

EPATOLOGIA PEDIATRICA E COVID-19

Angelo Di Giorgio, Claudia Mandato, Lorenzo D'Antiga

Pandemia da SARS-CoV-2

Nel dicembre 2019 una nuova malattia da coronavirus (COVID-19), causato da SARS-CoV-2, ha colpito la Cina per poi diffondersi nel resto del mondo assumendo le caratteristiche di una pandemia globale. In Italia l'inizio dell'epidemia è stato documentato in Lombardia probabilmente il 18 febbraio (data di diagnosi del primo caso di COVID-19) per poi diffondersi rapidamente anche nelle altre regione causando un numero crescente di contagiati e di decessi. In data 24 aprile 2020 si contano, in tutto il territorio italiano, 193.000 casi confermati di COVID-19 con 60.498 guariti e 25.969 decessi (www.salute.gov.it) (1).

Sono stati pubblicati molti studi su pazienti adulti con COVID-19, meno in età pediatrica [2,3]. Gli adulti possono sviluppare difficoltà respiratoria e progredire verso la sindrome da distress respiratorio acuto, shock settico, acidosi metabolica refrattaria, disfunzione della coagulazione e, in alcuni casi, la morte [2,3]. Al contrario i bambini con COVID-19 sono spesso asintomatici o presentano sintomi respiratori lievi e tendono ad avere un decorso benigno della malattia [2,3].

Interessamento epatico in corso di COVID-19

Il SARS-CoV-2 non è di per sé un virus epatotropo, tuttavia un incremento delle transaminasi è stato descritto in pazienti adulti con COVID-19 suggerendo un certo grado di epatopatia in corso di infezione da SARS-CoV-2 (5).

Studi sugli adulti indicano che un incremento delle transaminasi è stato descritto in una percentuale variabile dal 14% al 53% dei casi ed interessa maggiormente i pazienti con forme cliniche più severe di COVID-19 (6). Al contrario in bambini e lattanti con COVID-19 l'ipertransaminasemia non è di comune riscontro (7).

Il meccanismo con il quale il SARS-CoV-2 determina epatotossicità non è noto. Considerato che il virus può infettare l'apparato gastrointestinale si suppone che possa esserci una azione diretta del virus contro gli epatociti. La porta d'ingresso potrebbe essere il recettore dell'ACE-2 (al quale il

virus si lega per infettare le cellule) localizzato sui colangiociti (8). A screditare questa ipotesi è l'analisi istologica e molecolare condotta sul fegato di un paziente deceduto per COVID-19; sui campioni di fegato non erano state riscontrate particelle virali intracellulari (9). Altri meccanismi d'azione per spiegare la citolisi epatica in corso di COVID-19 sono l'epatotossicità da farmaci (in particolare gli antivirali) oppure un effetto immuno-mediato secondario alla tempesta infiammatoria, ossia la massiva liberazione di citochine tipica di questa malattia. In una recente meta-analisi gli autori hanno dimostrato che in corso di malattia severa da COVID-19, pazienti adulti presentano un ipertransaminasemia e coagulopatia probabilmente secondaria alla risposta infiammatoria verso il SARS-CoV-2 (10).

COVID-19 e bambini con epatopatia

Sono stati condotti degli studi per valutare se i bambini con epatopatia, ed in particolare quelli che assumono farmaci immunosoppressori (IS), fossero più suscettibili all'infezione da SARS-CoV-2 e potessero sviluppare quadri clinici più severi o un outcome peggiore.

Nel rivedere i dati di mortalità delle precedenti pandemia mondiali, SARS (2003), MERS (2018) e quest'ultima da SARS-CoV-2, non ci sono evidenze scientifiche che dimostrano che uno stato di immunosoppressione possa rappresentare un fattore di rischio associato ad un outcome peggiore (11).

E' stato recentemente condotto uno studio su 519 pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di fegato, tutti ovviamente in terapia con farmaci IS. I risultati dimostrano che questi bambini sono a basso rischio di sviluppare forme severe di COVID-19 (12).

Un risultato simile è stato ottenuto in uno studio su 148 pazienti (di cui 48 bambini) con epatopatia autoimmune, tutti in terapia con farmaci IS. In questa coorte l'incidenza osservata di casi di COVID-19 era simile a quella attesa nel resto della popolazione generale; solo pochi pazienti (n=4, 3%, tutti adulti) avevano contratto un'infezione da SARS-CoV-2 e 3 di loro (75%) hanno avuto un outcome favorevole, un solo paziente era deceduto, ma aveva un'età avanzata (82 anni) e diverse comorbidità. Nessun bambino aveva presentato un'infezione da SARS-Cov-2 (13).

I risultati di questi studi dimostrano che i bambini trapiantati di fegato e quelli con epatopatia autoimmune hanno mantenuto un'ottimo stato di salute in corso di pandemia da SARS-CoV-2. Pertanto, ad oggi, non ci sono motivi per ritenere che l'epatopatia e la terapia immunosoppressiva

rappresentino fattori di rischio associati ad una maggiore suscettibilità di contrarre un'infezione da SARS-Cov-2 o ad un outcome peggiore in corso di COVID-19.

L'attività trapiantologica in Italia si è notevolmente ridotta per un serie di motivi, ma senza mai interrompersi, garantendo la possibilità di essere sottoposti ad un trapianto di fegato anche in corso di pandemia da SARS-CoV-2 (14).

Raccomandazioni per i Centri di Epatologia

1) Durante la pandemia da COVID-19 è necessario **classificare** il bambino in base all'epatopatia per valutare se necessità di prestazione medica urgente oppure riprogrammabile.

a) Epatopatia cronica in fase di scompenso/trapianto di fegato recente/neoplasia epatica/insufficienza epatica acuta/intervento chirurgico recente a carico del fegato o vie biliari.

Il bambino affetto da una di queste condizioni necessità di una "prestazione medica urgente" oppure di uno "stretto follow-up" che preveda l'esecuzione di visita ed esami da eseguire presso il centro di epatologia di riferimento.

b) Atresia delle vie biliari, colestasi genetiche, epatopatia autoimmune, M. di Wilson, NASH, ipertransaminasemia in corso di definizione, altre epatopatie in fase di compenso ecc.

Il bambino affetto da una di queste condizioni non richiede una "prestazione medica urgente", pertanto potrà effettuare un controllo degli esami a domicilio con esito da inviare via mail al centro di riferimento.

2) Il **follow up** dei bambini epatopatici deve proseguire regolarmente utilizzando, se necessario, le metodologie della telemedicina ossia le tecniche mediche ed informatiche per la cura del paziente a distanza.

3) Le **misure di prevenzione** dell'infezione da SARS-CoV-2 nei i bambini epatopatici, incluso quelli che assumono farmaci IS, sono uguali a quelle dei bambini sani (isolamento, utilizzo di mascherina, evitare luoghi affollati, lavaggio delle mani).

E' bene chiarire questi aspetti con i genitori, magari inviando una mail a tutti i pazienti, per evitare che adottino misure di restrizione ingiustificate e dannose per i bambini.

4) I bambini epatopatici devono continuare ad assumere correttamente la **terapia medica**, in particolare la terapia immunosoppressiva (IS).

Ad oggi, non ci sono evidenze che la terapia IS rappresenti un fattore di rischio associato ad una maggiore suscettibilità di contrarre un'infezione da SARS-CoV-2 o quadri clinici severi.

Questa è una raccomandazione importante per evitare che i genitori riducano la dose o sospendano il farmaco esponendo il bambino al rischio di rigetto d'organo o recidiva di malattia.

5) Le **biopsie epatiche**, se non urgenti, possono essere posticipate.

Tuttavia in alcuni casi, ad esempio nel sospetto di epatite autoimmune, considerata la possibile evoluzione in quadro di insufficienza epatica è consigliabile eseguire la biopsia il prima possibile.

6) L'**attività trapiantologica** deve proseguire così come indicato dagli organi competenti.

E' necessario testare sia il donatore che il ricevente per escludere un'infezione da SARS-CoV-2.

Inoltre è consigliabile tranquillizzare le famiglie dei bambini in lista per trapianto di fegato informandoli che l'attività trapiantologica non è sospesa e che verranno prese tutte le precauzioni necessarie per evitare casi di infezione da SARS-CoV-2 nel peri- e post-trapianto.

7)) Per la gestione del bambino con **ipertensione portale** è necessaria una valutazione caso per caso.

Le procedure endoscopiche finalizzate alla profilassi primaria e secondaria del sanguinamento da varici esofagee possono essere annullate e riprogrammate a data da destinarsi ad esclusione dei casi ad alto rischio di sanguinamento gastrointestinale da rottura di varici.

8) I bambini con malattia COVID-19 e transaminasi aumentate devono essere anche indagati per altre cause di malattia epatica, in quanto l'ipertransaminasemia potrebbe non essere correlata ad una infezione da SARS-Cov-2, ma essere secondaria ad una sottostante epatopatia cronica.

Bibliografia

1. <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/>.

2. LiQ, GuanX, WuP, WangX, ZhouL, TongY, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus- infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382:1199-1207.
3. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronavirus- ruses to global health d the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020;91:264e6.
4. Qiu H, Wu J, Hong L et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Mar 25.
5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important les- sons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
6. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;5(5):428-430.
7. Angelo Di Giorgio, Angelo Mazza, Laura Martelli, et al. COVID-19 in infants: a report from the epicentre of the Italian outbreak. Submitted to *Eur J of Ped*.
8. Chai X, Hu L, Zhang Y, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv* 2020; published online Feb 4.
9. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020; published online Feb 18. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
10. Mantovani A, Beatrice G, Dalbeni A. Coronavirus disease 2019 and prevalence of chronic liver disease: A meta-analysis. *Liver Int*. 2020 Apr 4
11. D'Antiga L. Conaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl*. 2020 Mar 20.
12. Emanuele Nicastro, Angelo Di Giorgio, Marco Zambelli, et al. Impact of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 outbreak on pediatric liver transplant recipients residing in the high-prevalence area of Lombardy, Northern Italy. Submitted to *Liver Transplantation*.
13. Angelo Di Giorgio, Emanuele Nicastro, Camilla Speziani, Massimo De Giorgio, Luisa Pasulo, Bianca Magro, Stefano Fagiuoli, Lorenzo D' Antiga. "Health status and exposure risk of patients with Autoimmune Liver Disease during the SARS-CoV-2 outbreak in northern Italy". Submitted to *J of Hep*.
14. The impact of the COVID-19 outbreak on Liver Transplantation programmes in Northern Italy. Maggi U, De Carlis L, Yiu D, et a. *Am J Transplant*. 2020 Apr 24.

