

COVID-19 – UN TRIGGER POTENȚIAL AL COLITEI ULCERATIVE

Cristina TICOT¹, Francesca ȚARGUȘ¹,
Dumitrița ȘOVA¹, Alina JUCOV¹

¹IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4\(97\).12](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4(97).12)

Rezumat

Introducere. Infecția cu virusul SARS-CoV-2 este o patologie globală. Studiile internaționale recente au raportat implicarea mai multor organe, inclusiv a sistemului gastrointestinal. Ratele de incidență a bolilor inflamatorii intestinale (BII), cum ar fi boala Crohn și colita ulcerativă (CU), au fost cu 14,6% și, respectiv, 10% mai mari în timpul pandemiei față de ratele din perioada pre-COVID-19. În plus, numeroși cercetători au constatat că infecția COVID-19 poate crește riscul de a dezvolta noi boli autoimune. **Materiale și metode.** În studiu au fost incluse publicații științifice, selectate prin cuvintele-cheie în baza de date PubMed, Google Scholar, Hinari. **Rezultate.** Receptorul enzimei de conversie a angiotensinei (ACE2) are o expresie marcată în ileonul terminal și colon. Receptorul de suprafață ACE2 interacționează direct cu glicoproteina spike (proteina S), fapt care permite pătrunderea virusului în celule și producerea de noi virioni și inițierea unui proces inflamator avansat. SARS-CoV-2 poate duce la modificarea microbiotei intestinale și la creșterea riscului de inflamație intestinală. COVID-19 în forma sa moderat-severă se caracterizează printr-o furtună de citokine cu expresia neutrofilelor, limfocitelor, macrofagelor și mediatorilor imuni, inclusiv factor de necroză tumorală (TNF), mediatorul inflamator principal în cazul BII. **Concluzii.** Cercetările recente au furnizat dovezi despre capacitatea infecțiilor de a precipita bolile autoimune. În acest caz, patogenul nu este neapărat izolat de către celulele gastro-intestinale, iar răspunsul inflamator amplificat după infecție poate duce la eliminarea agentului infecțios. Cu toate acestea, în cazul persoanelor sensibile genetic la BII, reacția imună inițială poate căpăta caracter cronic și precipita dezvoltarea maladiei.

Cuvinte-cheie: colită ulcerativă, COVID-19, SARS-CoV-2

Summary

COVID-19 as a potential trigger for ulcerative colitis

Introduction: SARS-CoV-2 infection is a global pathology. Recent international studies have reported involvement of various organs, including the gastrointestinal system. It was shown that incidence rates of inflammatory bowel diseases (IBD) such as Crohn's disease and ulcerative colitis (UC) were 14.6% and 10% higher during the pandemic respectively than rates during the pre-COVID-19 period. Also, COVID-19 has been found to increase the risk of developing new autoimmune diseases. **Materials and methods:** The study included scientific publications, selected by keywords in the database PubMed, Google Scholar, and Hinari. **Results:** The angiotensin-converting enzyme receptor (ACE2) is highly expressed in the terminal ileum and colon. The surface receptor ACE2 interacts directly with the spike glycoprotein (protein S), which allows the virus

to enter cells and reproduce new virions, followed by its replication and the initiation of an advanced inflammatory process. SARS-CoV-2 can result in alteration of gut microbiota and increased risk of intestinal inflammation. COVID-19 moderately severe form is characterized by a cytokine storm in which there are extensive neutrophils, lymphocytes, macrophages and immune mediators, including tumor necrosis factor (TNF), the major inflammatory mediator in IBD and in almost all acute inflammatory reactions. **Conclusions:** The latest research has provided evidence about the ability of infections to precipitate autoimmune diseases. In this case, the causative organism is not necessarily isolated from gastrointestinal cells, and the enhanced inflammatory response after infection can eliminate the infectious agent. However, in people genetically sensitive to IBD, the initial immune reaction can turn into a chronic response, leading to disease.

Keywords: ulcerative colitis, COVID-19, SARS-CoV-2

Резюме

COVID-19 – возможная причина возникновения язвенного колита

Введение. Вирусная инфекция SARS-CoV-2 является глобальной патологией. Недавние международные исследования сообщили о вовлечении нескольких органов, включая желудочно-кишечный тракт. Было продемонстрировано, что показатели заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), такими как болезнь Крона и язвенный колит (ЯК), были на 14,6% и 10% выше во время пандемии, чем в период до COVID-19. Также было обнаружено, что COVID-19 увеличивает риск развития новых аутоиммунных заболеваний. **Материалы и методы.** В исследование были включены научные публикации, отобранные по ключевым словам в базах данных PubMed, Google Scholar, Hinari. **Результаты:** Рецептор ангиотензин-превращающего фермента (ACE2) высоко экспрессируется в терминальной части подвздошной и толстой кишки. Поверхностный рецептор ACE2 напрямую взаимодействует со спайк гликопротеином (белком S), что позволяет вирусу проникать в клетки и воспроизводить новые вирионы с последующей его репликацией и инициацией запущенного воспалительного процесса. SARS-CoV-2 может вызывать изменение микробиоты кишечника и повышает риск воспаления кишечника. Умеренно тяжелая форма COVID-19 характеризуется цитокиновым штормом, в котором присутствуют обширные нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги и иммунные медиаторы, включая фактор некроза опухоли

(ФНО), основной медиатор воспаления при ВЗК и почти во всех острых воспалительных реакциях. **Выводы.** Во многих отчетах приводятся данные о способности инфекций вызывать аутоиммунные заболевания. В этом случае возбудитель не обязательно изолируется от клеток желудочно-кишечного тракта, а усиленная воспалительная реакция после заражения может устранить инфекционный агент. Однако у людей, генетически чувствительных к ВЗК, первоначальная иммунная реакция может превратиться в хроническую реакцию, приводящую к заболеванию.

Ключевые слова: язвенный колит, COVID-19, SARS-CoV-2

Introducere

COVID-19 este o boală cauzată de un virus numit SARS-CoV-2. Poate fi foarte contagioasă și se răspândește rapid. Simptomele cel mai des asociate cu COVID-19 sunt cele respiratorii care pot fi similare cu cele ale răcelii, gripei sau pneumoniei. COVID-19 nu se limitează doar la sistemul respirator, ci poate afecta mai multe organe [1].

SARS-CoV-2 se transmite, în principiu, pe cale directă (picătură, de la persoană la persoană) și se presupune că se răspândește și prin contact indirect (obiecte contaminate, transmitere aeriană) [2]. Într-un studiu realizat de Xiao și colab., SARS-CoV-2 ARN a fost depistat în scaunul la 53% dintre pacienții internați cu COVID-19, sugerând astfel posibilitatea unei eventuale transmiteri fecal-orale [3].

În studiul efectuat de Ramkissoon și colab., leziunile intestinale cauzate de SARS-CoV-2 au fost confirmate prin biopsiile intestinale și autopsiile efectuate pe pacienții infectați. Segmente alternante de stenoză și dilatare a intestinului subțire au fost descrise la autopsie, iar un raport de caz a descris colita hemoragică atribuită unui COVID-19. Biopsiile endoscopice efectuate unui pacient cu COVID-19 au demonstrat leziuni ale mucoasei esofagului, precum și infiltrarea plasmocitară și limfocitară a laminei proprii a stomacului, duodenului și rectului, cu proteine capsid virale detectate în citoplasmă prin imunofluorescență în zonele afectate [4].

Un studiu efectuat în Coreea de Sud de Choi H.G. în perioada pandemică martie 2020 - iunie 2021, în comparație cu intervalul preCovid-19 cuprins între ianuarie 2018- februarie 2020, a elucidat că ratele de incidență a bolilor inflamatorii intestinale (BII), cum ar fi boala Crohn și colita ulcerativă (CU), au fost cu 14,6% și, respectiv, 10% mai mari în timpul pandemiei comparativ cu ratele din perioada anterioară COVID-19. Ambele boli inflamatorii intestinale sunt afecțiuni cronice și mediate imun. Constatarea faptului că ratele de incidență ale acestor patologii au crescut în mod constant în toate subgrupele de

vârstă impune o atenție specială, deoarece pacienții vârstnici cu boli mediate imun sunt deosebit de vulnerabili atât la COVID-19, cât și la infecțiile oportuniste, având rate mai mari de morbiditate și mortalitate [5].

COVID-19 poate crește riscul de a dezvolta boli autoimune noi, printre care sindromul antifosfolipidic, sindromul Guillain-Barré, boala Kawasaki și altele [7]. În baza datelor de literatură s-a demonstrat că infecția cu SARS-CoV-2 poate juca un rol declanșator în dezvoltarea CU. În acest context, prezentăm cazul unui pacient diagnosticat cu CU la scurt timp după infecția cu Covid-19, internat secția de Gastroenterologie a Spitalului Clinic Republican cu diagnosticul de CU.

Scopul studiului constă în evaluarea critică a datelor din literatura de specialitate privind relația dintre COVID-19 și bolile inflamatorii intestinale (BII).

Materiale și metode. În studiu au fost incluse publicații științifice, selectate prin cuvintele-cheie: „colită”, „COVID-19”, „SARS-CoV-2” în bazele de date PubMed, Mendeley, Google Scholar și Hinari.

Prezentare de caz

Pacientul E. a fost internat în Secția de Gastroenterologie a Spitalului Clinic Republican în luna noiembrie 2021, prezentând următoarele acuze: scaune neoformate de 6-7 ori pe zi, conținând mucus și, periodic, sânge, dureri în fosa iliacă pe stânga și suprapubian, mai accentuate înainte de defecație, balonare abdominală și o pronunțată astenie fizică.

Din istoricul bolii: La momentul internării, pacientul prezenta dureri în fosa iliacă stângă înainte de actul de defecație, scaune diareice cu mucus și striuri de sânge, în număr de 5-6 ori pe zi, de aproximativ 2 luni, care au apărut după ce persoana a suportat o infecție cu SARS-CoV-2. Infecția cu SARS-CoV-2 a evoluat sub forma unei afecțiuni ușoare. Pacientul a administrat preparate de Zn, Se, vitamina C. Tratamentul nu a inclus antivirale sau antibiotice. De menționat că pacientul se adresează primar și nu a administrat tratament pentru simptomatologia gastro-intestinală.

Examenul clinic: IMC-33,1 kg/m². Tegumentele pale, curate, uscate. Edeme gambiene absente. La examinarea sistemului digestiv, s-a depistat limba umedă, cu ușoare depuneri. Abdomenul moale, mărit din contul țesutului adipos, dolor la palpare în flancul stâng și fosa iliacă stângă, ușor sensibil în epigastriu. Colonul spasmă, dureros la palpare pe descendent și sigmoid. Rinichii nu se palpează. Semnul Giordani negativ bilateral.

Investigații anterior efectuate: Analiza generală a sângelui (13/10/2021) – HGB-14.5 g/dL (13.5-17.5 g/dL); Er-4,6 *10⁶/uL (4.3 – 5.9*10⁶/uL); Tr - 238*10³/uL

(150-400*10³uL); Leu-10,06*10⁶uL (4.5 – 11 *10⁶uL); VSH – 14 mm/h (0-15 mm/h). Toxina A și B Clostridium Difficile (27/10/2021) - negativ.

Colonoscopia (11/2021) – Începând cu orificiul anal pe o distanță de 40-45 cm sunt absente haustrațiile, mucoasa cu multiple cicatrici și ulceratii acoperite cu fibrină, sângerează la contact. Desenul vascular este atenuat cu arhitectonică vasculară deformată. În lumenul intestinal se observă mucozități cu conținut sangvinolent. În porțiunile superioare examinate, mucoasa este fără inflamație, fără leziuni, desen vascular normal evidențiat, arhitectonică vasculară nedereglată. În lumenul intestinal nu s-a constatat niciun conținut patologic. A fost stabilit diagnosticul de colită ulcerativă cu afectarea colonului stâng în faza de acutizare.

Tabloul histologic sugerează prezența CU.

La momentul internării, testele de laborator au relevat următoarele: prezența sindromului anemic (Er-3,42x10⁶uL, HGB-10.43 g/dl, HCT-30.96% (41-53%), sindromului inflamator (VSH-43.00 mm/h, MONO-3.20, LIM-45.53%, proteina C reactivă 30.40 mg/l (0-5 mg/l)).

Examenul coprologic a constatat un scaun semioformat, fibre musculare ++(creatoree), leucocite(>100), eritrocite+.

Diagnostic prezumtiv: În baza investigațiilor și constatărilor, diagnosticul prezumtiv este: colită ulcerativă primar diagnosticată cu afectarea hemicolonului stâng, forma moderată, în fază de acutizare.

Rezultate și discuții

Numeroase cercetări au furnizat dovezi despre capacitatea infecțiilor de a declanșa boli autoimune. Mulți agenți patogeni bacterieni, virali, paraziți sau chiar fungi au avut conexiune cu debutul sau exacerbaria BII. În aceste cazuri, agentul patogen nu este întotdeauna izolat de către celulele gastro-intestinale, iar răspunsul inflamator amplificat după infecție poate elimina agentul infecțios. Cu toate acestea, la persoanele sensibile genetic la BII, reacția imună inițială poate evolua către un răspuns cronic, ducând la dezvoltarea BII [6].

Receptori către enzima de conversie a angiotenzinei 2 (ACE2) se găsesc frecvent în celulele epiteliale ale intestinului subțire, fiind mai puternic exprimată în celulele epiteliale de tip II. ACE2 este o enzimă esențială pentru sistemul renină-angiotensină, care reglează inflamația intestinală și diareea. Virusul și/sau citokinele pro-inflamatorii pot afecta celulele gazdă [7]. Receptorul de suprafață ACE2 interacționează direct cu glicoproteina spike (proteina S), fapt care permite pătrunderea virusului în celule și producerea de noi virioni [2].

Pătrunderea virusului în celule este urmată de replicarea acestuia și inițierea unui proces inflamator

avansat. Particulele de virus multiplicare ajung apoi în rețeaua vasculară bogată din submucoasă, ducând în cele din urmă la inflamarea locală a tractului intestinal. Un studiu realizat de Zhang și coautori a demonstrat că SARS-CoV-2 stimulează producția de interleukina-1 (IL-1) de către macrofage și mastocite, inducând astfel expresia genelor ce vor induce sinteza de citokine proinflamatorii precum factorul de necroză tumorală (TNF-alfa), IL-6 și alte molecule biologice cum ar fi tromboxanii și prostaglandine, care vor induce leziuni secundare [8].

De asemenea, ACE2 ca receptori pentru COVID-19 sunt intens exprimați în celulele epiteliale intestinale de la ileonul terminal și, într-o măsură mai mică, până la colon, regiunea în care inflamația mucoasei la pacienții cu boli inflamatorii intestinale este frecvent detectată [6].

Unul dintre mecanismele posibile în patogeniza BII este că celulele sistemului imunitar adaptiv răspund împotriva autoantigenelor care produc afecțiuni inflamatorii cronice [9].

Un studiu efectuat de Zuo a arătat că pacienții spitalizați cu infecție cu COVID-19 prezintă o alterare persistentă a microbiomului intestinal comparativ cu martorii neinfecțati, caracterizați prin creșterea numărului de agenți patogeni oportuniști și scăderea bacteriilor comensuale benefice [10].

În cazurile severe de COVID-19, este prezentă o furtună de citokine în care sunt exprimate neutrofilele, limfocitele, macrofagele și mediatorii imuni, inclusiv factorul de necroză tumorală (TNF). TNF a fost detectat în probele de sânge și țesut ale unor pacienți cu COVID-19 [12].

Este bine cunoscut faptul că TNF este un mediator inflamator principal în BII și în majoritatea reacțiilor inflamatorii acute [13].

TNF este un factor cheie în răspunsurile imune înnăscute la pacienții cu BII, deoarece reglează activarea, proliferarea, supraviețuirea și diferențierea celulelor imune înnăscute intestinale [14].

Concluzii

Pe lângă tractul pulmonar, infecția cu SARS-CoV-2 pare să afecteze și tractul gastro-intestinal în mod semnificativ. Dereglarea imună locală și tulburările microbiotei fecale, rezultate din infecția cu COVID-19, ar putea induce inflamația cronică a colonului și, în cele din urmă, ar putea duce la dezvoltarea colitei ulcerative. Deși nu se poate dovedi în mod concludent o cauzalitate, există o plauzibilitate a asocierii. Studii prospective suplimentare la pacienții care s-au recuperat de COVID-19, concentrându-se în principal pe simptomele și bolile tractului gastrointestinal, ar putea aduce clarificări cu privire la impactul pe termen lung al infecției cu SARS-CoV-2.

Abrevieri:

ACE2 – receptori către enzima de conversie a angiotenzinei 2
 BII – boli inflamatorii intestinale
 CU – colită ulcerativă
 IFN - interferon
 IL – interleukină
 TNF - factor de necroză tumorală

Bibliografie

1. About COVID-19 | CDC. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/about-covid-19.html> (accessed Jun. 25, 2023).
2. Gajendran M. et al. Inflammatory bowel disease amid the covid-19 pandemic: Impacmanagement strategies, and lessons learned, *Ann Gastroenterol*, vol. 33, no. 6, pp. 591–602, 2020, doi: 10.20524/AOG.2020.0547.
3. Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*, vol. 158, no. 6, pp. 1831–1833.e3, May 2020, doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
4. Ramkissoon R., Wang X. J., The Impact of COVID-19 in Gastroenterology and Hepatology, 2021, doi: 10.1097/MCG.0000000000001600.
5. Choi H. G. et al. Changes in the Incidence Rates of Gastrointestinal Diseases Due to the COVID-19 Pandemic in South Korea: A Long-Term Perspective, *Journal of Personalized Medicine* 2022, Vol. 12, Page 1144, vol. 12, no. 7, p. 1144, Jul. 2022, doi: 10.3390/JPM12071144.
6. Elbadry M., Medhat M. A., Zaky S., Kassas M. El. Ulcerative colitis as a possible sequela of COVID-19 Infection: The endless story, 2022, doi: 10.1016/j.ajg.2022.01.006.
7. Ozkurt Z., Tanriverdi E. Ç. World Journal of Clinical Cases COVID-19: Gastrointestinal manifestations, liver injury and recommendations Conflict-of-interest statement: Provenance and peer review: Peer-review model: Single blind Peer-review report's scientific quality classification Grade A (Excellent): 0 Grade B (Very good): 0 Grade C (Good): C Grade D (Fair): 0 Grade E (Poor): 0, *World J Clin Cases*, vol. 10, no. 4, pp. 1140–1163, 2022, doi: 10.12998/wjcc.v10.i4.1140.
8. Zhang H. et al. Pathogenesis and Mechanism of Gastrointestinal Infection With COVID-19, *Front Immunol*, vol. 12, p. 674074, Nov. 2021, doi: 10.3389/FIMMU.2021.674074/BIBTEX.
9. Mattos B. R. R. et al. Inflammatory bowel disease: an overview of immune mechanisms and biological treatments, *Mediators Inflamm*, Jan. 2015, Accessed: Jun. 25, 2023. [Online]. Available: <https://go.gale.com/ps/i.do?p=AONE&sw=w&issn=09629351&v=2.1&it=r&id=GALE%7CA453409189&sid=googleScholar&linkaccess=fulltext>.
10. Zuo T. et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization, *Gastroenterology*, vol. 159, no. 3, pp. 944–955.e8, Sep. 2020, doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.
11. Ma C., Cong Y., Zhang H. COVID-19 and the Digestive System, *Am J Gastroenterol*, vol. 115, no. 7, pp. 1003–1006, Jul. 2020, doi: 10.14309/AJG.0000000000000691.
12. Wang L. et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up, *Journal of Infection*, vol. 80, no. 6, pp. 639–645, Jun. 2020, doi: 10.1016/J.JINF.2020.03.019.
13. Feldmann M. et al. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed, *The Lancet*, vol. 395, no. 10234, pp. 1407–1409, May 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30858-8.
14. Scharl M. Pathophysiological Role of TNF in Inflammatory Bowel Disease: TNF and Its Effect on Innate Immune Defense, *Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Inflammatory Bowel Disease*, pp. 49–55, Jul. 2015, doi: 10.1159/000381409.

Autor corespondent:

Alina Jucov, asistent universitar,
 Disciplina de gastroenterologie,
 IP USMF Nicolae Testemițanu
 tel.: +37369384778
 e-mail: alina.jucov@usmf.md.