

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

Postižení pankreatu u infekce COVID-19

Pancreatic injury in COVID – 19 infection

MUDr. Bianka Šovčíková

Praha, 2024

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Zobrazovací metody v lékařství

Předseda oborové rady: doc. MUDr. Andrea Burgetová, Ph.D., MBA

Školící pracoviště: Radiodiagnostická klinika 1.LF UK a VFN

Školitel: prof. MUDr. Ing. Lukáš Lambert, Ph.D.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Obsah

1	Úvod	6
2	Zobrazovací metody u pankreatitidy	7
3	COVID-19	7
3.1	Původ viru	7
3.2	Patofyziologie	8
4	Postižení pankreatu při COVID-19	9
4.1	Úvod	9
4.2	Materiál a metodika	10
4.3	Výsledky	10
4.4	Diskuze	11
4.5	Závěr	12
5	Bimodální souslednost pankreatického postižení u infekce COVID-19 ukazuje na patogenezi cytotoxickým mechanismem i zprostředkovanou imunitní odpovědí	13
5.1	Úvod	13
5.2	Materiál a metodika	14
5.3	Výsledky	14
5.4	Diskuze	15
5.5	Závěr	16
6	Souhrn	16
7	Literatura	17
	Seznam publikací doktoranda	19

Souhrn

Účel. Cílem první práce bylo určit spojitost mezi infekcí COVID-19 a peripankreatickými změnami diferencovatelnými na CT vyšetření. Cílem druhé práce bylo určit klinické, zobrazovací a laboratorní znaky u dospělých pacientů s akutní pankreatitidou vázanou na infekci COVID-19.

Metodika. Do první studie jsme v naší nemocniční databázi vyhledali pacienty, kteří měli potvrzenou infekci COVID-19 pomocí PCR testu a zároveň během hospitalizace podstoupili CT vyšetření a k nim kontrolní skupinu. Na CT jsme hodnotili přítomnost peripankreatických změn. Ve druhé práci jsme v rešeršních databázích vyhledali články zabývající se akutní pankreatitidou a infekcí COVID-19.

Výsledky. Závojevání peripankreatického tuku nebo tekutinovou kolekci jsme našli u 10 (10 %) pacientů, z nich 40 % udávalo abdominální potíže a 50 % mělo zvýšené hladiny amylázy nebo lipázy. Plicní parenchym byl na CT zachycen u 102 ze 103 pacientů, z nichž 57 (55 %) mělo typický obraz kovidové pneumonie. V kontrolní skupině jsme peripankreatické změny našli jen u 2 (2 %) pacientů. V druhé studii jsme sumarizovali dostupné články o pacientech s akutní pankreatitidou vázanou na infekci COVID-19. Výsledkem je vysoká spojitost gastrointestinálních symptomů a COVID-19, která byla přítomna u 73 % pacientů.

Závěr. První studie prokázala, že prevalence peripankreatických změn je u pacientů diagnostikovaných s COVID-19 vyšší, ve srovnání s kontrolní skupinou. Druhá studie ukazuje, že akutní pankreatitida může být prvním symptomem infekce COVID-19. Postižení pankreatu u pacientů s COVID-19 bylo vysvětleno dvěma mechanismy, cytotoxickým mechanismem i zprostředkovanou imunitní odpovědí, která ukazuje na bimodální souslednost postižení pankreatu u infekce COVID-19.

Klíčová slova: *výpočetní tomografie, slinivka břišní, COVID-19, akutní pankreatitida*

Abstract

Purpose. The aim of the first study was to determine the connection between COVID-19 infection and peripancreatic changes on CT examination. The aim of the second study was to determine clinical, imaging and laboratory features in adult patients with acute pancreatitis related to COVID-19 infection.

Methods. For the first study, we searched hospital database for patients who had a confirmed COVID-19 infection and at the same time underwent a CT scan during hospitalization and for a control group. CTs were evaluated for signs of peripancreatic changes. In the second study, we searched scientific databases for articles dealing with acute pancreatitis and COVID-19 infection.

Results. We found peripancreatic fat stranding or fluid collection in 10 (10 %) patients, of whom 40 % reported abdominal complaints and 50 % had elevated amylase or lipase levels. In the control group, we found peripancreatic changes in only 2 (2 %) patients. In the second study, we found a high association of gastrointestinal symptoms and COVID-19, which was present in 73 % of patients.

Conclusions. We demonstrated that the prevalence of peripancreatic changes is higher in patients diagnosed with COVID-19 compared to a control group. Our second study shows that acute pancreatitis may be the first symptom of a COVID-19 infection. Pancreatic involvement in patients with COVID-19 has been explained by two mechanisms, a cytotoxic mechanism as well as a mediated immune response, indicating a bimodal sequence of pancreatic involvement in COVID-19 infection.

Keywords: *computed tomography, pancreas, COVID-19, acute pancreatitis*

1 Úvod

Pandemie COVID-19, způsobená virem SARS-CoV-2, přinesla celosvětovou zdravotní krizi nebývalého rozsahu. SARS-CoV 2 se ukázal být komplexním patogenem, který může napadat různé orgány a tkáně mimo plíce. Postupně se ukázalo, že kromě dýchacích cest mohou být postiženy i jiné orgány, včetně srdce, ledvin, jater a gastrointestinálního traktu. Široké spektrum postižených orgánů je částečně způsobeno expresí receptoru angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE 2), který virus využívá pro vstup do buněk, a který je přítomen v mnoha tkáních. Tímto způsobem může COVID-19 způsobit multisystémové poškození s různými klinickými projevy.

Jedním z orgánů, který může být postižen infekcí COVID-19, je pankreas. Postižení pankreatu může vést k závažným komplikacím, jako je pankreatitida. Tyto komplikace přispívají k celkové morbiditě pacientů s COVID-19.

Hlavním tématem této práce jsou patologické změny pankreatu u pacientů s COVID-19, jejich morfologický, laboratorní a klinický obraz. Cílem práce je přispět k lepšímu pochopení postižení pankreatu při COVID-19 a možnosti jeho diagnostiky zobrazovacími metodami.

2 Zobrazovací metody u pankreatitidy

Pro stanovení diagnózy akutní pankreatitidy je nutná přítomnost alespoň dvou ze tří následujících položek – (1) abdominální bolest, popisovaná jako perzistentní ukrutná bolest, často vyzařující do zad, s náhlým začátkem; (2) minimálně trojnásobné zvýšení sérové lipázy anebo amylázy nad horní limit normy; (3) charakteristické symptomy akutní pankreatitidy detekované na ultrazvukovém vyšetření (UZ), na počítačové tomografii (CT), anebo na magnetické rezonanci (MRI). Z toho vyplývá, že zobrazovací metody nejsou pro primární diagnostiku akutní pankreatitidy nezbytné, pokud jsou splněna první dvě kritéria (typická bolest, zvýšení pankreatických enzymů v séru). Zobrazovací metody v iniciální fázi mohou ale pomoci s určením příčiny (např. cholecystolitiáza a rozšířené žlučové cesty při choledocholitiáze). Kromě UZ, CT, MRI se v zobrazování pankreatu uplatňují i endosonografie (EUS), PET/CT a ERCP.

3 COVID-19

3.1 Původ viru

Koronavirus se řadí mezi RNA viry, jejichž genom je tvořený jednořetězcovou ribonukleovou kyselinou (RNA). Většina druhů ze skupiny koronavirů jsou původci běžných respiračních infekcí s maximem výskytu v zimních měsících. Do této skupiny patří tři

druhy s vyšší virulencí, které za posledních 20 let způsobily tři závažné epidemie - jedná se o virus SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus), MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome coronavirus) a SARS-CoV 2, který způsobil celosvětovou pandemii.

3.2 Patofyziologie

Virus SARS-CoV 2 spolu s ostatními koronaviry je obalený RNA virus kulovitého tvaru, který na svém povrchu nese výběžky, které připomínají sluneční koronu – odtud jejich název. Tyto výběžky se skládají z molekul glykoproteinu označovaného jako spike “S” protein.

Dýchací cesty jsou vstupní branou koronaviru do lidského organismu. Patogeneze postižení plic při onemocnění COVID-19 je spojena s navázáním se některého z *S* proteinů viru na receptor na povrchu buňky – konkrétně na receptor angiotenzin-konvertujícího enzymu 2 (ACE2). Receptory ACE 2 jsou v největší míře zastoupené na sliznici nosohltanu, hojně zastoupené jsou i v plicích, ale i v epitelových buňkách jícnu, v enterocytech tenkého střeva, v cholangiocytech, které vystylají žlučové cesty, v epitelu proximálních tubulů v ledvinách, v urotelu močového měchýře, a právě i v buňkách pankreatu.

4 Postižení pankreatu při COVID-19

4.1 Úvod

V roce 2020, kdy vypukla pandemie SARS-CoV 2, se začaly objevovat souvislosti mezi gastrointestinálními obtížemi a infekcí COVID-19, které se vyskytovaly u zhruba 7 % pacientů s těžkým průběhem. U většiny pacientů s infekcí COVID-19 nejsou hladiny pankreatických enzymů výrazněji zvýšené a symptomy nejsou rozvinuté, tj. stav nespĺňuje diagnostická kritéria akutní pankreatitidy. Existují ale případy COVID-19 indukované akutní pankreatitidy. K prozkoumání této souvislosti nás přivedl neobvyklý nález peripankreatického edému bez jasné příčiny u tří pacientů s potvrzenou infekcí COVID-19 najednou, na jednom pracovišti.

Cíl práce

Cílem této práce je určit spojitost mezi infekcí COVID-19 a peripankreatickými změnami diferencovatelnými na CT vyšetření (peripankreatické zastření tuku, stranding, tekutinová kolekce), jako známkou akutního postižení pankreatu.

Hypotéza

Není rozdíl v prevalenci peripankreatických změn u pacientů s infekcí COVID-19 a kohortou pacientů stejného věku a pohlaví.

4.2 Materiál a metodika

V nemocniční databázi jsme vyhledali všechny pacienty, kteří byli přijati a hospitalizováni, a kteří měli potvrzenou infekci COVID-19 a zároveň během hospitalizace podstoupili CT vyšetření. Celkem jsme našli 103 pacientů, kteří měli CT vyšetření provedeno v rozmezí od jednoho týdne před PCR testem do třech týdnů po PCR testu. Pro těchto 103 pacientů jsme následně našli kontrolní skupinu 103 pacientů bez průkazu infekce COVID-19.

V obou skupinách jsme na CT vyšetření hodnotili přítomnost peripankreatických změn. U pacientů s potvrzenou infekcí COVID-19 jsme dále v chorobopisu dohledávali informace o jejich anamnéze, laboratorní výsledky (amyláza, lipáza) a celkový průběh hospitalizace.

4.3 Výsledky

Zastření peripankreatického tuku ($n = 8$) nebo tekutinovou kolekci ($n=2$, Obrázek 1) bez jiné příčiny jsme našli u 10 (10 %) pacientů (věk 59 ± 16 let; 8 mužů). Abdominální obtíže udávali 4 (40 %) pacienti. Zvýšené hodnoty amylázy nebo lipázy mělo 5 (50 %) pacientů, kteří splňovali diagnostická kritéria pro akutní pankreatitidu. Celkem 57 (55 %) pacientů mělo v zobrazeném plicním parenchymu změny kompatibilní s kovidovou pneumonií. Tento podíl se nelišil mezi pacienty s (7 z 10; 70 %) a bez peripankreatických změn (50 z 93; 54 %, $p = 0.33$).



Obrázek 1. Akutní peripankreatická tekutinová kolekce u pacienta s infekcí COVID-19

V kontrolní skupině jsme prokázali peripankreatické změny u 2 (2 %, $p = 0.033$) pacientů ve věků 65 a 36 let (muž a žena).

4.4 Diskuze

Tato studie ukázala, že prevalence peripankreatického strandingu či tekutinových kolekcí je vyšší u pacientů, u kterých byla diagnostikována infekce COVID-19 ve srovnání s kontrolní skupinou. Elevace pankreatických enzymů byla spojena s vyšší nutností orotracheální intubace.

Postižení pankreatu u infekce COVID-19 je dáváno do souvislosti s expresí ACE 2 v buňkách pankreatických ostrůvků. Kromě přímého cytopatického efektu COVID-19, byla v rámci patogeneze infekce zvažována i možnost systémové zánětlivé odpovědi, léky indukovaného postižení pankreatu, či sekundární imunitně podmíněné zánětlivé odpovědi.

4.5 Závěr

Naše studie prokázala, že prevalence peripankreatického strandingu nebo tekutinových kolekcí je u pacientů diagnostikovaných na COVID-19 vyšší, ve srovnání s kontrolní skupinou. Naše výsledky potvrzují spojitost mezi infekcí COVID-19 a postižením pankreatu z pohledu zobrazovacích metod.

Hypotéza

Není rozdíl v prevalenci peripankreatických změn u pacientů s COVID-19 a kohortou pacientů stejného věku a pohlaví.

Hypotéza zamítnuta.

5 Bimodální souslednost pankreatického postižení u infekce COVID-19 ukazuje na patogenezi cytotoxickým mechanismem i zprostředkovanou imunitní odpovědí

5.1 Úvod

U zhruba 7 % pacientů s těžkým průběhem SARS-CoV 2 lze prokázat i postižení pankreatu. Řada pozorování je ale založena pouze na kazuistikách nebo menších sériích.

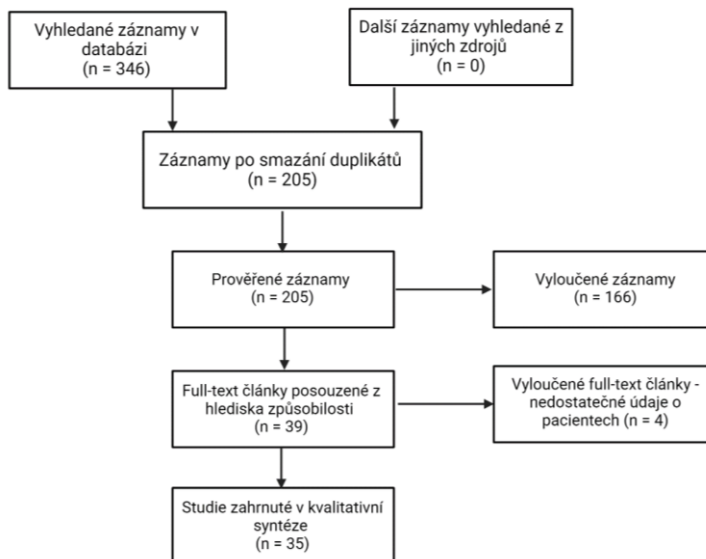
Gastrointestinální symptomy byly zaznamenány až u 25 % pacientů s infekcí COVID-19. Připisují se k celkovému stavu pacienta nebo přímému cytotoxickému postižení sliznice, která obsahuje cílové receptory ACE 2. Ty jsou exprimovány v buňkách pankreatických ostrůvků dokonce ve větším množství než v plicích. Postižení pankreatu u pacientů s COVID-19 bylo vysvětleno dvěma mechanismy – přímý cytotoxický efekt viru nebo postižení na podkladě opožděné imunitní reakce. Akutní postižení pankreatu, cytokinová bouře a lipolýza se podílí na zvýšené mortalitě a morbiditě u pacientů s COVID-19.

Cíl práce

Cílem tohoto systémového přehledu bylo určit klinické, zobrazovací a laboratorní charakteristiky dospělých pacientů s akutní pankreatitidou vázanou na infekci COVID-19. Předpokládali jsme (hypotéza), že léze pankreatu vzniká současně s infekcí COVID-19.

5.2 Materiál a metodika

V rešeršních databázích jsme vyhledali studie zabývající se akutní pankreatitidou a infekcí COVID-19. Při hledání jsme používali hesla: „pancreatitis“ a „COVID“ a jejich synonyma (Obrázek 2.). Metaanalýzu nakonec nešlo provést z důvodu heterogenity pozorování.



Obrázek 2. Vývojový diagram vyhledávání v databázi

5.3 Výsledky

Finální výběr zahrnoval 35 článků ve formě kazuistik (n = 28), nebo článků editorovi (n = 7), zahrnující 37 pacientů, 18 žen (2 těhotné) a 19 mužů. Průměrný věk pacientů byl 49 ± 16 let (rozsah, 20–78 let).

V nalezených kazuistikách byly pozorovány bolesti břicha a epigastria, zvracení, teplota a nauzea jako jedny z nejčastějších symptomů asociovaných s COVID-19 pankreatitidou. Nespecifické gastrointestinální obtíže byly hlášeny u 26 (73 %) pacientů.

Akutní pankreatitida byla prvním projevem infekce COVID-19 u 16 (43 %) pacientů, nebo projevující se současně se všeobecnými či respiračními symptomy u 5 (14 %) pacientů nebo opožděným projevem po všeobecných či respiračních projevech průměrně u 10 ± 5 (rozsah, 1–19) u 16 (43 %) pacientů.

Nejčastějším nálezem na zobrazovacích metodách bylo edematózní zvětšení pankreatu u 23 ze 34 (68 %) pacientů, stranding peripankreatického tuku u 12 (35 %), peripankreatická tekutina u 10 (29 %) a pankreatická nekróza u 2 (6 %) pacientů. Ve třech (9 %) člancích byl uveden nález akutní pankreatitidy. U čtyřech (12 %) pacientů byl morfologický nález na pankreatu normální.

Tři pacienti zemřeli, 31 pacientů se úplně uzdravilo, a u třech pacientů nebyl jejich osud uveden.

5.4 Diskuze

Postižení pankreatu u COVID-19 je spojováno s expresí ACE 2 v buňkách pankreatických ostrůvků. ACE 2 je cílový receptor pro virus způsobující COVID-19 a jeho exprese je dokonce vyšší v pankreatu než v plicích. Kromě přímého cytopatického efektu COVIDu-19 můžou mít vliv i jiné mechanismy jako systémová

zánětlivá odpověď na respirační selhání či léky-indukované postižení pankreatu. Sekundárně imunitně zprostředkovaná zánětlivá odpověď pravděpodobně hraje roli u pacientů, kde se pankreatická léze rozvinula až během ústupu plicní infekce. Tento bimodální model podporuje jak cytotoxickou, tak imunitně zprostředkovanou patogenezi postižení pankreatu.

5.5 Závěr

V naší přehledové studii jsme zhodnotili články zahrnující 37 pacientů s COVID-19 vázanou pankreatitidou. Tyto články ukazují bimodální souslednost začátku gastrointestinálních symptomů, která podporuje jak cytotoxickou, tak imunitně vázanou patogenezi postižení pankreatu. Akutní pankreatitida může být prvním symptomem infekce COVID-19. Nekróza pankreatu je ale spíše vzácná.

Hypotézu, že léze pankreatu vzniká současně s infekcí COVID-19, jsme nepotvrdili.

6 Souhrn

Koronavirus SARS-CoV 2 se pomocí svých výběžků, které obsahují S protein, váže na receptory ACE 2, které se nachází na povrchu buněk. Tyto receptory jsou ve velké míře zastoupené na sliznici nosohltanu, v pneumocytech II. typu, ale i v epitelových buňkách gastrointestinálního traktu a pankreatu.

V naší práci jsme zdokumentovali souvislost mezi infekcí COVID-19 a pankreatickou lézí z pohledu zobrazovacích metod. U sledované skupiny pacientů s pozitivitou COVID-19 jsme prokázali vyšší prevalenci peripankreatických změn na CT vyšetření, přičemž příčina vzniku akutní pankreatitidy u těchto pacientů byla jinak ozřejmána. Poměr pacientů s potvrzenými peripankreatickými změnami na CT byl ale nižší, protože elevace pankreatických enzymů je citlivější metodou.

V systematickém přehledu jsme shrnuli klinické, laboratorní a morfologické projevy pankreatické léze u pacientů s infekcí COVID-19. V naší práci se přikláníme k tzv. bimodálnímu modelu, který podporuje cytotoxickou i imunitně zprostředkovanou patogenezí poškození pankreatu.

7 Literatura

- 1) Abramczyk, U., Nowaczyński, M., Słomczyński, A., Wojnicz, P., Zatyka, P., Kuzan, A. Consequences of COVID-19 for the Pancreas. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 13;23(2):864.
- 2) Aloysius, MM., Thatti, A., Gupta, A., Sharma, N., Bansal, P., and Goyal, H., “COVID-19 presenting as acute pancreatitis,” *Pancreatology*, vol. 20, no. 5, pp. 1026-1027, 2020.
- 3) Beneš, J. Patogeneze infekcí vyvolaných virem SARS-CoV-2. *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie.* 2023, roč. 26, č. 4, s. 221-238. ISSN 1805 - 451X.

- 4) Inamdar, S., Benias, PC., Liu, Y., et al.. Prevalence, risk factors, and outcomes of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 presenting as acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2020;159:2226–2228.
- 5) Liu, F., Long, X., Zhang, B., Zhang, W., Chen, X., and Zhang, Z. “ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection,” *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 18, no. 9, pp. 2128–2130.e2, 2020.
- 6) Pezzilli, R., Centanni, S., Mondoni, M., et al., “Patients with COVID-19 interstitial pneumonia exhibit pancreatic hyperenzymemia and not acute pancreatitis,” *Pancreas*, 2020.
- 7) Samanta, J., Gupta, R., Singh, M. P., Patnaik, I., Kumar, A., and Kochhar, R. “Coronavirus disease 2019 and the pancreas,” *Pancreatology*, vol. 20, no. 8, pp. 1567–1575, 2020.
- 8) Spinelli, A., Pellino, G.. COVID-19 pandemic: perspectives on an unfolding crisis. *Br J Surg*. 2020;107:785–787.
- 9) Wang, F., Wang, H., Fan, J., et al.. Pancreatic injury patterns in patients with coronavirus disease 19 pneumonia. *Gastroenterology*. 2020;159:367–370.
- 10) Ye, Q., Wang, B., Zhang, T., Xu, J. and Shang, S. “The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19,” *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, vol. 319, no. 2, pp. G245–G252, 2020.

Seznam publikací doktoranda

Publikace související s disertační prací

1. **Bircakova B**, Bruha R, Lambert L, Grusova G, Michalek P, Burgetova A. *A bimodal pattern of the onset of COVID-19 related acute pancreatitis supports both the cytotoxic and immune-related pathogenesis - a systematic review*. Scand J Gastroenterol. 2021 Jul;56(7):870-873. (IF 3,027)
2. Grusova G, Bruha R, **Bircakova B**, Novak M, Lambert L, Michalek P, Tomas G, Burgetova A. *Pancreatic Injury in Patients with SARS-Cov-2 (COVID-19) Infection: A Retrospective Analysis of CT Findings*. Gastroenterol Res Pract. 2021 Oct 31;2021:5390337. (IF 1,806)

Publikace bez vztahu k tématu disertace

1. Lambert L, Janouskova L, Novak M, **Bircakova B**, Meckova Z, Votruba J, Michalek P, Burgetova A. *Early detection of lung cancer in Czech high-risk asymptomatic individuals (ELEGANCE): A study protocol*. Medicine (Baltimore). 2021 Feb 5;100(5):e23878. (IF 4,25)
2. Lambert L, Burgetova A, Trneny M, **Bircakova B**, Molinsky J, Benesova K, Zogala D, Michalek P. *The diagnostic performance of whole-body MRI in the staging of lymphomas in adult patients compared to PET/CT and enhanced reference standard-systematic review and meta-analysis*. Quant Imaging Med Surg. 2022 Feb;12(2):1558-1570. (IF 2,9)
3. Hrdlicka J, Smalcova J, **Bircakova B**, Lambert L, Belohlavek J, Burgetova A. *Both decreased and increased grey-to-white matter attenuation ratio in the putamen and caudate on early head computed tomography differentiate patients with favorable and unfavorable outcomes after prolonged cardiac arrest-secondary analysis of the Prague OHCA study*. Quant Imaging Med Surg. 2023 Sep 1;13(9):6205-6214. (IF 2,9)
4. Hrdlicka J, Jurka M, **Bircakova B**, Ambroz D, Jansa P, Burgetova A, Lambert L. *Even non-expert radiologists report chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) on CT pulmonary angiography with high sensitivity and almost perfect agreement*. Eur Radiol. 2024 Feb;34(2):1086-1093. (IF 4,7)