

COVID-19 az emésztőrendszerben

Kovács Ágota dr.

Péterfy Sándor Utcai Kórház, Gasztroenterológia, Budapest
Correspondence: kovacs_agota@yahoo.com

A szerző rövid áttekintést ad napjaink súlyos betegségéről, a COVID-19-ről és annak emésztőszervi vonatkozásairól. A gyorsan változó diagnosztikus és terápiás tennivalók jelenleg érvényben levő lehetőségei mellett ismerteti az emésztőszervi tünetek és eltérések korai felismerésének járványügyi jelentőségét. KULCSSZAVAK: SARS-CoV2, COVID-19, emésztőrendszer

COVID-19 in the digestive system

This brief review focuses on the gastrointestinal features of the COVID-19, pandemic. Presentation of the illness in the digestive system provides novel opportunities for clinical, diagnostic and therapeutic activities. Early recognition of the disease through its gastrointestinal symptoms may have significant future epidemiologic importance.

KEYWORDS: SARS-CoV2, COVID-19, digestive system

Kína Wuhan városában, Hubei-tartományban, 2019 decemberében jelentkezett először az új koronavírus (SARS-CoV2, korábban 2019-ben CoV). Az általa okozott betegség a WHO meghatározása szerint COVID-19. A kórokozó a *Coronaviridae* víruscsaládhoz tartozik és genetikailag rokon a SARS-CoV és a MERS-CoV kórokozókkal, amelyek 2003-ban, illetve 2012-ben járvány kialakulásával fenyegettek Kínában és a Közel-Kelet országában.

A koronavírus-fertőzés légúti tünetei jól ismertek ma már: láz, száraz köhögés, nehézlégzés, pneumónia. Terjedésének útja a cseppfertőzés, és a fizikai érintkezés. Súlyos légúti tünetegyüttest okozhat, főleg a 60 év feletti fertőzöttekben.

Emésztőrendszeri tünetek

Kevésbé ismertek azonban azok az emésztőszervi panaszok, amelyek COVID-19 során megelőzhetik a légúti tüneteket, elsősorban émelygés, hasmenés. Ezek előfordulási gyakoriságában a leírásokban nagy eltérések mutatkoznak: 5-50%-ig szórnak az adatok. Az első SARS-CoV2 fertőzött beteg az USA-ban két napja tartó émelygéssel, hányingerrel jelentkezett, majd hasmenés alakult ki. A vírus genetikai markerei kimutathatók voltak a beteg székletében. Később kiderült, hogy a vírusgenom kimutatható

a legtöbb beteg nyálában is, ami a nyálmirigyek fertőzöttsége mellett szól.

Korábbi víruskutatások igazolták a koronavírus (SARS-CoV) orientációját a tápcsatorna sejtjeihez. Ezt megerősítette a vírus kimutatása a tápcsatornai biopsziás anyagokban és a székletben, a betegek kórházból való távozása után is. Jelen korunk vírusa (SARS-CoV2) genetikailag csaknem 80% azonosságot mutat ezzel a korábbi koronavírus-típussal. Bár ismeretes, hogy a virális RNA kimutatása nem jelenti a vírus fertőzőképességét, a tenyésztési vizsgálatok igazolták a kórokozó virulenciáját a tápcsatornában is. Tehát az emésztőrendszer, a széklettel átvihető betegség a fertőzés egy alternatív útja lehet, amennyiben az egyén fertőzött betegekkel, vagy akár tünetmentes, esetleg csak enyhe emésztőszervi panaszokkal rendelkező hordozókkal érintkezik. Ez magyarázatot adhat a betegség kiújulására, a folyamatos fertőzőképességre. Ezeknek a panaszoknak a monitorozása tehát jelentős előrelépés lehet járványügyi szempontból (1).

SARS-CoV2 vírus sejtbe történő belépési helye

A SARS-CoV2 vírus sejtbe történő belépési helye a SARS-CoV-fertőzéshez hasonlóan az angiotenzin-konvertáló enzim-2 (ACE-2) receptor. Ez egy transzmembrán (exokarboxi-peptidáz) enzim, amely számos szövet sejtjeinek felszínén expresszálódik. Igazolódott az is, hogy a humán

koronavírus patogenitását, fertőzőképességét a vírusnak a receptort felismerő, a receptorhoz való kötődési képessége határozza meg elsősorban. Az ACE-2-receptorfehérje kötődik a SARS-CoV2 felszínén levő fehérjéhez. A kötődés létrejötte után a sejt felszínén levő receptor mennyisége csökken, ugyanis a koronavírus downregulálja azt. Az ACE-2-receptor egy protektív hatású fehérje, amelynek csökkenése a renin-angiotenzin rendszer felborulásával súlyosbítja a gyulladást, elsősorban a légutakban, a tüdőben és a tápcsatornában is (8). Ezen folyamat ismeretében az ACE-1-gátlók adásának kezdetben feltételezett, előnytelen hatása nem igazolódott, adásuk inkább előnyösnek bizonyult COVID-19-ben (2).

Mi történik a fertőzés során ezután?

A vírus behatol a sejtbe, kiszabadul a vírusból az RNA-genom és megindul a vírusreplikáció. A virális antigének az antigén-prezentáló sejtek útján aktiválják a humorális és a sejt immunitást, a T-limfocitákból citokinek (citotoxikus T-sejtek), a B-limfocitákból pedig antitestek kerülnek a keringésbe. A vírus hatására ezen immunsejtek száma a vérben lecsökken, következményes leukopeniával és lymphopeniával, párhuzamosan ezzel a szövetekben számuk felszaporodik és gyulladást okoz. A termelődő gyulladás-keltő citokinek közül kiemelendő az IL-1, IL-6 és a TNF α emelkedett plazmaszintje. Ennek az ún. citokinviharnak a következménye a súlyos szisztémás tünetek kialakulása a COVID-19 esetek 10-20%-ában.

Kezelési lehetőség

Mindezek alapján teoretikusan a COVID-19 súlyos eseteiben szóbajön az IL-6-gátló tocilizumab, vagy a TNF α -gátló adalimumab terápia (3). Ezeket a gyógyszereket a reumatológiában és a gastroenterológiában immun-mediált krónikus gyulladásos betegségekben (pl. IBD) sikerrel alkalmazzák.

A D-vitamin immunmoduláns tulajdonsága, a proinflammatorikus citokineket downreguláló hatása is felhasználható COVID-19 gyógyításában. Adása napi 2000 NE felső határral előnyös, különösen D-vitamin-hiány esetén (4).

A hasmenések kezelésében tünetileg hatásos szorbens anyagok közül kiemelkedően előnyös a COVID-19 vonatkozásában az enteroszorbens kolloidális szilícium-dioxid. Nagy adszorpciós kapacitása, a fehérje természetű toxinok megkötése, a bélmikroflóra regenerációja révén hatékony veszélyeztetett egyénekben a megelőzésben és a súlyos hasmenéssel járó COVID-19 kezelésében egyaránt (9, 11, 12).

További vizsgálatok igazolták, hogy a bél gyulladásos betegségei, pl. fertőzések növelik az ACE-2-receptor denzitását a bélhámsejteken. Ez az „izgalmi állapot” fokozza a SARS-CoV2 ACE-2-receptorhoz való kötődését, a sejtekbe való bejutását, növekszik a súlyos COVID-19 kialakulásának esélye. Feltételezik, hogy emiatt nem előnyös COVID-19-ben probiotikumok adása (9).

Az ismeretek bővülésével ismeretessé vált, hogy az ACE-2-receptor nagymértékben együtt expresszálódik a gazdaszervezet sejtjein a transzmembrán-szerin-proteáz-2 enzimmel (TMPRSS2), amely szükséges a koronavírus ha-

tásának kifejlődéséhez. Ígéretes terápiás lehetőség a jövőben ennek gátlása, és fontos az ACE-2 fúziós proteineknek, a vírus sejtbe való bejutásában szerepet játszó fehérjéknek a pontos ismerete a COVID-19 megelőzésében, diagnózisában is.

Az ACE-2-receptor nem csupán a felső légutak epithelsejtjein és az alveoláris pneumocitáknak a felszínén található nagy mennyiségben, hanem a nyelőcső-nyálkahártya hámsejtjein, az ileum és a colon epithelsejtjein és enterocitáiban is. COVID-19-ben a koronavírus behatolásának lehetősége a légutakhoz hasonlóan tehát a tápcsatornába is fokozott. Következmény a gyomor- és a bélnyálkahártya-permeabilitás fokozódása, a barrierfunkció romlása, hasmenés és felszívódási zavar (1).

Vizsgálatok a gasztrointesztinális tünetek megismerésére és a vírus kimutatására

Egy retrospektív, több mint 2000 beteg adatait feldolgozó felmérés szerint a COVID-19 gasztrointesztinális tünetei közül leggyakoribb, több mint 50% az étvágytalanság és a hasmenés, majd az egyéb tünetek gyakorisági sorrendben hányás, émelygés, hasi fájdalom, az esetek több mint tíz százalékában tápcsatornai vérzés. Ezek a tünetek légzőszervi panaszok nélkül is előfordulnak és a súlyos klinikai esetekben gyakoribbak, mint enyhe lefolyású fertőzés esetén. A gasztrointesztinális tünetekkel, főleg a hasmenéssel jelentkező COVID-19 lefolyása súlyosabb, prognózisa rosszabb (10).

A láz, köhögés gyakran később jelentkezik a betegség során (5).

A megfigyelések szerint a széklet vírus-PCR-pozitivitása egy héten belül követte a köpet pozitív tesztjét és a víruspartikulumok tovább kimutathatók székletben, mint a légutakban. A WC-kagyló, a vízöblítő lehúzójának fogantyúja vagy nyomógombja, az ajtókilincs vizsgálata mind pozitív volt fertőtlenítés előtt. Így bizonyított a fekális fertőzés lehetősége a nem kellően tisztított nyilvános, vagy a családban közösen használt WC esetében. A fertőzött egyén izolálásának tehát erre is ki kellene terjedni. A fertőzés továbbadásának meggátolására a közös mosdó használata utáni fertőtlenítés éppen úgy fontos, mint a kézhigiéné betartása (5).

Az elhunyt betegek boncolásakor a nyelőcső, gyomor, a vékony-, a vastagbél és a végbél nyálkahártyájának szegmentális gyulladását, nekrozisát, míg szövettani vizsgálattal ezen részekben a nyálkahártya-limfocitás infiltrációját, nagyszámú plazmasejtet és interstitialis ödémát észleltek. A vírus tokjából származó fehérjét a nyelőcsőben nem, csak a bélrendszerben tudták kimutatni. Ez a megfigyelés igazolta, hogy a gasztrointesztinális tüneteket a vírus közvetlen károsító hatása is okozza az immunológiai folyamatok mellett (1). Endoszkópos adat a vizsgálat extrémén nagy fertőzési veszélye miatt alig áll rendelkezésre.

A tápcsatornán kívül eltérések észlelhetők a máj működésében is COVID-19-ben: májenzim-emelkedés, csökkent fehérjeszint, a protrombinidő megnyúlása. Bár szövettani vizsgálattal kimutatható a vírus a májszövetben, a direkt

hepatotoxikus hatás fibrózissal nem jár, vírushepatitisnek tartják az észlelt eltéréseket okozó kórképet. ACE-2-expresszió jelentős mennyiségben az intrahepatikus epéutakban és nem a májsejtekben mutatható ki, a vírus májkárosító hatása tehát feltételezhetően itt jön létre (6).

Az emésztőszervi tünetek oka a vírus direkt és indirekt károsító hatásán kívül lehet a gyógyszeres próbálkozások, antivirális szerek, antibiotikumok mellékhatása is. Egyértelmű megfigyelés, hogy az emésztőszervi tünetek a súlyosabb lefolyású esetekben mutatkoznak. Ennek magyarázata feltehetően az, hogy nagy vírusdenzitás és virulencia mellett nagyobb mértékben károsodik az emésztőrendszer (7, 10). Várható, hogy a sok reményre jogosító terápiás vizsgálatok (IL-6-gátlók, TNF α -gátlók, TMPRSS2-gátlás, antivirális szerek) eredményeképpen mielőbb sikerül a COVID-19 ellen-szerét megtalálni. Egyelőre be kell érünk a tüneti kezeléssel és néhány olyan gyógyszer ismeretével, amelyek adása jelen tudásunk szerint nem javasolt ebben a betegségben (kortikoszteroidok, NSAID-ok, probiotikumok).

A profilaxis és a hasmenés kezelésében egyaránt értékes enteroszorbens a koloidális szilícium-dioxid.

Következtetések

A COVID-19 emésztőszervi reprezentációjának megismerésével a vizsgálatok palettája bővült. A korai diagnózis elősegíthető lenne, valamint a csak enyhe tüneteket mutató, és a betegségből kigyógyult emberek fertőzőképessége az eddiginél hatékonyabban megállapítható és csökkenthető lenne az alábbiak figyelembevételével:

- feltétlenül érdemes a kezdeti, esetleg csak enyhe emésztőszervi tünetekre figyelni és az ilyen panaszokkal jelentkező betegeket kiszűrni, még a légzőszervi tünetek jelentkezése előtt a COVID-19-fertőzés korai felismerése és a fertőzöttek mielőbbi izolálása érdekében.
- A karanténban vagy kórházban levő egyének újonnan felfedezett fertőzési módját, a széklettel történő fertőzést és az ellene való védekezés módját is széleskörűen tudatosítani kellene.
- Kíváncsú és szükséges lenne a kórházból, vagy karanténból való elbocsátás előtt a fertőzőképesség kizárása a székletből is, a légutakból vett minta negatív eredménye esetén is.

Irodalom

1. Gu J, et al. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology* 2020. doi:https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054
2. Kuster GM, Pfister O, et al. SARS-CoV2: Should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *European Heart J* 2020; 0: 1–3.
3. A 2020. évben azonosított új koronavírus (SARS-CoV-2) okozta fertőzések (COVID-19) megelőzésének és terápiájának kézikönyve. Emberi Erőforrások Minisztériuma 2020. április 11.
4. Panarese A, Shahini E. COVID-19 and vitamin D. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 993–996.
5. Yuan Tian, Long Rong, et al. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 843–851.

6. Katarzyna Kotfis, Karolina Skonieczna-Zydecka. COVID-19: gastrointestinal symptoms and potential sources of 2019-nCoV transmission. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2020; 52: 1. https://doi.org/10.5114
7. Xiao F, Tang M, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV2. *Gastroenterology* 2020. doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055
8. Rácz I. Az ACE2 és az ARDS kapcsolata koronavírus fertőzésben. *Webdoki* 2020. március 31.
9. Altörjay I. COVID-19: figyeljünk a GI tünetekre is. *OLO Orvosi Tudásbázis* 2020. április 1–3.
10. Pan L, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *The American Journal of Gastroenterology* 18 March 2020.
11. Menshikova SS, et al. Diarrhea of various etiologies. Colloidal silicon dioxide (Polisorb MP) as a new solution to an urgent problem. *Gastroenterology* 2017; 3(56): 34–37.
12. Nádasdy A. Új generációs enteroszorbens. *Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2020 March; 6(1).