

REVIUL LITERATURII

© CORINA CAZAN¹, LUMINIȚA DOBROTĂ¹, NINEL REVENCO², SVETLANA HADJIU², OLGA CÎRSTEA²

CORINA CAZAN¹, LUMINIȚA DOBROTĂ¹, NINEL REVENCO², SVETLANA HADJIU², OLGA CÎRSTEA²

INFECȚIA SARS-COV-2 ȘI BOALA INFLAMATORIE INTESTINALĂ PEDIATRICĂ

¹Universitatea "Lucian Blaga", Facultatea de Medicină, Sibiu, România

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",
Departamentul Pediatrie, Chișinău, Republica Moldova

SUMMARY

SARS-COV-2 INFECTION AND PEDIATRIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Key words: COVID-19, receptor ACE2, immunomodulation

Inflammatory Bowel Disease represented by Crohn's disease and ulcerative colitis is a condition with immunological and inflammatory pathogenesis the consequence of the action of environmental factors on genetic susceptibility. The recent pandemic caused by the new coronavirus has led to an ongoing global health crisis. The current epidemiological context is related to major challenges for pediatric gastroenterologists. Understanding the pathophysiological mechanisms for COVID-19 provides answers to one of the key questions such as: whether patients with IBD have a particular susceptibility to SARS-CoV-2 infection due to gastrointestinal ACE2 receptor expression. A necessary answer is how to deal immunosuppressive and immunomodulatory therapy and the role of therapy with biological agents in the pediatric IBD patient.

REZUMAT

Cuvinte-cheie: COVID-19, receptor ACE2, imunomodulare

Boala inflamatorie intestinală, reprezentată de boala Crohn și colita ulcerativă, este o afecțiune cu patogenie imunologică și inflamatorie, consecința acțiunii factorilor de mediu asupra susceptibilității genetice. Recenta pandemie cauzată de noul coronavirus determină o criză mondială continuă în sistemul de sănătate. Contextul epidemiologic actual este legat și de provocările majore pentru pediatri gastroenterologi. Înțelegerea mecanismelor fiziopatologice legate de COVID-19 oferă răspunsuri la una din întrebările cheie: dacă pacienții cu BII au susceptibilitate specială la infecția SARS-CoV-2 datorită expresiei receptorului ACE2 la nivel gastrointestinal. Un răspuns necesar este cum să abordăm terapia imunosupresoare și imunomodulatoare și rolul terapiei cu agenți biologici la pacientul pediatric cu BII.

Introducere. Boala inflamatorie intestinală pediatrică (BIIp) este o reală problemă de sănătate cu incidență și prevalență în continuă creștere pentru ultima decadă. Incidența raportată pentru Europa este la cel mai înalt nivel în Suedia, Norvegia, Finlanda, Regatul Unit și Irlanda cu nivel de 3,34/100.000 pentru BIIp și 2,78/100.000 pentru boala Crohn. Boala inflamatorie intestinală pediatrică reprezentată prin Boala Crohn și Colita ulcerativă este afecțiunea cronică cu patogenie imuno-inflamatorie consecința interacțiunii complexe între factorii de mediu și susceptibilitatea indusă genetic. [1]

BII înregistrează, la vârsta pediatrică, forme clinice mai agresive și cu evoluție rapid progresivă comparativ cu formele de debut la vârsta adultă. Intervenția chirurgicală este opțiune terapeutică pentru 44% dintre pacienții pediatrici pentru care riscul major este în primii 5 ani de la diagnostic. [1]

Echipele de gastroenterologi pediatrici care asigură asistența medicală și suport pacienților și familiei sunt în alertă maximă motivat de evoluția imprevizibilă a contextului epidemiologic actual. Toată atenția este orientată pentru punerea în aplicare a măsurilor de profilaxie pentru infecția cu noul coronavirus, evaluarea riscului individual pentru pacient, implicațiile infecției la pacienții cu terapie imunosupresoare, adaptarea strategiei terapeutice la forma de severitate cu scopul de a induce și menține forme de BII în remisie. Specialiștii grupului de lucru se adresează medicilor pediatrii gastroenterologi cu o serie de recomandări cu valoare de ghid strategic care au în vedere controlul pacienților în acord cu realitatea epidemiologică a momentului și arealul geografic. [2] Strategia și protocolul terapeutic pentru inducerea și menținerea remisiei includ medicație imunomodulatoare și imunosupresoare. Acesta este motivul pentru care pacienții cu boală inflamatorie intestinală sunt, foarte

probabil, expuși riscului de infecție cu SARS-CoV-2. Contrar unei posibile susceptibilități crescute, datele prezentate recent, deși limitate, nu susțin riscul major pentru infecția COVID-19 la pacienți cu BIIp [1,2].

Mecanismul fiziopatologic propus în relația boala inflamatorie intestinală și SARS-CoV-2. Infecția cu SARS-CoV-2 aduce în primplanul discuțiilor științifice enzima de conversie a angiotensinei 2 (ACE2). Enzima de conversie a angiotensinei 2, monocarboxipeptidază, intervine esențial în scindarea unor peptide din sistemul renină-angiotensină (SRA) și are rol de receptor obligatoriu pentru SARS-CoV-2 în boala inflamatorie intestinală. ACE2 este exprimată în citoplasma celulelor epiteliale și cilii epitelului glandular din tractul gastrointestinal, la nivelul mucoasei bucale, esofag, stomac, pancreas, duoden, ileon, colon și rect. Testele de imunohistochimie documentează nivel de supraexpresie ACE2 în ileonul terminal și colon. [3,4] Analiza proteomică a probelor de țesuturi la pacienții cu BII relevă expresie semnificativ mai mare a ACE2 în boala Crohn comparativ cu nivelul din colita ulcerativă. SARS-CoV-2 se leagă de celule țintă prin intermediul enzimei de conversie a angiotensinei 2. Legarea la receptorul ACE2 este urmată de fuziunea SARS-CoV-2 cu membrana celulei țintă modulată de proteina S „spike”, activată printr-un clivaj proteolitic controlat de proteaza tripsina-like a celulei gazdă. Proteaza tripsina-like are activitate crescută în BII și în consecință este posibilă potențarea infecției iar pacienții cu BII au susceptibilitate particulară pentru COVID-19. [3,4,5] După legarea la receptorul ACE2 de la nivelul celulelor epiteliale enterale, ARN-ul viral și proteinele specifice virale sunt sintetizate în citoplasma celulelor țintă expresie a procesului de replicare virală cu eliberare de noi structuri virale în tractul gastrointestinal. În succesiunea evenimentelor patogenice este declanșată „furtuna de citokine” cu eliberarea de interleukine IL-6, IL-1 β , IFN γ și TNF α . La nivelul structurii mucoasei enterale se descrie răspunsul imun exagerat și reacția inflamatorie intensă cu distrugere tisulară extinsă. Raportările recente din PubMed nu aduc dovezi care să sugereze că Covid-19 apare mai frecvent la pacienții cu BII comparativ cu populația generală. [3,4,5] Explicația posibilă susținută de specialiști face referire la cele două forme funcționale distincte de ACE2 și anume: (a) ACE2 de lungime completă conține un domeniu extracelular, care acționează ca receptor pentru „proteina spike” a SARS-CoV-2 și un domeniu structural transmembranar, care fixează ca o ancoră domeniul extracelular la membrana plasmatică și (b) forma solubilă ACE2 care nu are ancora de membrană și circulă în cantități mici în sânge. [3,4]

ACE2 circulă în fluxul sanguin în forma solubilă sACE2, rezultatul acțiunii TNF- α convertază, numită și ADAM17, asupra ACE2 care în varianta solubilă păstrează activitatea catalitică enzimatică. TNF- α convertaza ADAM17 este o protează identificată la pacienții cu BII formă activă.

Studiile in vitro au arătat că forma solubilă ACE2 ar putea acționa ca un receptor-partener competitiv de legare pentru SARS-CoV-2 care sechestrează particulele virale și previne legarea la ACE2 de lungime completă. La pacienții cu BII forma solubilă ACE2 este posibil să limiteze infecția cu SARS-CoV-2. În mod consecvent niveluri crescute de sACE2 au fost observate în plasmă la pacienții cu BII, sugerând posibilitatea ca niveluri crescute de ACE2 solubil să limiteze progresia infecției și să moduleze susceptibilitatea la infecție. Discuția specialiștilor în gastroenterologie pediatrică se referă la ACE2 cu posibila activitate catalitică alterată în BII. Studiile clinice susțin și demonstrează că activitatea catalitică a ACE2 nu este afectată în BII și cu certitudine varianta solubilă sACE2 menține activitatea catalitică. [3,5,6]

Dovezile generale disponibile sugerează că pacienții cu BII nu au un risc crescut de a dezvolta Covid-19 și se recomandă continuarea terapiei cu imunosupresoare cu menținerea unei atente monitorizări a manifestărilor clinice. Un aspect relevant pentru infecția cu Covid-19 în BII se referă la terapia cu imunosupresoare (azatioprină, metotrexat) pentru inducerea și menținerea remisiei, precum și prevenirea complicațiilor asociate. Terapia imunosupresoare a fost asociată cu un risc crescut de infecție. Studiile recente se referă la suprimarea răspunsului inflamator indus de citokine în BII și utilizarea blocanților de citokine ar putea fi benefică prin diminuarea inflamației mucoasei și prevenirea pneumoniei determinate de Covid-19. Profilul de citokine documentat la pacienții cu Covid-19 formă severă cu sindromul „furtuna de citokine” prin hiperactivarea celulelor T și producția masivă de interleukina IL-2, IL-6, factor de necroză tumorală și interferon- γ este asemănător cu profilul observat în răspunsul inflamator intestinal al pacienților cu BII. Utilizarea blocanților IL-1 sau IL-6 are efect demonstrat în sindromul de furtună de citokine și dovezile preliminare susțin terapia cu antagoniști ai receptorilor IL-6 în tratamentul pneumoniei induse de Covid-19. Dovezile generale disponibile sugerează că pacienții cu BII nu au un risc crescut de a dezvolta Covid-19 și se recomandă continuarea terapiei cu imunosupresoare cu menținerea unei atente monitorizări a manifestărilor clinice. Specialiștii propun utilizarea terapiei imunomodulatoare la pacienții cu BII, medicație care poate bloca efectele furtunii de citokine asupra răspunsului inflamator și în consecință este evident controlul inflamației la nivelul mucoasei intestinului și reducerea riscului pentru forma severă SARS-CoV-2. [3,4,6]

Procedurile specifice în raport cu medicația recomandată la pacienții cu BIIp în timpul pandemiei COVID-19. Societatea Europeană de Gastroenterologie Pediatrică Hepatologie și Nutriție (ESPGHAN) recomandă menținerea terapiei standard în BII cu referire la utilizarea agenților biologici în formele severe de boală.

Medicația recomandată în tratamentul BII pediatrică este evaluată în funcție de riscul crescut de infecție cu SARS-CoV-2 cu referire și la posibila suspendare a terapiei la pacienții infectați cu SARS-CoV-2 cu sau fără manifestări clinice.[6,7]

Studii recente raportează rolul corticoterapiei și a agenților biologici prin scăderea expresiei ACE2 la nivelul celulelor inflamatorii din zonele afectate în BII. Este unanim acceptată ideea că menținerea remisiei este principalul obiectiv la pacienții cu BII. Există date limitate privind siguranța medicamentelor utilizate pentru BII în timpul pandemiei COVID-19, iar nivelul dovezilor este redus. Recomandarea este de continuare a medicației imunosupresoare și monitorizarea atentă a pacienților. Se consideră riscantă inițierea corticoterapiei sau introducerea unei noi medicații imunosupresoare. În atenție este menținerea remisiei, prevenirea recidivelor și a complicațiilor la pacienți cu BIIp.[8]

1. 5-ASA nu crește riscul de infecție cu SARS-CoV-2. Pacienții tratați cu 5-ASA nu trebuie să reducă sau să întrerupă doza de terapie pentru a preveni infecția. Medicatia 5-ASA, cu administrare orală, supozitoare sau clismă cu acțiune locală, este cu posibil efect redus asupra evoluției clinice a infecției COVID-19. Pacienții tratați cu 5-ASA nu trebuie să întrerupă terapia dacă sunt pozitivi pentru SARS-CoV-2 cu sau fără manifestare clinică. [7,8]
2. Recomandarea de rutină a corticosteroidelor, medicație cu efect antiinflamator, nu este acceptată la pacienți cu COVID-19, excepție face prezența complicațiilor. Dozele de prednisolon sau echivalent care depășesc 20 mg/zi se recomandă a fi reduse la minim. Preparatul Budesonide oral și steroizi topici sunt cu recomandare de siguranță. Corticoterapia cu administrare parenterală este acceptată ca medicație de primă linie în Colita ulcerativă formă severă chiar și la cazurile pozitive pentru COVID-19.[7,8]
3. Azatioprina, 6-mercaptopurina și metotrexat, medicație imunomodulatoare, se recomandă în menținerea remisiei. Medicația are și acțiune antivirală directă sau indirectă prin inhibarea proteazelor virale cu rol în procesul de replicare virală. În absența unor dovezi certe cu privire la riscul crescut pentru infecție cu SARS-CoV-2, inițierea și creșterea dozelor pentru imunomodulatoare sunt considerate inadecvate în timpul pandemiei. Pacienții care primesc medicație imunomodulatoare inclusiv Metotrexat și boala este controlată, continuă schema de terapie. Medicația este sistată în cazul infecției pozitive sau expunerii la risc de infecție.[7,8]
4. Pentru pacienții cu boală inflamatorie intestinală în etapa de inducție sau menținere a remisiei cu agenți biologici se recomandă continuarea schemei de terapie. În actuala perioadă epidemiologică sistarea terapiei biologice respectă criteriile standard cu excepția situației în care ne confruntăm cu infecție cu SARS-CoV-2. Aplicarea testelor de rutină pentru

screening COVID-19 la inițierea terapiei biologice este controversată. Date raportate sunt limitate și fac referire la agenții biologici anti-TNF (Infliximab, Adalimumab). Substanțele biologice anti-TNF, prin controlul inflamației active din BII este posibil să atenueze furtuna de citokine indusă de infecția SARS-CoV-2. Medicația cu administrare parenterală în relație cu spitalizarea repetată nu este încurajată. Agenții biologici cu administrare subcutanată conferă siguranță în contextul epidemiologic actual dar se aduce în atenție riscul de pierdere a răspunsului la schimbarea tipului de medicație. Terapia cu agenți anti-TNF trebuie continuată cu respectarea dozelor și a intervalului de administrare pentru inducerea și menținerea remisiei. Centrele medicale aplică procedurile de triaj epidemiologic și screening pentru COVID-19 cu respectarea programărilor și a timpului alocat terapiei în condiții de siguranță. Schimbarea agentului biologic, preparatul Infliximab cu Adalimumab la pacient stabil nu este încurajată pe motivul unui risc major documentat de recidivă. Excepția se referă la imposibilitatea de a administra medicația parenterală.[8,9,10]

5. Specialiștii recomandă discernământ pentru inițierea terapiei combinate agenți anti-TNF și medicație imunomodulatoare. Recomandarea este de sistare a medicației imunomodulatoare la pacienții cu BII în remisie sub terapie combinată. Profilul de siguranță este documentat pentru preparatul Vedolizumab, anti-integrină selectivă intestinală și Ustekinumab din clasa anticorpi monoclonali anti-interleukină IL-12/23. Medicația este opțiune terapeutică la inițierea terapiei biologice, alternativă de siguranță comparativ cu anti-TNF la pacienții cu SARS-CoV-2.[8]
6. Agenți terapeutici cu molecule mici. Datele raportate de studiile clinice cu referire la inhibitorii JAK (Janus kinaza) sunt limitate. Profilul de siguranță nu susține inițierea terapiei în contextul epidemiologic legat de pandemie. Inhibitorii JAK reduc nivelul de interferon alfa și au un risc asociat de trombembolism.[8]
7. Datele actuale, deși limitate, exclud formele severe de infecție la pacienți pediatrici cu boală inflamatorie intestinală. Recomandarea fermă este pentru respectarea măsurilor de protecție generală (igiena riguroasă a mâinilor, portul de mască, distanțarea socială) pentru perioada pandemiei cu scopul de a reduce riscul de infecție cu SARS-CoV-2.[9,10]
8. Vizitele de monitorizare se recomandă a fi continuate iar programul de vizite se individualizează după caz. Alternativa prin consult la distanță bazat pe datele declarate de pacient, asistența prin telemedicină, monitorizarea markerilor de inflamație (calprotectina, proteina C reactivă) sunt posibile pentru pacienți cu BII în remisie.[9,10]
9. În boala inflamatorie intestinală formă activă, la vârsta pediatrică, se recomandă respectarea

ghidurilor și protocoalelor standard motivat de riscul de complicații mult majorat comparativ cu forma de infecție COVID-19.[9,10]

10. Nutriția este un factor de prognostic în BIIp, se recomandă intervenția timpurie și susținere continuă. În boala Crohn se recomandă nutriția enterală exclusivă. [9]
11. Nu este indicație fermă cu privire la stoparea terapiei în infecția COVID-19. Se recomandă suspendarea terapiei imunosupresoare în contextul unui episod febril SARS-CoV-2 pozitiv sau negativ. Testarea pozitivă SARS-CoV-2 la pacient asimptomatic recomandă individualizarea deciziei de modificare a terapiei.[9,10]
12. Manevrelor invazive, intervenția chirurgicală și examinarea endoscopică, dacă nu sunt necesare în regim de urgență, se amână.[9,10]

Strategia de management pentru pacientul cu BII recomandă individualizarea riscului asociat infecției SARS-CoV-2 în raport cu stadiul de activitate sau remisie a formei de boală. Specialiștii din grupul de lucru pentru BII identifică 3 categorii de pacienți cu risc pentru infecția COVID-19. Riscul înalt este în relație cu comorbidități, terapie cu agenți biologici în combinație cu imunomodulatori, terapie cu agenți cu molecule mici, corticoterapie cu prednisolon peste 20 mg/zi, forma de boală moderat-severă, necesitatea de nutriție parenterală. La pacienții cu risc crescut se recomandă măsuri de protecție, izolare la domiciliu, excepție fac situațiile de urgență care justifică prezentare la medic. Riscul moderat este în relație cu absența comorbidităților, terapia cu agenți biologici. Riscul scăzut este legat de medicația convențională, mesalazina, agenți cu administrare orală sau topică, steroizi cu acțiune locală. Grupul de lucru al Asociației Europene pentru Boala Crohn și Colită Ulcerativă ECCO-COVID insistă pentru respectarea măsurilor generale de protecție – spălarea mâinilor, distanțarea, portul măștii, evitarea contactului cu persoane la risc. Declarațiile acceptate de Organizația Internațională pentru studiul BII recomandă vaccinarea SARS-CoV-2 la momentul optim și în egală măsură vaccinarea antigripală și anti-pneumococică.[7,8] Organizația Internațională pentru studiul bolii inflamatorii intestinale (IOIBD) propune realizarea unei baze de date prin înregistrarea cazurilor cu infecție SARS-CoV-2 documentate la vârsta adultă și pediatrică, SECURE-IBD. Supravegherea epidemiologică are ca scop stabilirea impactului COVID-19 asupra pacienților cu BII și modul de răspuns al pacienților raportat la vârsta, forma de boală, evoluție, prognostic, comorbidități și strategie terapeutică.[7,8,9]

Concluzii. Evoluția actualei pandemii aduce în atenție rolul ACE2 ca proteină multifuncțională și receptor pentru SARS-CoV-2 cu supraexpresie documentată la nivel de ileon terminal și colon. Forma solubilă sACE2, ca receptor competitiv, este posibil să limiteze infecția cu

SARS-CoV-2 la pacient cu BIIp. Dovezile disponibile, sugerează, că pacienții cu BII nu au un risc crescut de a dezvolta Covid-19 și se recomandă continuarea terapiei standard cu scopul de menținere a remisiei cu menținerea unei atente monitorizări. Strategia de management recomandă individualizarea riscului asociat infecției SARS-CoV-2 în raport cu stadiul de activitate sau remisie a BII.

BIBLIOGRAFIE

1. Jin Soo Moon, Clinical Aspects and treatments for Pediatric Inflammatory Bowel Diseases, Pediatric Gastroenterology Hepatology Nutrition. 22(1): 50–56, 2019
2. Roberta Paranhos Fragoso, Maraci Rodrigues, COVID-19 and pediatric inflammatory bowel disease: How to manage it?, Clinics 2020
3. Ahmed Nabil, Mohamed M. Elshemy, Koichiro Uto, Reham Soliman, Ayman A. Hassan, Gamal Shiha and Mitsuhiko Ebara, Coronavirus (SARS-CoV-2) in gastroenterology and its current epidemiological situation: An update review until January 2021, EXCLI Journal, 20:366-385, 2021
4. Giovanni Monteleone, Sandro Ardizzone, Are Patients with Inflammatory Bowel Disease at Increased Risk for Covid-19 Infection? Journal of Crohn's and Colitis., 2020
5. Mariana Ferreira-Duarte, Maria Manuela Estevinho, Unraveling the Role of ACE2, the Binding Receptor for SARS-CoV-2 in Inflammatory Bowel Disease, Inflammatory Bowel Disease., 2020
6. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020
7. IOIBD Update on COVID19 for Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis, 2020
8. Kyeong Ok Kim, Byung Ik Jang, Management of inflammatory bowel disease in the COVID-19 era, Intestinal Research, 2021
9. Turner D, Huang Y, Martín-de-Carpi J, Aloï M, Focht G, Kang B, et al. COVID-19 and Paediatric Inflammatory Bowel Diseases, Global Experience and Provisional Guidance (March 2020) from the Paediatric IBD Porto group of ESPGHAN, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2020
10. Lev Dorfman, Raouf Nassar, Dalit Binjamin Ohana, Pediatric inflammatory bowel disease and the effect of COVID-19 pandemic on treatment adherence and patients' behavior, Pediatric Research 2021.