

## **Manifestazioni gastrointestinali dell'infezione da SARS-CoV-2 in età pediatrica**

Elena Chiappini

*Università di Firenze, SOC Malattie Infettive, AOU Meyer, Firenze*

### **Introduzione**

SARS-CoV-2, l'agente eziologico della patologia denominata COVID-19, è stato descritto per la prima volta nel Dicembre 2019 in Cina, a Wuhan della provincia di Hubei. L'11 Marzo del 2020 l'Organizzazione Mondiale della Sanità OMS ha dichiarato la pandemia. Al 10/05/2020 sono segnalati oltre 4.024.737 soggetti infetti e 279.313 decessi in tutto il mondo. Attualmente, l'Italia è al terzo posto per numero di casi (218.000) dopo Stati Uniti e Spagna, ed al terzo per numero di decessi (30.395) dopo gli Stati Uniti e il Regno Unito [1].

Considerando specificatamente alla popolazione pediatrica, in Italia sono riferiti finora oltre 4000 casi di infezione, pari al 1,9% del totale, e tre decessi, ma è possibile che questo dato sia sottostimato in quanto l'entità della statistica è subordinata al numero dei tamponi eseguiti [1]. Percentuali simili sono riportati negli Stati Uniti, in Cina ed in altri Paesi europei, che confermano come in genere la popolazione pediatrica rappresenti circa il 2% di tutti i casi diagnosticati [2,3]. I dati disponibili sembrano essere inoltre concordi nell'indicare che nei bambini siano più frequenti le forme paucisintomatiche e lievi rispetto a quanto accada nell'età adulta e la percentuale di forme critiche, che richiedono ricovero in terapia intensiva e/o ventilazione meccanica si aggirino intorno all'1% del totale [2-3]. Anche i decessi sono molto rari. Oltre ai tre decessi riportati in Italia (tutti nella fascia di età 0-9 anni, con una letalità dello 0,2% in questa classe di età), in letteratura al 1 maggio 2020 tre decessi erano descritti nella popolazione pediatrica cinese ed altri tre negli Stati Uniti [3]. Altri decessi riportati includono 4 bambini fra i 10 e i 16 anni di età in Belgio, Inghilterra, e Francia [4]. Tuttavia per la maggioranza di questi casi non sono noti i dettagli clinici, la presenza eventualmente di comorbidità e neppure il ruolo di SARS-CoV-2 nella genesi del decesso.

La proporzione di vari sintomi riportati nel bambino varia nelle diverse casistiche e risente anch'essa come il numero di diagnosi, della definizione di caso riportata. Una recente revisione sistematica pubblicata su JAMA Pediatrics da studiosi dell'Università di Pavia, che ha incluso 18 studi e 1065 bambini, ha evidenziato che i sintomi più frequentemente riportati includono tosse, febbre, faringite, rinorrea con percentuali variabili nelle varie casistiche [3]. Altri sintomi frequenti sono includono cefalea, mialgie, eruzioni cutanee, congiuntivite ed episodi sincopali, oltre a manifestazioni gastrointestinali quali vomito, diarrea, dolori addominali e difficoltà nell'alimentazione.

### **Quadri gastrointestinali in età pediatrica**

Nell'infezione da SARS-CoV2 il sistema respiratorio sembra essere il principale bersaglio del virus e quello maggiormente coinvolto; tuttavia, numerose evidenze supportano il fatto che, sia in età pediatrica che nell'adulto, anche il tratto gastrointestinale e il fegato possano essere coinvolti. Tale coinvolgimento si può associare sia a modificazioni isolate di alcuni parametri laboratoristici (ad esempio ipertransaminasemia) sia allo sviluppo di quadri sintomatologici [5]. Nell'adulto l'incidenza di diarrea riportata nei vari studi varia dal 2% al 50% dei casi e in una recente analisi la percentuale complessiva di diarrea era pari al 10,4% [6].

Nel bambino i dati disponibili non sono molto abbondanti, tuttavia i sintomi gastrointestinali, includenti nausea, vomito, diarrea e dolori addominali, sembrano essere abbastanza frequenti e la diarrea è riportata nel 6-15% dei casi a seconda delle casistiche [7,8,9]. Quindi sebbene COVID-19 nel bambino sembri avere un decorso più lieve che nell'adulto e i sintomi respiratori siano meno frequenti, l'incidenza di sintomi gastrointestinali sembrerebbe simili a quanto riportato nell'adulto.

Uno studio cinese includente oltre 171 bambini condotto da Lu e collaboratori riporta diarrea e vomito rispettivamente nell' 8,8% e 6,4% dei casi pediatrici [10]. La diarrea sembra verificarsi più spesso da 1 a 8 giorni dopo l'inizio della malattia, con una mediana di 3,3 giorni. E' interessante osservare come alcuni bambini abbiano presentato diarrea acquosa come primo sintomo della malattia, ancora prima o in assenza di manifestazioni respiratorie. Ad esempio esistono alcuni case report di neonati o lattanti o adolescenti che hanno presentato febbre e diarrea come unica o principale manifestazione [11-12-13]. E' quindi importante

in corso di epidemia, per il medico dell'adulto, ma anche per il pediatra considerare l'esecuzione di test diagnostici per SARS-CoV2 anche in soggetti con diarrea isolata o associata solamente a febbre. Inoltre il fatto che, in alcuni casi, i sintomi gastrointestinali possano precedere quelli sistemici e respiratori supportano l'ipotesi che il sistema gastrointestinale rappresenti una possibile via di invasione e di trasmissione del virus [14].

In casistiche adulte è stato riportato che la presenza di sintomi gastrointestinali potesse essere associata a una malattia più grave. In una revisione sistematica la diarrea è risultata essere più comune nei pazienti con malattia grave rispetto a quelli con forme non gravi (rispettivamente 5,8% vs 3,5%) e i pazienti con diarrea, nausea e vomito avevano maggiori probabilità di sviluppare ARDS o di necessitare di ventilazione meccanica rispetto ai pazienti senza sintomi gastrointestinali (6,76% vs. 2,08%,  $p = 0,034$ ). Tuttavia altri studi non confermano questa associazione [15,16]. I risultati possono essere influenzati da vari fattori quali la proporzione di pazienti con diarrea riscontrata nelle varie casistiche e dal fatto che alcuni farmaci antivirali utilizzati verosimilmente nei pazienti più gravi possono includere diarrea come evento avverso (ad esempio lopinavir/ritonavir). Inoltre ad oggi una simile possibile correlazione fra presenza di diarrea e gravità della malattia non sembra essere riscontrata in età pediatrica.

Sfortunatamente, sia nelle casistiche adulte che pediatriche le caratteristiche della diarrea non sono solitamente riportate e quindi i dati relativi al numero totale di evacuazioni, consistenza delle feci e durata dei sintomi sono veramente esigui. Dai pochi dati disponibili sembra trattarsi di diarrea acquosa o di consistenza diminuita. E' stato descritto un solo caso di un adulto con diarrea ematica probabilmente associata ad una colite da SARS-CoV-2 e rari casi di esofagiti [15, 17].

Per quanto riguarda il coinvolgimento epatico un modesto aumento delle transaminasi è comune ed è stato ben descritto anche nella popolazione pediatrica con percentuali variabili a seconda delle casistiche [5,7,]. In due studi pediatrici pubblicati sul New Engl J Med e riportanti due casistiche, una italiana e l'altra cinese, complessivamente includenti oltre 270 bambini, livelli sierici aumentati di aspartato aminotransferasi ( $> 50 \text{ U / L}$ ) (20,4-50%) erano più frequenti rispetto all'incremento dei livelli di alanina aminotransferasi ( $> 45 \text{ U / L}$ ) (13-35% dei casi) [7]. Questo

dato, unitamente al fatto che spesso l'incremento delle transaminasi va di pari passo all'incremento di creatinichinasi e latticodeidrogenasi suggerisce che l'ipertransaminasemia sia in molti casi espressione di miosite più che di danno epatico.

Tuttavia anche in età pediatrica un incremento dei valori normali delle transaminasi sono considerate segno di allarme. Tali raccomandazioni sono però basate soprattutto da dati ricavati da casistiche di adulti che riportano l'ipertrasaminasemia essere più frequente nei casi gravi (40-60%) rispetto ai casi lievi o asintomatici (18-25%). In età pediatrica tuttavia si ribadisce che la forma grave è eccezionale e si raccomanda in qualsiasi bambino con infezione da SARA-CoV-2 e incremento importante delle transaminasi di ricercare anche altre possibili eziologie di danno epatico o muscolare.

### **Cenni patogenetici**

Il coinvolgimento intestinale ha molte ragioni. Il recettore dell'enzima 2 di conversione dell'angiotensina (ACE-2) e la serino-proteasi transmembrana di tipo 2 (TMPRSS2) sono proteine chiave nel processo di ingresso cellulare del virus. La coespressione di queste due proteine nella stessa cellula è fondamentale per permettere l'ingresso di SARS-Cov-2 [6]. Come le cellule alveolari di tipo II nel polmone, le cellule ghiandolari dell'epitelio gastrico, duodenale e rettale, e gli enterociti dell'ileo e colon sono in grado di esprimere entrambe le proteine ad alto livello. L'epitelio esofageo esprime meno ACE2 in quanto è prettamente costituito da epitelio squamoso. ACE2 è, inoltre, espresso sulla superficie degli epatociti ,e in misura maggiore, a livello dei colangiociti.

Sebbene i meccanismi specifici coinvolti nella patogenesi della diarrea non siano del tutto noti, è probabile che l'infezione causi un'alterazione della permeabilità intestinale, con malassorbimento da parte degli enterociti. Inoltre, è stato proposto che l'ACE2 sia coinvolto nell'assorbimento di aminoacidi dietetici, regolando l'espressione dei peptidi antimicrobici e promuovendo la omeostasi del microbioma intestinale [18]. Topi know-out per ACE-2 presentano colite in seguito ad infezione da SARS-CovV-2, suggerendo che l'attività del virus possa causare modificazioni enzimatiche, aumentando la suscettibilità all'infiammazione intestinale e alla diarrea. Ovviamente sono necessari ulteriori studi sono necessari per chiarire i meccanismi

alla base della diarrea e definire la correlazione tra sintomi respiratori e gastrointestinali. Il virus sembra anche alterare la flora intestinale anche quando solo la mucosa respiratoria è coinvolta attraverso la comune regolazione del sistema immunitario mucosale (l'"asse intestino-polmone") [18].

### **E' possibile la trasmissione per via feco-orale e che ruolo ha della diffusione dell'infezione?**

Esistono ormai numerose segnalazioni nel bambino così come nell'adulto di eliminazione fecale di SARS-CoV-2 che si può prolungare anche per diverse settimane, il che ha portato a ipotizzare una possibile trasmissione fecale-orale anche se la positività di RT-PCR su tampone rettale o feci non implica tuttavia che il virus sia vitale e quindi infettante [14,19]. E' per questo particolarmente degno di nota lo studio di Wang et al in 205 pazienti con infezione da SARS- CoV-2 (oltre mille campioni da sangue, espettorato, feci, urine, tampone nasale e altri materiali biologici [20]. I campioni fecali sono risultati positivi nel 29% dei casi, inoltre 4 di questi in seguito a coltura hanno rivelato la presenza di un virus vitale, e quindi possibilmente infettante.

La via di trasmissione oro-fecale è stata inoltre dimostrata anche per altri coronavirus, che utilizzano recettori presenti in vari gruppi di enterociti, come DDP4 per MERS-CoV.

Nell'adulto, la positività dei campioni fecali in pazienti diagnosticati con CoViD-19 varia tra vari studi tra il 6 e il 53.4%. E' interessante il fatto che almeno il 20% dei campioni fecali risultano positivi anche dopo che quelli faringei si negativizzano in seguito a clearance virale del tratto respiratorio, risultando pertanto possibile una trasmissione oro-fecale anche in pazienti asintomatici o convalescenti [20]. Ciò sembra essere dimostrato anche in età pediatrica. In uno studio cinese 8 su 10 bambini risultavano ancora positivi alla RT-PCR su tampone rettale per alcuni giorni dopo la negativizzazione della PCR per SARS-CoV-2 su tamponi naso-faringei. Alcuni autori suggeriscono quindi di eseguire tamponi rettali seriati nel tempo prima di dichiarare il bambino non infettante. In uno studio italiano vengono riportati due casi pediatrici con positività di RT-PCR su feci e viene revisionata la letteratura pediatrica disponibile includente 13 bambini con infezione da SRAS-Cov-2 e positività di RT-PCR su tampone rettale o campioni fecali. Gli autori suggeriscono quindi che la negatività dei test su campioni respiratori e fecali dovrebbe essere considerata il requisito essenziale per interrompere l'isolamento [14].

## **Bibliografia**

1. Istituto Superiore di Sanità. Covid-19 Situazione in Italia. Disponibile al sito web: <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/>. Ultimo accesso 15 maggio 2020
2. Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12–April 2, 2020. Disponibile al sito web: [www.cdc.gov/mmwr](http://www.cdc.gov/mmwr). Ultimo accesso 15 maggio 2020
3. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, Rovida F, Baldanti F, Marseglia GL. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMA Pediatr* 2020, April 22. Online ahead of print.
4. Mallineni SK, Innes NP, Raggio DP, Araujo MP, Robertson MD, Jayaraman J. Coronavirus disease (COVID-19): Characteristics in children and considerations for dentists providing their care. *Int J Paediatr Dent* 2020;30:245-250.
5. Matthai J. Coronavirus Disease (COVID-19) and the Gastrointestinal System in Children. *Indian Pediatr.* 2020, Apr 12. Online ahead of print.
6. D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrub-Biroulet L. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention and management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020, Apr 8. Online ahead of print.
7. Parri N, Lenge M, Buonsenso D, Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children With Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *New Engl J Med* 2020 May,1. Online ahead of print.
8. Garazzino S, Montagnani C, Donà D, Meini A, Felici E, Vergine G, Bernardi S, Giaccherio R, Lo Vecchio A, Marchisio P, Nicolini G, Pierantoni L, Rabbone I, Banderali G, Denina M, Venturini E, Krzysztofciak A, Badolato R, Bianchini S, Galli L, Villani A, Castelli-Gattinara G, The Italian Sitip-Sip Pediatric Infection Study Group. Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. *Euro Surveill* 2020;25:2000600

9. Lu X, Xing Y, Wing-Kin Wong G. COVID-19: lessons to date from China Arch Dis Child. 2020 May 12. Online ahead of print.
10. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. N Engl J Med;382:1663-1665
11. Wang J1, Wang D, Chen GC, Tao XW, Zeng LK. [SARS-CoV-2 infection with gastrointestinal symptoms as the first manifestation in a neonate]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2020;22:211-214.
12. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari ME, Pusiol A, Nocerino A, Vidal E, Cogo P. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. Eur J Pediatr. 2020, May 18. Online ahead of print.
13. Zhang T, Cui X, Zhao X, Wang J, Zheng J, Zheng G, Guo W, Cai C, He S. Xu Y. Detectable SARS-CoV-2 viral RNA in feces of three children during recovery period of COVID-19 pneumonia. J Med Virol.2020, Mar 29. Online ahead of print.
14. Donà D, Minotti C, Costenaro P, Da Dalt L, Giaquinto C. Fecal-oral transmission of Sars-Cov-2 in children: is it time to change our approach? Pediatr Infect Dis J. 2020 Apr 16. Online ahead of print.
15. Lin L, Jiang X, Zhang Z, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. Gut. 2020;69:997-1001.
16. Song Y, Liu P, Shi XL, Chu YL, Zhang J, Xia J, Gao XZ, Qu T, Wang My. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. Gut 2020;69:1143-1144.
17. Hosoda T, Sakamoto M, Shimizu H, Okabe N. SARS-CoV-2 enterocolitis with persisting to excrete the virus for approximately two weeks after recovering from diarrhea: A case report. Infect Control Hosp Epidemiol. 2020;41:753-754.
18. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. J Gastroenterol Hepatol 2020;35:744-748.
19. Xu Y, Li X, Zhu B, Liang H, Fang C, Gong Y, Guo Q, Sun X, Zhao D, Shen J, Zhang H, Liu H, Xia H, Tang J, Zhang K, Gong S. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. Nat Med 2020;26:502-505

20. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens

JAMA 2020;e203786