

COVID-19: objawy żołądkowo-jelitowe i potencjalne źródła transmisji SARS-CoV-2

Katarzyna Kotfis¹, Karolina Skonieczna-Żydecka²

¹Klinika Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Ostrych Zatruc, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Polska

²Katedra i Zakład Żywienia Człowieka i Metabolomiki, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Polska

Nowy rodzaj koronawirusa, tj. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2; wcześniej 2019-nCoV), pojawił się w grudniu 2019 roku w prowincji Hubei, w Chinach. W ciągu 4 miesięcy liczba zakażeń tym wirusem na całym świecie przekroczyła 240 000, wywołując pandemię [1]. Na poziomie genetycznym SARS-CoV-2 jest blisko spokrewniony z SARS-CoV-1 oraz w mniejszym stopniu z MERS-CoV, które były przyczynami zagrożeń epidemiologicznych w ubiegłych latach na terenie, odpowiednio, Chin i Bliskiego Wschodu. Zakażenia wirusami z rodziny *Coronaviridae* u niewielkiego odsetka chorych, zwłaszcza po 60. roku życia i z obciążonym wywiadem klinicznym, prowadzą do ciężkiego ostrego zespołu oddechowego [2].

OBJAWY ZE STRONY PRZEWODU POKARMOWEGO

Zapalenie płuc w przebiegu zakażenia koronawirusem SARS-CoV-2, którego główne objawy to gorączka, suchy kaszel i postępująca duszność, zostało określone przez Światową Organizację Zdrowia jako zespół SARI (ang. *severe acute respiratory infection*) [3, 4]. W rozprzestrzenianiu się infekcji zdecydowanie dominująca jest transmisja drogą kropelkową i kontaktową. Występowanie mniej powszechnych objawów, takich jak nudności, wymioty, dyskomfort w jamie brzusznej i biegunka, różni się znacznie w zależności od badanej populacji. Objawy ze strony przewodu pokarmowego mogą wyprzedzać typowe objawy ze strony układu oddechowego [3]. Częstość występowania objawów

ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności i/lub biegunek, jest niepewna – niektórzy autorzy podają częstość poniżej 5%, podczas gdy inni aż 50% [6].

Pierwszy przypadek zakażenia SARS-CoV-2 potwierdzony w Stanach Zjednoczonych obejmował dwudniowe występowanie nudności i wymiotów, a następnie, od 2. dnia hospitalizacji – biegunki. Materiał genetyczny wirusa zidentyfikowano w próbkach stolca i wymazach nosowo-gardłowym i ustno-gardłowym [7]. Genom wirusa SARS-CoV-2 można również wykryć w ślinie większości zakażonych pacjentów, nawet bez aspiracji nosowo-gardłowej. Spadek miana wirusa wykazywały próbki śliny pobrane serijnie od pacjentów po hospitalizacji, co sugeruje możliwość zakażenia gruczołów ślinowych [8].

Dowody zebrane podczas wcześniejszych badań nad SARS wskazują na tropizm koronawirusa SARS (SARS-CoV-1) do komórek przewodu żołądkowo-jelitowego. Potwierdziły to dodatnie testy na obecność mikroorganizmu w biopsjach przewodu pokarmowego i kale, nawet u pacjentów wypisanych ze szpitala, co może częściowo wyjaśniać potencjalny nawrót choroby i uporczywą transmisję [5]. Układ pokarmowy może służyć jako alternatywna droga zakażenia, gdy ludzie mają kontakt z bezobjawowymi nosicielami lub osobami z łagodnymi objawami jelitowymi na wczesnym etapie. Wydaje się, że monitorowanie tych objawów jest niezwykle ważne z punktu widzenia nadzoru epidemiologicznego.

Anestezjologia Intensywna Terapia
2020; 52, 2: 173–174

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Katarzyna Kotfis, Klinika Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Ostrych Zatruc, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Polska, e-mail: katarzyna.kotfis@pum.edu.pl

MECHANIZM RECEPTOROWY

Rola enzymu konwertującego angiotensynę II (*angiotensin converting enzyme* – ACE2) została potwierdzona jako mechanizm wejściowy zarówno dla SARS-CoV-1, jak i SARS-CoV-2, nawet w przypadku zmiany sekwencji aminokwasowych w kluczowych domenach tego białka [9, 10]. Powszechnie przyjmuje się, że patogenność ludzkiego koronawirusa oraz jego transmisja zależą głównie od interakcji patogen–gospodarz, w tym od adhezji wirusa do nabłonka oddechowego. Z drugiej jednak strony, zachowanie stałej ekspresji ACE2 jest niezbędne dla syntezy angiotensyny 1-7 o właściwościach wazodylatacyjnych. Tymczasem ustalono, że po związaniu wirusowego kolca przezbłonowego (białko S koronawirusa) z ACE2 ekspresja enzymu na powierzchni nabłonka oddechowego maleje, co jest prawdopodobnie związane z progresją niewydolności oddechowej. Ponadto w mechanizmach transferu wirusa istotna jest transbłonowa proteaza serynowa komórek gospodarza (*transmembrane protease, serine 2* – TMPRSS2) [11], ulegająca koekspresji z ACE2, a niezbędna do penetracji wirusa. Dlatego zastosowanie blokerów TMPRSS2 wydaje się uzasadnione terapeutycznie.

Przeanalizowano transkryptymy jednokomórkowe zdrowego ludzkiego płuca i układu żołądkowo-jelitowego w celu zidentyfikowania składu i proporcji komórek wykazujących ekspresję ACE2. Ujawniono, że jest ona silnie wyrażona nie tylko w pneumocytach II rzędu (*alveolar type II* – AT2), lecz także w komórkach nabłonkowych górnego odcinka przełyku i enterocytów jelita krętego i okrężnicy [11].

Wraz ze wzrostem przepuszczalności ściany przewodu pokarmowego dla obcych patogenów po zakażeniu wirusem, objawy jelitowe, takie jak biegunka, pojawiają się na skutek zaburzeń wchłaniania enterocytów, co teoretycznie wskazuje, że układ pokarmowy może być podatny na zakażenie COVID-19. Dalsze badania bioinformatyczne powinny dostarczyć dodatkowych dowodów na in-

fekcyjność jelitową COVID-19, w tym wysoką koekspresję w enterocytach i komórkach nabłonka przełyku [12].

HEPATOTOKSYCZNOŚĆ

W badaniach klinicznych nad COVID-19 odnotowano łagodne do umiarkowanego uszkodzenie wątroby, wyrażone poprzez podwyższoną aktywność aminotransferaz, hipoproteiniemię i wydłużenie czasu protrombinowego, jednak niewiele wiadomo na temat zakażenia wątroby SARS-CoV-2. We wcześniejszych badaniach nad SARS prawie u 60% pacjentów wykazywano zaburzenia czynności wątroby. Obecność wirusowego materiału genetycznego SARS w tkance wątroby potwierdziła bezpośrednie zakażenie hepatocytów koronawirusem, z zaburzeniem ich funkcji, bez odkładania fibryny lub cech zwłóknienia [13].

Uważa się, że hepatotoksyczność w przebiegu infekcji SARS-CoV-1 czy SARS-CoV-2 może być interpretowana jako wirusowe zapalenie wątroby lub efekt wtórny, związany z toksycznością leków ze względu na wysokie spożycie leków przeciwwirusowych, antybiotyków i steroidów, a także jako nadmierna reakcja układu odpornościowego. Dane z dwóch niezależnych kohort dotyczące sekwencjonowania RNA z pojedynczych komórek ujawniły znaczące zwiększenie ekspresji ACE2 w cholangiocytach (59,7% komórek) zamiast w hepatocytach (2,6% komórek), co sugeruje, że SARS-CoV-2 może prowadzić do bezpośredniego uszkodzenia wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych [14].

PODSUMOWANIE

W celu opanowania ogniska epidemicznego należy dołożyć wszelkich starań, aby zwracać uwagę na początkowe objawy żołądkowo-jelitowe zakażenia COVID-19 w celu wczesnego rozpoznania choroby i izolacji pacjentów, przed rozwinięciem się objawów płucnych [5]. Dokładny mechanizm objawów żołądkowo-jelitowych indukowanych COVID-19 pozostaje w dużej mierze nieuchwytny – przedmiot aktualnych badań stanowią strategię uwzględniające ACE2 i inhibitory

TMPRSS2. Klinicyści powinni uważnie identyfikować pacjentów z początkowymi objawami żołądkowo-jelitowymi i badać czas trwania zakaźności z opóźnioną konwersją wirusa.

PODZIĘKOWANIA

1. Źródła finansowania: brak.
2. Konflikt interesów: brak.

PIŚMIENNICTWO

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
2. Alsaad KO, Hajeer AH, Al Balwi M, et al. Histopathology of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection – clinicopathological and ultrastructural study. *Histopathology* 2018; 72: 516–524. doi: 10.1111/his.13379.
3. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
4. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: Interim guidance V 1.2. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331446/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.4-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
5. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology* 2020. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054>.
6. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
7. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001191.
8. To KK, Tsang OT, Chik-Yan Yip C, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis* 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa149.
9. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
10. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
11. Huang Q, Herrmann A. Fast assessment of human receptor-binding capability of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). Preprint. 2020. bioRxiv 930537. doi: 10.1101/2020.02.01.930537.
12. Zhang H, Kang ZJ, Gong HY, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. Preprint. 2020. bioRxiv 927806. doi: 10.1101/2020.01.30.927806.
13. Chau TN, Lee KC, Yao H, et al. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases. *Hepatology* 2004; 39: 302–310. doi: 10.1002/hep.20111.
14. Chai XQ, Hu LF, Zhang Y, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. Preprint. 2020. bioRxiv 931766. doi: 10.1101/2020.02.03.931766.