

Điều trị bệnh Crohn ở trẻ em bằng adalimumab sau nhiễm Covid-19 tại Bệnh viện Nhi đồng 2: báo cáo một trường hợp

Hà Văn Thiệu^{1, 2*}, Dương Châu Giang¹, Lê Thị Minh Hồng¹

¹Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, 2 Dương Quang Trung, phường 12, quận 10, TP Hồ Chí Minh, Việt Nam

²Bệnh viện Nhi đồng 2, 14 Lý Tự Trọng, phường Bến Nghé, quận 1, TP Hồ Chí Minh, Việt Nam

Ngày nhận bài 24/12/2021; ngày chuyển phản biện 27/12/2021; ngày nhận phản biện 14/1/2022; ngày chấp nhận đăng 18/1/2022

Tóm tắt:

Đại dịch Covid-19 (SARS-CoV-2) gây hội chứng hô hấp cấp tính nghiêm trọng, có thể dẫn đến phản ứng viêm nghiêm trọng hoặc cơn bão cytokine. Rối loạn chức năng miễn dịch trong bệnh Crohn không được điều trị có thể gia tăng nguy cơ gây phản ứng viêm nghiêm trọng với Covid-19. Ước tính có khoảng 2% trẻ nặng cần nhập viện và tỷ lệ tử vong là khoảng 0,08%. Bệnh Crohn thường xảy ra nhiều nhất ở ruột non và đại tràng. Bệnh có thể ảnh hưởng đến bất kỳ phần nào của đường tiêu hóa (GI), từ miệng đến hậu môn. Bệnh nhân mắc Crohn đang điều trị bằng liệu pháp ức chế miễn dịch có thể tăng nguy cơ nhiễm Covid-19. Ngược lại, liệu pháp ức chế miễn dịch cũng có thể có lợi ích thực sự đến kết quả lâm sàng ở bệnh nhân mắc Covid-19, vì liệu pháp này có thể ngăn chặn không chỉ tình trạng viêm niêm mạc, mà còn ngăn chặn đáp ứng viêm miễn dịch toàn thân, gây ra hội chứng hô hấp cấp tính nghiêm trọng. Liệu pháp adalimumab có thể điều trị hiệu quả cả bệnh Crohn và hội chứng viêm đa cơ quan ở trẻ em có liên quan tạm thời với Covid-19. Tuy nhiên, kế hoạch quản lý và theo dõi bệnh nhân cần được sự đồng thuận hơn nữa vì vẫn phụ thuộc nhiều vào điều trị steroid, adalimumab và các loại thuốc khác. Trong khi đó, trường hợp bệnh nhân Crohn mắc Covid-19 chưa được ghi nhận nhiều trong y văn. Do vậy, trong bài báo này, nhóm tác giả báo cáo một trường hợp bệnh nhi mắc bệnh Crohn được điều trị thành công bằng adalimumab sau khi mắc Covid-19 tại Bệnh viện Nhi đồng 2 từ ngày 7/9/2021 đến 4/11/2021.

Từ khóa: Covid-19, Crohn, IBD, SARS-CoV-2, ức chế miễn dịch.

Chỉ số phân loại: 3.2

1. Mở đầu

Bệnh viêm đường hô hấp cấp do Covid-19 là một bệnh lý nhiễm trùng lây qua đường hô hấp do virus SARS-CoV-2 gây ra, được phát hiện lần đầu tại Vũ Hán, Trung Quốc vào tháng 12/2019 [1]. Phần lớn trẻ em mắc Covid-19 không có hoặc có triệu chứng nhẹ như viêm hô hấp trên hoặc có biểu hiện ở đường tiêu hóa như đau bụng, tiêu chảy, rối loạn tiêu hóa. Ước tính có khoảng 2% trường hợp trẻ chuyển nặng cần nhập viện với tỷ lệ tử vong là 0,08% [2].

Đại dịch Covid-19 đã gây ra nhiều thách thức trong quản lý và chăm sóc các bệnh nhân mắc bệnh mạn tính, trong đó có nhóm bệnh viêm ruột mạn (IBD). IBD bao gồm Crohn và viêm loét đại tràng (VLĐT), là tình trạng viêm mạn tính của đường tiêu hóa với những biểu hiện đa dạng như: đau bụng, tiêu phân máu, sụt cân... [3]. Nguyên nhân gây bệnh đến nay vẫn chưa rõ ràng, nhiều giả thuyết cho rằng bệnh là kết quả của các yếu tố miễn dịch, di truyền và môi trường [4].

Mục tiêu điều trị Crohn và IBD là duy trì lui bệnh lâm sàng, ngăn chặn biến chứng, tối ưu hóa sự phát triển thể chất, bình thường hóa chất lượng cuộc sống, ngăn chặn tổn thương ruột, giữ lành niêm mạc ruột và giảm thiểu tác dụng phụ của thuốc. Tuy nhiên, quá trình điều trị cũng làm tăng nguy cơ nhiễm trùng cơ hội, do vậy đặt ra câu hỏi về nguy cơ nhiễm Covid-19 nặng trên những bệnh nhân này.

Nhân có 1 trường hợp IBD vào điều trị tại Khoa Tiêu hóa, Bệnh viện Nhi đồng 2 bị nhiễm Covid-19, chúng tôi giới thiệu và bàn luận để cùng rút kinh nghiệm trong quá trình điều trị.

2. Ca lâm sàng

Bé gái 12 tuổi nhập viện trong tình trạng tiêu chảy kéo dài 3 tháng, đi phân có nhầy, lẫn máu đỏ tươi lượng ít (>10 lần/ngày), kèm sốt, đau bụng, sụt 10 kg trong vòng 3 tháng. Tiền căn bản thân và gia đình khỏe mạnh, không dị ứng. Bệnh nhân nhập bệnh viện tuyến dưới 3 đợt trong vòng 3 tháng, được điều trị nhiều loại kháng sinh, truyền máu nhưng bệnh không thuyên giảm nên được chuyển lên Bệnh viện Nhi đồng 2.

Tại Bệnh viện Nhi đồng 2, ghi nhận bệnh nhân có tổng trạng gây, cân nặng 25 kg, chiều cao 150 cm (BMI=11,1), xanh xao, ấn đau khắp bụng, không đề kháng, thăm khám các cơ quan khác chưa ghi nhận bất thường.

Công thức máu lúc nhập viện có bạch cầu (WBC) tăng 19,6 K/ μ l với neutrophil chiếm ưu thế, có thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc với Hb 9,37 g/dl và tiểu cầu (PLT) tăng 554 K/ μ l. Các chỉ số viêm tăng CRP 41,9 mg/l, VS 1 giờ/2 giờ là 25/55 mm. Bệnh nhân có tình trạng giảm albumin máu 17 g/l, protein máu 54 g/l, kết quả pANCA máu dương tính. Xét nghiệm phân có nhiều hồng cầu và WBC, calprotectin phân 673 ng/g. Cây phân không thấy vi trùng và ký sinh trùng hay trứng. Các xét nghiệm sinh hóa khác và xét nghiệm tìm lao cho kết quả âm tính (bảng 1).

*Tác giả liên hệ: Email: thieuhv@pnt.edu.vn

Treatment of Crohn's disease in children with adalimumab after being infected with SARS-CoV-2 at Children's Hospital No. 2: A case report

Van Thieu Ha^{1,2*}, Chau Giang Duong¹, Thi Minh Hong Le¹

¹Pham Ngoc Thach University of Medicine, 2 Duong Quang Trung Street, Ward 12, District 10, Ho Chi Minh City, Vietnam

²Children's Hospital No. 2, 14 Ly Tu Trong Street, Ben Nghe Ward, District 1, Ho Chi Minh City, Vietnam

Received 24 December 2021; revised 14 January 2022; accepted 18 January 2022

Abstract:

Covid-19 disease caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), may lead to a severe inflammatory response or cytokine storm. Immune dysfunction in untreated Crohn's disease may augment the risk for a severe inflammatory response to Covid-19. It is estimated that about 2% of severe children need to be hospitalised and the mortality rate is about 0.08%. Crohn's disease most commonly occurs in the small intestine and the colon. It can affect any part of the gastrointestinal (GI) tract, from the mouth to the anus. Crohn's patients on immunosuppressive medical therapy may encounter an increased SARS-CoV-2 infection risk. By contrast, immunosuppressive therapy may also have a potential benefit on clinical outcomes in Covid-19, since it may suppress not only mucosal inflammation but also the severe acute respiratory syndrome SARS-CoV-2-driven systemic inflammatory immune response. Adalimumab therapy can effectively treat both pediatric Crohn's disease and multisystem inflammatory syndrome in children temporally associated with coronavirus disease 2019 infection. However, the management and follow-up plan still needs more consensus because it almost depends on steroids, adalimumab, and other drugs. Covid-19 in patients with Crohn's disease has not been well documented in the literature. Therefore, in this study, the authors reported a case of a pediatric Crohn's disease successfully treated with adalimumab after infected coronavirus 2 at Children's Hospital No. 2 from September 7, 2021 to November 4, 2021.

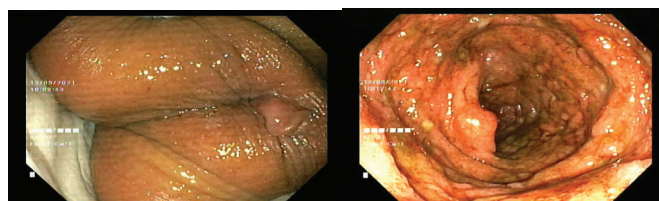
Keywords: Covid-19, Crohn, IBD, immunosuppressive, SARS-CoV-2.

Classification number: 3.2

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm trước và sau điều trị.

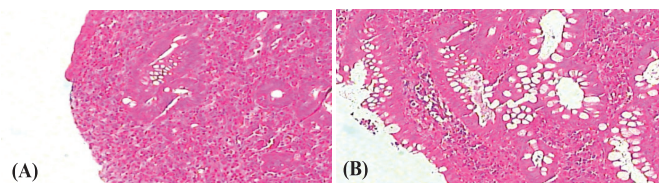
Đặc điểm	Trước điều trị	Sau điều trị
Lâm sàng		
Đau bụng	Đau khắp bụng	Không đau
Số lần đi tiêu	>10 lần/ngày	1 lần/ngày
Tình chất phân	Nhảy máu	Sệt vàng
Cận lâm sàng		
WBC (K/ μ l)	19,6	14,01
Neutrophils (%)	63,1	56,6
Hemoglobin (g/dl)	9,37	12,0
Hct (%)	30,1	39,5
MCV (fl)	76,9	79,5
PLT (K/ μ l)	554	455
Albumin (g/l)	17	37
Protein (g/l)	54	78
CRP (mg/l)	41,9	<1,0
VS 1 giờ/2 giờ (mm)	25/55	20/47
Fe (μ mol/l)	4	18
Ferritin (μ g/l)	9	23
Calprotectin phân (ng/g)	673	N/A

CT scan bụng cho thấy, viêm dày toàn bộ thành đại tràng (đường kính lớn nhất khoảng 12 mm) và dày tá tràng đoạn D2, D3 (đường kính khoảng 9 mm). Kết quả nội soi tiêu hóa trên có viêm dạ dày tá tràng dạng nốt.



Hình 1. Hình ảnh nội soi đại tràng trực tràng thấy mô da thừa hậu môn ở vị trí 12 giờ, tổn thương viêm phù nề, viêm dạng nốt, các ổ loét sâu ở niêm mạc đại tràng.

Trên nội soi đại tràng thấy có viêm phù nề toàn bộ niêm mạc đại tràng, có nhiều ổ loét sâu, chạm dễ chảy máu, tổn thương lan qua van hồi manh tràng khoảng 10 cm, hồi tràng có viêm dạng nốt, có da thừa hậu môn ở vị trí 12 giờ, gợi ý bệnh Crohn (hình 1). Kết quả giải phẫu bệnh các mẫu mô ruột sinh thiết khi nội soi là viêm dạ dày tá tràng mạn tính, không có *Helicobacter pylori* và viêm loét hồi tràng, đại tràng mạn tính hoạt động (hình 2).



Hình 2. Hình ảnh giải phẫu bệnh (quang trường x100). (A) Hình ảnh viêm ruột, tập trung các tế bào viêm quanh hèm tuyến; (B) Loét niêm mạc ruột, mất tế bào dài.

Qua thăm khám lâm sàng, kết hợp xét nghiệm, kết quả nội soi hướng đến bệnh Crohn mức độ trung bình - nặng (Pediatric Crohn's disease activity index PCDAI 65 điểm), bệnh nhân được bắt đầu điều trị methylprednisolone tĩnh mạch liều 2 mg/kg/ngày trong 2 tuần, sau đó chuyển sang prednisolone uống 40 mg/ngày (1,5 mg/kg/ngày), mesalamine, azathioprine, chế độ ăn EEN (Exclusive enteral nutrition) cùng với kháng sinh tĩnh mạch.

Sau 3 tuần điều trị, bệnh nhân có cải thiện, PCDAI giảm 20 điểm. Tuy nhiên, khi giảm liều prednisolone xuống 1 mg/kg/ngày trong vòng 1 ngày, bệnh nhân xuất hiện tiêu lỏng nhầy máu trở lại nên được sử dụng thuốc kháng TNF - adalimumab.

Thời điểm này, bệnh nhân dương tính với SARS-CoV-2, ngưỡng chu kỳ (CT) là 22 sau tiếp xúc với 1 ca nhiễm Covid-19 cùng phòng, hội chẩn khoa tạm hoãn dùng adalimumab.

Trong quá trình cách ly 18 ngày do Covid-19, bệnh nhân không sốt, có ho khan, không suy hô hấp, được tiếp tục điều trị prednisolone uống 40 mg/ngày và azathioprine. Bệnh nhân có 2 lần đi phân sệt vàng có ít máu đỏ tươi, cải thiện sau khi được thêm omeprazole.

Khi có kết quả Covid-19 âm tính và kết thúc cách ly, vào ngày thứ 19 nhiễm Covid-19, bệnh nhân được khởi động điều trị với adalimumab tiêm dưới da liều đầu 80 mg/ngày.

Sau 2 tháng điều trị, bệnh nhân diễn tiến tốt, được xuất viện điều trị ngoại trú và hẹn tái khám mỗi 2 tuần để tiêm adalimumab và đánh giá đáp ứng, nội soi kiểm tra sau 12 tuần điều trị.

3. Bàn luận

Crohn là một thể của IBD có thể dẫn đến những tổn thương ruột tiến triển và những biến chứng, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của trẻ. Trường hợp bệnh nhi trong nghiên cứu này đủ tiêu chuẩn chẩn đoán Crohn, gồm: đau bụng, tiêu lỏng, phân máu, VS tăng, albumin máu giảm nhiều, calprotectin/phân tăng cao, nội soi đại trực tràng thấy có viêm phù nề niêm mạc đại tràng, có nhiều ổ loét sâu, chàm dễ chảy máu, hồi tràng có viêm dạng nốt. Mô học: viêm ruột, tập trung các tế bào viêm quanh hèm tuyến, loét niêm mạc ruột, mất tế bào đài. Đối chiếu các triệu chứng Covid-19 của bệnh nhi này, theo phân độ lâm sàng ở trẻ em của Bộ Y tế thì đây là thể nhẹ.

Việc chẩn đoán muộn và điều trị trễ, tình trạng viêm mạn tính ngay cả khi không có triệu chứng sẽ dẫn đến kết cục xấu [5]. Vậy nên, các biện pháp can thiệp sớm và theo dõi tích cực có thể phòng ngừa các biến chứng [6]. Với tính chất mạn tính, kéo dài của Crohn, các điều trị hiện nay nhằm mục đích tạo sự thuyên giảm bệnh trong thời gian ngắn và duy trì sự thuyên giảm này dài hạn. Các chất đang được sử dụng hiện nay trong điều trị Crohn bao gồm mesalazine (5-ASA), steroid, thiopurine (ví dụ, azathioprine và mercaptopurine), methotrexate và các liệu pháp sinh học như kháng yếu tố hoại tử u (anti-TNF), kháng integrin và IL12/23 [7].

Đối với bệnh nhân Crohn trung bình - nặng được khuyến cáo khởi đầu bằng corticosteroids toàn thân để tạo sự lui bệnh, kết hợp với chất ức chế miễn dịch khác có tác dụng chậm hơn là thiopurine để duy trì lui bệnh [7].

Thử nghiệm REACT (phối hợp các ức chế miễn dịch sớm để kiểm soát bệnh Crohn) cho thấy, việc sử dụng sớm các kháng thể đơn dòng (ví dụ adalimumab) kết hợp với thuốc ức chế miễn dịch ở những bệnh nhân có nguy cơ biến chứng cao, so với việc xử trí theo từng

bước thông thường, có tỷ lệ biến chứng và cần nhập viện và/hoặc phẫu thuật ở bệnh nhân CD sớm thấp hơn đáng kể [6]. Tuy nhiên, một nghiên cứu đoàn hệ lớn trên toàn quốc cho thấy, liệu pháp phối hợp có liên quan đến nguy cơ nhiễm trùng nghiêm trọng cao hơn so với đơn trị liệu kháng TNF [8]. Điều này đặt ra mối lo ngại về nguy cơ nhiễm Covid-19 nặng trên bệnh nhân Crohn đang điều trị với các thuốc ức chế miễn dịch.

Mặc dù vậy, thực tế ở những bệnh nhân đang điều trị Crohn với methylprednisolone và azathioprine đã mắc Covid-19 mức độ nhẹ chỉ có triệu chứng ho khan. Điều này cũng được nhận thấy trên 7 ca trẻ mắc Covid-19 và IBD ở 102 trung tâm liên kết với nhóm IBD trẻ em Porto thuộc Hiệp hội Tiêu hóa, Gan mật và Dinh dưỡng Nhi khoa châu Âu (ESPGHAN) tính đến ngày 26/3/2020 [9]. Tất cả các ca này đều nhiễm mức độ nhẹ không cần nhập viện mặc dù đang điều trị với các thuốc ức chế miễn dịch, steroids và/hoặc các thuốc sinh học. Nghiên cứu trên 290 trẻ bị IBD trong thời kỳ đỉnh dịch Covid-19 ở Lombardy từ tháng 2/2020 đến tháng 4/2020, có 24 ca có triệu chứng nghi ngờ Covid-19 và tất cả các ca này đều không có triệu chứng nặng [10]. Tương tự, các quan sát trên những bệnh nhi mắc bệnh gan đang điều trị với ức chế miễn dịch ở miền bắc nước Ý cho thấy, chỉ có 3/700 trường hợp mắc Covid-19 và không có ca nào nặng [11].

Một nghiên cứu lớn hơn, đa trung tâm ở Hà Lan với cỡ mẫu 34.763 bệnh nhân IBD nhận thấy, tỷ lệ mắc Covid-19 ở những bệnh nhân này tương đương dân số chung và 20% các ca này diễn tiến nặng. Bên cạnh đó, nghiên cứu cũng chỉ ra việc có từ 1 bệnh kèm theo là yếu tố nguy cơ độc lập bệnh nhân IBD mắc Covid-19 phải nhập viện (OR=5,08, p<0,001), trong khi việc sử dụng thuốc ức chế miễn dịch và thuốc sinh học không là yếu tố nguy cơ [12]. Việc điều trị corticoid đối với bệnh Crohn của chúng tôi có làm tăng nguy cơ nhiễm Covid-19 hay không cần nghiên cứu tiếp với cỡ mẫu lớn.

Có nhiều cơ chế giải thích cho việc nhiễm Covid-19 nhẹ ở các bệnh nhân này. Bệnh Covid-19 do virus SARS-CoV-2 xâm nhập vào tế bào qua các thụ thể men chuyển angiotensin 2 (ACE2) và gây ra các đáp ứng viêm thông qua các cytokine tiền viêm như interleukin (IL)-6, IL-8, IL-10, ảnh hưởng đến nhiều cơ quan, đặc biệt là phổi [2]. Các nghiên cứu tại Vũ Hán (Trung Quốc) nhận thấy, nồng độ các cytokine và chemokine (ví dụ như IL-6) tăng có liên quan đến độ nặng của bệnh, thông qua cơ chế đáp ứng viêm quá mức do rối loạn điều hòa đáp ứng giai đoạn cấp phụ thuộc IL-6, giảm tế bào T gây độc và NK [13, 14]. Điều này giải thích tại sao ngoài thuốc kháng virus, các phương pháp điều hòa miễn dịch và tạo miễn dịch thụ động có tiềm năng trở thành biện pháp cải thiện dự hậu trên các bệnh nhân mắc Covid-19 nặng [15].

Tháng 5/2020, Tạp chí Tiêu hóa và Dinh dưỡng Nhi khoa đăng một báo cáo ca lâm sàng bệnh nhân Crohn mắc Covid-19 với hội chứng viêm đa cơ quan (MIS-C) [16]. Bệnh nhân này mới được chẩn đoán Crohn không rõ mức độ, mắc Covid-19 với các đáp ứng viêm mạnh, xét nghiệm cytokine có IL-6, IL-8, TNF- α tăng. Bệnh nhân được quyết định điều trị với thuốc kháng TNF- α Infliximab để điều trị Crohn và vai trò có thể trong điều trị cơn bão cytokine do MIS-C liên quan Covid-19. Kết quả bệnh nhân cải thiện ngoạn mục sau liệu Infliximab đầu tiên và xuất viện, gợi ý khả năng ức chế cytokine với liệu pháp kháng TNF- α đơn độc [17]. Mặt khác, hiện tại vẫn chưa ghi nhận kết quả bất lợi ở những bệnh nhân IBD mắc Covid-19 điều trị với kháng TNF- α [18]. Tuy nhiên, việc sử dụng liệu pháp này cho

các rối loạn miễn dịch trong Covid-19 kèm IBD hoặc không cần được nghiên cứu thêm.

Hiệp hội Tiêu hóa Anh đưa ra hướng dẫn điều trị IBD trong dịch Covid-19 [19]. Theo đó, khuyến cáo không nên dùng các thuốc đang điều trị bệnh IBD, dựa trên kết quả một nghiên cứu hồi cứu mô tả lớn và nghiên cứu bệnh chứng cho thấy IBD hoạt động có liên quan đến nguy cơ tăng nhiễm trùng, tăng sử dụng steroid, nguy cơ nhập viện và trải qua cuộc mổ lớn [20]. Các thuốc steroid nên được tránh sử dụng nếu có thể và nên giảm liều nhanh, tuy nhiên không nên ngưng đột ngột. Hiện chưa có bằng chứng các thuốc điều hòa miễn dịch khác như azathioprine và kháng TNF (adalimumab, infliximab) làm tăng nguy cơ nhiễm Covid-19.

Bên cạnh đó, Hiệp hội Tiêu hóa Hoa Kỳ (AGA) đưa ra các cập nhật thực hành điều trị IBD khuyến cáo khi bệnh nhân dương tính với Covid-19 và không có triệu chứng, nên giảm liều prednisolone (<20 mg/ngày), có thể chuyển sang budesonide, tạm thời ngừng sử dụng các thuốc thiopurine, methotrexate và kháng TNF (nên hoãn 2 tuần); có thể khởi động lại các thuốc khi hết triệu chứng hoặc xét nghiệm lại Covid-19 âm tính hay đã bước sang giai đoạn miễn dịch của Covid-19 [21]. Tuy nhiên, cũng có các giả thuyết liên quan thuốc kháng TNF có thể sử dụng trong Covid-19 vì tác dụng chống cytokine, phòng ngừa diễn tiến suy hô hấp, mở ra tiềm năng về việc sử dụng thuốc này trong điều trị đồng thời Covid-19 và IBD.

Ảnh hưởng của Covid-19 đối với miễn dịch đường ruột và bệnh nhân IBD vẫn chưa rõ ràng. Đặc biệt, các vấn đề liên quan đến nhiễm SARS-CoV-2, đặc điểm lâm sàng của Covid-19 đối với IBD; ảnh hưởng thực sự của tuổi, giới tính và thuốc ức chế miễn dịch vẫn chưa được hiểu rõ.

Có tác giả nghiên cứu ghi nhận mức TNF- α tăng lên trong cơn bão cytokine do Covid-19 và IBD đang hoạt động. Điều trị bằng Infliximab có hiệu quả với trẻ em mắc bệnh Crohn và nhiễm Covid-19. Vai trò của tác nhân kháng TNF ở bệnh nhân MIS-C tạm thời liên quan đến Covid-19 cần được điều tra thêm.

Trên bệnh nhân của chúng tôi đang có bệnh Crohn mức độ trung bình - nặng, việc ngưng corticosteroid có nguy cơ làm bùng phát đợt viêm ruột. Bệnh nhân có xét nghiệm dương tính với SARS-CoV-2 nhưng chỉ có triệu chứng ho khan, nên có thể xem xét sử dụng azathioprine lại sớm và nhanh chóng khởi động adalimumab sau 2 tuần.

Đây là trường hợp đầu tiên được ghi nhận tại Bệnh viện Nhi đồng 2, việc dùng thuốc kháng TNF (adalimumab) ở thời điểm nào là phù hợp nhất đối với một trẻ bị bệnh Crohn và nhiễm đồng thời Covid-19, chúng tôi chưa có kinh nghiệm nhiều, mặt khác y văn cũng chưa được ghi nhận nhiều và còn nhiều vấn đề chưa được hiểu tường tận. Mỗi liên quan giữa việc sử dụng các thuốc điều hòa miễn dịch trong IBD và độ nặng khi nhiễm Covid-19 nên cần được nghiên cứu thêm.

4. Kết luận

Bệnh nhân Crohn khi giảm liều corticoid có xuất hiện triệu chứng nên được khởi động điều trị sớm với thuốc kháng TNF, cụ thể là adalimumab. Bên cạnh đó, bệnh nhân IBD nên tuân thủ các biện pháp phòng chống dịch nghiêm ngặt, mang khẩu trang, rửa tay và hạn chế đi đến chỗ đông người. Adalimumab có thể điều trị hiệu quả cả bệnh Crohn và nhiễm đồng thời Covid-19. Bệnh nhân IBD khi nhiễm Covid-19 không nên ngưng đột ngột corticoid và xem xét sử dụng sớm thuốc kháng TNF.

Mối liên quan giữa việc sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch trong bệnh IBD và tăng nguy cơ nhiễm Covid-19 hoặc độ nặng khi mắc Covid-19 cũng như vai trò của thuốc kháng TNF đối với bệnh Crohn và nhiễm đồng thời Covid-19 cần được nghiên cứu thêm trong thời gian tới.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] L. Ilaria, C. Pilotto, M. Bonanni, et al. (2020), "SARS-CoV-2 infection in children and newborns: A systematic review", *European Journal of Pediatrics*, **179**(7), pp.1029-1046, DOI: 10.1007/s00431-020-03684-7.
- [2] Y. Koichi, M. Fujiogi, S. Koutsogiannaki (2020), "COVID-19 pathophysiology: A review", *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*, **215**, DOI: 10.1016/j.clim.2020.108427.
- [3] K.S. Geme, U. Farooq, M. Haseeb, et al. (2020), *Inflammatory Bowel Disease*, Elsevier, pp.7842-7890.
- [4] M.J. Rosen, A. Dhawan, S.A. Saeed (2015), "Inflammatory bowel disease in children and adolescents", *JAMA Pediatr.*, **169**(11), pp.1053-1060.
- [5] A.M. Schoepfer, M.A. Dehlavi, N. Fournier, et al. (2013), "Diagnostic delay in Crohn's disease is associated with a complicated disease course and increased operation rate", *Am. J. Gastroenterol.*, **108**(11), pp.1744-1753, DOI: 10.1038/ajg.2013.248.
- [6] R. Khanna, B. Bressler, B.G. Levesque, et al. (2015), "Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): A cluster randomised controlled trial", *The Lancet*, **386**(10006), pp.1825-1834, DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00068-9.
- [7] T. Joana, B. Stefanos, D. Glen, et al. (2019), "ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment", *Journal of Crohn's and Colitis*, **14**(1), pp.4-22, DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz180.
- [8] J. Kirchgessner, M. Lemaitre, F. Carrat, et al. (2018), "Risk of serious and opportunistic infections associated with treatment of inflammatory bowel diseases", *Gastroenterology*, **155**(2), pp.337-346, DOI: 10.1053/j.gastro.2018.04.012.
- [9] D. Turner, Y. Huang, J.M.D. Carpiet, et al. (2020), "Corona virus disease 2019 and paediatric inflammatory bowel diseases: Global experience and provisional guidance (March 2020) from the Paediatric IBD Porto Group of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition", *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, **70**(6), pp.727-733, DOI: 10.1097/MPG.0000000000002729.
- [10] S. Naire, L. Norsia, G. Zuin, et al. (2021), "Children with inflammatory bowel disease in the COVID-19 main endemic focus: The lombardy experience", **9**(183), DOI: 10.3389/fped.2021.607285.
- [11] M. Merli, G. Perricone, A. Lauterio, et al. (2020), "Coronaviruses and immunosuppressed patients: The facts during the third epidemic", *Liver Transpl.*, **26**(11), pp.1543-1544, DOI: 10.1002/lt.25806.
- [12] D. Laap, M.A. Lantinga, D.J. Jong, et al. (2021), "Clinical outcomes of COVID-19 in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide cohort study", *J. Crohns. Colitis.*, **15**(4), pp.529-539, DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa215.
- [13] D. Sun, H. Li, X.X. Lu, et al. (2020), "Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: A single center's observational study", *World J. Pediatr.*, **16**(3), pp.251-259, DOI: 10.1007/s12519-020-00354-4.
- [14] C. Qin, L. Zhou, Z. Hu, et al. (2020), "Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China", *Clin. Infect. Dis.*, **71**(15), pp.762-768, DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
- [15] H.K. Siddiqi, M.R. Mehra (2020), "COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal", *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, **39**(5), pp.405-407.
- [16] M.T. Dolinger, H. Person, R. Smith, et al. (2020), "Pediatric Crohn disease and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and COVID-19 treated with infliximab", *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, **71**(2), pp.153-155, DOI: 10.1097/MPG.0000000000002809.
- [17] M. Feldmann, R.N. Maini, J.N. Woody, et al. (2020), "Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed", *The Lancet*, **395**(10234), pp.1407-1409, DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30858-8.
- [18] E.J. Brenner, R.C. Ungaro, R.B. Geary, et al. (2020), "Corticosteroids, but not TNF antagonists, are associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with inflammatory bowel diseases: Results from an international registry", *Gastroenterology*, **159**(2), pp.481-491, DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.032.
- [19] A.K. Nicholas, G.R. Jones, C.A. Lamb, et al. (2020), "British society of gastroenterology guidance for management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic", *Gut*, **69**(6), pp.984-990, DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321244.
- [20] G.R. Lichtenstein, B.G. Feagan, R.D. Cohen, et al. (2012), "Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREATTM registry", *Am. J. Gastroenterol.*, **107**(9), pp.1409-1422, DOI: 10.1038/ajg.2012.218.
- [21] D.T. Rubin, J.D. Feuerstein, A.Y. Wang, R.D. Cohen (2020), "AGA clinical practice update on management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic: Expert commentary", *Gastroenterology*, **159**(1), pp.350-357.