mirato già eseguito in altra sede.

**EGDS:** mucosa gastrica appare iperemica in sede antrale, dove si osserva reflusso biliare. Il duodeno è normale. Si eseguono biopsie nella II porzione duodenale, nel corpo-antro gastrico e nel fondo.

## **ESAME ISTOLOGICO (quesito: escludere CELIACHIA/WHIPPLE):**

Mucosa duodenale con lieve dismorfismo dei villi ove valutabile. Modesto aumento delle cellule infiammatorie della lamina propria Per un più preciso inquadramento diagnostico, si consiglia invio ulteriori prelievi bioptici con orientamento dei frammenti (le biopsie vengano disposte nel loro versante basale su carta bibula e messe in contenitore con formalina). **Non si osservano modificazioni istologiche reminiscenti il morbo di Whipple.**

Esami alla dimissione (21-2-2019)	esito
Emoglobina	9.8 gr/dl (con vn tra 11.5 e 16.4 g/dl)
MCV	91.3 fl
INR	Fibrinogeno basso -> INR non dosabile
Albumina	2.9 gr/dl (con vn tra 4.02 e 4.76 g/dl)
gammaGT	93 U/l IU/l (con vn tra 9 e 36 IU/l)
Fosfatasi alcalina	268 U/l (con vn tra 40 e 150 U/l)
TSH	19.1 mU/l (con vn tra 0.15 e 3.5 mU/l)

**DIAGNOSI: DIARREA E MALASSORBIMENTO DA SOSPETTA CELIACHIA, COLESTASI DI NATURA DA DETERMINARE CON ANA POSITIVITA'. IPOTIROIDISMO DA TIROIDITE DI HASHIMOTO. IPERTENSIONE ARTERIOSA**

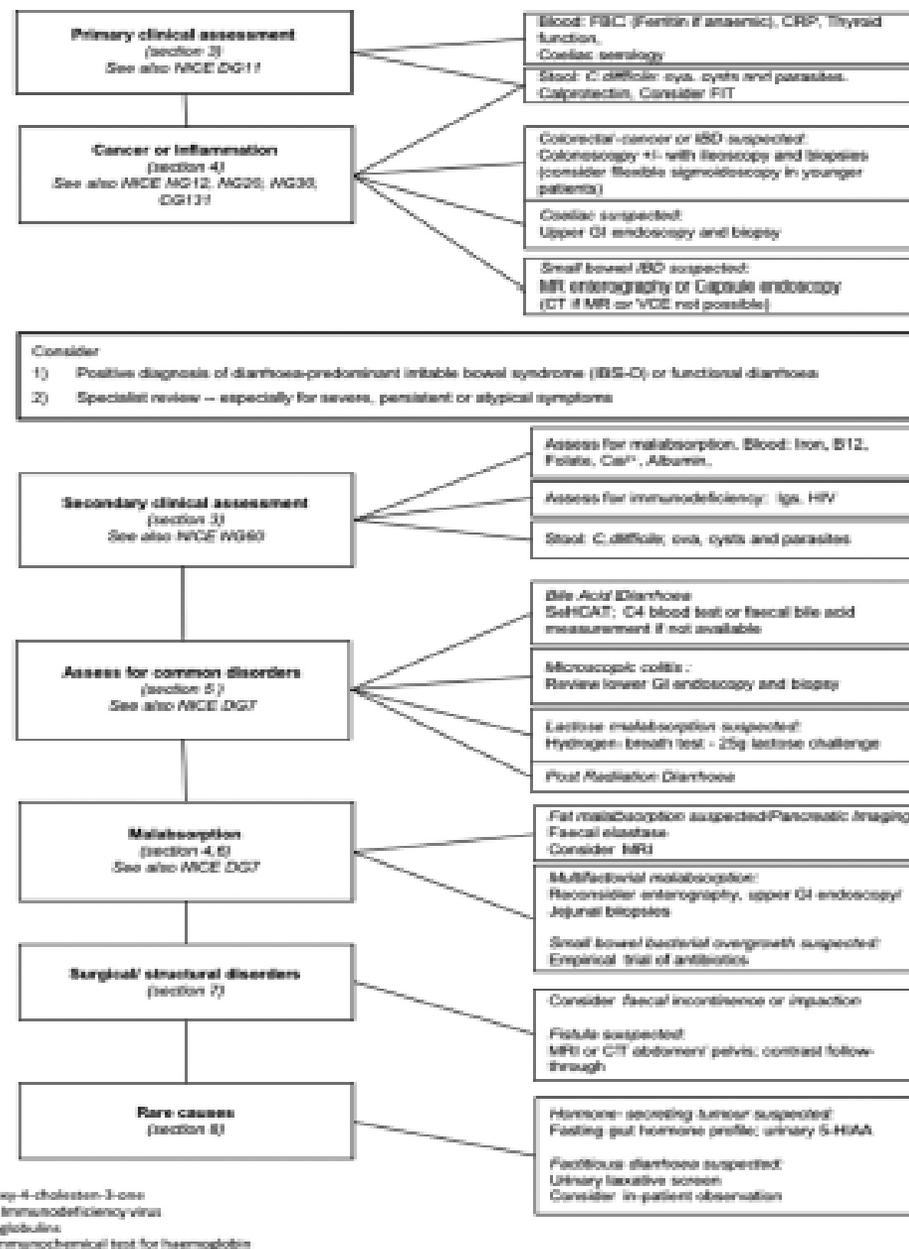
**INDICAZIONI:**

- ***Ripetere EGDS+BIOPSIE in D2***
- ***Test genetico per la ricerca APLOTIPO HLA DQ2/DQ8***
- ***Eventuale biopsia epatica se esclusione celiachia e se INR in range***

# LINEE GUIDA DIARRREA CRONICA

## Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition

Ramesh P Arasaradnam,<sup>1,2,3</sup> Steven Brown,<sup>4</sup> Alastair Forbes,<sup>5</sup> Mark R Fox,<sup>6,7</sup> Pali Hungin,<sup>8</sup> Lawrence Kelman,<sup>9</sup> Giles Major,<sup>10</sup> Michelle O'Connor,<sup>9</sup> Dave S Sanders,<sup>4</sup> Rakesh Sinha,<sup>11</sup> Stephen Charles Smith,<sup>12</sup> Paul Thomas,<sup>13</sup> Julian R F Walters<sup>14</sup>



# DOPO LA DIMISSIONE

1. **Persistenza dei sintomi. 4/6 scariche. Necessità di nutrizione per via parenterale**
2. **Dieta aglutinata da circa 45 giorni**
3. **Terapia empirica con Budesonide**
4. **Aumento valori pressione arteriosa con incremento terapia (Olmesartan 40mg/Amlodipina 5mg + Nebivololo 5mg)**

<b>Esami 27 aprile 2019</b>	<b>esito</b>
Emoglobina	10 gr/dl (con vn tra 11.5 e 16.4 g/dl)
MCV	91.3 fl (con vn tra 76 e 96 fl)
INR	1.37 (con vn 0.8 e 1.2)
Albumina	2.9 g/dl (con vn tra 4.02 e 4.76 g/dl)
gammaGT	122 IU/l (con vn tra 9 e 36 IU/l)
TSH	16.29 mU/l (con vn tra 0.15 e 3.5 mU/l)

# Dopo la DIMISSIONE...

**APRILE 2019**

**EGDS:** «...lieve iperemia della mucosa antrale in sede pre-pilorica. Nulla al bulbo ed alla seconda porzione duodenale»

**ISTOLOGICO:** «villi intestinali appiattiti o tozzi rivestiti da enterociti cilindrici con rarefazione dell'orletto a spazzola. Rapporto villo-crypta ridotto (1/1, 2/1). Focale aumento dei linfociti T CD3+ intraepiteliali (>30 x 100 enterociti). Lamina propria con evidenza di infiltrato infiammatorio di entità moderata costituito da linfociti, plasmacellule, rari istiociti CD68+ e granulociti neutrofili.»

**DIAGNOSI:** reperto morfologico coerente con enteropatia da glutine con lesioni di tipo 3b e 3c (G. Oberhuber), se in accordo con il quadro clinico-anamnestico e i dati di laboratorio.

**TIPIZZAZIONE GENOMICA:** «*mezza molecola*»

Aplotipo I: DRB1\*11-DQA1\*05-DQ B1\*0301

DR Aplotipo I: DR5

Aplotipo II: DRB1 \* X-DQA1 \* 01-DQB1 \* X

DR Aplotipo II: DRX

Sierotipo DQ: DQ7 DQDX: ETEROZIGOTE

Genotipo HLA DQ/DR: DQ7, DQX/DR5,DRX

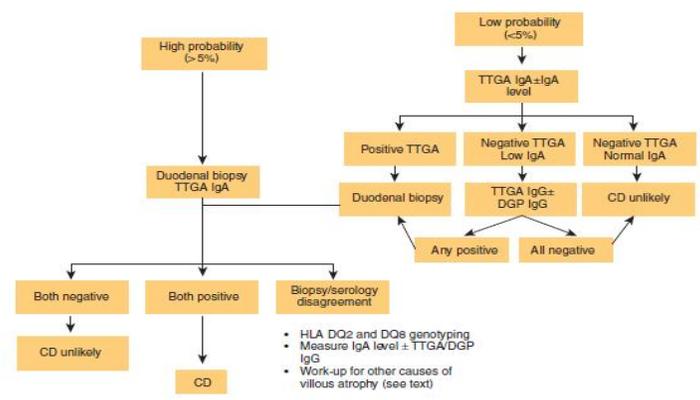
**TABELLA: RISCHIO DI CELIACHIA IN RELAZIONE ALL'ASSETTO HLA E AL SESSO [6-7]**

HLA	Rischio	Maschi	Femmine	Valutaz. del rischio
DQ2.5 e DQ8	1:7	1:8	1:7	Molto alto
DQ2.5 (B1*02/02)	1:10	1:13	1:8	Molto alto
DQ8 (B1*02 pos.)	1:24	1:52	1:16	Alto
B1*02/02	1:26	1:26	1:27	Alto
DQ2.5 (B1*02/X)	1:35	1:54	1:26	Alto
DQ8 (B1*02 neg.)	1:89	1:157	1:62	Alto
B1*02/X	1:210	1:208	1:211	Basso
A1*05	1:1842	1:1027	1:8327	Molto basso
Altro	1:2518	1:2497	1:2530	Molto basso

# CELIACHIA?

- **Biopsia atrofia villi e infiltrato linfociti (3B-3C)**
- **Anticorpi negativi (95% specificità e 95% sensibilità)**
- **Biopsie + / TTGA - : 6.4-7% casi**
- **Genetica poco compatibile**
- **GFD senza miglioramenti a distanza di 45 giorni (beneficio circa 2 settimane nel 70% pazienti)**

Celiac Disease Guidelines 5

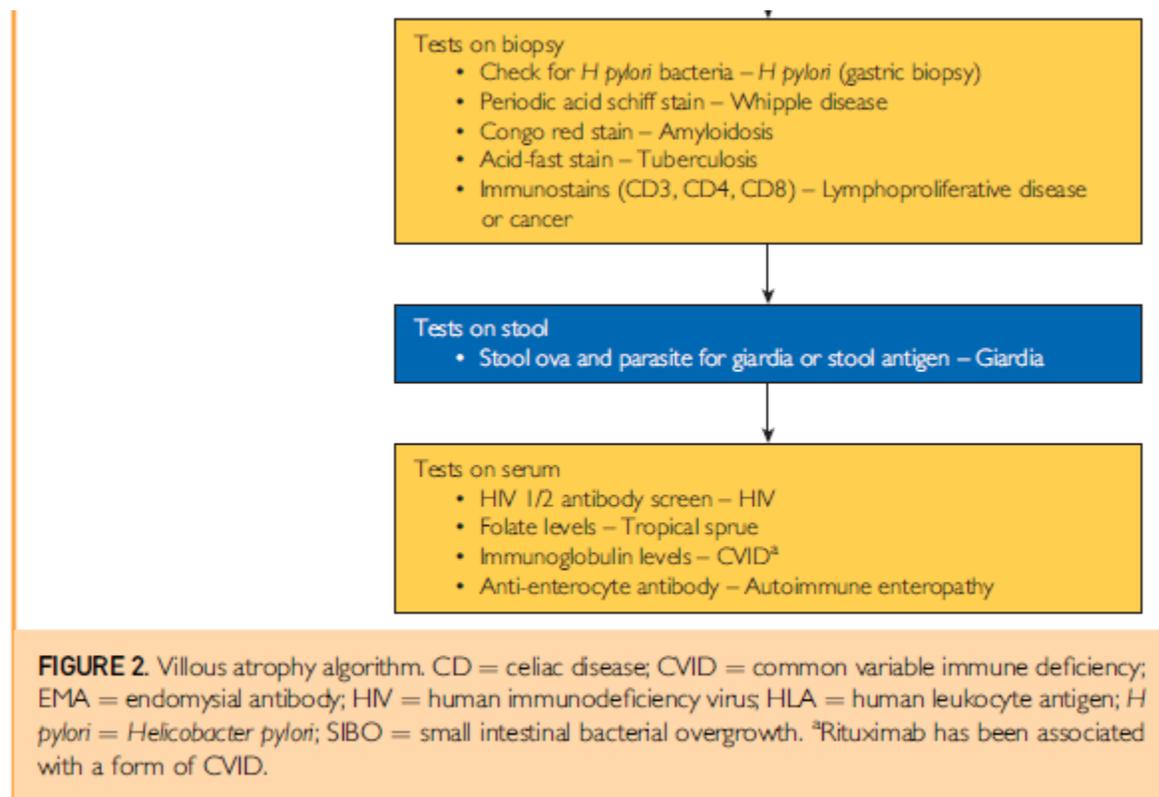
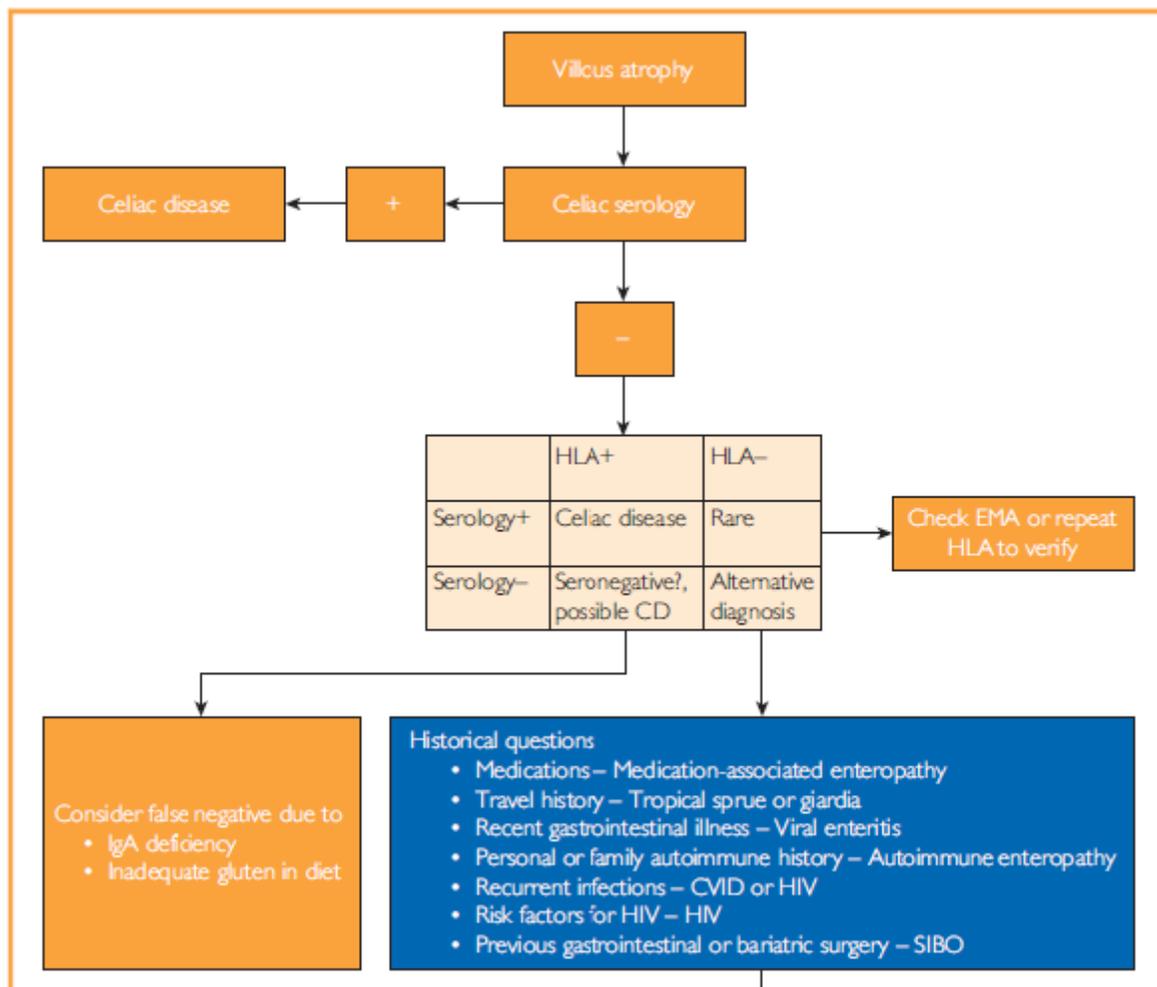


**Figure 1.** Celiac disease (CD) diagnostic testing algorithm. DGP, deamidated gliadin peptide; HLA, human leukocyte antigen; Ig, immunoglobulin; TTGA, tissue transglutaminase antibody.

Table 2. Conditions in which CD occurs more frequently than in the general population and/or for whom a GFD may be beneficial		
CD common (>2 times prevalence of general population)		CD less common but treatable
Symptomatic malabsorption	✗	Pulmonary hemosiderosis
Diarrhea with weight loss	✗	Unexplained male or female infertility
Chronic diarrhea with or without abdominal pain	✗	Dyspepsia
Chronic iron deficiency and anemia	✗	Amenorrhea
Metabolic bone disease and premature osteoporosis	✗	Chronic fatigue
Postprandial bloating and gaseousness		Apparent malabsorption of thyroid replacement medication
Unexplained weight loss	✗	Epilepsy or ataxia
Abnormal elevated liver enzymes		Constipation
Incidental discovery of villous atrophy endoscopically or histologically	✗	Recurrent abdominal pain
		Dermatitis herpetiformis
		Peripheral neuropathy
		Oral aphthous ulcers
		Growth failure
		Discolored teeth or developmentally synchronous enamel loss
	✗	Thyroid disease
		Irritable bowel syndrome
		Down's and Turner's syndromes

# Not All That Flattens Villi Is Celiac Disease: A Review of Enteropathies

Claire L. Jansson-Knodell, MD; Isabel A. Hujoel, MD; Alberto Rubio-Tapia, MD; and Joseph A. Murray, MD



# Clinical and Histologic Mimickers of Celiac Disease

[Amrit K Kamboj, MD<sup>1</sup>](#) and [Amy S Oxentenko, MD<sup>2,\\*</sup>](#)

Table 2

## Early and late histologic mimickers of celiac disease

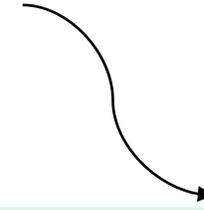
Early histologic mimickers <sup>a</sup>	Late histologic mimickers <sup>b</sup>
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	<u>Medications (olmesartan, ipilimumab, colchicine, mycophenolate mofetil, methotrexate, and azathioprine)</u>
Inflammatory bowel disease	Common variable immunodeficiency
Small intestine bacterial overgrowth	<i>Giardia</i>
<i>Helicobacter pylori</i>	Small intestine bacterial overgrowth
Self-limited gastroenteritis	Crohn's disease
Autoimmune conditions	Autoimmune enteropathy
Unexplained	Collagenous sprue
	Tropical sprue
	Whipple's disease
	Enteropathy-associated T-cell lymphoma
	CD4+ T-cell lymphoma
	Unclassified sprue

# OLMESARTAN INDUCED ENTEROPATHY

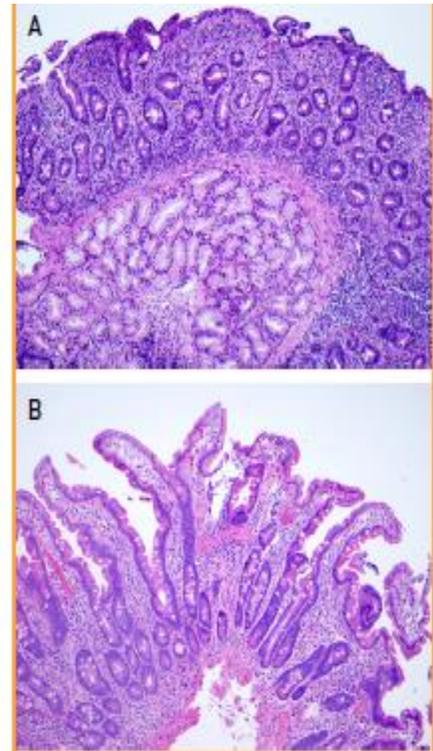
## Severe Spruelike Enteropathy Associated With Olmesartan

Alberto Rubio-Tapia, MD; Margot L. Herman, MD; Jonas F. Ludvigsson, MD, PhD; Darlene G. Kelly, MD, PhD; Thomas F. Mangan, MD; Tsung-Teh Wu, MD, PhD; and Joseph A. Murray, MD

**22 pazienti (13 F, 9 M); Età 47-81 (mediana 69.5 anni); tp Olmesartan 10-40 mg (0.5-7 anni, mediana 3.1 anni)**



Diarrea	3-53 mesi (mediana 19.2 mesi)
Calo ponderale	2.5-57 Kg (mediana 18Kg)
Anemia normocromica normocitica	64%
Ipoalbuminemia	45%
TTGA +	0%
Biopsia Duodeno	Atrofia villi (68% totale, 22% parziale)
HLA DQ2/DQ8 (21 pz)	DQ2 (71,5%), DQ8 (9%), NEG(19.5%)
Remissione dopo sospensione Olmesartan	100%



**FIGURE.** Photomicrographs showing reversible spruelike enteropathy associated with olmesartan (hematoxylin-eosin, original magnification  $\times 100$ ). A, Duodenal biopsy specimen obtained while the patient was taking olmesartan shows total villous atrophy and intra-epithelial lymphocytosis. B, Biopsy specimen obtained 6 months after withdrawal of olmesartan and initiation of a gluten-containing diet shows recovery of villi on duodenal mucosa.

# OLMESARTAN INDUCED ENTEROPATHY

TABLE 3. Clinical Features of Spruelike Enteropathy Associated With Olmesartan

Gastrointestinal symptoms (eg, chronic diarrhea, weight loss, steatorrhea)	X
Negative IgA tissue transglutaminase antibodies (or endomysial antibodies)	X
Evidence of enteropathy (villous atrophy) with or without collagen deposition or intraepithelial lymphocytosis	X
Lack of clinical response to gluten exclusion	X
Exclusion of other causes of enteropathy (eg, celiac disease)	X
Evidence of clinical and histologic improvement after suspension of olmesartan	

## Sprue-Like Enteropathy Associated With Olmesartan: A New Kid on the Enteropathy Block



Enteropatia Tipó Sprue Induzida Por Olmesartan: Uma Nova Entidade no Campo Das Enteropatias

Isabel A. Hujoel<sup>a</sup>, Alberto Rubio-Tapia<sup>a,b,\*</sup>

## Systematic review: sprue-like enteropathy associated with olmesartan

G. Ianiro<sup>\*</sup>, S. Bibbò<sup>\*</sup>, M. Montalto<sup>\*</sup>, R. Ricci<sup>†</sup>, A. Gasbarrini<sup>\*</sup> & G. Cammarota<sup>\*</sup>

## Olmesartan-Induced Enteropathy: An Unusual Cause of Villous Atrophy

[Marta Eusébio](#)<sup>a,\*</sup> [Paulo Caldeira](#)<sup>a</sup> [Artur Gião Antunes](#)<sup>a</sup> [André Ramos](#)<sup>a</sup> [Francisco Velasco](#)<sup>a</sup> [Jesús Cadillá](#)<sup>b</sup> and [Horácio Guerreiro](#)<sup>a</sup>

We described a case of a patient presenting with chronic diarrhea and malabsorption as evidenced by multiple nutritional deficits including electrolyte imbalance and reduced serum albumin. Prolonged PT and aPTT in a patient not taking vitamin K antagonists, with no evidence of liver disease, biliary obstruction or disseminated intravascular coagulation suggested, in this clinical setting, vitamin K malabsorption. In

## Olmesartan-associated enteropathy: results of a national survey

L. Marthey<sup>+†</sup>, G. Cadiot<sup>‡</sup>, P. Seksik<sup>§</sup>, P. Poudoux<sup>¶</sup>, J. Lacroute<sup>\*\*</sup>, F. Skinazi<sup>††</sup>, B. Mesnard<sup>‡‡</sup>, J. A. Chayvialle<sup>§§</sup>, G. Savoye<sup>¶¶</sup>, A. Druetz<sup>\*\*\*</sup>, D. Parlier<sup>†††</sup>, V. Abitbol<sup>‡‡‡</sup>, M. Gompel<sup>§§§</sup>, M. Eoche<sup>¶¶¶</sup>, E. Poncin<sup>\*\*\*\*</sup>, R. Bobichon<sup>††††</sup>, P. Colardelle<sup>‡‡‡‡</sup>, P. Wils<sup>§§§§</sup>, H. Salloum<sup>¶¶¶¶</sup>, S. Peschard<sup>\*\*\*\*\*</sup>, F. Zerbib<sup>†††††</sup>, B. Méresse<sup>‡‡‡‡‡</sup>, N. Cerf-Bensussan<sup>‡‡‡‡‡‡</sup>, G. Malamut<sup>§§§§§</sup> & F. Carbonnel<sup>\*</sup>

# OLMESARTAN INDUCED ENTEROPATHY

## Olmesartan-associated sprue-like enteropathy: a systematic review with emphasis on histopathology☆



Nina Burbure PhD<sup>a</sup>, Benjamin Lebwohl MD, MS<sup>b</sup>, Carolina Arguelles-Grande MD<sup>b</sup>,  
Peter H. R. Green MD<sup>b</sup>, Govind Bhagat MD<sup>c</sup>, Stephen Lagana MD<sup>c,\*</sup>

	No. of patients	Length of olmesartan use before symptoms	HLA DQ2/DR8	Small bowel villous atrophy	IEL	Collagenous sprue	Microscopic colitis	Lymphocytic or collagenous gastritis	Clinical resolution after drug cessation
Rubio-Tapia et al 2012 [1]	22	0.5-7 y (14) <sup>a</sup>	81% (21)	68% TVA 32% PVA	64%	32%	38% (13)	50% (14)	100%
DeGaetani et al 2013 [10]	16	NA	92% (13)	50% TVA 12% STVA 19% PVA 19% NSVA	69%	69%	NA	NA	100% (15)
Theophile et al 2014 [11]	5	NA	NA	40% STVA 40% PVA 20% No VA	40%	NA	NA	NA	100%
Bhat et al 2014 [12]	7	0.5-5 y	NA	29% TVA 14% STVA 57% PVA	100%	NA	100% (1)	NA	100%
Ianiro et al 2014 [13]	3	3 y (1)	0%	67% TVA 33% PVA	0%	NA	NA	NA	100%
Scialom et al 2015 [8]	7	2-10 y	67% (6)	57% TVA 43% STVA	100%	14%	0%	14%	67% (6)
Marthey et al 2014 [6]	36	<1 mo-11.5 y	63% (19)	72% TVA/STVA 17% PVA 11% No VA	68% (28)	8% (26)	19%	NA	92%
Single cases <sup>b</sup>	8	0.5-7 y (5)	43% (7)	63% TVA 12% PVA 25% NSVA	88%	50% (2)	80% (5)	100% (1)	100%
Total	104	<1 mo-11.5 y (70)	70% (69)	67% TVA/STVA 23% PVA 5% NSVA 5% No VA	70% (96)	30% (73)	27% (62)	41% (22)	95% (102)

**Incidenza (in Francia): 1.3/1000**

Risoluzione sintomi dopo cessazione  
Olmesartan:  
**Da 7 giorni a 365 giorni**

# OLMESARTAN INDUCED ENTEROPATHY



## **Olmesartan-associated sprue-like enteropathy: a systematic review with emphasis on histopathology** ☆

**Nina Burbure PhD<sup>a</sup>, Benjamin Lebwohl MD, MS<sup>b</sup>, Carolina Arguelles-Grande MD<sup>b</sup>,  
Peter H. R. Green MD<sup>b</sup>, Govind Bhagat MD<sup>c</sup>, Stephen Lagana MD<sup>c,\*</sup>**

Discontinuation of olmesartan has been the mainstay of treatment. Clinical resolution of diarrhea often **occurs within a week of stopping olmesartan**. Patients with OAE are typically unresponsive to a gluten-free diet and do not experience symptomatic recurrence after restarting a glutencontaining diet. **Symptomatic improvement is reported in some patients treated with steroids or other immunosuppressant therapy prior to receiving the diagnosis.**

### **SOSPETTA PATOGENESI**

- Incremento CD8+
- Incremento IL15
- Ruolo HLA DQ2-DQ8

# PER AVVALORARE IL SOSPETTO?

1. **MINI CHALLENGE: proseguire GFD fino a 90 giorni senza reintrodurre Olmesartan.**
2. **Reintrodurre glutine nella dieta dopo 90 giorni**
3. **Valutazione anticorpale a 60 giorni da inizio GFD e a 30 giorni da reintroduzione glutine (igG e igA transglutaminasi, igG e igA anti endomisio, igG e igA anti gliadina deaminata)**
4. **Esecuzione EGDS con biopsie in DII dopo 30 giorni dalla reintroduzione del glutine**

# ULTERIORI PROBLEMATICHE...

## ❑ Incremento ALP

- Malattia epato-biliare
- Correlabile alla grave carenza di Vit. D
- Correlabile a malattia tiroidea cronica (poca letteratura a riguardo)

## ❑ Incremento gammaGT

- Malattia epato-biliare
- ADR Olmesartan (circa 2.5%)

Grazie per l'attenzione

