



ARTICOL DE SINTEZĂ

Afectarea sistemului digestiv în infecția cu coronavirusul de tip nou

Eugen Tcaciuc^{1*}, Cătălina Olaru-Stăvilă^{2†}

¹Disciplina de gastroenterologie, Departamentul de medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 04.07.2020

Data acceptării spre publicare: 04.08.2020

Autor corespondent:

Eugen Tcaciuc, dr. hab. șt. med., conf. univ.

Disciplina de gastroenterologie

Departamentul de medicină internă

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

email: eugen.tcaciuc@usmf.md

REVIEW ARTICLE

Impairment of the digestive system in the novel coronavirus infection

Eugen Tcaciuc^{1*}, Catalina Olaru-Stavila^{2†}

¹Discipline of gastroenterology, Department of internal medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 04.07.2020

Accepted for publication: 04.08.2020

Corresponding author:

Eugen Tcaciuc, PhD, assoc. prof.

Discipline of gastroenterology

Department of internal medicine

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare și Sfânt bd., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: eugen.tcaciuc@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Deși, cercetările în domeniul COVID-19 sunt multiple, gastroenterologii, dar și medicii de diferite specialități, implicați direct în combaterea bolii, se confruntă cu ambiguități legate de aspectele gastroenterologice ale patologiei. Nu există recomandări practice care să explice în ce măsură bolile hepatice cronice și bolile inflamatorii intestinale influențează evoluția COVID-19.

Ipoteza de cercetare

Acest review al literaturii își propune să prezinte majoritatea datelor disponibile, cu privire la multiplele aspecte gastroenterologice și hepatologice ale COVID-19, inclusiv, poziția celor mai prestigioase asociații din domeniu, ca răspuns la pandemie.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Studiul a arătat că simptomele digestive și leziunile hepatice nu sunt o constatare accidentală la pacienții infectați cu noul coronavirus, având relevanță în diagnosticul precoce al bolii și în prognosticul acesteia

Rezumat

Introducere. Prevalența și prognosticul implicării digestive în evoluția patologiei provocate de noul coronavirus (COVID-19) nu este pe deplin elucidată. Scopul a fost de a analiza și de a sistematiza datele disponibile, privind multiplele aspecte gastroenterologice ale bolii, inclusiv poziția celor mai valoroase asociații din domeniul în cauză, ca răspuns la apariția pandemiei.

What is not known yet, about this topic

Although, the research in the field of COVID-19 is multiple, the gastroenterologists, but also the doctors of various specialties, directly involved in combating the disease, face ambiguities related to the gastroenterological aspects of the pathology. There are no practical recommendations to explain the extent to which chronic liver disease and inflammatory bowel disease influence the evolution of COVID-19.

Research hypothesis

This literature review aims to present most of the available data on the multiple gastroenterological and hepatological aspects of COVID-19, including the position of the most valuable associations in the field, in response to the pandemic.

Article's added novelty on this scientific topic

The study showed that digestive symptoms and liver damage are not an accidental finding in patients infected with the novel coronavirus, having relevance in the early diagnosis of the disease and in its prognosis.

Abstract

Introduction. The prevalence of digestive system involvement in the evolution of coronavirus disease (COVID-19) is not fully elucidated. The aim was to analyze and systematize the available data on the multiple gastroenterological aspects of the disease, including the position of the most valuable associations in the field, in response to the pandemic.

Material și metode. Au fost efectuată o cercetare în *PubMed*, *Medline*, *Web of Science*, *Elsiever*, folosind motorul de căutare *Google*, aplicând cuvinte cheie: „*coronavirus*”, „*sindrom acut respirator sever coronavirus 2*”, „*SARS-CoV-2*”, „*COVID-19*”, „*nCoV*”, „*2019-nCoV*”. Au fost analizate articole în limba engleză, începând cu luna ianuarie până în luna mai, 2020. Au fost incluse toate articolele care raportau date epidemiologice și clinice, privind simptomele gastro-intestinale, leziunile hepatice, prevalența comorbidităților hepatice și gastro-intestinale la pacienții cu COVID-19.

Rezultate. Manifestările gastrointestinale, precum diareea, voma, greața, durerea abdominală au survenit frecvent la pacienții cu COVID-19. Acestea, în unele cazuri, au precedat simptomatologia respiratorie, întârziind stabilirea diagnosticului corect și în mod excepțional, au fost stabilite precum unica acuză a pacientului. Pacienții cu maladie COVID-19 severă au avut un risc mai mare de a dezvolta simptome gastro-intestinale și leziuni hepatice, manifestate prin elevarea transaminazelor, hipoalbuminemie, trombocitopenie, tendință spre dezvoltarea stărilor critice și înrăutățirea prognosticului. Riscul de boală severă sau de infectare nu a fost mai crescut în rândul pacienților cu COVID-19 și comorbidități gastrointestinale sau hepatice existente. Totuși, s-a observat faptul că, ciroza hepatică decompensată, carcinomul hepatocelular, formele severe ale bolilor inflamatorii intestinale au precipitat dezvoltarea formelor severe ale COVID-19 și prognostic nefavorabil. Deși, s-a demonstrat că eliminarea virusului cu materiile fecale depășește în timp prezența acestuia în frotiul nazofaringian, sunt necesare studii suplimentare pentru a confirma existența căii de transmitere fecal-orală a SARS-CoV-2.

Concluzii. Studiul a arătat că simptomele digestive și leziunile hepatice nu sunt o constatare accidentală, în cazul pacienților infectați cu coronavirusul de tip nou, având relevanță în diagnosticul precoce al bolii și în prognosticul acesteia. O atenție sporită trebuie acordată îngrijirii acestui grup de pacienți.

Cuvinte cheie: COVID-19, coronavirus de tip nou, simptome gastrointestinale, injurie hepatică.

Introducere

Pandemia provocată de noul coronavirus, descoperit în 2019 (SARS-CoV-2), a bulversat întregul glob pământesc și a trezit controverse în rândul școlilor medicale, fiind deja înregistrate milioane de cazuri de infectări și sute de mii de decese la nivel mondial [1]. Patologia COVID-19 constituie o boală infecțioasă, cauzată de coronavirusul de tip nou, asociat sindromului respirator acut sever (SARS). Simptomatologia este dominată de tabloul unei infecții respiratorii, cu febră, fatigabilitate, dispnee, tuse uscată, pierderea *de novo* a mirosului și gustului. În categoria acuzelor rare este inclusă simptomatologia gastro-intestinală: greață, vomă, diaree, dureri abdominale. Majoritatea bolnavilor dezvoltă forme ușoare și de gravitate medie ale bolii. Cu toate acestea, vârsta

Material and methods. It was performed a search in *PubMed*, *Medline*, *Web of Science*, *Elsiever* on the *Google* search engine, applying keywords: “*coronavirus*”, “*severe acute respiratory syndrome*”, “*SARS-CoV-2*”, “*COVID-19*”, “*nCoV*”, “*2019-nCoV*”. There were analysed articles in English language beginning with January up to May 2020. All articles, that reported epidemiological and clinical data on gastrointestinal symptoms, hepatic injury, prevalence of hepatic and gastrointestinal comorbidities in patients with COVID-19 were included.

Results. Gastrointestinal manifestations, such as diarrhea, vomiting, nausea, abdominal pain have occurred frequently in patients with COVID-19. These, in some cases, preceded the respiratory symptoms, delaying the establishment of the correct diagnosis and, exceptionally, were established as the only complaint of the patient. The patients with severe COVID-19 had a higher risk of developing gastrointestinal symptoms and liver damage, manifested by elevated transaminases, hypoalbuminemia, thrombocytopenia, tendency towards the development of critical states and the worsening of the prognosis. The risk of severe disease or infection, has not been increased in patients with COVID-19 and existing gastrointestinal or hepatic comorbidities. However, it was observed that decompensated liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, severe forms of inflammatory bowel, precipitated the development of severe forms of COVID-19 and with an unfavorable prognosis. Although fecal elimination of the virus has been shown to outweigh its presence in the nasopharyngeal smear, further studies are needed to confirm the existence of the fecal-oral route of SARS-CoV-2 transmission.

Conclusions. This study showed that digestive symptoms and liver damage are not an accidental finding in patients with COVID-19, having relevance in the early diagnosis of the disease and its prognosis. An increased attention should be offered to the care of this group of patients.

Key words: COVID-19, novel coronavirus, gastrointestinal symptoms, hepatic injury.

Introduction

The pandemic caused by the novel coronavirus, has alarmed the entire globe and aroused controversy among medical schools, with millions of infections and hundreds of thousands of deaths worldwide registered [1]. COVID-19 is an infectious disease, caused by the new type of coronavirus, associated with severe acute respiratory syndrome (SARS). Predominant symptoms are fever, fatigue, dyspnea, dry cough, loss of smell and taste. The category of rare complaints includes gastrointestinal symptoms, such as nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain. Most patients develop mild to moderate forms of the disease. However, age ≥ 65 years, the presence of comorbidities, such as diabetes, hypertension, obesity, chronic kidney, lung, liver disease, im-

65 ani, asocierea comorbidităților, precum diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, obezitatea, bolile cronice renale, pulmonare, hepatice și imunosupresia, constituie factori de risc în dezvoltarea unor forme severe de boală, care se pot solda cu deces [2].

Recunoscând impactul epidemiologic și semnificația clinică a patologiei COVID-19, au fost depuse eforturi considerabile pentru a reliefa toate aspectele acesteia. Dovada afectării gastrointestinale și hepatice în COVID-19, a fost raportată prima dată de către cercetătorii din China și confirmate în studii emergente ulterioare [3, 4, 5]. Pe de altă parte, rezultatele obținute au fost variabile, contradictorii, fiind dificil în a forma concluzii. S-a trecut în revistă și asocierea dintre formele severe ale COVID-19 și injuria hepatică, determinată de elevarea transaminazelor, valori scăzute ale albuminei în ser, trombocitopenie. Pacienții cu forme severe ale bolii suferă modificări mai importante ale biomarkerilor hepatici, mai frecvent acuză simptome gastrointestinale [6]. În plus, ARN-ul viral s-a dovedit a fi prezent în celulele epiteliale gastrointestinale și a fost detectat în scaunul pacienților cu COVID-19, ceea ce trezește suspecția transmiterii virusului SARS-CoV-2 și pe cale fecal-orală [3, 7].

Deși, cercetările în domeniu sunt multiple, specialiștii gastroenterologi, dar și doctorii de diverse specialități implicați direct în combaterea COVID-19, se confruntă cu neclarități legate de frecvența simptomelor gastrointestinale, evaluarea riscului și prognosticului bolii la asocierea acestora. Lipsesc studii adecvate, care să explice în ce măsură bolile cronice hepatice și patologiiile inflamatorii intestinale influențează evoluția COVID-19 sau dacă acești pacienți necesită protecție specială, întru a evita infectarea.

Această sinteză de literatură își propune să prezinte majoritatea datelor disponibile, privind multiplele aspecte gastroenterologice și hepatologice ale COVID-19, inclusiv și poziția celor mai valoroase asociații din domeniul în cauză, ca răspuns la apariția pandemiei.

Material și metode

În această sinteză de literatură s-au cercetat, în mod sistematic, toate articolele, exclusiv în limba engleză, publicate în perioada 01.01.2020-17.05.2020, care au inclus cuvintele cheie „coronavirus”, „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2”, „SARS-CoV-2”, „COVID-19”, „nCoV”, „2019-nCoV”. A fost utilizat motorul de căutare Google, făcându-se apel la băncile de date informatizate Pubmed, Medline, Web of Science, Elsevier, privind subiectul în cauză. Cu scop de a augmenta calitatea căutării, prin identificarea celor mai recente informații, aceleași cuvinte cheie au fost utilizate și în baza de date Google Academic. Ulterior au fost accesate independent, site-uri, precum The Lancet COVID-19 Resource Centre, publicațiile din baza de date a OMS, revistele New England Journal of Medicine, Gastroenterology, Gut, American Journal of Gastroenterology, Centers for Disease Control and Prevention, fiind revizuite majoritatea publicațiile cu referință la COVID-19.

munosuppression are risk factors in the development of severe forms of the disease, which can result in death [2].

On account of the epidemiological impact and clinical significance of COVID-19, considerable efforts have been made to highlight all aspects of it. Evidence of gastrointestinal and hepatic impairment in COVID-19 was first reported by Chinese researchers and confirmed in subsequent emerging studies [3, 4, 5]. However, the results obtained were variable, contradictory, being difficult to draw conclusions. The association between severe forms of COVID-19 and liver injury, characterized by elevated transaminases, low serum albumin, thrombocytopenia, was also reviewed. Patients with severe forms of the disease suffer more significant changes in liver biomarkers, more frequently report gastrointestinal symptoms [6]. In addition, viral RNA was found to be present in gastrointestinal epithelial cells and was detected in the stool of patients with COVID-19, which raises the suspicion of SARS-CoV-2 virus transmission by faecal-oral route [3, 7].

Although, the research in this field is significant, gastroenterologists and doctors of various specialties directly involved in combating COVID-19 face ambiguities related to the frequency of gastrointestinal symptoms, risk assessment and prognosis of the disease. There are no adequate studies to explain the extent to which chronic liver disease and inflammatory bowel disease influence the evolution of COVID-19 or whether these patients require special protection to avoid infection.

This literature review aims to present all the accredited data on the multiple gastroenterological and hepatological aspects of COVID-19, including the position of the most valuable associations in the field in response to the pandemic.

Material and methods

It was performed a search in Pubmed, Medline, Web of Science, Elsevier on the Google search engine, applying keywords: “coronavirus”, “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2”, “SARS-CoV-2”, “COVID-19”, “nCoV”, “2019-nCoV”. There were analyzed articles in English language beginning with January up to May 2020. In order to increase research quality by identifying the latest information, the same keywords were used in the Google Scholar database. Subsequently, sites such as The Lancet COVID-19 Resource Center, publications in the WHO database, New England Journal of Medicine, Gastroenterology, Gut, American Journal of Gastroenterology, Centers for Disease Control and Prevention were independently accessed. most of the publications referring to COVID-19 have been revised.

Most articles, which reported epidemiological and clinical data on gastrointestinal symptoms, liver injury, prevalence of liver and gastrointestinal comorbidities in patients with COVID-19, were included in this review.

Criteria for excluding articles: pre-printed publications; duplicate publications; unique clinical case reports; case series studies, <10 cases; editorial publications; publications,

În review-ul dat au fost incluse majoritatea articolelor, care au raportat date epidemiologice și clinice privind simptomatologia gastrointestinală, injuria hepatică, prevalența comorbidităților hepatice și gastrointestinale la pacienții ce prezintă COVID-19.

Criteriile de respingere a articolelor: publicații pre-tipărire; publicații duplicate; rapoarte ale cazurilor clinice unice; studii de tip serii de cazuri, <10 cazuri; publicații editoriale; publicații, care se referă la infecții cu alte tipuri de coronavirusuri, precum MERS, SARS.

Rezultate

SARS-CoV-2 constituie un virus ARN, monocatenar, care aparține genului β -coronavirus și 82% din genomul acestuia este omolog coronavirusului SARS, responsabil de epidemia din 2003. Depistând similitudinea genomică a virusurilor și clinica patologiilor pe care le provoacă, a făcut posibilă presupunerea, că aceștia împărtășesc mecanisme patogenetice comune. Virusurile, atât SARS-CoV, cât și SARS-CoV-2, pătrund în celula țintă prin atașarea glicoproteinei transmembranare S la enzima de conversie a angiotensinei (ACE2), cu rol în atașarea și recunoașterea particolei virale, constituind vectorul principal al infecțiozității virusului. Fuzionarea virusului cu celula gazdă este asigurată de către serin proteaza transmembranară de tip 2 (TMPRSS2), prin clivarea glicoproteinei S din componența nucleocapsidei virale. În mod obișnuit, expresia concomitentă a ACE2 și TMPRSS2 are loc la nivelul celulelor alveolare de tip 2, a epitelului traheo-bronșic, fapt care argumentează simptomatologia de bază a patologiei, și anume, cu localizare pulmonară [8].

Descoperirile în domeniul cercetării SARS-CoV-2, au scos în evidență tropismul virusului față de epitelul tractului gastrointestinal, demonstrat prin identificarea acestuia în materiile fecale și a biopstatului intestinal, moment, care a trezit interes deosebit în rândul cercetătorilor. De fapt, s-au efectuat studii privind compoziția și proporția celulelor, care exprimă pe suprafața sa receptorul ACE2 la pacienții COVID-19 pozitivi. Prezența receptorilor a fost identificată și la nivelul tractului gastrointestinal, cei mai puțini fiind în epitelul scuamos esofagian, iar majoritatea – în mucoasa gastrică glandulară, enterocite, colonocite, epitelul rectal [3, 7]. Astfel survine ideea infecțiozității virusului și la nivel intestinal, moment argumentat adițional de rapoartele de caz, care relatează identificarea ARN-ului viral în materiile fecale ale pacienților [9].

Un studiu sugestiv a fost cel efectuat de Xiao *et al.* care a colectat diferite specimene (materii fecale, urină, frotiu oro-și nazofaringian) de la 73 pacienți cu COVID-19 [3]. Analizând materiile fecale, la jumătate din pacienți (53,4%) s-a depistat ARN SARS-CoV-2, acesta rămânând pozitiv în 20% cazuri și după negativarea frotiului faringian. Alte studii, de asemenea, susțin persistența îndelungată a virusului în materiile fecale, până la 47 zile din momentul instalării tabloului clinic sau peste 5 săptămâni de la obținerea rezultatelor respiratorii negative pentru ARN SARS-CoV-2 [10-12].

which relate to infections with other types of coronaviruses, such as MERS, SARS.

Results

SARS-CoV-2 is a single-stranded RNA virus, belonging to the genus β -coronavirus and 82% of its genome is homologous to the SARS coronavirus, responsible for the 2003 epidemic. Detecting the genomic and clinical similarities of the viruses, made it possible to assume that they share common pathogenetic mechanisms. Both SARS-CoV and SARS-CoV-2 viruses enter the target cell via transmembrane glycoprotein S that binds to the angiotensin converting enzyme receptor (ACE2), which has a role in the attachment and recognition of the viral particle, being the main vector of the virus infectivity. Invasion of the virus in the host cell is ensured by type 2 serine transmembrane protease (TMPRSS2), which cleaves the glycoprotein S from the viral nucleocapsid. Usually, the concomitant expression of ACE2 and TMPRSS2, takes place in the type 2 alveolar cells of the tracheobronchial epithelium, which justifies the basic symptoms of the pathology, namely with pulmonary localization [8].

A discovery that aroused great interest among researchers, were the studies that highlighted the virus tropism towards the epithelium of the gastrointestinal tract, proved by its identification in feces and intestinal biopsy. In fact, multiple studies have been performed on the composition and proportion of cells, which express on its surface the ACE2 receptor in COVID-19 positive patients. Consequently, the presence of receptors was identified in the gastrointestinal tract, the fewest being in the esophageal squamous epithelium, and most – in the glandular gastric mucosa, enterocytes, colonocytes, rectal epithelium [3, 7]. Thus appears the idea of infectivity of the virus at the intestinal level, a moment additionally provided by the case reports, which report the identification of viral RNA in the faeces of patients [9].

A suggestive study was conducted by Xiao *et al.* who collected various specimens (faeces, urine, oro- and nasopharyngeal smear) from 73 patients with COVID-19 [3]. Analyzing the faeces, in half of the patients (53.4%) were detected SARS-CoV-2 RNA, which remained positive in 20% of cases even after the negation of the pharyngeal smear. Other studies support the long-term persistence of the virus in the faeces, up to 47 days after the setting of the clinical picture or more than 5 weeks after obtaining negative respiratory results for SARS-CoV-2 RNA [10-12]. In addition, live viruses were identified by electron microscopy in patients without gastrointestinal symptoms, highlighting the fecal-oral transmission pathway [13]. This idea would account for the gastrointestinal clinic, that some patients present, including at the onset of the disease, but prolonged detection of the virus in the faeces, does not confirm the fecal-oral route of transmission of SARS-CoV-2. In addition, there are no concrete data that would reveal an association between this phenomenon and the duration, evolution, severity, recurrence of COVID-19. Most researchers believe that further studies

Pe lângă aceasta s-au identificat virusuri vii la microscopia electronică, în cazul unor pacienți fără simptome gastrointestinale, punând în evidență calea de transmitere fecal-orală [13]. Această idee ar argumenta clinica gastrointestinală, pe care o prezintă unii pacienți, inclusiv la debutul bolii, dar detectarea îndelungată a virusului în materiile fecale, nu confirmă calea de transmitere fecal-orală a SARS-CoV-2. În plus nu sunt date concrete, care ar releva o asociere între acest fenomen și durata, evoluția, severitatea, recurența patologiei COVID-19. Majoritatea cercetătorilor sunt de părerea că sunt necesare studii suplimentare pentru a clarifica competența de replicare a virusului, abundența, stabilitatea acestuia în materiile fecale [10, 14].

La debutul cercetărilor patologiei COVID-19, simptomatologia gastrointestinală era interpretată precum ar fi una rară, dar studiile ulterioare au relevat în 15% cazuri asocierea acuzelor gastrointestinale: diaree, vomă, anorexie, greață și dureri abdominale, adăugător la simptomele respiratorii. În 10% cazuri, debutul patologiei a survenit cu așa-numite simptome „atipice” intestinale, care au întârziat stabilirea diagnosticului corect [15, 16]. Observația a fost susținută și de alte studii, în care diareea și greața s-au atestat la debutul bolii în 10% cazuri, fiind succedate de febră și dispnee în 1-2 zile [17, 18]. În comun acord, scăderea poftei de mâncare a fost exclusă din categoria simptomelor gastrointestinale, întrucât este mult nespecifică.

Cel mai amplu studiu de metaanaliză, care a stat la baza creării noilor ghiduri dedicate managementului COVID-19 în Gastroenterologie, elaborat de către Asociația Americană de Gastroenterologie (AGA), cu includerea a 10.890 de pacienți prezintă rezultate diferite, decât cele enunțate anterior [19]. Astfel s-a atestat prezența simptomatologiei digestive în mai puțin de 10% cazuri. Au prevalat simptomele gastrointestinale, precum diareea în 7,7%, greața / voma în 7,8%, dureri abdominale în 3,6%. Este de menționat că au fost analizate cazurile pacienților spitalizați. În același studiu se remarcă faptul, că în afara Chinei frecvența simptomelor gastrointestinale a fost mai mare, cu raportarea diareei la 18,3%.

Puține studii prezintă date despre caracteristica simptomelor (frecvența, durata, evoluția, impactul asupra severității bolii). Jin *et al.* au analizat 651 de pacienți, dintre care 8,6% la debut (pre-tratament) au acuzat diaree, cu o frecvență >3 scaune / zi, cultura *Clostridium Difficile* fiind negativă [20]. În scaun nu au fost determinate leucocite, durata medie a diareei a fost 4 zile (de la 1 la 9 zile). În urma observațiilor efectuate, instalarea diareei, prezentându-se ca simptom unic fără cele respiratorii constituie o cazuistică, iar apariția ei la debutul bolii, precedând simptomele respiratorii este rară. Totuși autorii studiului recomandă supraviețuirea acestor pacienți, în vederea neîntârzierii diagnosticării COVID-19. Sugerăm faptul, că majoritatea studiilor au inclus pacienți spitalizați, respectiv rămâne necunoscută incidența simptomelor gastrointestinale la bolnavii, care au suportat forme ușoare și de gravitate medie a bolii. Variabilitatea raportărilor științifice nu reflectă, decât o apreciere neclară pe deplin a implicării sistemului gastrointestinal în

are needed to clarify the ability of the virus to replicate, its abundance and its stability in feces [10, 14].

At the beginning of the pandemic, gastrointestinal symptoms were interpreted as a rare manifestation of COVID-19. While subsequent studies revealed the association of gastrointestinal complaints, such as diarrhea, vomiting, anorexia, nausea and abdominal pain in 15% of cases in addition to respiratory symptoms. In 10% of cases, the onset of the pathology occurred with so-called “atypical” intestinal symptoms, which delayed the establishment of the diagnosis [15, 16]. The observation was supported by other studies, in which diarrhea and nausea were found at the onset of the disease in 10% of cases, being succeeded by fever and dyspnea in 1-2 days [17, 18]. By mutual agreement, decreased appetite has been excluded from the category of gastrointestinal symptoms, as it is much nonspecific.

The largest meta-analysis study, on the basis of which were created the new guidelines for COVID-19 management in Gastroenterology, developed by the American Gastroenterology Association (GMS) with the inclusion of 10.890 patients has different results than previously mentioned [19]. So the presence of digestive symptoms was identified in less than 10% of cases. Gastrointestinal symptoms, such as diarrhea in 7.7%, nausea / vomiting in 7.8%, abdominal pain in 3.6% predominated. It should be noted that only hospitalized patients were analyzed. In the same study, it is mentioned that outside China, the frequency of gastrointestinal symptoms was higher, with diarrhea reporting at 18.3%.

Few studies have data on the characteristics of gastrointestinal symptoms (frequency, number, evolution, impact on the severity of the disease). Jin *et al.* analyzed 651 patients, between those, 8.6% accused diarrhea at onset (pre-treatment), with >3 defecations / day, *Clostridium Difficile* culture being negative [20]. No leukocytes were assigned in the stool, diarrhea lasted on average 4 days (1 to 9 days). Following the performed observations, occurrence of diarrhea, as the unique symptom of COVID-19, without established respiratory symptoms is a casuistry, and its appearance at the onset of the disease, preceding respiratory symptoms is rare. However, researchers recommend surveillance of this patients to avoid the delay of COVID-19 diagnosis. We express, that most studies included hospitalized patients, respectively, the incidence of gastrointestinal symptoms in patients, who suffered a mild or moderate form of the disease remain unknown. The variability of scientific reports, has shown nothing but an unclear assessment of the involvement of gastrointestinal system in COVID-19 disease.

Histopathological changes in the gastrointestinal tract have been described in only one study. It is the case of an 85-year-old man who died of COVID-19, in which the autopsy showed segmental dilation and stenosis in the small intestine. Further studies are needed to determine whether the finding is attributed to gastrointestinal comorbidity or whether SARS-CoV-2 is the cause of this change [21].

The evolution of the disease in patients with abdominal

COVID-19.

Modificările histopatologice în tractul gastrointestinal au fost descrise, doar într-un studiu. Se prezintă, cazul unui bărbat 85 ani decedat de COVID-19, la care în urma autopsiei s-a evidențiat dilatare segmentară și stenoză la nivelul intestinului subțire. Studiul ulterior este necesar pentru a determina, dacă descoperirea este atribuită unei comorbidențe gastrointestinale sau dacă SARS-CoV-2 este cauza acestor modificări [21].

Evoluția bolii în cazul pacienților cu simptome abdominale și a celor fără acestea este diferită. În formele de gravitate medie, simptomele intestinale nu constituie un factor de prognostic negativ și nu influențează evoluția sau durata bolii. Pan *et al.* au cercetat 99 de pacienți care au prezentat simptome digestive (fiind acuzele principale), a observat că timpul de la debutul bolii și până la internare a fost mai îndelungat, în comparație cu pacienții fără simptome digestive (9 zile față de 7 zile). Odată cu instalarea formelor severe ale patologiei, simptomele intestinale au fost întâlnite mai frecvent, însănătoșirea mai lentă, cu mărirea numărului de zile / pat [16]. Această constatare este în concordanță cu alte studii, ce confirmă admiterea mai frecventă în unitățile de terapie intensivă a pacienților cu simptomele menționate. În unul din studii, prezența diareei a fost asociată cu necesitatea suportului ventilator. În altul, prezența diareei a fost însoțită de o evoluție mai severă a pneumoniei și dezvoltarea sindromului de detresă respiratorie [16, 17, 20, 22].

Implicarea practică a celor menționate anterior constă în acordarea unei atenții deosebite la aceste categorii deosebite de pacienți, care prezintă simptome gastrointestinale atât la admitere în spital, cât și în serviciile de terapie intensivă, întrucât ar putea sugera agravarea stării pacientului în unele cazuri.

Există câteva concepte speculative, care ar explica cauza simptomelor gastrointestinale în COVID-19. Una din teorii menționează dereglarea axului intestin-creier. Permeabilitatea crescută a mucoasei intestinale riscă expunerea sistemului nervos central la diferiți metaboliți toxici, produși în intestin [23]. O altă ipoteză este bazată pe asemănările SARS-CoV cu SARS-CoV-2 și descrie dereglarea homeostaziei ACE2 la nivel intestinal. Scăderea expresiei ACE2 în celulele din sistemul pulmonar în cazul SARS-CoV este asociată cu leziuni tisulare severe. Deși influența la nivel intestinal a ACE2 nu este pe deplin elucidată, se cunoaște rolul acesteia în modularea microbiotei intestinale, expresia peptidelor antimicrobiene. Presupunând că infecția cu nCoV scade expresia ACE2, acest fenomen ar putea duce la disbioză și inflamație ușoară la nivelul tractului gastrointestinal. Mecanisme asemănătoare se întâlnesc în tulburări funcționale, precum sindromul intestinului iritabil [7, 24]. Nu este exclusă apariția simptomatologiei datorită toxicității medicamentoase, întrucât azitromicina, lopinavirul, ritonavirul sunt asociate cu efecte adverse, precum diareea, dureri abdominale. Dar studiile actuale au raportat cazuri COVID-19 cu implicare gastrointestinală și până la inițierea tratamentului cu medicamentele sus-numite.

simptoms and those without them is different. In moderate forms of the disease, intestinal symptoms are not a negative prognostic factor and do not influence the course or duration of the disease. Pan *et al.* investigated 99 patients who had digestive symptoms (being the main complaints), noticed that the time from the onset of the disease to hospitalization was longer, compared to patients without digestive symptoms (9 days versus 7 days). With the onset of severe forms of pathology, intestinal symptoms were encountered more frequently, recovery slower, with increasing number of days / bed [16]. This finding is consistent with other studies, which confirm the more frequent admission in intensive care units of patients with these symptoms. In one study, the presence of diarrhea was associated with the need for ventilatory support. In another, the presence of diarrhea was accompanied by a more severe evolution of pneumonia and the development of respiratory distress syndrome [16, 17, 20, 22].

The practical involvement of the above is to pay special attention to these categories of patients, who have gastrointestinal symptoms both in hospital and in intensive care services, as it may suggest worsening of the patient's condition in some cases.

There are several notional concepts that would explain the cause of gastrointestinal symptoms in COVID-19. One of the theories mentions the disturbance of the intestinal-brain axis. Increased permeability of the intestinal mucosa risks exposure of the central nervous system to various toxic metabolites produced in the intestine [23]. Another hypothesis is based on the similarities of SARS-CoV with SARS-CoV-2 and describes the disorder of ACE2 homeostasis in the intestine. Decreased ACE2 expression in lung cells in SARS-CoV is associated with severe tissue damage. Although the intestinal influence of ACE2 is not fully elucidated, its role in modulating the intestinal microbiota, the expression of antimicrobial peptides, is known. Presuming that nCoV infection decreases ACE2 expression, this phenomenon could lead to dysbiosis and mild inflammation in the gastrointestinal tract. Similar mechanisms are found in functional disorders, such as irritable bowel syndrome [7, 24]. The onset of symptoms due to drug toxicity is not excluded, as azithromycin, lopinavir, ritonavir are associated with adverse effects such as diarrhea, abdominal pain. But current studies have reported several cases of COVID-19 with gastrointestinal involvement, occurred before the initiation of treatment with the drugs above.

Patients with Crohn's disease and ulcerative colitis are usually susceptible in developing severe forms of various infections, the risk is increasing at the use of drug immunosuppression. The most important questions that have intrigued researchers, were the duration of immunity obtained after COVID-19 and manner in which it is influenced by the administration of immunosuppressive drugs, in patients with gastrointestinal comorbidities. The British Society of Gastroenterology (BSG) in accordance with the International Organization for the Study of IBD and the European Organization

Pacienții cu boala Crohn și colită ulcerativă, în mod obișnuit, sunt susceptibili la diferite infecții și la dezvoltarea formelor severe, în special pe fondul imunopresiei medicamentoase. Întrebările cele mai importante, care au stârnit discuții, constituie durata imunității obținute după COVID-19 și faptul influențării acesteia de către administrarea preparatelor imunopresoare în cazul pacienților cu comorbidități gastrointestinale. Societatea Britanică de Gastroenterologie (BSG) în conformitate cu Organizația Internațională pentru Studiul IBD și Organizația Europeană pentru Boala Crohn și Colită (ECCO), recomandă pacienților cu Boli Inflamatorii Intestinale (IBD) continuarea medicației obișnuite. Riscul de infecție, asociat cu agravarea bolii intestinale, este mai mare decât cel de pe urma terapiei imunopresoare. Scopul primordial este de a menține remisiunea patologiei inflamatorii, astfel acești pacienți se vor încadra în grupul cu risc scăzut de infectare, care trebuie să urmeze regulile obișnuite de protecție. În cazul pacienților cu IBD care administrează doze înalte de corticosteroizi (>20 mg / zi de prednisolon), a celor ce au comorbidități (diabet zaharat, obezitate, boli cardiovasculare, vârstnici) este necesară aplicarea protecției speciale a acestora, care se decide individual, prin aprecierea riscurilor și a tacticii ulterioare de tratament. Specialiștii în gastroenterologie nu recomandă întreruperea bruscă a administrării hormonilor steroizieni fără consult interdisciplinar și în măsura posibilității, reducerea dozei [25, 26]. Ar fi utilă modificarea schemelor de tratament, cu înlocuirea celor intravenoase, pentru a limita vizitele pacienților în spitale și centre consultative și la necesitate, efectuarea consulturilor prin telefon sau prin intermediul telemedicinii.

Investigațiile imagistice invazive, precum este endoscopia, deși de neînlocuit în diagnosticul bolilor inflamatorii și screeningul complicațiilor, în contextul situației actuale sunt utilizate cu precauție. Dacă este posibil, înlocuirea acestora cu metode neinvazive de diagnostic, precum determinarea calprotectinei fecale, ecografia abdominală, examen radiologic este salutară. Cu toate acestea, este important, ca echipele de gastroenterologi să ofere examene endoscopice de urgență. Atenționăm importanța respectării măsurilor de protecție în timpul endoscopiei, întrucât la efectuarea procedurii se generează aerosoli de SARS-CoV-2, cu risc important de infectare [25, 27].

Cel puțin 12 studii de scară largă au raportat modificările clinice hepatice, care au loc în COVID-19. Aceste date indică faptul că 1%-53% dintre cazurile raportate sunt însoțite de modificări ale transaminazelor hepatice, acompaniate de creșteri nesemnificative a bilirubinei totale și fracției directe a ei. Scăderea albuminei serice s-a înregistrat mai puțin. Conform celei mai recente publicații s-a estimat apariția valorilor anormale a enzimelor hepatice la 1 din 5 pacienți, în special la pacienții cu forme severe [4, 28].

Pacienții cu forme severe ale bolii suferă modificări mai importante ale biomarkerilor hepatici și sunt supuși unui risc mai mare de afectare, comparativ cu cei care dezvoltă forme ușoare și de gravitate medie. La pacienții decedați de

for Crohn's and Colitis (ECCO,) recommends that patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD) continue their usual medication. The risk of infection with SARS-CoV-2 is higher in the exacerbation of the intestinal disease, than after immunosuppressive therapy. The primary goal is to maintain remission of inflammatory bowel disease. These patients will be assigned into the low-risk group of infection and they must follow the usual rules of protection. In the case of patients with IBD that are using high doses of corticosteroids (>20 mg/day of prednisolone), those with comorbidities (diabetes, obesity, cardiovascular disease, the elderly) it is necessary to apply special protection measures, which are decided individually, by assessing the risks and subsequent treatment tactics. Gastroenterologists do not recommend abrupt discontinuation of steroid hormones without interdisciplinary consultation and, as far as possible, dose reduction [25, 26]. It would be useful to change treatment regimens, by replacing intravenous drugs with oral medication, to limit hospital visits, counseling centers and, if necessary, performing the consultations by telephone or telemedicine.

Invasive imaging investigations, such as endoscopy, although irreplaceable in the diagnosis of gastrointestinal diseases and screening for complications, in the context of the current situation should be used with caution. If possible, their replacement with non-invasive diagnostic methods, such as determination of fecal calprotectin, abdominal ultrasound, radiological examination is welcomed. However, it is important that teams of gastroenterologists provide emergency endoscopic examinations. We draw attention to the importance of protection measures during endoscopy, because when performing the procedure, aerosols of SARS-CoV-2 are generated, with a significant risk of infection [25, 27].

At least 12 large-scale studies reported liver biochemical changes to occur in COVID-19. These data indicate that 1% to 53% of reported cases were accompanied by changes in liver transaminases, followed by insignificant increases in total bilirubin and its direct fraction. The decrease in serum albumin was minimal. According to the latest publications, abnormal liver enzymes have been estimated in at least 1 of 5 patients, especially in severely ill patients [4, 28].

Patients with severe forms of the disease suffer more significant changes in liver biomarkers and are at a higher risk of hepatic damage compared to those who develop mild and moderate pathology. In patients who died of COVID-19, liver injury was identified in 58-78% of cases, with ALT values up to 7590 U/L, AST up to 1445 U/L [14-16]. A large cohort study with an analysis of 1099 cases confirms the increase in transaminases in patients with severe forms of COVID-19 [28]. Therefore, the authors conclude that liver injury is prevalent in severe cases and it is recommended to prescribe hepato-protectants, while in those with mild disease, the changes are transient and may return to normal without additional implication.

The pathogenetic mechanisms of SARS-CoV-2 influence in the liver are not exactly elucidated, but certain theories

COVID-19, injuria hepatică s-a identificat în 58-78% cazuri, fiind raportate valori ale ALT până la 7590 U/L, AST până la 1445 U/L [14-16]. Un studiu de cohortă larg, cu analiza a 1099 cazuri confirmă creșterea transaminazelor la pacienții cu forme severe a COVID-19 [28]. Astfel, autorii ajung la concluzia că injuria hepatică este prevalentă în cazurile severe și este argumentată administrarea hepatoprotectoarelor, pe când în cele de gravitate medie, modificările sunt tranzitorii și pot reveni la normă fără implicări adiționale.

Mecanismele patogenetice de influență a SARS-CoV-2 asupra ficatului nu sunt elucidate cu exactitate, dar au fost emise anumite teorii și este imperativă continuarea cercetărilor. Ipotetic, ficatul poate fi direct infectat cu coronavirusul de tip nou. Făcând referire la studiile, privind injuria hepatică în cazul pacienților care au suferit de SARS, se poate de menționat că în 60% cazuri a bolnavilor cu SARS, la efectuarea biopsiei hepatice percutanate s-au identificat nucleotide virale SARS-CoV, semne de mitoză, apoptoză celulară, caracteristici atipice, precum și balonizarea hepatocitelor [7, 29]. În mod surprinzător, studii de cohortă la pacienții cu COVID-19 au reliefat expresia sporită a ACE2 la nivelul colangiocitelor în 59,7% de cazuri, iar la nivelul hepatocitelor doar în 2,6%, sugerând faptul că SARS-CoV-2 acționează direct asupra ducturilor biliare, provocând injurie hepatică [29]. Cu toate acestea, elevarea gama-glutamyltransferazei, marker al afectării ducturilor biliare, nu a fost raportată în studiile de caz prezentate până la moment, iar biopsia hepatică efectuată la pacienții decedați de COVID-19 nu a depistat incluziuni virale la nivelul hepatocitelor. Histologic s-a observat steatoză microveziculară, activitate lobulară și portală ușoară – modificări caracteristice sepsisului sau induse de toxicitatea medicamentoasă. Astfel de injurie hepatică are loc și în infecția Influenza, prin acțiunea limfocitelor T citotoxice și a celulelor Kupffer [30-32].

Altă explicație a injuriei hepatice o constituie congestia venoasă, care poate surveni la pacienții supuși ventilării mecanice cu presiune expiratorie pozitivă (PEEP) pentru o perioadă îndelungată. Însă, la examinarea biochimică a bolnavilor admiși în spitale, creșterea AST a fost depistată și la pacienții cu forme de gravitate medie a COVID-19 [4, 28]. Totodată, afectarea hepatică se poate datora toxicității medicamentoase. Tocilizumabul (anticorp monoclonal) și redemsivirul (analog nucleotidic, care inhibă ARN-polimeraza), sunt considerate medicamente potențial hepatotoxice [33]. Se poate de menționat că nu au fost elucidate diferențe majore între valorile enzimelor hepatice la pacienții care au administrat tratament cu aciclovir, arbidol sau oseltamivir, în comparație cu cei fără medicație.

Creșterile inconstante, tranzitorii ale enzimelor hepatice enunțate anterior, în final, rămân fără o explicație exactă. Nu se cunoaște dacă modificările de laborator semnifică existența unei patologii hepatice nediagnosticsate anterior, dacă acestea au survenit în consecința leziunilor provocate direct de către virus sau dacă reflectă un răspuns inflamator aberrant, însoțit de hipoalbuminemie și coagulare intravasculară diseminată. Totuși s-a observat că elevarea transaminazelor,

have been issued and further research is imperative. Hypothetically, the liver can be directly infected with the new type of coronavirus. Referring to the studies on liver injury in patients suffering from SARS, it can be mentioned that in 60% of patients with SARS, percutaneous liver biopsy identified SARS-CoV viral nucleotides, signs of mitosis, cell apoptosis, atypical features, such as hepatocyte ballooning [7, 29]. Surprisingly, cohort studies in patients with COVID-19 found increased ACE2 expression in cholangiocytes in 59.7% of cases and in hepatocytes only in 2.6%, suggesting that SARS-CoV-2 acts directly on the bile ducts, causing liver injury [29]. However, elevation of gamma-glutamyltransferase, a marker of bile duct damage, has not been reported in the case studies presented so far, and liver biopsy performed in patients who died of COVID-19 found no viral inclusions in hepatocytes. Histologic findings, like microvesicular steatosis, lobular activity and mild portal activity were observed. This changes are similar to those discovered in sepsis or liver injury induced by drug toxicity. Such hepatic alterations also occurs in Influenza infection, through the action of cytotoxic T lymphocytes and Kupffer cells [30-32].

Another explanation for liver injury is venous congestion, which can occur in patients undergoing mechanical ventilation with positive expiratory pressure (PEEP) for a long time. However, the biochemical examination of first time patients admitted to hospitals, the increase in AST was also detected in those with mild severity of COVID-19 [4, 28]. At the same time, liver damage may be due to drug toxicity. Tocilizumab (monoclonal antibody) and remdesivir (nucleotide analog, which inhibits RNA polymerase) are considered potentially hepatotoxic drugs [33]. It should be noted that no major differences between liver enzyme levels were elucidated in patients treated with acyclovir, arbidol or oseltamivir compared to those without medication.

The inconsistent, transient increases in liver enzymes mentioned above, in the end, remain without an exact explanation. It is unknown whether laboratory changes mean the existence of a previously undiagnosed liver pathology, whether they occurred as a result of lesions caused directly by the virus or whether they reflect an aberrant inflammatory response, accompanied by hypoalbuminemia and disseminated intravascular coagulation. However, it has been observed that elevated transaminases, hypoalbuminemia, thrombocytopenia detected at admission are associated with an increased risk of mortality [34].

Although the overall burden of liver disease is significant, there is still no convincing evidence of the influence of COVID-19 on patients with chronic liver disease. Specialists in the field face a number of questions regarding the continuation of antiviral treatment in patients with chronic hepatitis B and C or the administration of immunosuppressive treatment in patients with autoimmune hepatitis. Clinical studies in China have shown that hepatitis B does not influence the evolution of COVID-19 [28]. In contrast, patients suffering from decompensated liver cirrhosis (Child Pugh B or C) due

hipoalbuminemia, trombocitopenia depistate la internare sunt asociate cu risc sporit de mortalitate [34].

Deși povara globală a bolilor hepatice este impunătoare, încă nu există dovezi convingătoare despre influența COVID-19 asupra pacienților cu maladii hepatice cronice. Specialiștii în domeniu se confruntă cu un șir de întrebări, privind continuarea tratamentului antiviral la pacienții cu hepatite cronice B și C sau administrarea tratamentului imunosupresor la pacienții cu hepatită autoimună. Studiile clinice efectuate în China au arătat că hepatita B nu influențează evoluția COVID-19 [28]. În schimb, pacienții care suferă de ciroză hepatică decompensată (Child Pugh B sau C) din cauza disfuncției imune sunt predispuși infecției și dezvoltării formelor severe de COVID-19. Cu toate acestea, există puține dovezi, care ar elucida riscul de decompensare a cirozei și de dezvoltare a insuficienței hepatice acute, pe fundal de insuficiență hepatică cronică (acute on chronic liver failure), precum are loc în infecția cu Influenza [34].

În contextul reprofilării departamentelor de hepatologie și încadrarea acestora în combaterea pandemiei, se atestă o activitate clinică consultativă non-COVID modestă, fapt care ar putea să semnifice un *screening* al hepatitelor acute, al carcinomului hepatocelular întârziat, o întrerupere periodică în tratamentul antiviral din cauza izolării sociale, din frica pacienților de a se adresa în instituțiile medicale pentru a nu contracta COVID-19. Pentru asigurarea managementului corect al pacienților în cauză, în baza recomandărilor Asociației Europene pentru Studiul Ficatului (EASL) și a OMS în Figura 1 sunt sumarizate reperetele esențiale, care trebuie urmate de către specialiști. Considerațiile generale presupun limitarea sau amânarea consultațiilor în instituțiile medicale, în cazul pacienților, cu forme ușoare a patologiei cronice hepatice și în măsura posibilității, oferirea consultului telefonic sau prin intermediul telemedicinii [34, 35]. Categoriile de pacienți cu ciroză decompensată, hepatocarcinom celular și trebuie să primească îngrijirile necesare în continuu, conform standardelor, în acord comun cu ghidurile actuale. Evaluarea pacienților pentru admiterea și luarea deciziei, privind efectuarea transplantului hepatic, trebuie să fie derulată în mod obișnuit. Se recomandă testarea la SARS-CoV-2 a pacienților programați, pentru efectuarea transplantului hepatic și nu este necesară întreruperea terapiei de imunosupresie la cei care au suportat deja intervenția [34].

Concluzii

Analiza efectuată sugerează că simptomele gastrointestinale trebuie luate în considerare în *screening*-ul și depistarea COVID-19, îndeosebi, de către specialiștii gastroenterologi în momentul efectuării diagnosticului diferențiat. La instalarea precoce și de *novo* a diareei, a grețurilor sau a vomiei, în lipsa depistării altei etiologii a acestor simptome, se prevede evaluarea pacientului la infecția cu SARS-CoV-2. În caz contrar este riscul de a diagnostica patologia COVID-19 cu întârziere.

Riscul de apariție a simptomelor gastrointestinale și modificările biomarkerilor hepatici este sporit în cazul pacienților

to immune dysfunction are prone to infection and the development of severe forms of COVID-19. However, there is little evidence that would elucidate the risk of cirrhosis decompensation and the development of acute on chronic liver failure (ACLF), as occurs in Influenza infection [34].

In the process of reshaping of hepatology departments and their involvement in the fight against the pandemic, there is a modest non-COVID clinical consultative activity, which could mean a delayed screening for acute hepatitis, hepatocellular carcinoma. A periodic interruption in antiviral treatment can occur due to isolation and refusal of patients to visit medical institutions as they fear to contract COVID-19 there. In order to ensure the correct management of the patients in question, based on the recommendations of the European Association for the Study of the Liver (EASL) and WHO in Figure 1 are summarized the essential landmarks, which must be followed by specialists. General considerations involve limiting or postponing consultations in medical institutions, in patients with mild forms of chronic liver pathology and if possible the providing consultations by phone or telemedicine [34, 35]. The patients with decompensated cirrhosis and hepatocellular carcinoma must receive the necessary care continuously, according to standards, in common agreement with current guidelines. The assessment of patients for admission and decision-making on liver transplantation, should be carried out on a regular basis. Is recommended SARS-CoV-2 testing of patients scheduled for liver transplantation and it is not necessary to discontinue immunosuppressive therapy in those who have already undergone surgery [34].

Conclusions

The analysis suggests that gastrointestinal symptoms should be considered important in the screening and detection of COVID-19, especially by gastroenterologists when making a differentiated diagnosis. The patient with new onset of diarrhea, nausea or vomiting, in the absence of another etiology of these symptoms should be evaluated for SARS-CoV-2 infection. Otherwise there is a risk of late diagnosis of COVID-19.

The risk of gastrointestinal symptoms and elevation of liver biomarkers is increased in patients with severe forms of COVID-19, which also worsen the prognosis and prolong the duration of the disease. In forms of mild severity, gastrointestinal and hepatic symptoms occur less frequently and are very often transient, respectively do not require pathogenetic treatment. Decompensated liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, severe forms of inflammatory bowel disease should be considered as risk factors in the development of severe forms of COVID-19 and with an unfavorable prognosis.

Detection of the virus in the faeces is maintained up to 5 weeks after the negation of the nasopharyngeal smear, but this does not confirm the existence of the fecal-oral route of infection, as there are no studies on the stability of the virus

cu forme severe de COVID-19, totodată acestea înrăutățesc prognosticul și prelungesc durata bolii. În formele de gravitate medie simptomele gastrointestinale și hepatice survin mai rar și sunt frecvent tranzitorii, respectiv, nu necesită tratament patogenetic. Ciroza hepatică decompensată, carcinomul hepatocelular, formele severe ale bolilor inflamatorii intestinale trebuie considerate ca factori de risc în dezvoltarea formelor severe ale COVID-19 și cu prognostic nefavorabil.

Detectarea virusului în materiile fecale se poate menține până la 5 săptămâni de la negativarea frotiului nazo-faringian, dar acest fapt nu confirmă existența căii fecal-orale de infectare, întrucât lipsesc studii privind stabilitatea virusului și viabilitatea acestuia în materiile fecale.

Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la căutarea literaturii științifice, selectarea bibliografiei, citirea și analiza referințelor biografice, la scrierea manuscrisului și la revizuirea lui colegială. Toți autorii au citit și au aprobat versiunea finală a articolului.

Declarația conflictului de interes

Nimic de declarat.

Referințe / references

1. COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC. Worldometer. Disponibil la adresa: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (accesat la 15.05.2020).
2. Center for Disease Control and Prevention. Symptoms of Coronavirus. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html> (accesat la 16.05.2020).
3. Xiao F, Tang M, Zheng X. *et al.* Evidence for gastrointestinal infection of SARS CoV-2. *Gastroenterology*, 2020; Feb 27. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>. (accesat la 16.05.2020).
4. 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.
5. 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; published online Feb 7. DOI:10.1001/jama.2020.1585 (accesat la 15.05.2020).
6. Zhou F Yu T, Du R. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020; 395 (10229): 1054-1062.
7. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*. 2020;158 (6): 1518-1519. doi:10.1053/j.gastro.2020.02.054.
8. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 2020; Mar 4. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052 (accesat la 15.05.2020).
9. Holshue M., DeBolt C., Lindquist S. *et al.* First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med.*, 2020; 382: 929-36.
10. Yeo C., Kaushal S., Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020; 5: 335-37.
11. Ghinai I, McPherson T, Hunter J. *et al.* First known person-to-person transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the USA. *Lancet*, 2020; 395: 1137-44.
12. Wu Y., Guo C., Tang L. *et al.* Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020; 5: 434-35.
13. Wang W., Xu Y., Gao R. *et al.* Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*, 2020; doi:10.1001/jama.2020.3786. [Epub ahead of print: 11 Mar 2020]. (accesat la 16.05.2020).
14. Mao R. *et al.* Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2020; 0 (0), published May 12. doi:10.1016/S2468-1253(20)30126-6 (accesat la 15.05.2020).
15. Song Y, Liu P, Shi X. *et al.* SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut*, 2020; published online March 5. doi:10.1136/gutjnl-2020-320891. (accesat la 15.05.2020).
16. Pan L., Mu M., Ren H. *et al.* Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol.*, 2020; published April 14. DOI:10.14309/ajg.0000000000000620 (accesat la 15.05.2020).
17. 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; published online Feb 7. DOI:10.1001/jama.2020.1585 (accesat la 15.05.2020).
18. Luo S., Zhang X., Xu H. Don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 2020; published online March 20. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.03.043 (accesat la 15.05.2020).
19. AGA. Metaanalysis of international data, and recommendations for the consultative management of patients with COVID-19. Disponibil la adresa: https://els-jbs-prod-cdn.jbs.elsevierhealth.com/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/ygast/AGA_COVID_GI_Rapid_Review.pdf. (accesat la 15.05.2020).

and its viability in the faeces.

Authors' contribution

The authors contributed equally to the search for scientific literature, the selection of bibliography, the reading and analysis of biographical references, the writing of the manuscript and its peer review. All authors read and approved the final version of the article.

Declaration of conflict of interests

Nothing to declare.

20. Jin X., Lian J., Hu J. *et al.* Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*, 2020.
21. Liu Q., Wang R., Qu G. *et al.* Macroscopic autopsy findings in a patient with COVID-19. *J Forensic Med.*, 2020; 36: 1-3.
22. Wan Y., Li J., Shen L. *et al.* Enteric involvement in hospitalised patients with COVID 19 outside Wuhan. *Lancet Gastroenterol Hepatol.*, 2020; Apr 15. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30118-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30118-7) (accesat la 15.05.2020).
23. Zhou Z., Zhao N., Shu Y. *et al.* Effect of gastrointestinal symptoms on patients infected with COVID-19. *Gastroenterology*, 2020.
24. Hashimoto T., Perlot T., Rehman A. *et al.* ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature*, 2012; 487: 477-481.
25. Kennedy N., Jones G., Lam C. *et al.* British Society of Gastroenterology guidance for management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic. *Gut Epub*, ahead of print: [16 may 2020]. doi:10.1136/gutjnl-2020-321244 (accesat la 15.05.2020).
26. European Crohn's and Colitis Organisation. 1st interview COVID-19 ECCO Taskforce, 2020. https://ecco-ibd.eu/images/6_Publication/6_8_Surveys/1st_interview_COVID-19%20ECCOTaskforce_published.pdf (accesat la 13.05.2020).
27. Iacucci M., Cannatelli S. *et al.* Endoscopy in inflammatory bowel diseases during the COVID-19 pandemic and post-pandemic period. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020; 5: 598-606, April 16, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30119-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30119-9) (accesat la 15.05.2020).
28. Guan W., Ni Z., Hu Y. *et al.* Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med.*, 2020; published online Feb 28. DOI:10.1056/NEJMoa2002032 (accesat la 15.05.2020).
29. Chai X., Hu L., Zhang Y. *et al.* Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. Posted online February 03, 2020. bioRxiv 931766 (accesat la 15.05.2020).
30. Zhang C., Shi L., Wang F. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020; published online March 4. [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1) (accesat la 15.05.2020).
31. Adams D., Hubscher S. Systemic viral infections and collateral damage in the liver. *Am J Pathol.*, 2006; 168: 1057-59.
32. Koskinas J., Gomatos I., Tiniakos D. *et al.* Liver histology in ICU patients dying from sepsis: a clinico-pathological study. *World J Gastroenterol.*, 2008; 14: 1389-93.
33. Grein J., Ohmagari N., Shin D. *et al.* Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. *N Engl J Med.*, 2020; Apr 10. doi: 10.1056/NEJMoa2007016 (accesat la 15.05.2020).
34. Boettler T., Newsome P., Mondelli M. *et al.* Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Reports*, 2020; Apr 02. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100113> (accesat la 15.05.2020).
35. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. 2020. Disponibil la adresa: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acuterespiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-issuspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acuterespiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-issuspected). (accesat: 12.05.2020).