

# Pandemia COVID-19 și afecțiunile gastrointestinale

**Conf.Dr. Tanțău Alina Ioana**

*Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu", Clinica Medicală 4,  
Cluj Napoca, România*

## Manifestările gastrointestinale în COVID -19

Coronoavirurile (CoVs) fac parte dintr-o mare familie de virusuri cu ARN monocatenar încapsulat, aparținând familiei *Coronaviridae*, ordinul *Nidovirales* (1). Sunt prezente atât la om cât și la animale.

La oameni sunt comune coronavirusurile : HCoV-229E, HCoV-HKU1 și HCoV-NL63. Coronavirusurile au o mare capacitate de mutație și de răspândire de la animal la om. În 2002 prima epidemie declarată și asociată CoVs a primit denumirea de sindrom respirator acut sever (SARS-CoVs), iar a doua epidemie din 2012 izbucnită în Asia Orientală o regăsim cu denumirea de sindromul respirator al Estului Mijlociu (MERS-CoVs).

Actual ne confruntăm cu o pandemie determinată de noul coronavirus (SARS-CoV-2) declanșată în China și răspândită în multe regiuni și țări de pe glob (COVID-19).

Manifestările clinice pornesc de la o "simplă răceală" până la forme severe de bronșită, pneumonie, sindrom de detresă respiratorie acută, insuficiență multiplă de organ inclusiv deces (2-6). Simptomele sunt prezente doar la o parte din pacienții infectați, cel mai sever afectați fiind bărbații de peste 60 de ani cu comorbidități ca hipertensiunea arterială, diabetul, obezitate morbidă, ciroza hepatică, imunodeficiența congenitală dobândită, bolile respiratorii cronice, insuficiența renală cronică și cancerul (7). Modele de predicție relatează o perioadă de 3 luni ca epidemia să fie controlată (8).

Manifestările gastrointestinale sunt frecvente și considerate comune în COVID -19 (9). Diareea acută, grețurile, vărsăturile, rectoragiile și durerile abdominale sunt manifestările gastrointestinale descrise în COVID-19. Diareea acută este cea mai frecventă manifestare gastrointestinală în COVID -19 (9,10). Într-un studiu retrospectiv condus de Wan et al, pe 232 de pacienți pozitivi pentru SARS-CoV-2 internați în 14 spitale din China, s-a decelat prezența diareei la 49 de pacienți, reprezentând 21% din cazuri. Pacienții cu diaree erau mai în vârstă și prezentau mai multe comorbidități. Pacienții cu diaree, au prezentat pneumonie mai severă decât cei fără diaree cu un risc calculat de 4,95 (95% CI 2·14–11·70, p=0·0002). Mai mulți pacienții cu diaree au avut nevoie de suport ventilator și au fost internați în secțiile de terapie intensivă față de pacienții fără diaree. Modificările de laborator nu au diferit în cele două categorii de pacienți. În acest studiu, rectoragiile au fost prezente la 10 pacienți (4%) iar durerile abdominale la 3 pacienți (1%) (10). Într-un studiu american caz - control (278 pacienți cu COVID-19 și 238 COVID-19 negativi) pacienții cu simptome gastrointestinale (diaree și/sau grețuri/vărsături) au avut un risc relativ de a fi infectați cu SARS-CoV-2 de 70%. În acest studiu rezultatele sunt contradictorii cu studiul lui Wan et al, privind admiterea în unitățile de terapie intensivă care a fost mai redusă la cei infectați cu simptome digestive, autorii concluzionând că pacienții cu simptome gastrointestinale au forme indolente de infecție (11).

Manifestările gastrointestinale sunt mai frecvente la copii decât la adulți. În infecția cu SARS-CoV-2 până la 57% dintre copii au prezentat manifestări gastrointestinale (3, 4, 5). În cazul COVID-19, pe o serie de 20 de copii, dintre simptomele digestive, diaree a fost simptomul cel mai frecvent întâlnit (12).

În numeroase raportări, manifestările gastrointestinale apar pe parcursul bolii (9, 13-18) dar există raportări în care diareea s-a manifestat cu 1-2 zile înaintea febrei sau dispneei (15).

Incidența diareei este diferită de la 1-3% în anumite studii (15) la 21% în studiul lui Wan et al (10), până la 35% în studiul american a lui Nobel et al. (11). Posibile explicații ar fi: diferența geografică a populației cuprinsă în studii, posibilitatea ca virusul să fi suferit mutații cu tropism gastrointestinal, posibilitatea ca medicii avertizați de manifestările gastrointestinale să fi fost mai atenți la decelarea lor și nu în ultimul rând posibilitatea ca anumite medicamente cum ar fi antiviralele folosite în terapia SARS-CoV-2 (ex. Lopinavir/Ritonavir) să determine diaree. Aproximativ o cincime din pacienți au declarat diareea ca prim simptom în manifestarea SARS- CoV-2 (19). Durata diareei poate varia între 1 zi și 14 zile cu o durată medie de 5,4 zile iar frecvența scaunelor pe 24 de ore a fost descrisă ca fiind de 4,3 (19).

S-a observat că pacienții cu diaree fac apel la asistență medicală cu o mai mare întârziere decât cei cu simptome respiratorii (în medie 16 zile vs. 11 zile) iar durata clearance-ului viral este mai prelungită în cazul pacienților cu manifestări gastrointestinale. În cazul prezenței manifestărilor gastrointestinale ARN-ul viral fecal a fost detectat la majoritatea pacienților (73,3 % vs, 14,3%,  $p=0,033$ )(19).

O altă manifestare gastrointestinală este sindromul de hepatocitoliză, prezent la o treime din pacienți (12).

### **Bolile inflamatorii intestinale (IBD)**

Pacienții cu IBD sunt la risc de morbiditate și mortalitate în cadrul infecției SARS-CoV-2. Acești pacienți au o imunitate scăzută având în vedere afecțiunea digestivă cronică la care concură și utilizarea terapiei imunosupresoare și/sau a terapiei biologice.

Date recente au fost raportate pe 41 pacienții cu IBD infectați cu SARS-CoV-2. Dintre aceștia 10 au avut nevoie de spitalizare și au fost raportate 2 decese. (26)

Recomandările WHO și a Societății Europene de Crohn și Colită (ECCO) sunt de a se urma protocolul național de limitare a infecției. În plus pacienții sunt încurajați să își continue medicația anterioară cu scopul de aș-i menține starea de remisie și a evita astfel recăderile, complicațiile, internările sau intervențiile chirurgicale (24, 27).

Vizitele de monitorizare vor fi amânate sau efectuate prin telemedicină sau telefonic.

Procedurile endoscopice electivă vor fi amânate, iar intervențiile endoscopice terapeutice sau chirurgicale vor fi rezervate cazurilor acute sau severe (27).

Pacienții vor fi sfătuiți să urmeze terapia subcutanată acasă. Terapia intravenoasă cu Infliximab va fi efectuată sub supraveghere medicală în cabinete, sau spitale (27) și nu se recomandă schimbarea ei deoarece există riscul non-răspunsului (28).

Se va evita inițierea terapiei biologice în cazurile electivă. Totuși în cazurile severe unde inițierea este necesară se recomandă terapia subcutanată. Orice schimbare de terapie în această perioadă este nerecomandată. Dacă schimbarea se impune, se recomandă terapia subcutanată (27).

### **Hepatopatiile cronice și ciroza hepatică**

COVID-19 asociază sindrom de hepatocitoliză, retenție biliară, gamma GT crescut, hipoalbuminemie și trombocitopenie (12, 29). Aceste modificări au fost asociate cu un risc mai mare de mortalitate (29). Nu există date care să poată stabili clar dacă aceste modificări de laborator sunt datorate unei hepatopatii preexistente în condițiile unei forme severe de boală sau sunt secundare afectării hepatice directe de către virus sau în contextul răspunsului sistemic inflamator cu coagulare intravasculară diseminată (trombocitopenia).

Pacienții cu boală hepatică avansată au un risc crescut de infecție datorită disfuncției imune asociate cirozei (30). În aceeași situație sunt și pacienții după transplantul hepatic și posibil pacienții cu hepatopatii autoimune sub terapie imunosupresoare. Încă nu s-a elucidat riscul de decompensare și de dezvoltarea a insuficienței hepatice acut spre cronice (ACLF) la pacienții cirofici cu COVID-19.

Printre complicațiile care scad supraviețuirea la pacientul cirotic se numără hemoragia variceală, ascita, encefalopatia hepatică, hepatocarcinomul (HCC). Decelarea endoscopică a varicelor esofagiene, screening-ul imagistic al HCC, terapia antivirală și terapia pentru encefalopatie hepatică sunt măsuri care ameliorează supraviețuirea la acești pacienți (31-37).

În perioada pandemiei COVID-19 se recomandă temporizarea măsurilor de screen-ing endoscopic și utilizarea unor metode non-invazive de stratificare a riscului de hemoragie variceală (valoarea trombocitelor, criteriile Baveno VI) (37).

Pacienților cu steatohepatită datorită comorbidităților asociate ca obezitatea, diabet zaharat li se va recomanda limitarea vizitelor la spital. Pacienții cu hepatita virală sub tratament antiviral vor fi monitorizați telefonic sau prin telemedicină iar medicii de familie vor prescrie rețetele compensate. În cazul pacienților cu hepatite autoimune sub terapie imunosupresoare nu se modifică terapia, eventual doza de antimetaboliți poate fi redusă în cazul febrei sau suspiciunii de infecție cu SARS-CoV-2 (37).

## Cancerile digestive

Pacienții oncologici au un risc de COVID-19 de 2-3 ori mai mare decât cei fără cancer iar riscul de morbiditate și mortalitate o data detectată infecția cu SARS-CoV-2 este foarte crescut (45). Într-un studiu chinez pe 28 de pacienți cu COVID-19, o treime dintre ei având cancer digestive (4 cancer esofagian, 1 cancer colorectal, 1 cancer gastric, 1 colangiocarcinom) s-a observat că rata de mortalitate este foarte mare. Mai mult de jumătate dintre ei au prezentat forme severe de boală iar evoluția spre deces a fost notată în 29% dintre cazuri. Administrarea chimioterapiei cu 14 zile înainte de diagnosticul COVID-19 a fost considerată factor de risc independent de mortalitate (HR=4,08, p=0,010) (46).

Se recomandă limitarea situațiilor cu risc mare cum este chirurgia majoră și polichimioterapia citotoxică (47). Se recomandă limitarea contactului social și în particular limitarea internărilor (24, 47). Gesturi endoscopice diagnostice sau terapeutice pentru afecțiunile neoplazice digestive cu scopul de a nu pierde șansa tratării în timp util a vreunui cancer trebuie efectuate de la caz la caz (47). Societatea Europeană de Oncologie (ESMO) stratifică pacienții în 3 clase prioritare (47). *Pacienți cu prioritate înaltă*: pacienții a cărei condiție clinică este amenințătoare de viață, instabili clinic și/ sau beneficiul terapeutic ar fi foarte mare prin creșterea semnificativă a supraviețuirii și /sau îmbunătățirea semnificativă a calității vieții. *Pacienți cu prioritate moderată*: pacienți non-critici dar la care întârzierea terapeutică peste 6 săptămâni ar putea să influențeze negativ supraviețuirea. *Pacienți cu prioritate scăzută*: pacienți stabili la care întârzierea terapeutică pe durata pandemiei poate fi prelungită și/sau intervenția nu este prioritară deoarece nu aduce beneficii substanțiale (fără creșterea supraviețuirii și /sau fără schimbarea calității vieții).

Evoluția pandemiei implică schimbări rapide de atitudini și tactici. Sistemul sanitar și cadrele medicale trebuie să aibă o capacitate mare de reorganizare și adaptare.

## Concluzii

Pacienții cu COVID-19 pot prezenta simptome gastrointestinale în principal diaree și modificări ale probelor hepatice. Unele studii asociază simptomele gastrointestinale la pacienții cu COVID -19 cu forme mai severe de boală și boală mai prelungită.

Pacienții cu ciroză hepatică, hepatită autoimună sub terapie imunosupresoare, pacienții cu boli inflamatorii intestinale în special cei cu terapie imunosupresoare și/sau biologică și pacienții cu cancer digestive sunt la risc crescut de COVID-19 și prezintă o morbi-mortalitate crescută, prezentând forme mai severe de boală, acces mai frecvent la terapie intensivă și mortalitate crescută. WHO și Societățile Europene de Gastroenterologie, Endoscopie, Oncologie, Hepatologie și ECCO au stabilit norme și metode de limitare a infecției cu SARS-CoV-2 la acești pacienți și au emis mai multe recomandări on-line în ceea ce privește monitorizarea și tratarea acestor pacienți în afara spitalului și a condițiilor de internare a cazurilor urgente. De asemenea au fost stabilite condițiile medicale ce reprezintă urgențe și necesită explorare endoscopică în scop diagnostic sau terapeutic.

## Bibliografie

1. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1–23
2. Cabeça TK, Granato C, Bellei N. Epidemiological and clinical features of human coronavirus infections among different subsets of patients. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013;7:1040–1047.
3. Vabret A, Mourez T, Gouarin S, et al. An outbreak of coronavirus OC43 respiratory infection in Normandy, France. *Clin Infect Dis.* 2003;36:985–989.
4. Esper F, Ou Z, Huang YT. Human coronaviruses are uncommon in patients with gastrointestinal illness. *J Clin Virol.* 2010;48:131–133.
5. Vabret A, Dina J, Gouarin S, et al. Detection of the new human coronavirus HKU1: a report of 6 cases. *Clin Infect Dis.* 2006;42:634–639.
6. Woo PC, Lau SK, Chu CM, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol.* 2005;79:884–895.
7. Remuzzi A, Remuzzi G et al. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet* 2020. doi:doi:10.1016/S0140-6736(20)30627-9.
8. Hellewell J, et al. Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts. *Lancet Glob. Health* 2020.
9. Pan L, Mu M, Yang P. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2020
10. Wan Y, Li J, Shen L et al. Enteric involvement in hospitalised patients with COVID-19 outside Wuhan. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; doi: 10.1016/S2468-1253(20)30118-7

11. Nobel YR, Phipps M, Zucker J et al. Gastrointestinal symptoms and COVID-19 : a case-control study from the United States. *Gastroenterology* 2020. pii: S0016-5085(20)30490-X. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.017.
12. Chen ZM, Fu JF, Shu Q, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr*. 2020.
13. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382:929–936.
14. Zhang W, Du RH, Li B. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9:386–389.
15. Wang W, Xu Y, Gao R. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*. 2020 doi: 10.1001/jama.2020.3786.
16. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020 doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
17. Luo S, Zhang X, Xu H. Don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 doi: 10.1016/j.cgh.2020.03.043.
18. Fang D, Ma J, Guan J. Manifestations of digestive system in hospitalized patients with novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a single-center, descriptive study. *Chin J Dig*. 2020 doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2020.0005.
19. Han C, Duan C, Zhang S et al. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2020 doi: 10.14309/ajg.0000000000000664.
20. Gu J, Han B, Wang J et al. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology* 2020. doi:doi:10.1053/j.gastro.2020.02.054.
21. Xu Y, Li X, Zhu B, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecalviralshedding. *NatMed* 2020;395.
22. Repici A, Maselli R, Colombo M, et al. Coronavirus (COVID-19) outbreak: what the Department of endoscopy should know. *Gastrointest Endosc* 2020. doi:doi:10.1016/j.gie.2020.03.019.
23. Xiao F, Tang M, Zheng X, et al Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020. doi:doi:10.1053/j.gastro.2020.02.055.
24. WHO. Advice on the use of masks in the community, during home care and in health care settings in the context of the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330987>, 2020
25. ESGE. ESGE and ESGENA Position Statement on gastrointestinal endoscopy and the COVID-19 pandemic. Update 1 (18.03.2020) Available from: [https://www.esge.com/assets/downloads/pdfs/general/ESGE\\_ESGENA\\_Position\\_Statement\\_gastrointestinal\\_endoscopy\\_COVID\\_19\\_pandemic.pdf](https://www.esge.com/assets/downloads/pdfs/general/ESGE_ESGENA_Position_Statement_gastrointestinal_endoscopy_COVID_19_pandemic.pdf).
26. Mao R, Liang J, Shen J, Ghosh S, Zhu L-R, Yang H, et al. Implications of COVID-19 for patients with pre-existing digestive diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020
27. European Crohn's and Colitis Organisation, 3<sup>rd</sup> Interview Covid-19 ECCO Taskforce, Michael David Kappelman, Ryna Ungaro, 27 March 2020 [https://ecco-ibd.eu/images/6\\_Publication/6\\_8\\_Surveys/3rd\\_Interview\\_COVID-19\\_ECCO\\_Taskforce\\_published.pdf](https://ecco-ibd.eu/images/6_Publication/6_8_Surveys/3rd_Interview_COVID-19_ECCO_Taskforce_published.pdf) 2020
28. Hoentjen F, Haarhuis BJT, Drenth JPH, De Jong DJ. Elective switching from infliximab to adalimumab in stable crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013
29. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062.
30. Albillos A., Lario M., Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol*. 2014;61:1385–1396.
31. Tapper EB, Parikh ND. Mortality due to cirrhosis and liver cancer in the United States, 1999- 2016: observational study. *BMJ* 2018;362:k2817.
32. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *Journal of hepatology* 2019;70:151-171.
33. Singal AG, Mittal S, Yerokun OA, Ahn C, Marrero JA, Yopp AC, et al. Hepatocellular carcinoma screening associated with early tumor detection and improved survival among patients with cirrhosis in the US. *The American journal of medicine* 2017;130:1099-1106. e1091.
34. De Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *Journal of hepatology* 2015;63:743-752. [5] Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *New England Journal of Medicine* 2010;362:1071-1081.
35. Serper M, Kaplan DE, Shults J, Reese PP, Beste LA, Taddei TH, et al. Quality Measures, All-Cause Mortality, and Health Care Use in a National Cohort of Veterans With Cirrhosis. *Hepatology* 2019;70:2062-2074.
36. Tapper EB, Hao S, Lin M, Mafi JN, McCurdy H, Parikh ND, et al. The Quality and Outcomes of Care Provided to Patients with Cirrhosis by Advanced Practice Providers. *Hepatology* 2019
37. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep*. 2020; 2(3): 100113.
38. Rich NE, John BV, Parikh ND, Rowe I, Mehta N, Khatri G, et al. Hepatocellular carcinoma demonstrates heterogeneous growth patterns in a multi-center cohort of patients with cirrhosis. *Hepatology* 2020.
39. De Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *Journal of hepatology* 2015;63:743-752
40. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, Alessandria C, Neri S, Foschi FG, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *The Lancet* 2018;391:2417-2429.
41. Ganapathy D, Acharya C, Lachar J, Patidar K, Sterling RK, White MB, et al. The Patient Buddy App Can Potentially Prevent Hepatic Encephalopathy-Related Readmissions. *Liver International* 2017.

42. Tapper EB. Predicting Overt Hepatic Encephalopathy for the Population With Cirrhosis. *Hepatology* 2019.
43. Liver EAftSot. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology* 2018;69:406-460.
44. Kanwal F, Tapper EB, Ho C, Asrani SK, Ovchinsky N, Poterucha J, et al. Development of quality measures in cirrhosis by the Practice Metrics Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2019;69:1787-1797.
45. Liang W., Guan W., Chen R., Wang W., Li J., Xu K. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):335–337.
46. Zhang L, Zhu F, Xie L et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Annals of oncology* 2020 <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.296>
47. ESMO Guidelines. Cancer patient management during the COVID-19 pandemic. <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic>