Epatotossicità da tè verde

Data 08 dicembre 2009
Categoria epatologia

Il tè è ottenuto dalle foglie di Camellia sinensis (L.) Kuntze (Fam. Theaceae). I principali componenti chimici non fermentati contenuti nel tè sono i polifenoli (che costituiscono il 20% o più del peso secco), tra i quali i più comuni sono le catechine, principalmente epigallocatechina gallato (EGCG 5-12%) e epicatechina gallato (ECG 1- 5%). Il tè rappresenta anche una buona fonte di metilxantine, in forma di caffeina (2 – 5%) con quantità minori di teobromina e teofillina.
Sulla base di potenziali effetti anti-obesità, il tè verde è stato commercializzato recentemente come integratore per il controllo del peso corporeo. Nell'Aprile 2003, l'azienda produttrice di Exolise (un estratto di tè verde contenente livelli elevati di EGCG) ha ritirato questo prodotto dal mercato poiché sospettato di aver causato danno epatico in 13 individui. Lo stesso prodotto è stato ritirato anche in Spagna per altri casi di epatotossicità. Nonostante la sospensione di Exolise dal mercato, sono stati immessi in commercio altri integratori a base di tè verde, e i casi di epatotossicità ad essi associati sono in aumento.

Gli autori del lavoro, italiani tra cui anche ricercatori dell'Istituto Superiore di Sanità e funzionari dell'AIFA, hanno effettuato una revisione della letteratura relativa ai casi di sospetta epatotossicità associati al consumo di tè verde insieme con due nuovi casi segnalati al sistema di farmacovigilanza italiano sui prodotti naturali. La ricerca dei casi è stata condotta utilizzando la banca dati Medline, senza limiti temporali né di lingua (Inglese, Italiana, Francese, Spagnola e Tedesca).

Due nuovi casi di epatite sono stati inseriti nel sistema di sorveglianza italiano delle reazioni avverse ai prodotti naturali impiegati per scopi terapeutici. Il sistema è stato creato dall'Istituto Superiore di Sanità nell'Aprile 2002 con lo scopo di identificare sospette reazioni avverse da qualsiasi prodotto fitoterapico non compreso nel Sistema Nazionale di Farmacovigilanza. La valutazione del rapporto causale dei due nuovi casi è stata attribuita secondo il metodo RUCAM (Danan G, Benichou C. J Clin Epidemiol 1993; 46:1323–330). Questo metodo è considerato il più appropriato per la valutazione del ruolo di una sostanza nello sviluppo delle reazioni avverse ai farmaci ed è stato standardizzato specificamente per valutare il danno epatico da farmaco.

La ricerca bibliografica ha permesso di individuare 34 casi di epatite associata al consumo di preparazioni contenenti tè verde, tra il 1999 e l'ottobre 2008. Sei casi riguardavano individui di sesso maschile di età compresa tra 27 e 45 anni mentre 28 eventi erano riferiti a soggetti di sesso femminile tra i 19 e i 69 anni. Quindici pazienti avevano assunto prodotti contenenti solo tè verde (nove di questi assumevano Exolise) mentre gli altri avevano ingerito preparati contenenti anche altri prodotti di origine vegetale. Tutti gli integratori sono stati assunti per ridurre il peso corporeo.

I test di laboratorio mostravano valori elevati di transaminasi (fino a 140 volte più alti del normale), livelli di fosfatasi alcalina che variavano fino a 8,3 volte più alti del normale, gamma-GT fino a 394 U/L e livelli di bilirubina fino a 25 volte superiori ai valori normali. In accordo con la scala RUCAM, il danno epatico in 32 casi è stato classificato come epatocellulare (62,50%), colestatico (18,75%) o misto (18,75%). Il tempo di insorgenza della reazione variava tra 4 giorni e 4 anni; comunque l'insorgenza era <=4 settimane nel 25% dei casi e <=3 mesi nel 70% dei casi. L'esame istologico, quando eseguito, mostrava reazioni infiammatorie, colestasi, a volte steatosi e necrosi. Le analisi sieriche mostravano risultati negativi per marker virologici quali epatite A, B o C in tutti i pazienti. Reazioni autoimmuni sono state generalmente escluse tramite gli esami negativi degli autoanticorpi. I fattori di rischio associati all'età erano presenti solo in 5 dei 34 soggetti. L'alcolismo è stato escluso in tutti i casi.

In 15 casi, era riportato il consumo di altri farmaci (sia di origine sintetica che naturale) mentre in 7 l'assunzione di prodotti medicinali non era dichiarata. In 29 casi, la reazione è migliorata quando il consumo di preparati a base di prodotti naturali è stato sospeso (dechallenge positivo); in 4 casi il dechallenge non era riportato. La risoluzione dell'evento ha richiesto da 4 a 13 settimane; è stato registrato un decesso. Il rechallenge positivo è stato verificato in 7 casi.

Gli autori dello studio hanno riportato i due nuovi casi segnalati al sistema di sorveglianza italiano dei prodotti naturali:

Caso 1. Una donna di 81 anni è stata ricoverata in ospedale a causa di astenia grave, ittero, volto pallido, urine scure, nausea e vomito. Le è stata diagnosticata un'epatite tossica. I risultati dell'ecografia addominale hanno escluso alterazioni del parenchima epatico, dilatazione dei dotti biliari intra e extra epatici e alterazioni pancreatiche. Le analisi di laboratorio riportavano ALT 2368 U/L, AST 1996 U/L, PT/INR 47%/1.51, bilirubina totale 21.80 mg/dL, bilirubina diretta 12.10 mg/dL. La paziente ha dichiarato di aver assunto 1 compressa/die di un prodotto naturale (Epinerve) a base di estratto secco di tè verde con il 90% di EGCG, per un mese. Il prodotto era stato prescritto per il trattamento del glaucoma. La paziente assumeva da alcuni anni anche simvastatina 20 mg/die, butizide + potassio canreonato (1 compressa a giorni alterni). L'integratore dietetico è stato sospeso e il quadro clinico della paziente è migliorato. Dopo 3 mesi di follow-up il quadro clinico è risultato normale. In accordo con la scala RUCAM, il danno epatico è stato

classificato come epatocellulare (punteggio 4 e causalità possibile).

Caso 2. Una donna di 72 anni è stata ricoverata per ittero acuto. Le analisi di laboratorio mostravano valori elevati di bilirubina (bilirubina totale 18 mg/dL), degli indici di colestasi e delle transaminasi (AST e ALT >700 U/L). I marker serologici e virologici per i virus dell'epatite erano tutti negativi e anche gli anticorpi contro il cytomegalovirus e il virus Epstein-Barr. Gli autoanticorpi anti-nucleo, anti-mitocondrio e anti-muscolo liscio risultavano negativi. I valori di a1-antitripsina e ceruloplasmina rientravano nei valori normali. I risultati dell'ecografia addominale e della risonanza magnetica delle vie biliari escludevano un'ostruzione delle vie biliari. La biopsia epatica identificava un'epatite colestatica e una colangite granulomatosa. La storia medica della paziente al momento del ricovero non rilevava fattori di rischio per l'epatite. La paziente era affetta solo da ipertensione senza necessità di trattamento farmacologico. La paziente ha dichiarato di aver assunto due integratori dietetici: Epinerve (2 compresse/die) e Luteinofta (luteina 10 mg e vitamina E 12 mg, 1 compressa/die) per 3 mesi. I prodotti erano stati prescritti per il trattamento del glaucoma. Durante l'ospedalizzazione la paziente è stata trattata con acido ursodesossicolico 10 mg/kg e glutatione (GSH) per via endovenosa. I valori degli enzimi epatici si sono ridotti progressivamente fino alla norma al momento della dimissione. In accordo con la scala RUCAM, il danno epatico è stato classificato come epatocellulare (punteggio 5 e causalità possibile).

Gli autori attribuiscono le reazioni epatiche sospette da tè verde alle catechine in esso contenute, in particolare alle EGCG. La biodisponibilità delle catechine è ridotta in seguito a somministrazione orale, ma può aumentare fino a determinare livelli plasmatici tossici in condizioni particolari quali digiuno e somministrazioni ripetute. L'epatotossicità può essere attribuita alla capacità di EGCG o dei suoi metaboliti di indurre stress ossidativo nel fegato.

Dato che la maggior parte dei casi di danno epatico da tè verde è insorta in soggetti di sesso femminile, può essere ipotizzata una suscettibilità del genere femminile allo sviluppo di epatite da tè verde. In alcuni casi può non essere escluso un meccanismo idiosincrasico o un meccanismo immuno-allergico.

Le preparazioni contenenti tè verde vengono ampiamente utilizzate per presunti benefici terapeutici. La loro efficacia non è stata dimostrata; al contrario il loro uso è stato associato all'insorgenza di eventi avversi, in particolare reazioni epatotossiche.
Un prodotto a base di tè verde è stato ritirato dal commercio in seguito alla segnalazione di reazioni epatiche, ma altri sono continuamente introdotti sul mercato. Poiché queste preparazioni sono vendute come integratori dietetici, generalmente vengono dispensate in regime di automedicazione e questo può aumentare il rischio di insorgenza di eventi avversi.

Per tutte queste ragioni è necessario fornire informazioni dettagliate ai consumatori e potenziare la sorveglianza attiva di questi prodotti.

Dottoressa Sabrina Montagnani e Dottor Marco Tuccori

Riferimentibibliografici

Mazzanti G et al. Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. Eur J Clin Pharmacol 2009; DOI 10.1007/s00228-008-0610-7.

Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. J Clin Epidemiol 1993; 46: 1323-30.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]