

Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta

Studijní program: Doktorské studijní programy v biomedicině

Studijní obor: Zobrazovací metody v lékařství



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

MUDr. Bianka Šovčíková

Postižení pankreatu u infekce COVID-19

Pancreatic injury in COVID – 19 infection

Disertační práce

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

Praha, 2024

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 31.7.2024

MUDr. Bianka Šovčíková

Podpis

Identifikační záznam:

Šovčíková, Bianka. Postižení pankreatu u infekce COVID – 19. [Pancreatic injury in COVID-19 infection] Praha, 2024. 78 s. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Radiodiagnostická klinika. Školitel: prof. MUDr. Ing. Lukáš Lambert, Ph.D.

Poděkování

Děkuji zejména svému školiteli, prof. MUDr. Ing. Lukáši Lambertovi, Ph.D., za jeho čas, cenné rady, motivaci a podporu při studiu v doktorandském programu a vedení při psaní této disertační práce. Taktéž děkuji všem kolegům z Radiodiagnostické kliniky 1. LF UK a VFN.

Souhrn

Účel. Cílem první práce bylo určit spojitost mezi infekcí COVID-19 a peripankreatickými změnami diferencovatelnými na CT vyšetření, jako známkou akutního postižení pankreatu. 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 všechny pacienty, kteří byli přijati a hospitalizováni v období od 1. dubna 2020 do 30. listopadu 2020, kteří měli potvrzenou infekci COVID-19 pomocí PCR testu a zároveň během hospitalizace podstoupili CT vyšetření. Pro tuto skupinu pacientů jsme následně našli kontrolní skupinu pacientů stejného věku a pohlaví, která ve stejném období byla v naší nemocnici hospitalizovaná, podstoupila CT vyšetření, ale neměla diagnózu COVID-19. Na provedených CT vyšetřeních jsme hodnotili přítomnost peripankreatických změn jako je edém, závojování peripankreatického tuku, (peri)pankreatické tekutinové kolekce či nekrózy. Ve druhé práci jsme v databázích PubMed, Web of Science, Scopus a Cochrane Library prohledávali články zabývající se akutní pankreatitidou a infekcí COVID-19, které byly publikovány v období od ledna 2020 až do ledna 2021. Ve finální analýze byly zahrnuty případy s infekcí COVID-19 potvrzenou PCR nebo antigenním testem, které obsahovali data věku, pohlaví, příznaků, začátku příznaků, laboratorní hodnoty, výsledky zobrazovacích metod a u kterých byly vyloučeny jiné běžné příčiny pankreatitidy.

Výsledky. V první studii jsme hodnotili 103 pacientů s potvrzenou infekcí COVID-19, z nich 58 mělo provedené CT vyšetření, na kterém byl zachycen celý pankreas, a 45 mělo zachycené alespoň dvě anatomické části pankreatu. Závojování 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 (průjem, zvracení, nauzea, anorexie) a COVID-19, která byla přítomna u 73 % pacientů. Etiologie pankreatitidy je ale u pacientů s COVID-19 ve většině (69 %) případů neznámá. Taktéž pacienti s infekcí COVID-19 mohou vykazovat elevaci sérových hladin

pankreatických enzymů, nebo mít známky pankreatitidy na zobrazovacích metodách, ale nemusí splňovat diagnostická kritéria akutní pankreatitidy.

Závěr. Naše první studie prokázala, že prevalence závojení peripankreatického tuku nebo tekutinových kolekcí je u pacientů diagnostikovaných s COVID-19 vyšší, ve srovnání s kontrolní skupinou. Naše 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 distinguishable on CT examination, as a sign of acute pancreatic involvement. 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 used our hospital database to search for all the patients who were admitted and hospitalized between April 1st, 2020, and November 30th, 2020, who had a confirmed COVID-19 infection using a PCR test and at the same time underwent a CT scan during hospitalization. For this group of patients, we subsequently found a control group of patients of the same age and gender, who were hospitalized in our hospital during the same period, underwent a CT scan, but did not test positive for COVID-19. On the CT scans performed, we evaluated the signs of peripancreatic changes such as oedema, stranding of peripancreatic fat, (peri)pancreatic fluid collections or necrosis. In the second study, we searched the PubMed, Web of Science, Scopus and Cochrane Library databases for articles dealing with acute pancreatitis and COVID-19 infection, which were published from January 2020 to January 2021. In the final analysis, we included cases of COVID-19 infections confirmed by PCR test or antigen test, cases including data on age, sex, symptoms, laboratory values, results of imaging, at the same time excluding other possible common causes of pancreatitis.

Results. In the first study, we evaluated 103 patients with confirmed COVID-19 infection, of whom 58 had a CT scan performed in which the entire pancreas was captured, and 45 had at least two anatomical parts of the pancreas captured. 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. Lung parenchyma was visible on CT in 102 of 103 patients, of whom 57 (55 %) had a typical appearance of covid pneumonia. In the control group, we found peripancreatic changes in only 2 (2 %) patients. In the second study, we summarized available articles on patients with COVID-19 - related pancreatic injury. There is a high association of gastrointestinal symptoms (diarrhea, vomiting, nausea, anorexia) and COVID-19, which was present in 73 % of patients. However, the etiology of pancreatitis is unknown in the majority (69 %) of patients with COVID-19. Also, patients infected with COVID-19 may show elevated serum levels of pancreatic enzymes, or have

signs of pancreatitis on imaging, but may not meet the diagnostic criteria for acute pancreatitis.

Conclusions. Our first study demonstrated that the prevalence of peripancreatic stranding, or fluid collections 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*

Použité zkratky

ACE 2 – angiotenzin-konvertující enzym 2

AMS – amyláza

ARDS – acute respiratory distress syndrome (akutní respirační syndrom)

BMI – body mass index

CDC – Centers for Diseases Control

CO-RADS – COVID-19 Reporting and Data System

COVID-19 – coronavirus disease

CRP – C-reaktivní protein

CT – počítačová tomografie

CTSI – CT severity index

DIC – diseminovaná intravaskulární koagulopatie

ERCP – endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie

GGO – ground-glass opacity

HRCT – high resolution CT

LPS – lipáza

mCTSI – modifikovaný CT severity index

MERS-CoV – Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus

MIS-A – multisystem inflammatory syndrome in adults

MIS-C – multisystem inflammatory syndrome in children

MRCP – MR cholangiopankreatografie

MRI – magnetická rezonance

MRSI – MR severity index

NIV – neinvazivní ventilace

OTI – orotracheální intubace

PCR – polymerase chain reaction (polymerázová řetězová reakce)

PET – pozitronová emisní tomografie

SARS-CoV – Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus

TNF- α – tumor necrosis factor α

UL – upper limit (horní limit)

USG, UZ – ultrasonografie, ultrazvuk

WBC – white blood cell count (počet bílých krvinek)

Obsah

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | Úvod..... | 13 |
| 2 | Zobrazovací metody pankreatu..... | 13 |
| 2.1 | Ultrazvukové vyšetření | 14 |
| 2.2 | Endosonografie | 17 |
| 2.3 | Počítačová tomografie..... | 18 |
| 2.3.1 | CT severity index | 19 |
| 2.3.2 | Atlantská klasifikace akutní pankreatitidy | 20 |
| 2.3.3 | Klasifikace tekutinových kolekcí..... | 23 |
| 2.3.4 | Komplikace akutní pankreatitidy | 28 |
| 2.3.5 | Management komplikací – drenáž a biopsie | 29 |
| 2.4 | Magnetická rezonance..... | 30 |
| 2.4.1 | Využívané MRI sekvence | 30 |
| 2.5 | PET/CT | 35 |
| 2.6 | ERCP..... | 35 |
| 3 | COVID-19 | 37 |
| 3.1 | Původ viru | 37 |
| 3.2 | Patofyziologie | 37 |
| 3.3 | Orgánové postižení..... | 40 |
| 3.3.1 | Plíce..... | 40 |
| 3.3.2 | Tenké a tlusté střevo..... | 45 |
| 3.3.3 | Pankreas | 47 |
| 3.3.4 | Cévy | 49 |
| 3.3.5 | Multiorgánová dysfunkce..... | 49 |
| 3.4 | Léčba | 51 |
| 4 | Postižení pankreatu u pacientů s infekcí COVID-19..... | 52 |
| 4.1 | Úvod..... | 52 |
| 4.2 | Materiál a metodika..... | 52 |
| 4.3 | Výsledky | 54 |
| 4.4 | Diskuze..... | 59 |
| 4.5 | Závěr | 61 |
| 5 | Bimodální souslednost pankreatického postižení u infekce COVID-19 ukazuje na patogenezi cytotoxickým mechanismem i zprostředkovanou imunitní odpovědí | 62 |
| 5.1 | Úvod..... | 62 |

| | | |
|-----|-----------------------------------|----|
| 5.2 | Materiál a metodika..... | 62 |
| 5.3 | Výsledky | 64 |
| 5.4 | Diskuze..... | 68 |
| 5.5 | Závěr | 70 |
| 6 | Souhrn..... | 71 |
| 7 | Summary..... | 72 |
| 8 | Literatura..... | 73 |
| | Přehled publikační činnosti | 78 |
| | Příložené publikace | 79 |

1 Úvod

Pandemie COVID-19, způsobená virem SARS-CoV-2, přinesla celosvětovou zdravotní krizi nebyvalého rozsahu. Od prvních hlášených případů na konci roku 2019 se virus rychle šířil. Dominantním příznakem infekce COVID-19 jsou respirační obtíže, které mohou vést k závažným stavům, jako je akutní respirační syndrom (ARDS). Pandemie však odhalila, že COVID-19 není pouze onemocněním dýchacího systému, ale může mít rozsáhlý dopad na různé orgány a systémy lidského těla.

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 pankreatu

Diagnostika akutní pankreatitidy je samo o sobě velmi složitá a celá diagnostická mozaika se skládá z jednotlivých dílů – z anamnézy, fyzikálního vyšetření, ke kterým se přidávají laboratorní výsledky a samozřejmě zobrazovací metody.

Vyšetření pankreatu při podezření na akutní pankreatitidu začíná odebráním anamnézy a fyzikálním vyšetřením (pohled, pohmat, poklep, poslech), i když jako sekundárně retroperitoneálně uložený orgán není pankreas pro fyzikální vyšetření dostupný. Ale určité klinické projevy, jako například bolest vyzařující do zad, nauzea, zvracení jsou pro postižení

pankreatu při pankreatitidě typické. Někdy se akutní pankreatitida projevuje i zbarvením kůže – jedním z příznaků je například Cullenovo znamení (fialové zbarvení kolem pupku), ale jelikož se tyto příznaky objevují jen u 3 % pacientů, jejich diagnostická významnost je nízká (Koizumi et al., 2006; Dickson et al., 1984).

Na diagnózu akutní pankreatitidy je nutná přítomnost alespoň dvou ze tří následujících symptomů – (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) (Walkowska et al., 2022).

2.1 Ultrazvukové vyšetření

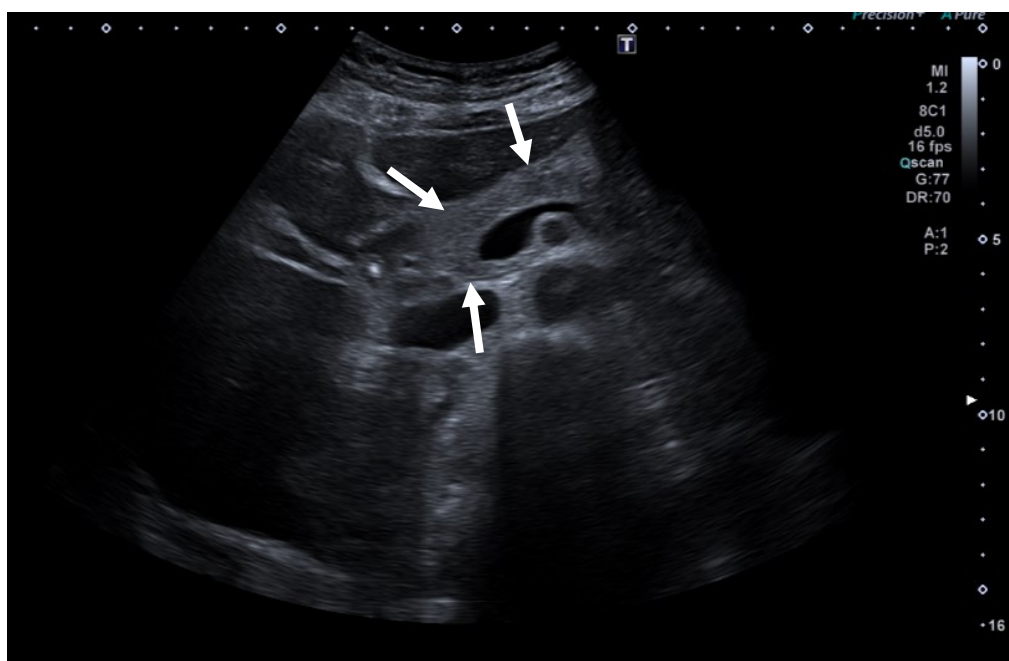
Ultrasonografie břicha je základní zobrazovací metoda u pacientů s podezřením na akutní pankreatitidu (Walkowska et al., 2022).

Samotné ultrazvukové vyšetření pankreatu vyžaduje trpělivost a praxi, protože pankreas je na ultrazvuku relativně obtížně vyšetřitelný orgán. Vyšetření pankreatu je často limitováno horší přehledností při habitu pacienta, zejména ale vyšší plynou náplní střevních kliček, hlavně v colon transversum, které leží před pankreatem, a které může vést k jeho překrytí. Ve většině případů se nám podaří zobrazit alespoň jeho část.

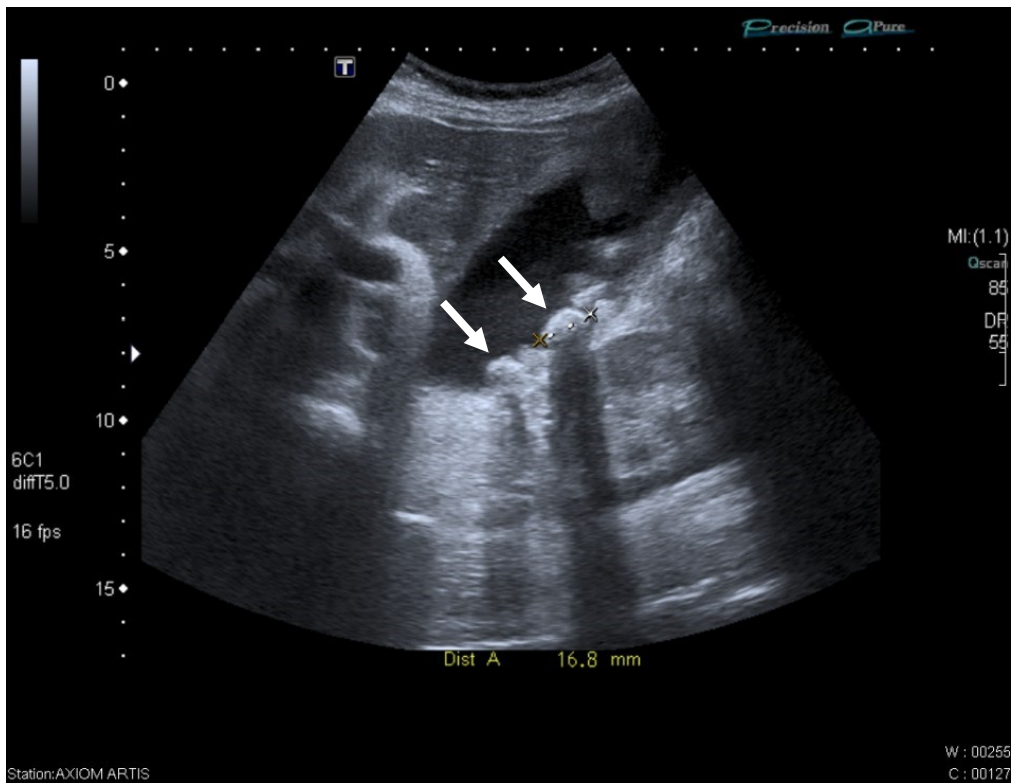
Při vyšetření pankreatu na ultrazvuku hodnotíme jeho echogenitu a echostrukturu. Při akutní pankreatitidě bývá pankreas edematózně prosáklý, jeho ohraničení vůči okolí je neostře, echogenita parenchymu bývá snižena (Obrázek 4.). Při těžké pankreatitidě můžeme prokázat zvětšení hlavy pankreatu nad 3 cm v předozadním rozměru, nebo těla a kaudy nad 2 cm. V okolí pankreatu můžeme pozorovat stopy anechogenní tekutiny, u těžších případů případně i peripankreatické tekutinové kolekce. Tukové nekrózy mají specifický obraz nehomogenního intraabdominálního tuku vyšší echogenity. Samotné UZ vyšetření není ale v

diagnostice akutní pankreatitidy spolehlivé, protože nález v časném stádiu, tzn. několik hodin po začátku příznaků, zpravidla bývá zcela normální.

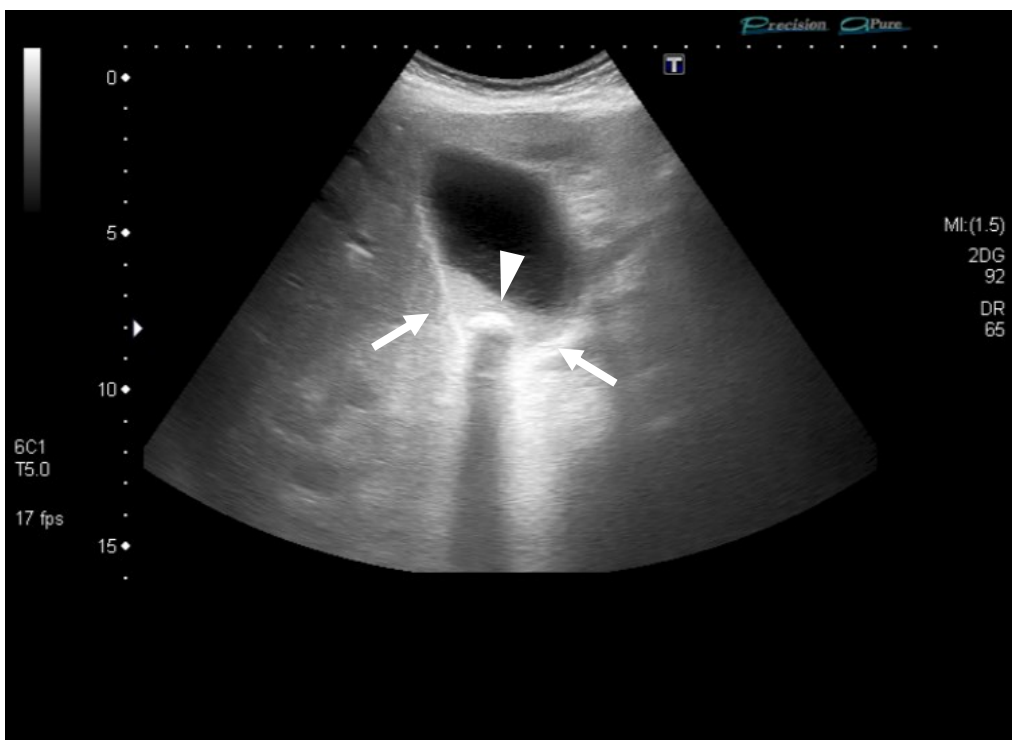
Hlavní úlohou ultrazvukového vyšetření pankreatu v raných stádiích je proto hlavně identifikace vyvolávající příčiny, kterou je nejčastěji cholecystolitiáza, resp. přítomnost koncrementů ve žlučových cestách (choledocholitiáza). Cholecystolitiáza je na ultrazvuku většinou dobře detekovatelná jako hyperechogenita v lumen žlučníku s dorzálním akustickým stínem (Obrázek 2., Obrázek 3.). Zobrazení koncrementů v ductus choledochus je svízelné. Při dobré přehlednosti hlavy a dilataci ductus choledochus je možné. Přítomná může a nemusí být i dilatace intrahepatálních žlučových cest nebo dilatace ductus Wirsungi.



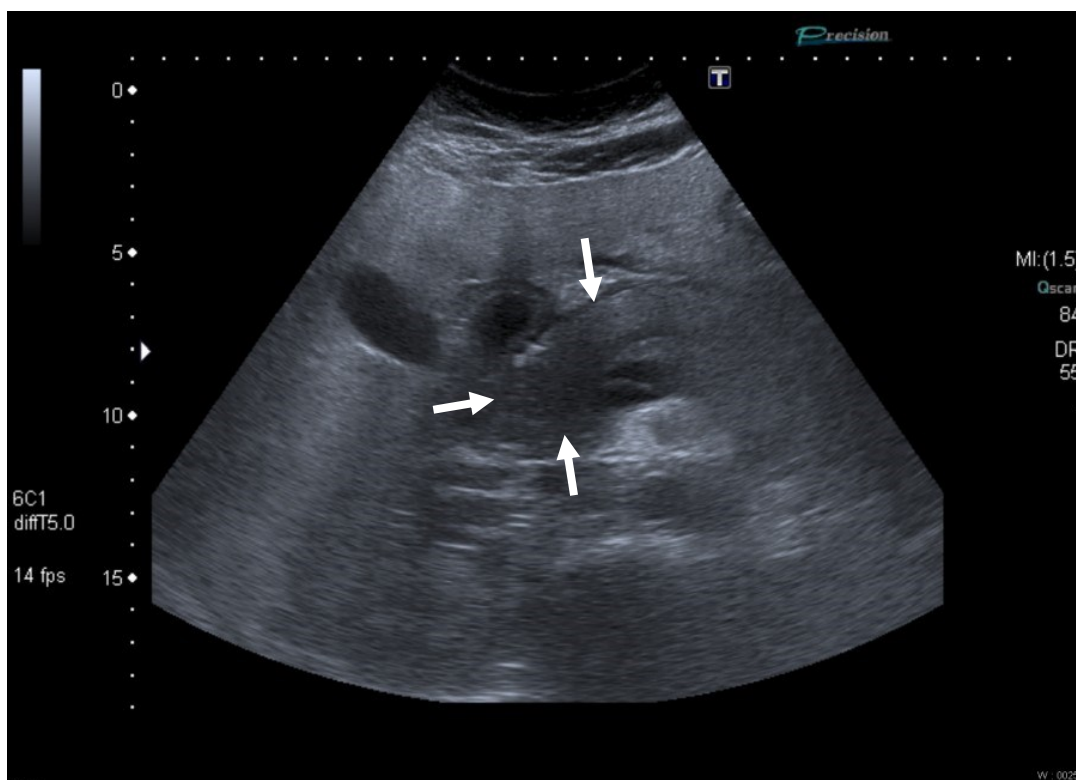
Obrázek 1. Normální pankreas na UZ



Obrázek 2. Vícečetná cholecystolitiáza na UZ



Obrázek 3. Sludge (→) a solitární konkrement (▶) ve žlučníku na UZ



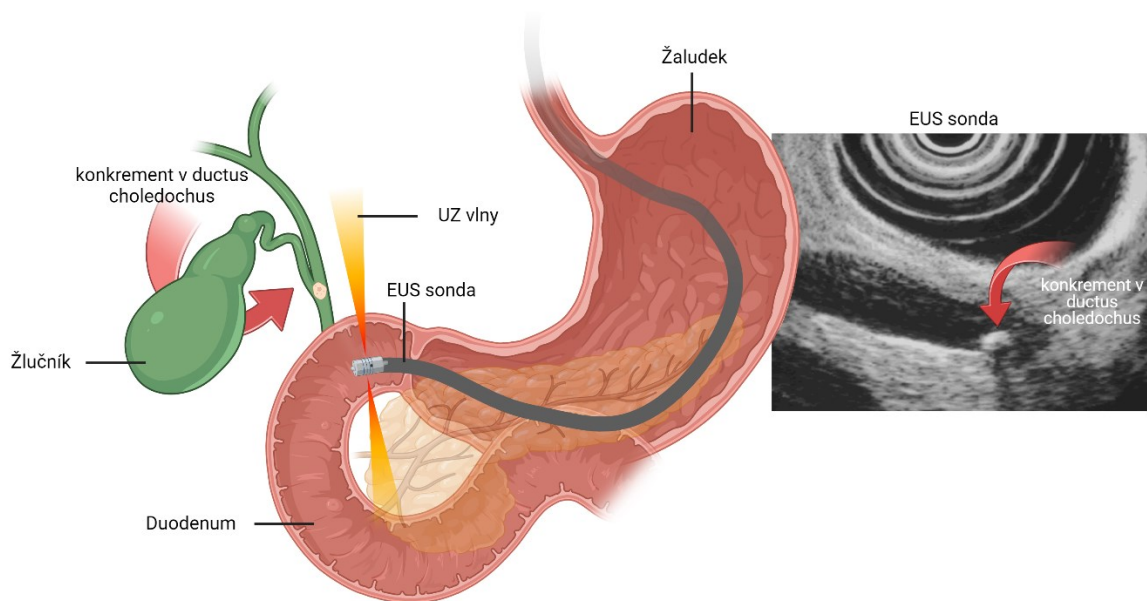
Obrázek 4. UZ obraz akutní pankreatitidy – edematózně zvětšená hlava pankreatu (→)

2.2 Endosonografie

Endoskopické ultrazvukové vyšetření (EUS) je modifikace standartního ultrazvukového vyšetření, kdy je ultrazvuková sonda zavedena přímo do vyšetřované oblasti. Sonda se zavádí vodičem přes ústa do jícnu, žaludku a tenkého střeva, respektive cestou konečnicku do tlustého střeva.

Považuje se za nejpresnější diagnostickou metodu vyšetření a zhodnocení pankreatu a žlučových cest, má vyšší senzitivitu detekce žlučových konkrementů, zejména v oblasti ductus choledochus.

Kromě zhodnocení přítomnosti lithiázy se ve velké míře endosonografie využívá zejména u hodnocení nádorů pankreatu, kdy nám umožňuje zhodnotit rozsah postižení a infiltraci nádoru do hloubky a okolí. U akutní pankreatitidy se EUS zpravidla neuplatňuje – výjimkou jsou nejasné nálezy v oblasti Vaterské papily při nemožnosti její sondáže při ERCP (Walkowska et al., 2022).



Obrázek 5. Princip endosonografie – příklad zaklíněného konkrementu v ductus choledochus (vytvořeno pomocí Biorender.com)

2.3 Počítačová tomografie

Další zobrazovací metodou používanou v rámci diagnostiky akutní pankreatitidy je počítačová tomografie (CT). Považuje se za metodu volby v rámci hodnocení rozsahu akutní pankreatitidy, stagingu a jejich komplikací (Walkowska et al., 2022).

CT vyšetření ale není v raných stádiích této nemoci, resp. v začátcích při podezření na tuto nemoc indikováno, protože by mohlo být zavádějící. Akutní pankreatitida je ve většině případů stanovena na základě klinických a laboratorních nálezů a CT vyšetření se doporučuje doplnit jen pokud není jasná diagnóza, či v případně podezření na komplikace akutní pankreatitidy jako například infikovaná kolekce, nebo méně často perforace střevních kliček či ischemie střeva. Obraz pankreatitidy na CT má totiž postupný vývoj. Vývoj nekrózy může trvat 1 až 2 dny a časně provedené vyšetření by tak mohlo závažnost pankreatitidy podhodnotit (Koizumi et al., 2006; Walkowska et al., 2022).

Samotné CT vyšetření pankreatu se standardně provádí postkontrastně jednofázově, v 60. vteřině po podání jodové kontrastní látky, v tzv. portovenózní fázi.

Při odloženém CT vyšetření, přibližně 24–48 hodin po akutní atace, je lepší hodnocení přítomnosti případných nekrotů, protože hypodenzní nekrotické oblasti pankreatu jsou lépe diferencovatelné od normálně se sytícího viabilního parenchymu pankreatu. Teprve třetí den po vzniku obtíží, kdy došlo k rozvoji peripankreatických nekrotů, je možné zhodnotit skutečný rozsah postižení nejen pankreatu, ale i okolních tkání a plánovat strategii další léčby.

Na základě nálezů z postkontrastního CT vyšetření pankreatu se následně stanovuje tzv. CT severity index, který dobře koreluje s klinickou závažností pankreatitidy a přežitím.

2.3.1 CT severity index

CT severity index (CTSI) je deseti bodové skóre. Vychází ze skórovacího systému podle Balthazara, které se původně používalo na grading akutní pankreatitidy, a z gradingu rozsahu pankreatických nekrotů (Jones et al., 2013).

Hodnocení pankreatitidy podle Balthazara se hodnotí 0–4 body – normální pankreas na postkontrastním CT (0 bodů), zvětšení pankreatu (1 bod), zánětlivé změny pankreatu a v okolním peripankreatickém tuku (2 body), jedna neostře ohraničená peripankreatická tekutinová kolekce (3 body), dvě a víc neostře ohraničených peripankreatických kolekcí (4 body) (Bollen et al., 2015; Goel et al., 2013).

Hodnocení pankreatické nekrotózy se odvíjí od procentuálního poškození pankreatu nekrotózou – pokud nejsou známky pankreatické nekrotózy 0 bodů, postižení $\leq 30\%$ pankreatu za 2 body, postižení $\geq 30\text{--}50\%$ pankreatu za 4 body, postižení $\geq 50\%$ pankreatu za 6 bodů.

CTSI je dán součtem bodů získaných ze skóre podle Balthazara a z bodování pankreatické nekrotózy. Rozlišujeme 3 stupně:

- 0-3 body: mírná akutní pankreatitida
- 4-6 bodů: středně těžká akutní pankreatitida
- 7-10 bodů: závažná akutní pankreatitida

V roce 2004 došlo k aktualizaci CTSI za vzniku modifikovaného CTSI (mCTSI). Důvodem byly limitace originálního CT severity indexu například v případě orgánového selhání, jehož přítomnost nekoreluje dobře se skóre z CTSI (Shetty et al., 2014).

Modifikované CTSI skóre kromě hodnocení pankreatického zánětu a nekrózy hodnotí i extrapancreatické komplikace. Mezi tyto komplikace řadíme například pleurální výpotek, ascites, cévní komplikace, postižení gastrointestinálního traktu – jejich přítomnost hodnotíme 2 body. Maximální bodové ohodnocení v rámci mCTSI je 10 bodů a akutní pankreatitida se dělí do tří stupňů:

- 0-2 body: mírná akutní pankreatitida
- 4-6 bodů: středně těžká akutní pankreatitida
- 8-10 bodů: závažná akutní pankreatitida

Výsledné mCTSI skóre se považuje za zlatý standard skórovacího systému, protože objektivněji kategorizuje pacienty do třech zmíněných stupňů závažnosti akutní pankreatitidy – mírné, středně těžké a těžké, a celkově lépe koreluje s výsledky pacientů ve smyslu délky hospitalizace nebo rozvoje orgánového selhání (Shetty et al., 2014).

U mírné akutní pankreatitidy typicky nejsou lokální nebo systémové komplikace, není spojená s orgánovým selháním a u pacientů s tímto stupněm postižení většinou dochází do týdne k uzdravení.

Středně těžká akutní pankreatitida je charakteristická přechodným orgánovým selháním, v trvání méně než 48 hodin, a lokálními komplikacemi (tekutinová kolekce, nekróza).

Závažná akutní pankreatitida je charakterizovaná perzistentním orgánovým selháním, které trvá více než 48 hodin.

2.3.2 Atlantská klasifikace akutní pankreatitidy

Atlantská klasifikace, původně publikovaná v roce 1992, byl univerzálně užívaný standardizovaný klasifikační systém v hodnocení pankreatitidy, jehož cílem bylo zjednodušení komunikace mezi kliniky, protože do té doby bylo hodnocení pankreatitidy a pankreatických komplikací velmi nejednotné (Banks et al., 2013; Pflieger et al., 2014; Bollen et al., 2015).

Během let praxe bylo ale potřebné tento původní systém klasifikace revidovat, zejména proto, že došlo k lepšímu pochopení patofyziologie orgánového selhání,

patofyziologie nekrotizující pankreatitidy a jejich následků, ale zejména ke zlepšení zobrazovacích metod. V roce 2012 tak vznikla revidovaná Atlantská klasifikace, která definuje kritéria pro diagnózu akutní pankreatitidy, klasifikuje akutní pankreatitidu do dvou morfologických typů – intersticiální edematózní pankreatitida a nekrotizující pankreatitida, a definuje závažnost akutní pankreatitidy do tří stupňů (Bollen et al., 2015; Pflieger et al., 2014).

Revidovaná Atlantská klasifikace rozlišuje dva typy akutní pankreatitidy:

Intersticiální edematózní pankreatitida

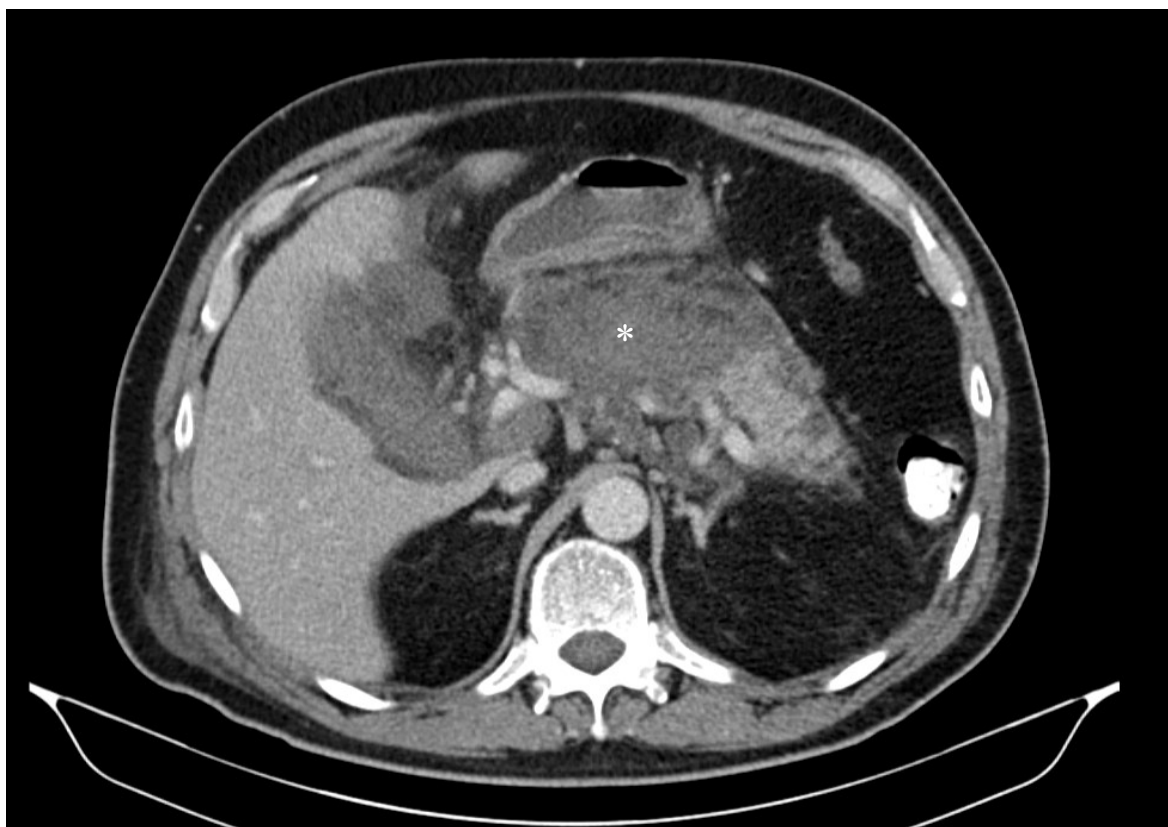
Nejčastější typ. V CT obraze typický obraz fokálního nebo difuzního zvětšení pankreatu, homogenní sycení parenchymu, v okolí mírný stranding peripankreatického tuku a menší množství peripankreatické tekutiny (Banks et al., 2013).



Obrázek 6. Intersticiální edematózní pankreatitida na CT – difuzní zvětšení pankreatu (*), malé množství peripankreatické volné tekutiny (→)

Akutní nekrotizující pankreatitida

V důsledku silné zánětlivé odpovědi na intersticiální pankreatitidu může dojít až k vzniku nekróz. Dle CT obrazu se dělí na pankreatickou (5 %), peripankreatickou (20 %), a nekrózu pankreatu s peripankreatickou nekrózou, která je nejčastější (75 %). Obraz nekrózy pankreatu se v CT obraze projevuje jako jedna nebo více hypodenzních oblastí v parenchymu pankreatu, zatímco v případě peripankreatické nekrózy se parenchym pankreatu sytí normálně (Banks et al., 2013).



Obrázek 7. Akutní nekrotizující pankreatitida na CT – hypodenzní nekrotická část pankreatu (*)

V rámci revidované Atlantské klasifikace došlo také k zavedení nové terminologie pro označení tekutinových kolekcí asociovaných s akutní pankreatitidou. Termíny jako pankreatický absces nebo intrapancreatická pseudocysta se už nepoužívají. Místo nich se zavedla standardizovaná terminologie (Bollen et al., 2015; Pflieger et al., 2014).

2.3.3 Klasifikace tekutinových kolekcí

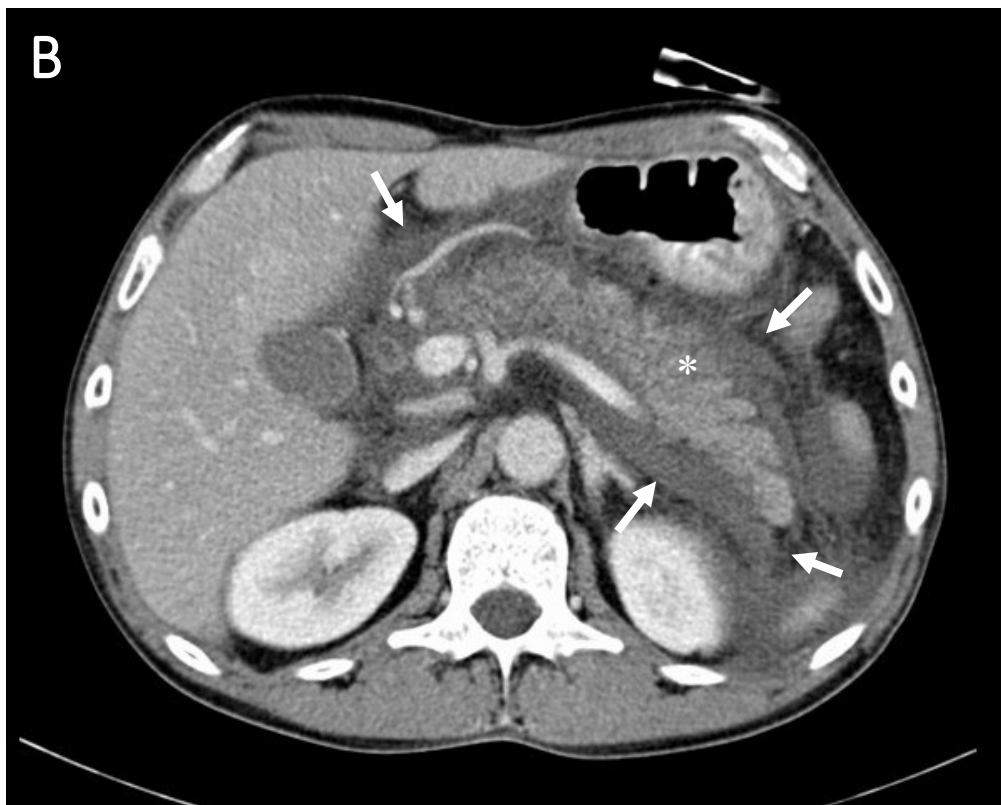
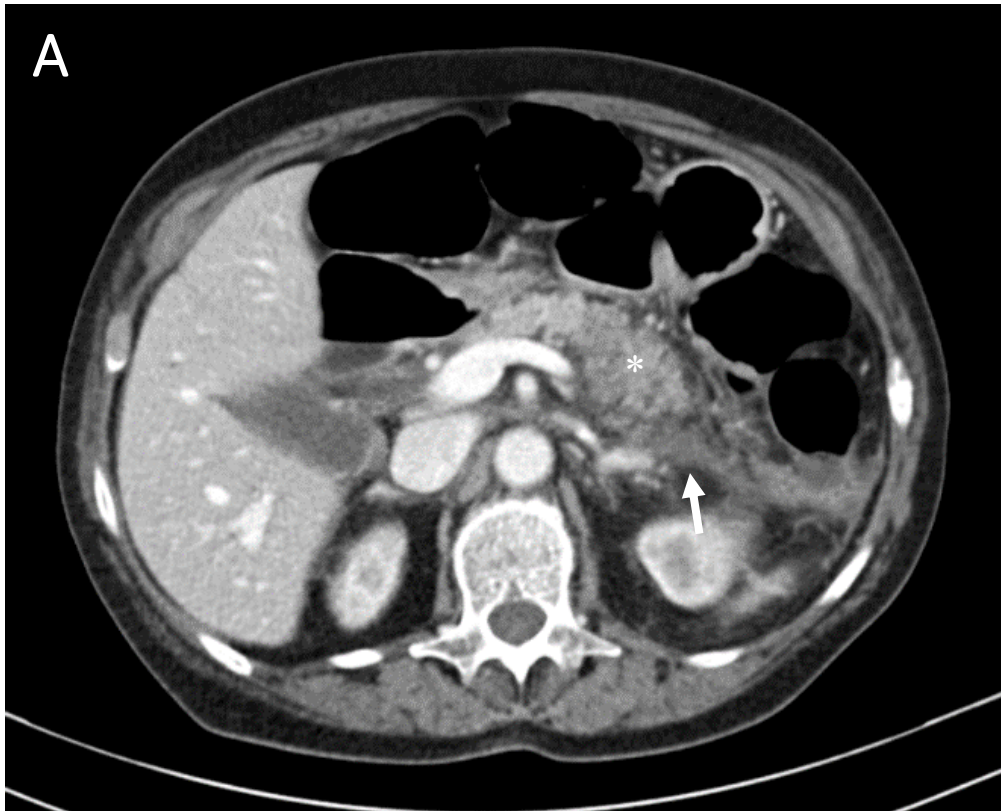
Tekutinové kolekce asociované s intersticiální edematózní pankreatitidou se v prvních 4 týdnech nemoci označují pojmem *akutní peripankreatická tekutinová kolekce*. Peripankreatická tekutinová kolekce je neohraničená tekutinová kolekce, která má v CT obraze homogenní hypodenzní obraz (Obrázek 8.). Většinou spontánně regreduje, pokud ale přetrvává i po 4 týdnech, pak hovoříme o pankreatické pseudocystě (Banks et al., 2013; Pflieger et al., 2014; Bollen et al., 2015).

Pankreatická pseudocysta je ohraničená tekutinová kolekce, většinou unilokulární, oválná, má rovněž homogenní hypodenzní obsah, ale je ohraničená sytící se fibrózní stěnou (Obrázek 9.). U většiny asymptomatických pseudocyst se uplatňuje princip “watch and wait”, protože přibližně 70 % cyst spontánně regreduje, nebo časem dojde k jejich zmenšení (Banks et al., 2013; Pflieger et al., 2014; Bollen et al., 2015).

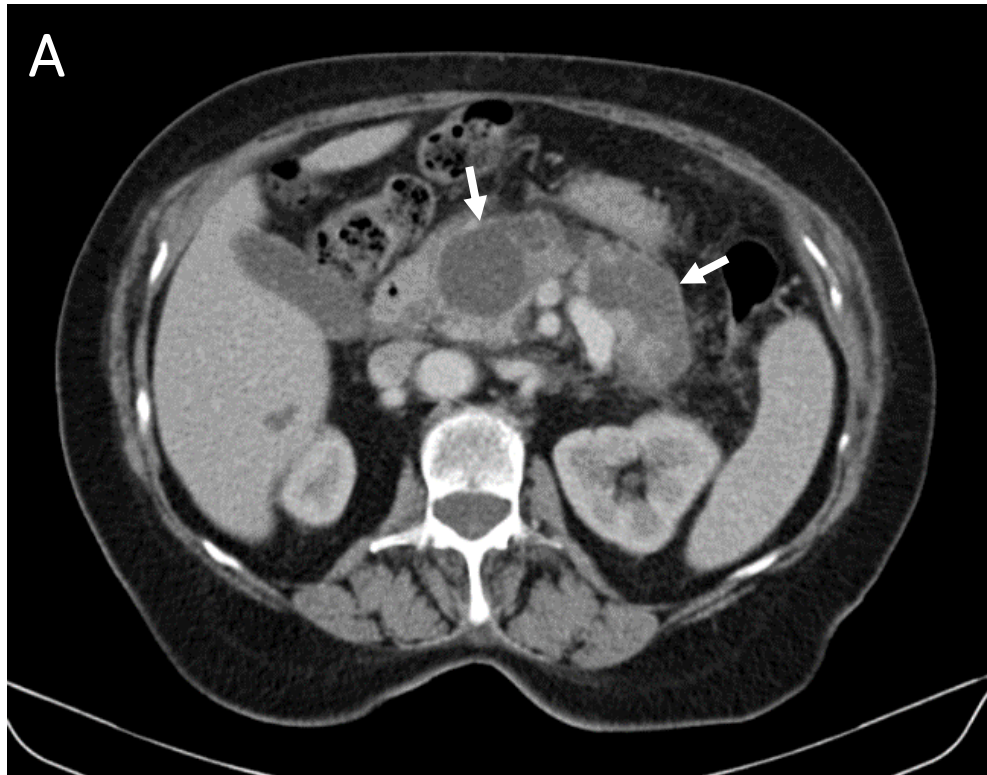
Tekutinové kolekce asociované s akutní nekrotickou pankreatitidou se v prvních 4 týdnech nemoci označují pojmem *akutní nekrotická kolekce* a rovněž se prvotně jedná o neohraničené tekutinové kolekce (Obrázek 10.). Na rozdíl od peripankreatické tekutinové kolekce je ale jejich obsah nehomogenní (Banks et al., 2013; Pflieger et al., 2014; Bollen et al., 2015).

Pokud akutní nekrotická kolekce přetrvává i po 4 týdnech, začíná se ohraničovat. V CT obraze můžeme vidět tvořící se stěnu kolekce – tato kolekce se následně označuje jako „*walled-off*“ *nekróza* (WON). WON je na rozdíl od pseudocysty v CT obraze heterogenní (Obrázek 11.) Je to dáno nezkapalněným obsahem (obsahují hemoragie, tuk, nekrotický tuk) a komplikací pak může být infekce. Infikovaná nekróza je z 80 % případů příčinou smrti na akutní pankreatitidu (Banks et al., 2013; Pflieger et al., 2014; Bollen et al., 2015).

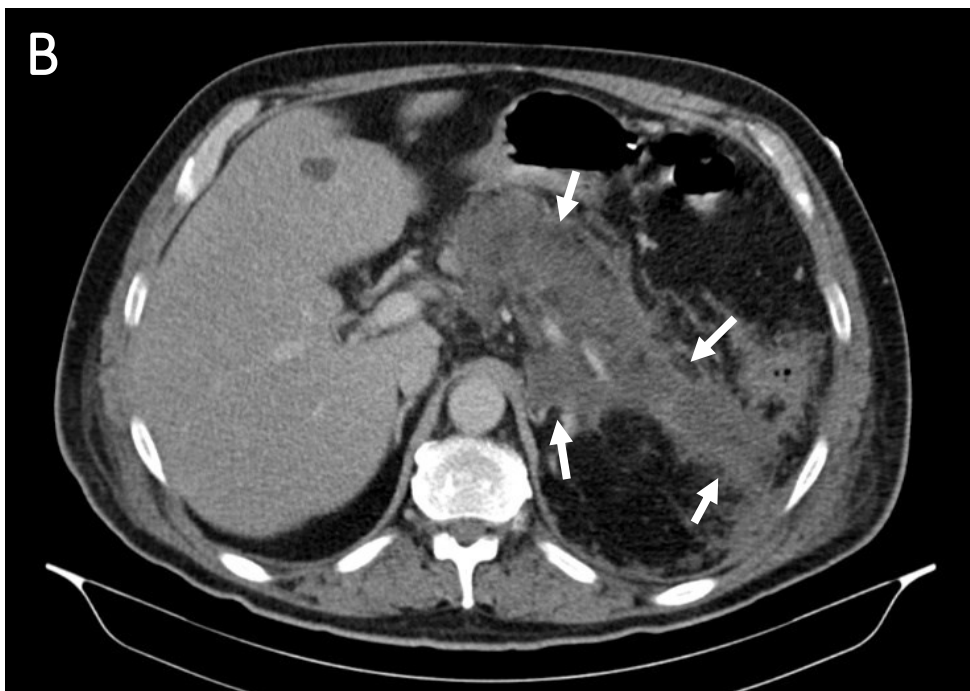
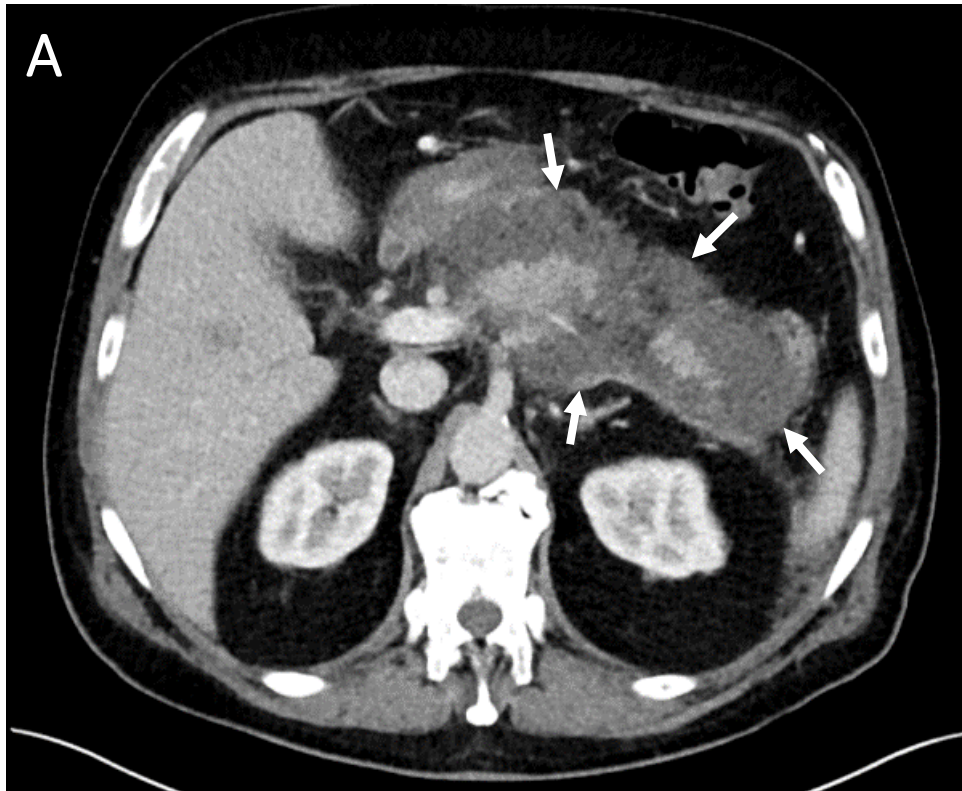
Jak bylo řečeno na začátku, diagnóza akutní pankreatitidy pozůstává z potvrzení minimálně dvou ze třech hlavních kritérií – klinického kritéria (typická bolest), laboratorního (trojnásobní zvýšení sérových amyláz nebo lipáz nad normu) a radiologického. Úlohou radiologa je právě zhodnocení závažnosti akutní pankreatitidy v CT obraze, na základě skórovacích systémů pak predikce klinického průběhu, jestli bude mít pacient těžký průběh onemocnění, anebo se vyléčí prakticky bez následků. Úlohou radiologa je ale i léčba případných komplikací. Komplikace akutní pankreatitidy dělíme na lokální a systémové (Morales et al., 2019).



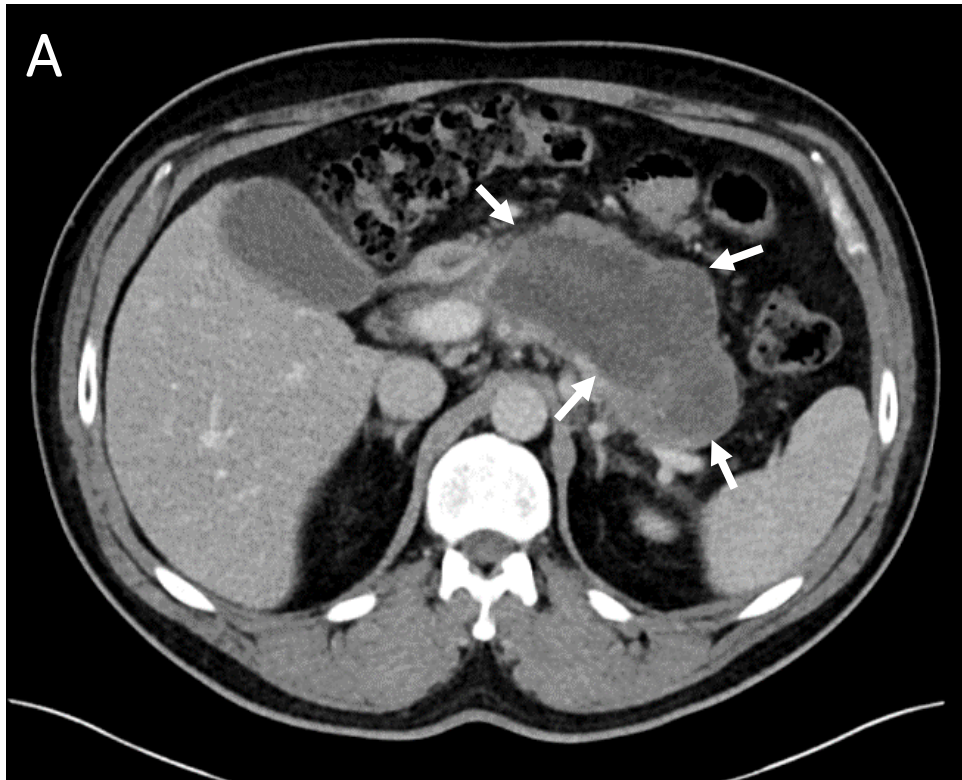
Obrázek 8 a,b. Peripankreatická tekutinová kolekce na CT – edém pankreatu (*),
tekutinová kolekce (→)



Obrázek 9 a,b. Pankreatické pseudocysty na CT



Obrázek 10 a,b. Akutní nekrotická kolekce na CT



Obrázek 11 a,b. „Walled-off“ nekróza na CT

2.3.4 Komplikace akutní pankreatitidy

Lokální komplikace

Originální Atlantská klasifikace rozlišuje mezi nekomplikovanou intersticiální pankreatitidou a akutní pankreatitidou s lokálními komplikacemi. Mezi lokální komplikace řadíme výše zmíněné akutní peripankreatické tekutinové kolekce, pankreatické pseudocysty, akutní nekrotické tekutinové kolekce a „walled-off“ nekrózy. Kromě toho ale mezi lokální komplikace řadíme i trombózu portální či lienální žíly nebo ischemii střeva (Morales et al., 2019).

Podezření z případné lokální komplikace by v nás mělo vzbudit, pokud u pacienta přetrvává nebo je rekurentní abdominální bolest, pokud dochází k sekundárnímu nárustu pankreatických sérových enzymů, nebo když dochází k progresi orgánové dysfunkce (Banks et al., 2013).

Systémové komplikace

Mezi rizikové faktory rozvoje orgánového selhání řadíme vyšší věk, obezitu, zvýšené hladiny triglyceridů, rozsah lokálního postižení pankreatu. Preexistující komorbidity se rovněž považují za rizikový faktor, protože většina systémových komplikací vzniká právě z nich. Etiologie vzniku akutní pankreatitidy se nedá považovat za samostatný rizikový faktor rozvoje orgánového selhání, ale udává se, že pacienti s akutní pankreatitidou indukovanou alkoholem mají toto riziko vyšší (Pitchumoni et al., 1988; Garg et al., 2019).

Systémové postižení u akutní pankreatitidy je odrazem kapacity pankreatu produkovat velké množství potentních vazoaktivních peptidů, hormonů a enzymů. Zpomalení srdeční funkce a šok jsou právě důsledkem vazoaktivních peptidů jako je bradykinin (Pitchumoni et al., 1988; Garg et al., 2019).

2.3.5 Management komplikací – drenáž a biopsie

Všeobecně se k akutní pankreatické či peripankreatické tekutinové kolekci u intersticiální edematózní pankreatitidy přistupuje ze začátku konzervativně, protože většinou samy spontánně regredují během prvních týdnů nemoci. Tyto kolekce jen výjimečně vyžadují intervenci.

I v případě pseudocysty, tzn. v případě tekutinové kolekce přetrvávající i po 4 týdnech od začátku nemoci, se začíná konzervativním postupem. Indikací k intervenci je symptomatický průběh charakterizován například obstrukcí výtoku žaludku nebo bolest břicha, které mohou být způsobené, pokud pseudocysta přesahuje velikost 6 cm. V takovém případě se přistupuje k drenáži (Boxhoorn et al., 2020).

Standardní indikací k drenáži pankreatické tekutinové kolekce je infikovaná “walled-off” nekrotická kolekce, protože může vést k rozvoji závažného klinického stavu s následnou těžkou sepsí, která má vysokou mortalitu. Podezření na infikovanou kolekci je v případě klinického zhoršení stavu, teploty, zároveň při absenci jiných zdrojů infekce. Infikovaná kolekce je pak poměrně jednoduše identifikovatelná na CT, kde jsou v kolekci patrné bublinky plynu (Obrázek 12.).

Je dostupných několik možností drenáže, perkutánní či endoskopická, další možností je chirurgický debridement. Každá má svoje výhody a nevýhody.

Podle doporučení americké gastroenterologické společnosti (AGA) z roku 2020 jsou perkutánní i endoskopická transmurální intervence obě vhodnými metodami první volby managementu WON a ohraničených tekutinových kolekcí (Bansal et al., 2022).

Poněkud víc je preferovaná endoskopická drenáž, pokud se k pseudocystě dá dostat endoluminálně cestou duodena, protože je nižší riziko vzniku pankreatiko-kutánní píštěle.

Perkutánní drenáž je zase preferovaná u pacientů se symptomatickou nebo infikovanou akutní nekrotickou kolekcí, nebo u pacientů s WON, kteří nejsou schopni podstoupit endoskopický či chirurgický výkon (Bansal et al., 2022).



Obrázek 12. Infikovaná „walled-off“ nekróza s bublinkami plynu v kolekci na CT

2.4 Magnetická rezonance

Magnetická rezonance (MRI) je neinvazivní vyšetření využívající specifické fyzikální vlastnosti jader atomů vodíku, které se vyznačuje vysokým tkáňovým rozlišením – schopností odlišení jednotlivých tkání s podobnou strukturou, které se využívá k odlišení normální tkáně od patologické. Je další alternativou zobrazovacích metod v diagnostice akutní pankreatitidy.

Výhodou MRI je, že nevyužívá ionizační záření a je bezpečné pro pacienty, kteří jsou alergičtí na jodovou kontrastní látku nebo je u nich její podání kontraindikované pro ledvinné selhání (Walkowska et al., 2022).

2.4.1 Využívané MRI sekvence

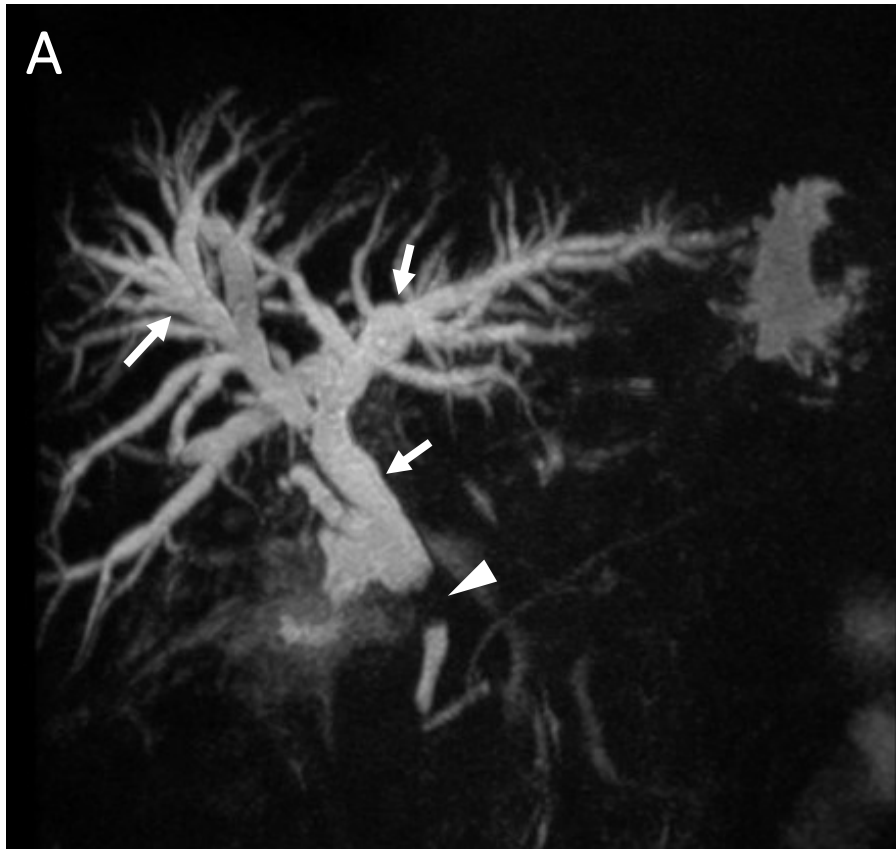
Komplexní zhodnocení akutní pankreatitidy zahrnuje hodnocení samotného parenchymu pankreatu, peripankreatické tkáně a cév. Mezi základní sekvence využívané v hodnocení akutní pankreatitidy řadíme T1-vážené obrazy (T1W), T2-vážené obrazy (T2W) a MRCP (Walkowska et al., 2022; Koval, 2020).

T1-vážené obrazy jsou základní a nejpoužívanější sekvencí, využívanou zejména k základní anatomické orientaci. Tuk se zobrazuje hypersignálně, zatímco tekutina se zobrazuje hyposignálně. Využití sekvencí s potlačením tuku zlepšuje odlišení difuzního či fokálního edému pankreatu (Koval, 2020).

T2-vážené obrazy jsou velmi senzitivní na přítomnost vody, která je v T2W hypersignální a využívají se k průkazu edému. T2-vážené obrazy s potlačením signálu tuku dokážou identifikovat i malé množství tekutiny v parenchymu či v okolí pankreatu i u mírné pankreatitidy. Na rozdíl od CT umožňuje lepší odlišení tekutého a pevného obsahu v pankreatické kolekci, a tak umožňuje lépe odlišit jednoduchou pankreatickou kolekci od nekrotické (Koval, 2020).

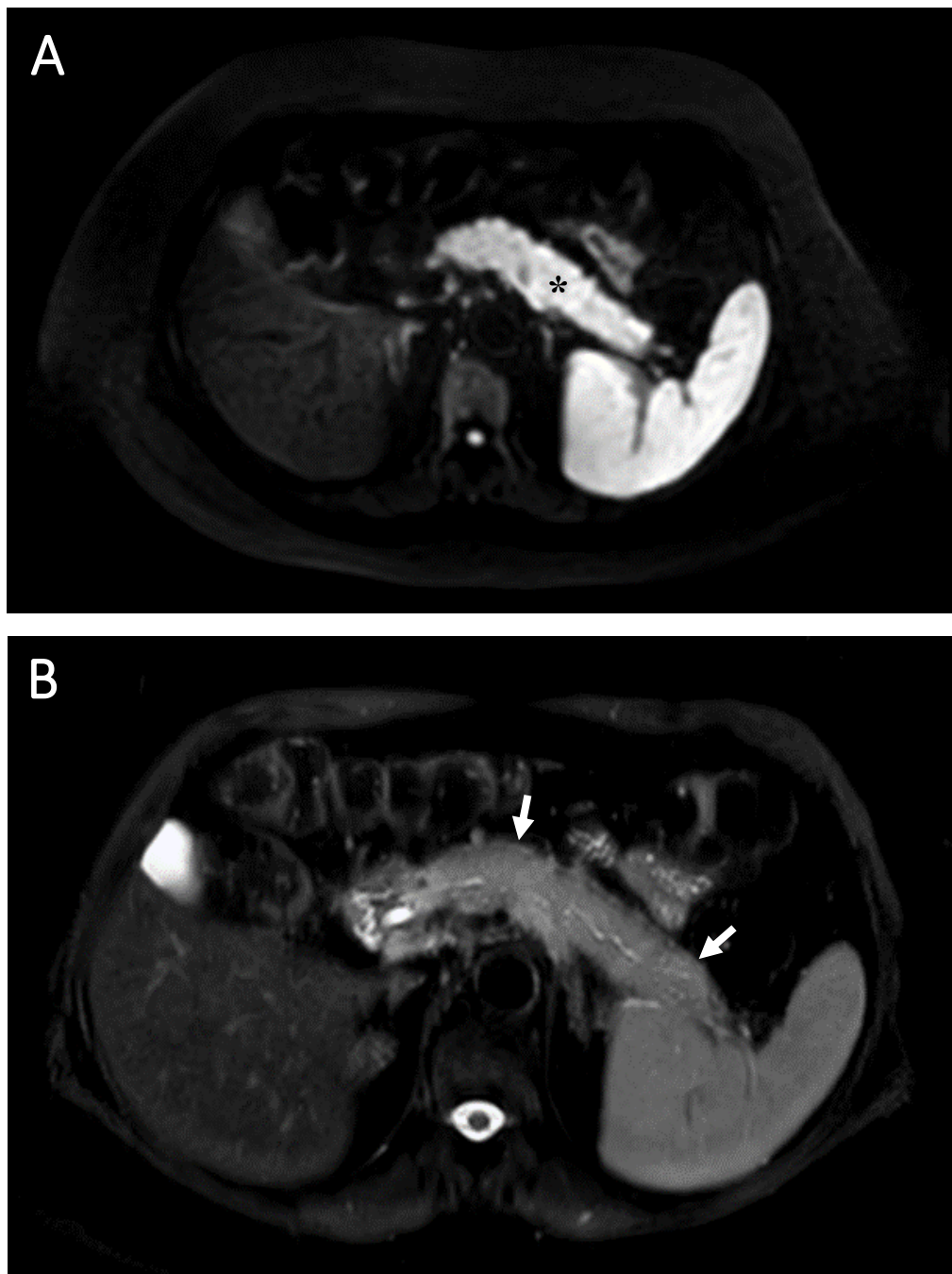
Parenchym pankreatu při akutní edematózní pankreatidě může být normálního nebo sníženého signálu na T1W a zvýšeného signálu v T2W. Postkontrastně se bude pankreas homogenně sytit. V případě nekrotizující pankreatitidy budou nekrotické oblasti pankreatu taktéž hyposignální v T1W a hypersignální v T2W, ale postkontrastně nebude patrné sycení (Xiao et al., 2010; Sun et al., 2019).

MRCP, tzv. MR cholangiopankreatografie, umožňuje neinvazivní zhodnocení pankreatických duktů a intra – i extrahepatálních žlučových cest, zejména ductus hepatocholedochus, který je na UZ špatně přehledný (Obrázek 15.). Užívá se zejména k diagnostice konkrementů při nejasném UZ nález (Obrázek 13.), a, kromě jiného, například i ke zhodnocení vrozených vývojových vad či ke zhodnocení pooperačního nález. Žlučové i pankreatické cesty jsou zobrazené pomocí silně T2 vážených obrazů. Tato technika využívá přítomnost tekutiny (žluči) ve žlučových cestách a pankreatickém vývodu, která funguje jako přirozená kontrastní látka, takže toto vyšetření nevyžaduje podání exogenní kontrastní látky. Tekutinou vyplněné struktury v břišní dutině mají dlouhý T2 relaxační čas ve srovnání s okolními měkkými tkáněmi, to vede k tomu, že tyto struktury jsou vůči okolí hypersignální v T2W, a tak dobře odlišitelné (Mudgal et al., 2014; Koval, 2020). Ve srovnání s endoskopickou retrográdní cholangiopankreatikografií (ERCP) je ale nevýhodou nemožnost zároveň provést i terapeutický výkon.



Obrázek 13 a,b. Choledocholitiáza na MRCP – dilatace žlučových cest (a, →), výpadek v náplni (konkrement, ►) zaklíněný v ductus choledochus (b).

Další využívanou sekvencí, zejména k odhalení infekce, jsou *difuzně vážené obrazy* (DWI), které využívají změny zobrazení signálu způsobené difuzí molekul ve tkáních. Vysoký signál na DWI, způsobený omezenou difuzí molekul v tkáni, pomáhá rozlišit absces a nekomplikovanou kolekci tekutiny (Koval, 2020).



Obrázek 14 a,b. Obraz akutní pankreatitidy v MRI obraze – restrikce difuze v pankreatu na DWI (a, *), edém celého pankreatu na T2W s potlačením signálu tuku (b)

Kombinace sekvencí pomáhá ke zlepšení diagnostiky, odhalení komplikací a stanovení závažnosti akutní pankreatitidy. Podobně jak se k hodnocení závažnosti akutní pankreatitidy na CT využívá CTSI, tak byl pro MRI využití odvozený MRSI (MR severity index). Oba indexy, MRSI i CTSI, jsou v hodnocení závažnosti srovnatelné (Sun et al., 2019).



Obrázek 15. Normální obraz MRCP

Nativní MRI vyšetření pankreatu je přesnější a spolehlivější v časném hodnocení závažnosti a prognózy akutní pankreatitidy ve srovnání s postkontrastním CT vyšetřením. Ale i při všech výhodách MRI vůči CT v diagnostice akutní pankreatitidy je použití MRI v diagnostice akutní pankreatitidy stále omezené. Limitací je nutnost spolupráce pacienta při vyšetření, jinak dochází ke vzniku respiračních pohybových artefaktů, které přehlednost a hodnocení výrazně snižují. V praxi je vyšetření často těžko z praktického hlediska proveditelné, protože pacienti s těžkou akutní pankreatitidou jsou často vyššího věku a neschopni zadržet dech na dostatečnou dobu. V tomto případě lze ale použít techniky hradlování vyšetření dle spontánní dechové aktivity. Ve srovnání s UZ a CT je vyšetření pomocí MRI zdoluhavé a relativně drahé vyšetření (Xiao et al., 2010; Sun et al., 2019).

2.5 PET/CT

PET/CT je neinvazivní zobrazovací metoda, která je kombinací pozitronové emisní tomografie (PET) a CT vyšetření. PET je funkční zobrazovací metoda využívající radiofarmakum – diagnostický přípravek s navázanou radioaktivní látkou. Nejčastěji používaným PET radiofarmakem je 2-[18F] fluor-2-D-deoxyglukóza (FDG) - radioaktivním fluorem značený cukr. Principem podání FDG je její akumulace v buňkách v závislosti na jejich konzumpci glukózy (Nguyen et al., 2011).

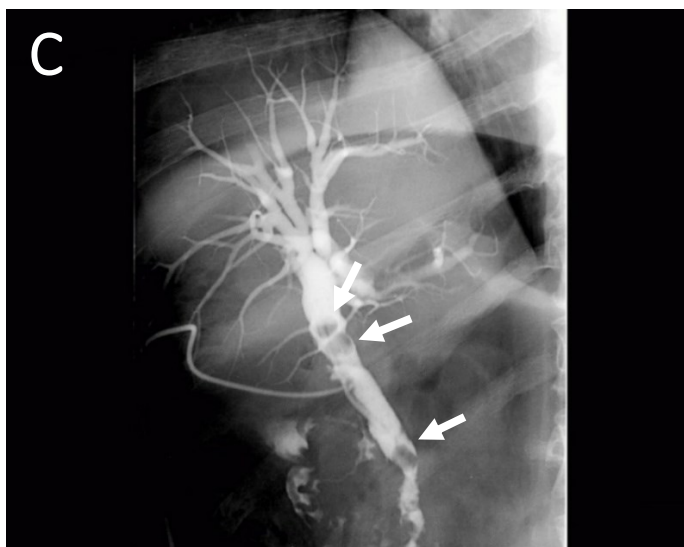
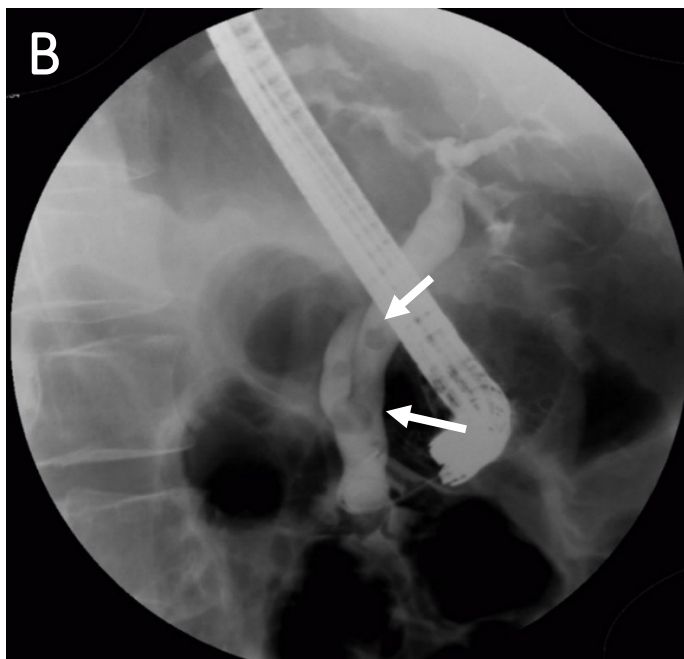
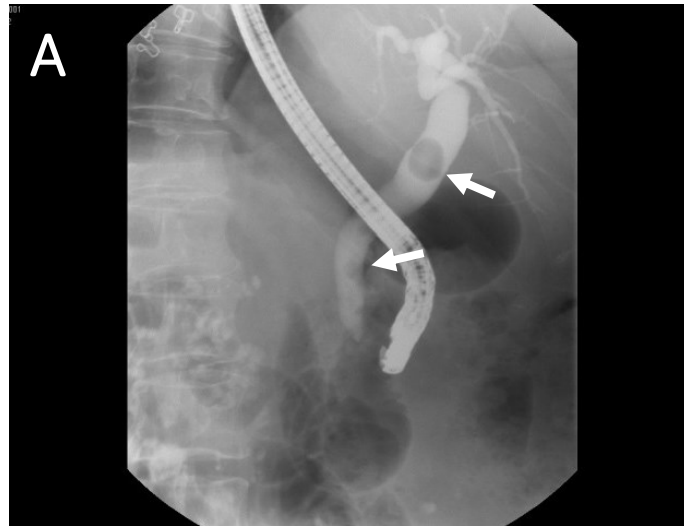
Zvýšená konzumce glukózy, teda glukózový hypermetabolismus, může být nádorového i zánětlivého původu. PET nás informuje o funkčním stavu dané tkáně, někdy ale není schopné odlišit, jestli je hypermetabolická léze benigního či maligního původu. CT vyšetření se provádí za účelem anatomické lokalizace patologického ložiska, posouzení strukturálních změn a korekce zeslabení PET obrazu.

Akutní pankreatitida je v PET/CT charakterizovaná zvýšeným vychytáváním FDG v pankreatu a v peripankreatické tkáni, co může imitovat nádorový proces. Anamnéza nedávného ERCP výkonu či biopsie může pomoci v odlišení zánětu od maligního procesu. Ve všeobecnosti se ale PET/CT k samotné diagnostice akutní pankreatitidy nevyužívá (Nguyen et al., 2011).

2.6 ERCP

Endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie (ERCP) v sobě kombinuje radiologické a endoskopické vyšetření. Používá se k zobrazení žlučových a pankreatických cest, využívá se k zjištění příčiny žloutenky, bolestí horního epigastria či nejasné příčiny velkého úbytku na váze. V současné době je to ale hlavně terapeutická metoda, která umožňuje provádění intervenčních výkonů ve žlučovém stromě.

Principem je zavedení endoskopu (tenká flexibilní trubice s optikou) ústy přes jícn, žaludek až do descendentního duodena, kanylace Vaterské papily a následná aplikace jodové kontrastní látky, která naplní žlučový strom. Pokud se po zobrazení žlučových cest zjistí zúžení vývodu či přítomnost konkrementů ve žlučových cestách, výhodou je možnost okamžitého intervenčního výkonu, např. odstranění konkrementu, rozšíření zúžených žlučových cest, zavedení drénu nebo biopsie sliznice. K možným komplikacím tohoto vyšetření patří rozvoj akutní pankreatitidy, infekce, krvácení či perforace duodena.



Obrázek 16 a, b, c. Dilatace žlučových cest na podkladě choledocholitiázy (→) na ERCP

3 COVID-19

3.1 Původ viru

Pandemie asociovaná s akutním respiračním koronavirem SARS-CoV-2, která vypukla v roce 2019, způsobila celosvětově obrovskou krizi ve zdravotnictví, vedla k nákaze a úmrtí stovek milionů lidí – dle poslední epidemiologické zprávy WHO z července 2024 bylo k datu 23.6.2024 potvrzeno 775 milionů případů infekce COVID-19 a více než 7 milionů úmrtí (WHO, 2024).

Koronavirus se řadí mezi RNA viry, jejichž genom je tvořený jednořetězcovou ribonukleovou kyselinou (RNA). Jedná se o viry, které jsou patogenní pro člověka, savce i ptáky.

V minulosti se jim nevěnovala velká pozornost, většina druhů ze skupiny koronaviřů jsou původci běžných respiračních infekcí s maximem výskytu v zimních měsících, ale do této skupiny patří i tři další druhy, jejichž patogenita je vyšší, způsobují vážné onemocnění až smrt, a 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 (Beneš, 2023).

Hlavním cílem koronaviru je respirační systém, odkud se pak virus roznáší respirační cestou kapénkami infikovaných osob. Bylo prokázáno, že největší virová nálož je tvořena ještě před klinickým projevem nemoci, což výrazně usnadňuje šíření nemoci v populaci (Beneš, 2023).

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 korunu – odtud jejich název. Tyto výběžky se skládají z molekul glykoproteinu označovaného jako spike “S” protein (Beneš, 2023).

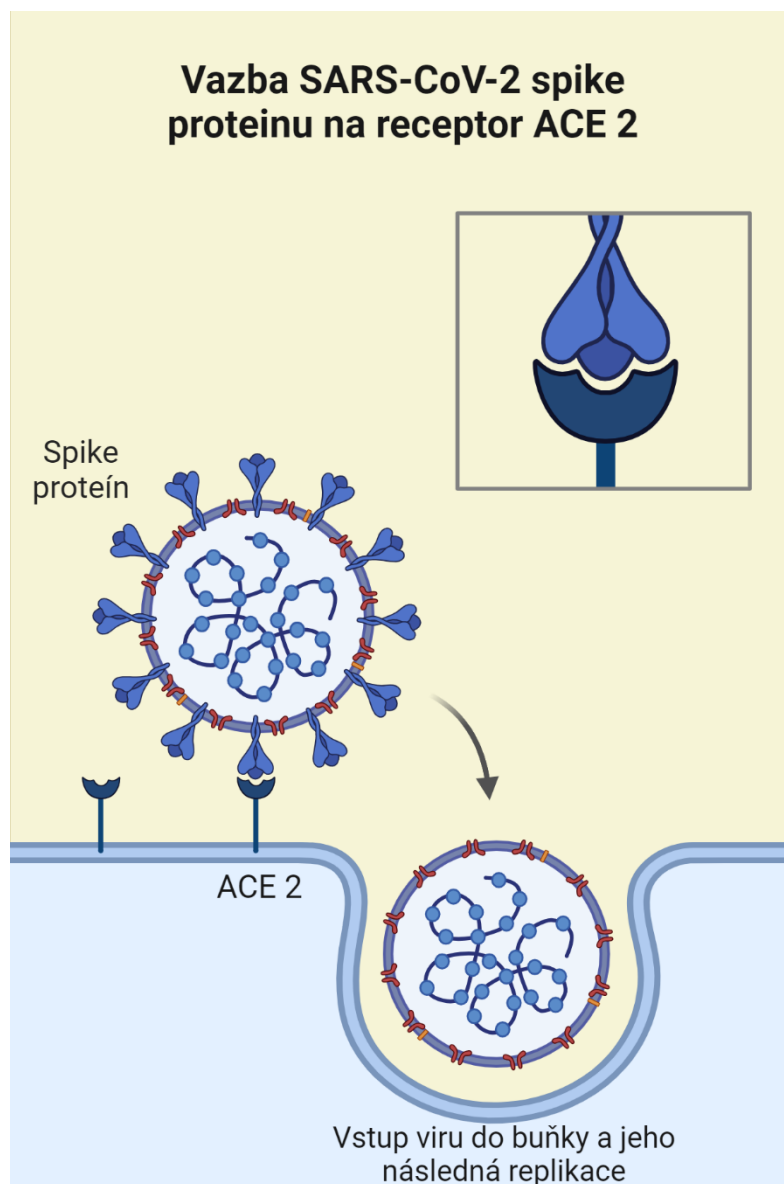
Dýchací cesty jsou vstupní branou koronaviru do lidského organismu. Patogeneze postižení plic při onemocnění COVID-19 je spojena s navázáním se některého z S proteinů viru na receptor na povrchu buňky – konkrétně na receptor angiotenzin-konvertujícího

enzymu 2, ACE 2 (Obrázek 17.). Receptory ACE 2 jsou v největší míře zastoupené na sliznici nosohltanu, hojně zastoupené jsou i v plicích.

Plicní alveoly jsou místem, kde dochází k výměně kyslíku (O_2) a oxidu uhličitého (CO_2) mezi plicemi a krví. Alveoly jsou vystlané epitelovou výstelkou tvořenou pneumocyty I. typu, které jsou důležité pro výměnu plynů, a pneumocyty II. typu, které tvoří surfaktant.

ACE 2 je ve velké míře zastoupen právě v pneumocytech II. typu a jejich nákaza koronavirem vede k aktivaci imunitního systému organismu. Odpovědí imunitního systému je aktivace makrofágů, monocytů, dendritických buněk a neutrofilů. Nakažené buňky jsou likvidovány cytopatickým efektem viru nebo cytotoxickou obrannou reakcí organismu. Výsledkem je poškození epitelu alveolů, porucha bariérové funkce, porucha výměny plynů (hypoxémie) s následným rozvojem pneumonie nebo akutního respiračního selhání (ARDS). Dýchací systém je jednoznačně prvním orgánem postiženým při infekci virem SARS-CoV-2 (Beneš, 2023).

Expresí receptorů ACE 2 ale není přítomna jen v plicích, ale je hojně zastoupena 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, v buňkách endokrinních žláz (nadledviny, příštítná tělíska, hypofýzy) a právě i v buňkách pankreatu. I právě proto může být infekce SARS-CoV-2 u části lidí spojená s postižením gastrointestinálního traktu (Beneš, 2023).



Obrázek 17. Princip vazby SARS-CoV-2 S proteinu na receptor ACE 2
(vytvoreno pomocí Biorender.com)

3.3 Orgánové postižení

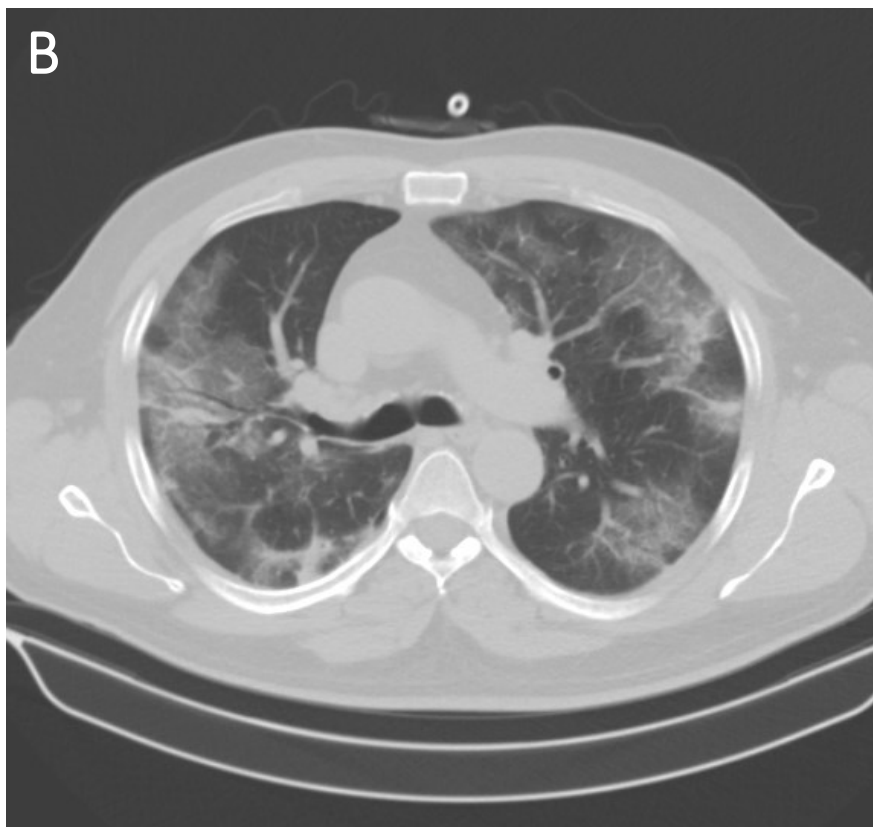
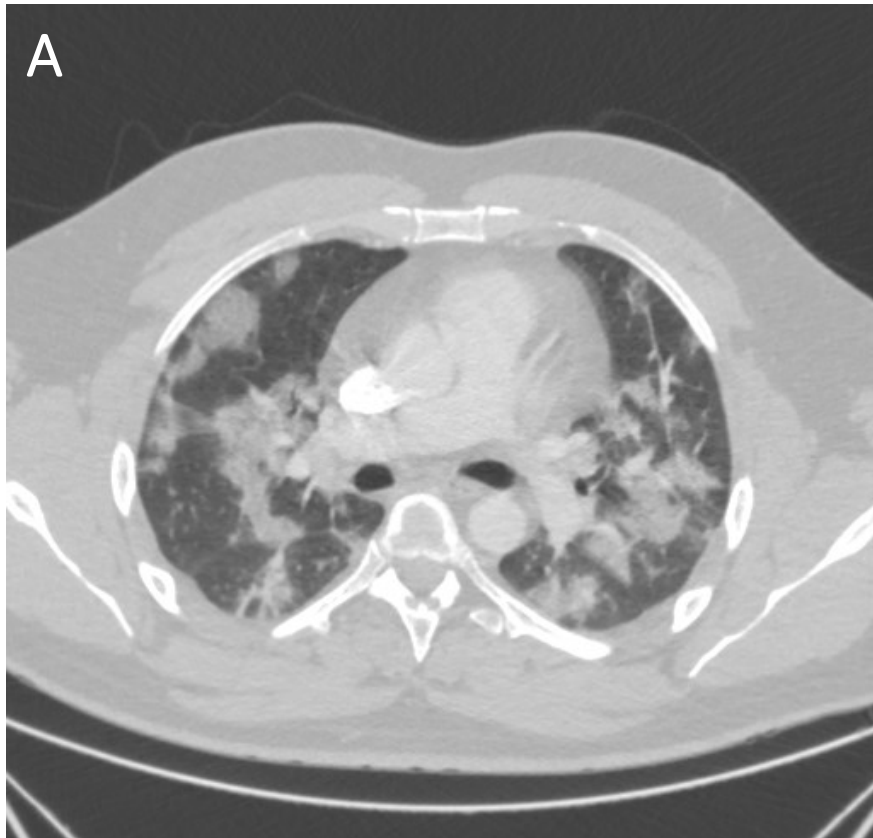
3.3.1 Plíce

Během infekce virem SARS-CoV-2 dochází u epiteliálních buněk, endoteliálních buněk a u makrofágů k indukci tvorby cytokinů (interleukíny, TNF – α , monocyty, interferony, neutrofilů) což způsobí vznik cytokinové bouře. Během této bouřky dojde k vyplavení cytokinů z krevního oběhu do plic (Su et al., 2021).

Poškození epiteliální výstelky plicních alveolů, na které se podílí pneumocyty I. a II. typu, vede k poruše tvorby surfaktantu a k poruše udržování alveolo-kapilární bariéry. Výsledkem je akutní postižení plic charakterizované akumulací edémové tekutiny a rozpadových produktů v alveolech s rozvojem intersticiálního plicního edému, čehož výsledkem je narušená výměna plynů v plicích.

Mezi typické klinické projevy koronavirové infekce řadíme horečku, suchý kašel, dušnost, únavu, bolest svalů a bolest hlavy. Mezi relativně časté projevy patří i porucha chuti a čichu (Kwee et al., 2020).

V CT obraze plic u pacientů s potvrzenou infekcí COVID-19 je typickým nálezem obraz oboustranných skvrnitých konsolidací a ground-glass opacit. V počátečních stádiích nemoci převažují hlavně multifokální ground-glass opacity s maximem postižení v periférii plic (Obrázek 18.). V pozdějších stádiích je patrný rozvoj velkých zánětlivých konsolidací, charakteristicky uložených dorzobazálně, respektive v polohově dependentních partiích plic a s patrným air bronchogramem. Mezistupněm mezi obrazem ground-glass opacit a konsolidací bývá obraz crazy-pavingu (Kwee et al., 2020).

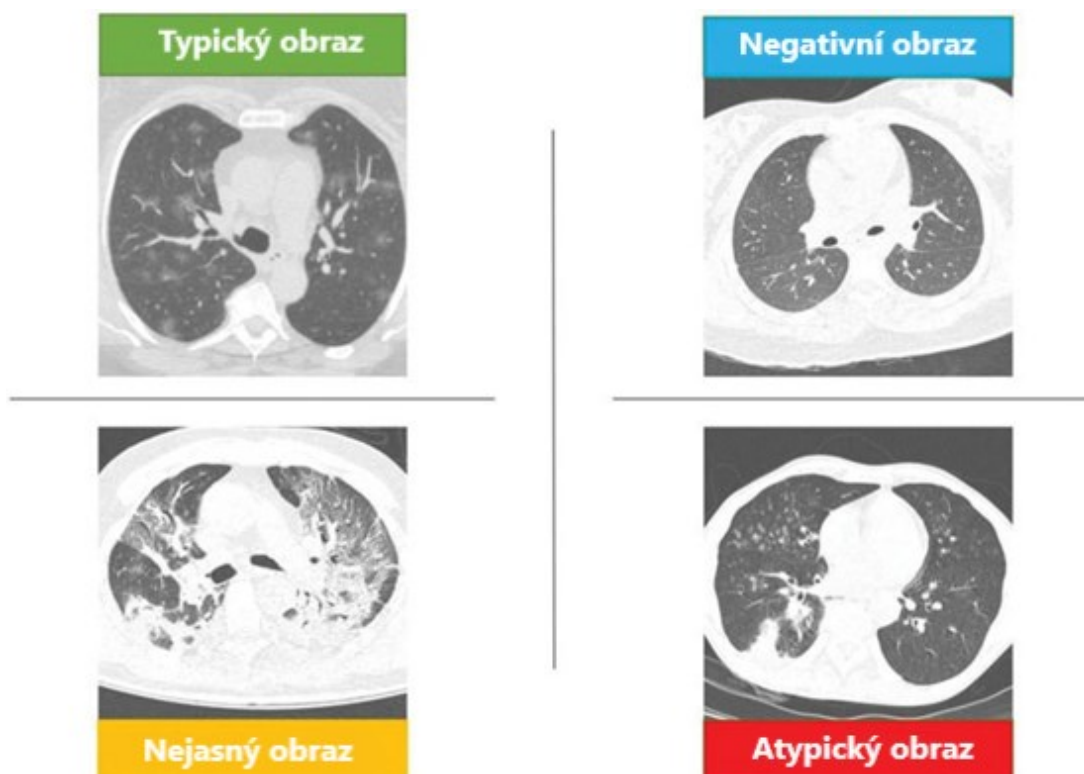


Obrázek 18 a,b. Typický obraz zánětlivé infiltrace při kovidové pneumonii na HRCT

Severoamerická radiologická společnost (Radiological Society of North America, RSNA) přišla v březnu 2020 s návrhem CT klasifikačního systému pro hodnocení infekce COVID-19. Tento CT klasifikační systém má sloužit jako návod pro radiology hodnotící CT nálezy plic u pacientů s podezřením na kovidovou pneumonii, protože mezi lékaři, kteří hodnotili CT nálezy docházelo k neshodám, což vedlo k odlišným diagnózám s následným odlišným managementem pacienta. RSNA klasifikační systém je rozdělený do čtyř kategorií – typický obraz, neurčitý, netypický a negativní (Tabulka 1., Obrázek 19.).

Tabulka 1. RSNA klasifikační systém pro hodnocení CT nálezů u pacientů s podezřením na infekci COVID-19

| CT nález | |
|------------------------|--|
| Typický obraz | periferní oboustranné ground glass opacity (GGO), konsolidace |
| | multifokální GGO, konsolidace nebo viditelné intralobulární linie “crazy paving” |
| Nejasný obraz | absence typických CT nálezů |
| | multifokální, difuzní, perihilózní nebo jednostranné GGO a konsolidace, které nejsou uloženy v periférii |
| | velmi malé GGO v malém počtu, které nejsou uloženy v periférii |
| Atypický obraz | absence všech zmíněných nálezů, nebo přítomnost izolované lobární/segmentální konsolidace bez GGO; kavitace; pleurální výpotek |
| Negativní obraz | nejsou patrné GGO ani konsolidace |

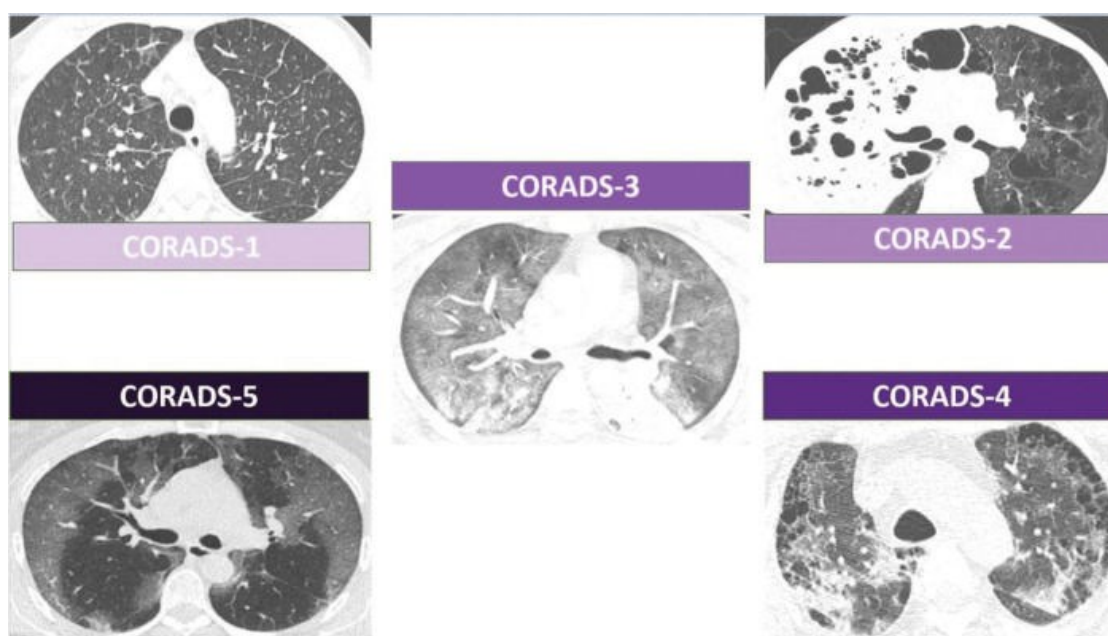


Obrázek 19. Schematická reprezentace RSNA klasifikace. Obrázek vlevo nahoře ukazuje nález „typické“ změny při infekci COVID-19 – multifokální ground-glass opacities. Obrázek vlevo dole představuje příklad „nejasného“ nálezu s oboustrannými perihilárními opacitami a absencí typických CT nálezů. Obrázek vpravo dole je příklad „atypického“ CT obrazu nemoci COVID-19, s nálezem konsolidace v levém dolním laloku s bilaterálními „tree-in-bud“ okrsky. Obrázek vpravo nahoře nevykazuje známky infekce COVID-19 a je tak příkladem „negativního“ CT nálezu (Fonseca et al., 2021).

V dubnu 2020 pak s dalším návrhem skórovacího systému přišla holandská radiologická společnost (Dutch Association for Radiology, NVvR), která také vytvořila standardizovaný skórovací systém pro hodnocení CT plic u pacientů s podezřením na infekci COVID-19 – tzv. CO-RADS (COVID-19 Reporting and Data System). Klasifikační systém je rozdělen do šesti stupňů v závislosti na podezření na kovidovou pneumonii v CT obraze – od nejnižšího stupně, CO-RADS 1, až po velmi pravděpodobný nález, CO-RADS 5, a v případech potvrzeného pozitivního PCR testu pak CO-RADS 6 (Tabulka 2., Obrázek 20.).

Tabulka 2. CO-RADS klasifikace (COVID-19 Reporting Data and System) - skórovací systém pro hodnocení CT plic u pacientů s podezřením na infekci COVID-19

| | Stupeň podezření | CT nález |
|-----------|------------------|---|
| CO-RADS 1 | velmi nízký | normální nebo neinfekční nález |
| CO-RADS 2 | nízký | nález konzistentní s jinou infekcí než COVID-19 |
| CO-RADS 3 | nejasný nález | |
| CO-RADS 4 | vysoký | vysoké podezření, ale netypický obraz |
| CO-RADS 5 | velmi vysoký | typický nález při infekci COVID-19 |
| CO-RADS 6 | PCR + | |



Obrázek 20. Schematická reprezentace CO-RADS klasifikace. Obrázek vlevo nahoře ukazuje nález klasifikovaný CO-RADS 1, teda obraz bez známek infekce. Je na něm ale patrné ztlustění interlobárních sept, nejspíše v rámci městnání v malém oběhu. Obrázek vpravo nahoře ukazuje nález klasifikovaný CO-RADS 2, s výraznými konsolidacemi pravého horního laloku, kde jsou patrné okrsky kavitací. Kromě jiného můžeme na obrázku odlišit i obraz plicního emfyzému. Centrální obrázek ukazuje difuzní ground-glass opacity, nález CO-RADS 3. Obrázek vpravo dole ukazuje nálezy CO-RADS 4 s periferními oboustrannými ground-glass opacitami u pacienta s emfyzémem. Obrázek vlevo dole představuje nález typický pro COVID-19, periferní oboustranné ground-glass opacity, charakteristické pro CO-RADS 5 (Fonseca et al., 2021).

V roce 2021 proběhla srovnávací studie obou skórovacích systémů v diagnostice nemoci COVID-19. V této retrospektivní studii se hodnotili tomografie plic u více než 300 pacientů s potvrzenou infekcí COVID-19. Tři zkušení lékaři nezávisle na sobě kategorizovali pacienty dle CO-RADS a RSNA klasifikace. Výsledkem je, že oba systémy jsou v diagnostice nemoci COVID-19 srovnatelné s podobnou senzitivitou a spolehlivostí (Fonseca et al., 2021).

Vyšší shoda mezi hodnotícími lékaři panovala hlavně u CO-RADS klasifikace – může to být dáno tím, že CO-RADS systém je pro radiology přijatelnější, resp. známější, protože má značnou podobnost s ostatními RAD systémy (Abdel-Tawab et al., 2021).

Radiologové ani klinici by ale neměli zapomínat na to, že stanovení nemoci COVID-19 se neodvíjí jen od nálezu na CT plic, ale i na klinickém obrazu, jeho trvání, a i na laboratorním vyšetření, tzv. PCR testu (polymerase chain reaction).

3.3.2 Tenké a tlusté střevo

Gastrointestinální trakt je nejčastější místo extrapulmonálního postižení při nemoci COVID-19 a postižení sliznice trávicího traktu může být i hlavním projevem nemoci. Mezi nejčastější projevy patří průjemy, nauzea, bolesti břicha. Mezi ty méně časté anorexie, respektive ztráta chuti do jídla, zvracení, nechutenství. Gastrointestinální projevy mohou být identifikované (1) současně s respiračními symptomy, (2) samostatně, bez respiračních projevů, (3) nebo jim mohou předcházet. Samotné projevy postižení gastrointestinálního traktu při infekci COVID-19 jsou ale všeobecně nespecifické a většinou mírné, které rychle samo odeznívají (průjemy, zvracení, bolest břicha).

To, že se koronaviry mohou rozmnožovat v enterocytech a způsobovat gastroenteritidu, je právě z důvodu velkého množství receptorů ACE 2, které na sobě enterocyty nesou. Enterocyty v tenkém střevě, tračniku a v duodenu vykazují vysokou míru exprese těchto receptorů, dokonce vyšší než v plicích (Xu et al., 2020; Beneš, 2023).

Virus po navázání na receptor ACE 2 vstupuje do buňky, kterou infikuje. Následné uvolnění velkého množství cytokinů způsobí rozvoj akutního zánětu ve střevě na podkladě infiltrace neutrofilů, makrofágy a T-lymfocyty.

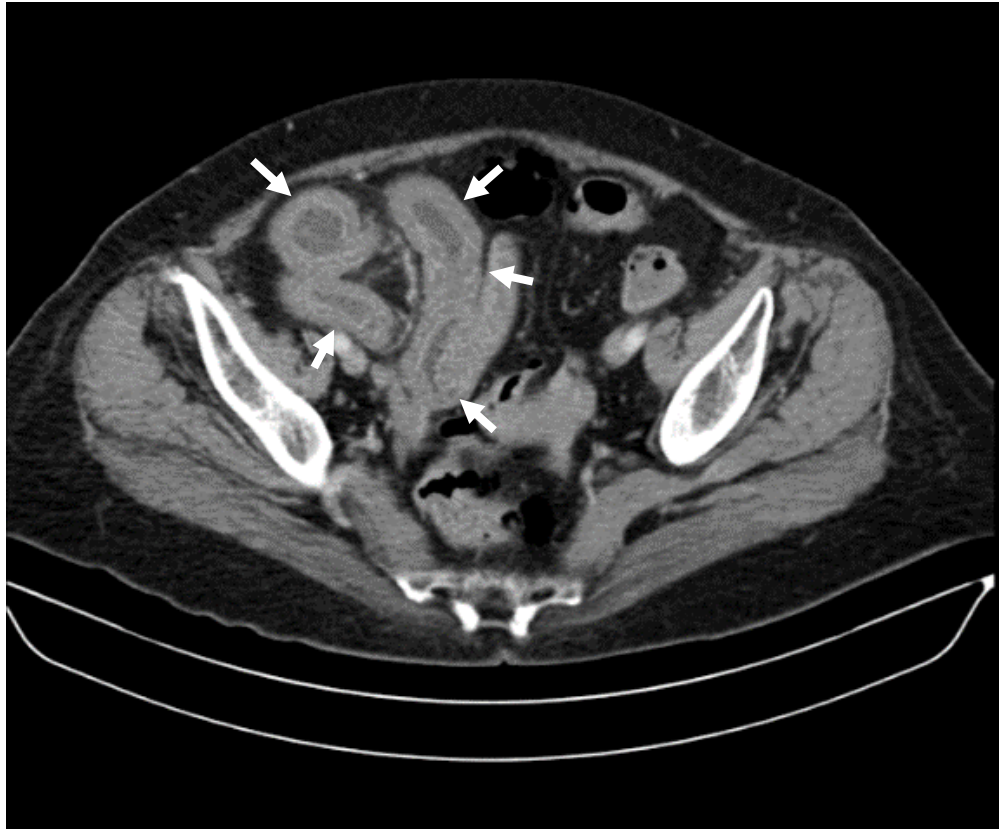
Výsledky mnoha studií ukázali, že výskyt abdominálních projevů vedl k oddálení stanovení diagnózy COVID-19, protože tyto projevy nebyly s nemocí COVID-19 spojovány. To vedlo ke zpoždění léčby s následným vyšším rizikem komplikací. Zároveň je postihnutí

gastrointestinálního traktu u infekce COVID-19 asociované s horším průběhem nemoci ve smyslu delší hospitalizace a nutnosti mechanické ventilace (Boraschi et al., 2023).

Hlavní zobrazovací modalitou v diagnostice nemoci COVID-19 u pacientů s nespecifickými gastrointestinálními symptomy (bolest břicha, průjmy, nauzea, zvracení) a při podezření na komplikace (střevní ischemie, krvácení z gastrointestinálního traktu) je CT vyšetření břicha. Nejčastější CT nálezy jsou střevní záněty (gastritida, enterokolitida), a střevní ischemie (Boraschi et al., 2023; Uhlenhopp et al., 2022).

Obraz gastritidy a enterokolitidy je charakterizován distendovaným lumen střeva tekutým obsahem, ztlustěním stěny tenkého i tlustého střeva v důsledku edému submukózy a zvýšeným sycením mukózy v CT obraze (Obrázek 21.). V časných stádiích může být obraz enterokolitidy zpočátku segmentální, až progresí nemoci se rozvine do obrazu pankolitidy. Stranding mezenteriálního tuku, volná tekutina v břišní dutině a izolovaná mezenteriální lymfadenitida jsou další známky COVID-19 indukované zánětlivé odpovědi (Boraschi et al., 2023; Uhlenhopp et al., 2022).

Střevní ischemie indukovaná infekcí SARS-CoV-2 je život ohrožující situace. Za příčinu u pacientů pozitivních na COVID-19 se považuje koagulopatie, která souvisí s vysokým zánětlivým stavem a je spojená se zvýšenou morbiditou a mortalitou. Je to proto, že snížený krevní tok v případě střevní ischemie není dostatečný na udržení metabolické funkce buněk. Změny patrné v CT obraze závisí od stadia ischemie. V raném stádiu můžeme vidět kontrahované střevní kličky, v intermediárním stadiu dilatované, plynem vyplněné střevní kličky s papírově tenkou stěnou, v pozdním stadiu vidíme charakteristický obraz střevní ischemie – pneumatosis intestinalis – plyn ve stěně střevní (může být i plyn v portální žíle), ztráta sycení střevní stěny a dilatace střevního lumen, která může vést až ke střevní perforaci (Uhlenhopp et al., 2022).



Obrázek 21. Zánět tenkých kliček (enteritida) na CT

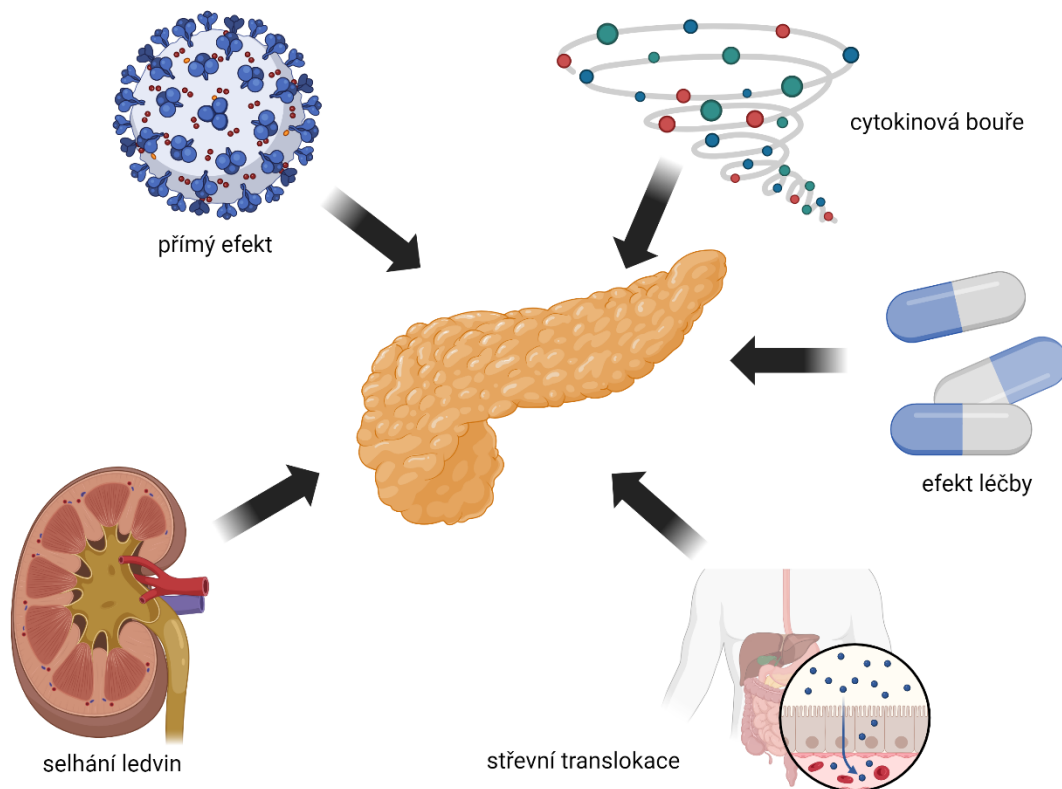
3.3.3 Pankreas

Víme, že hlavní úkol v patogeneze nemoci COVID-19 hrají receptory ACE 2. Víme taky, že exprese těchto transmembránových proteinů je v buňkách gastrointestinálního traktu vyšší než v plicích. Velké zastoupení ACE 2 je právě i v buňkách pankreatických ductů, acinů a v pankreatických ostrůvcích (Sinagra et al., 2022).

Infekci SARS-CoV-2 byly připisány případy elevace pankreatických enzymů a případy akutní pankreatitidy. Samotné zvýšení zmíněných pankreatických enzymů, amylázy a lipázy, ale není nutně spojené s destrukcí pankreatických buněk. Konec konců ke zvýšení pankreatických enzymů může dojít i při ledvinovém selhání. Ledviny mají důležitou roli v očišťování krve od amyláz a lipáz, a při jejich selhání, i když krátkodobém, může dojít ke zvýšení jejich hladin.

Elevace pankreatických enzymů bývá taktéž u jiných gastrointestinálních projevů (gastritida, enteritida, kolitida), které jsou u pacientů s COVID-19 popisovány. Za příčinu se dává tzv. intestinální translokace – porucha permeability střevní stěny při COVID-19 může vést k reabsorpci pankreatických enzymů (Sinagra et al., 2022).

Konkrétní mechanismus poškození pankreatu infekcí SARS-CoV-2 ale není stále jasný – zdali přímým cytopatickým efektem lokálního pomnožení viru, nebo nepřímo v rámci závažné imunitní odpovědi na infekci, v rámci tzv. cytokinové bouře. Ve hře je i možnost lékového poškození pankreatu při léčbě COVID-19 (Abramczyk et al., 2022); (Obrázek 22.).



Obrázek 22. Mechanismy postižení pankreatu u pacientů s COVID-19
(vytvořeno pomocí Biorender.com)

3.3.4 Cévy

Aktivace endotelu cév je přímo spjata s poškozením plic. Za normálních okolností je bariéra mezi alveolární membránou a plicními kapilárami velmi tenká, aby byla umožněna snadná výměna kyslíku a oxidu uhličitého mezi krví a plicemi. Při zánětu, který postihuje alveoly, dochází k uvolnění velkého množství prozánětlivých buněk, které postihnou i přiléhající cévy. Následkem toho dochází ke zvýšené permeabilitě plicních kapilár a k aktivaci endoteliálních buněk, výsledkem čehož je aktivace hemokoagulační kaskády. Prozánětlivé děje zároveň probíhají v celém krevním řečišti, následkem čeho je zvýšená pravděpodobnost vzniku trombóz s jejich případnou embolizací, a nejen v kapilárách v postižených oblastech plic, ale postupně i v celém krevním řečišti. Trombofilní stav ale není nutně spojen se závažným či kritickým průběhem nemoci COVID-19, může se vyvinout už v stádiu počínající pneumonie (Beneš, 2023).

Některé studie srovnávali trombofilní stav při koronavirové infekci s diseminovanou intravaskulární koagulopatií (DIC), která provází těžké septické stavy, i s dalšími koagulopatiemi (trombotická mikroangiopatie, trombocytopenická purpura). To, co trombofilní stav při nemoci COVID-19 odlišuje od ostatních jmenovaných koagulopatií je zvýšená hladina D-dimerů, zvýšená hladina von Willebrandova faktoru a hemokoagulačního faktoru VIII, a snížená hladina fibrinogenu. Rozdílem je taky fakt, že vychází z plicní tkáně, a tak je někdy označován jako lokální, i když vlastně postihuje celý organismus (Beneš, 2023).

3.3.5 Multiorgánová dysfunkce

Multiorgánové postižení na podkladě systémového zánětu je jednou z definujících vlastností infekce COVID-19 s tím, že respirační systém je postižený nejvíce. Zánětlivý stav ale často přetrvává i po překonání infekce. Po prvé byla tato poinfekční tzv. „hyperzánětlivá“ fáze popsána v dubnu 2020 u dětí, jako multisystémový zánětlivý syndrom (MIS-C, multisystem inflammatory syndrome in children). Podobná klinická jednotka byla pak popsána i u dospělých, s označením MIS-A (multisystem inflammatory syndrome in adults) (Zahornacky et al., 2023).

Multisystémový syndrom je vzácná, ale závažná a stále nedostatečně probádaná poinfekční komplikace nemoci COVID-19. Postihuje hlavně pacienty v mladém a středním věku, projevuje se nejčastěji 2-6 týdnů od kontaktu s infekcí a postihuje dominantně plíce,

srdce, ledviny, mozek oči a kůži. Nejčastěji je současně postiženo 4-5 orgánových systémů, celkově je ale klinický obraz u dospělých velmi variabilní a může imitovat například sepsi, septický šok, toxický šokový syndrom. U dětí je důležité odlišit tento syndrom od Kawasakiho nemoci (Kunal et al., 2022).

V důsledku závažnosti tohoto onemocnění a rizika rychlé progresy do multiorgánového selhání je základem úspěšné léčby právě včasná diagnóza na základě anamnézy (nedávno překonaný COVID-19) a klinických symptomů. Dlouho nebyla ani dostupná, respektive stanovená, konzistentní kritéria pro stanovení diagnózy MIS-A. V systematickém přehledu vytvořeném CDC (Centers for Disease Control), se za kritéria definice MIS-A považuje závažná nemoc vyžadující hospitalizaci u jedinců ve věku ≥ 21 let s horečkou a nejméně třemi dalšími klinickými kritérii, přičemž aspoň jedno z kritérií musí být primární. Podmínkou je laboratorně potvrzená elevace zánětlivých markerů (CRP, IL-6, prokalcitonín) a pozitivní test na SARS-CoV-2 (Kunal et al., 2022).

Primární klinické kritéria zahrnují postižení kardiovaskulárního systému (myokarditida, perikarditida, aneurysma koronárních tepen, nová dysfunkce pravé nebo levé komory, AV blok II. – III. stupně nebo komorová tachykardie) a vyrážka s nehnisavým zánětem spojivek (Zahornacky et al., 2023).

Sekundární klinická kritéria zahrnují nově rozvinuté neurologické projevy (encefalopatie u pacienta bez předcházejícího kognitivního deficitu, konvulze, meningeální symptomy, periferní neuropatie), šok a hypotenze, bolest břicha, zvracení, průjmy a trombocytopenie (Zahornacky et al., 2023).

Přesná patofyziologie MIS-A či MIS-C zůstává stále nejasná. Předpokládá se, že je to dáno narušenou imunitní odpovědí organismu po infekci COVID-19, která postihuje vrozený i získaný imunitní systém, a která se vyskytuje nejčastěji v postakutní fázi nemoci, přibližně 4 týdny po kontaktu s infekcí, kdy by už replikace viru měla být ukončena a stejně tak by i negativita PCR testů detekujících SARS-CoV-2. Nepřímým důkazem může být i fakt, že případy MIS-A byly popsány nejen po samotném onemocnění COVID-19, ale i po očkování proti němu (Beneš, 2023; Kunal et al., 2022).

3.4 Léčba

Asymptomatickým osobám s pozitivním PCR testem na SARS-CoV-2 se léčba nepodávána. Většina symptomatických pacientů s COVID-19 se léčí ambulantně. K hospitalizaci jsou indikováni pacienti, u kterých je potřebná oxygenoterapie, u kterých došlo k vyčerpání s dehydratací anebo došlo k závažné dekompenzaci chronického onemocnění. Léčba se dělí na symptomatickou a specifickou (Štefan et al., 2021).

Symptomatická terapie zahrnuje širokou skupinu léků – antipyretika (paracetamol, ibuprofen, metamizol, kyselina acetylsalicylová), antitusika (kodein, dextromethorphan, butamirát, levodropropizin) případně v kombinaci s mukolytiky (acetylcystein, erdostein, ambroxol), bronchodilatancia (salbutamol, ipratropium). Při hypoxii, při $SpO_2 < 93\%$, se zahajuje oxygenoterapie. U pacientů s radiologickými známkami pneumonie a potřebou oxygenoterapie je možností aktivní polohování, které je odvozené od pronačního polohování u těžko nemocných s ARDS, kde je principem strávit co nejméně času v poloze na zádech, aby se zabránilo stagnaci obsahu v nejpostiženějších dorzálních částech plic. Při dehydrataci a iontové dysbalanci je indikována infuzní terapie (Štefan et al., 2021).

Specifická terapie – v současnosti neexistuje jeden konkrétní specifický lék na léčbu COVID-19, ale řadíme se sem tři skupiny léků – antivirotika, imunoterapeutika a antikoagulační terapii (nízkomolekulární heparin, LMWH). Léčba se odvíjí na základě projevů a klinických stádií nemoci (Štefan et al., 2021).

Antivirotika mají efekt zejména v časných stádiích infekce, používají se pro inhibici replikace viru. Jediným registrovaným lékem k léčbě COVID-19 je remdesivir (Štefan et al., 2021).

V pozdějších stádiích nemoci je snahou potlačit přehnanou zánětlivou reakci a zabránit tak progresi nemoci, na to se využívají kortikoidy (dexamethason), a v klinických studiích bylo prokázáno snížení úmrtí po použití imunosupresiv, baricitinib a tocilizumab (Štefan et al., 2021).

4 Postižení pankreatu u pacientů s infekcí COVID-19

4.1 Úvod

V roce 2020, v období vypuknutí pandemie způsobené virem SARS-CoV-2, se začaly objevovat souvislosti mezi gastrointestinálními obtížemi a infekcí COVID-19, které se dle Wanga vyskytovali až u 79 % pacientů (Wang et al., 2020). Léze pankreatu charakterizované abnormálním zvýšením hladin amylázy nebo lipázy byla v téže studii popsána u 17 % pacientů. I když byla tato spojitost potvrzena i několika dalšími autory, spojení mezi akutní pankreatitidou a infekcí COVID-19 nebylo objasněné. U většiny pacientů nejsou hladiny pankreatických enzymů podstatněji zvýšené a tito pacienti jen výjimečně rozvinou symptomy, které by splňovaly 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

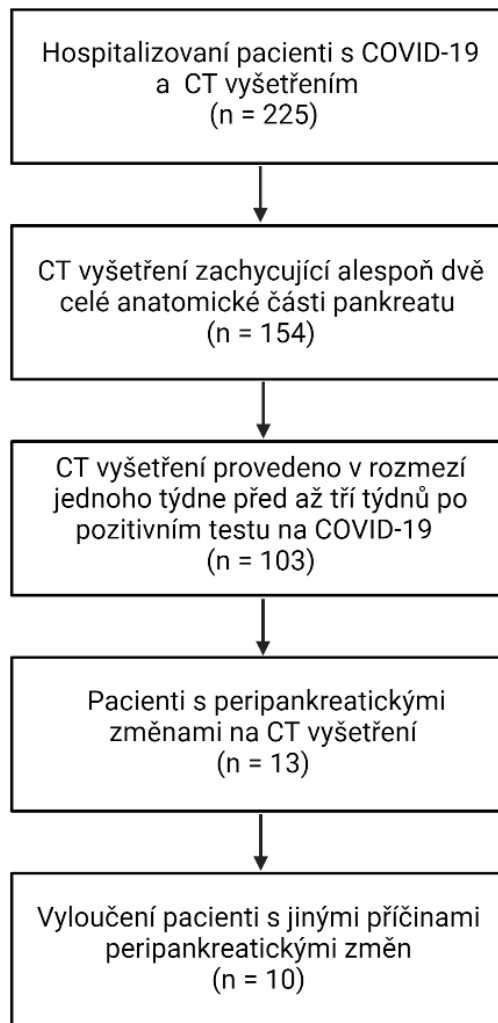
Tato studie byla schválena Etickou komisí Všeobecné fakultní nemocnice v Praze (ref. 2221/20 S-IV); byla provedena v souladu s Helsinskou deklarácí. Informovaný souhlas vzhledem k retrospektivní studii nebyl vyžadován.

V období od 1. dubna do 30. listopadu 2020 jsme v naší nemocniční databázi vyhledali všechny pacienty, kteří byli přijati a hospitalizováni, a kteří měli potvrzenou infekci COVID-19 pomocí reverzní polymerázové řetězové reakce (PCR test) a zároveň během hospitalizace podstoupili CT vyšetření. Výsledek tohoto hledání přinesl 225 pacientů,

ze kterých 154 mělo na provedeném CT vyšetření zachyceno alespoň 2 anatomické části pankreatu (Obrázek 23.). Z těchto 154 pacientů jich 103 mělo CT vyšetření provedeno v rozmezí od jednoho týdne před PCR testem do třech týdnů po PCR testu. Pro těchto 103 pacientů jsme následně našli skupinu 103 pacientů, stejného věku a pohlaví, která ve stejném období byla v naší nemocnici hospitalizovaná, podstoupila CT vyšetření, ale neměla diagnózu COVID-19. Do této skupiny nebyli zařazeni pacienti, u kterých by jejich stav mohl vést k peripankreatickému edému, jako například pooperační stavy, intraabdominální infekce, hydronefróza, anasarka a podobně.

V obou kohortových skupinách jsme na CT vyšetření hodnotili přítomnost peripankreatických změn jako je edém, stranding peripankreatického tuku, (peri)pankreatické tekutinové kolekce či nekrózy. Vyšetření hodnotili dva radiologové (jeden radiolog bez specializace, druhý radiolog se specializací) konsensuálně. U pacientů s potvrzenou infekcí COVID-19 jsme dále v chorobopisu dohledávali informace o jejich anamnéze, laboratorní výsledky (AMS, LPS) a celkový průběh hospitalizace.

Statistická analýza byla vyhodnocena v programu Prism v. 5.0. (GraphPad Software, La Jolla, CA). Kategorické hodnoty byly srovnány pomocí F – testu, spojité proměnné pomocí t – testu, nebo pomocí Mann – Whitneyova testu v závislosti na distribuci (D'Agostino – Person test normality). Hodnota p nižší než 0.05 byla považovaná za signifikantní.



Obrázek 23. Flowchart studie

4.3 Výsledky

Ze všech pacientů s potvrzenou infekcí COVID-19 jich 58 mělo provedené CT vyšetření na kterém byl zachycený celý pankreas. U 45 pacientů byly zachycené alespoň dvě anatomické části pankreatu (hlava, tělo, ocas). Ze všech těchto 103 pacientů, 71 (69 %) byli muži ve věku 66 ± 13 let (Tabulka 3.).

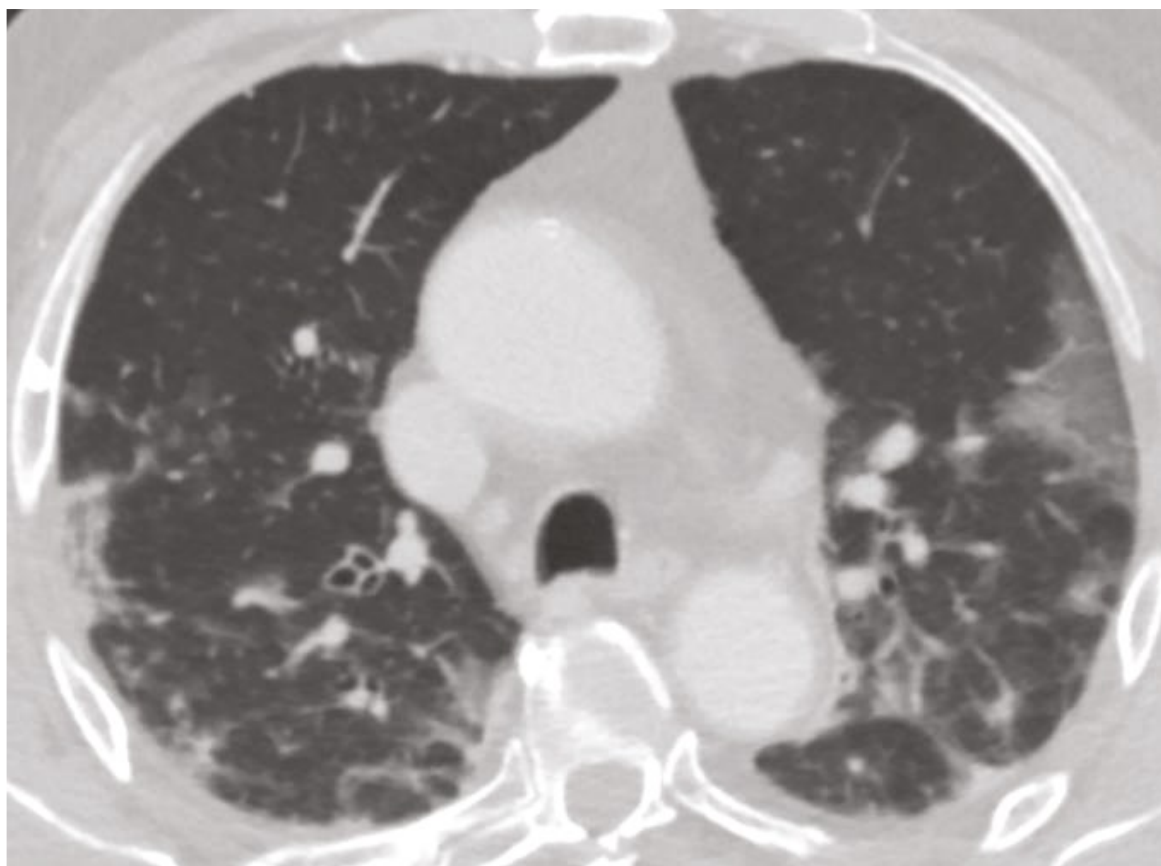
Stranding peripankreatického tuku ($n = 8$) nebo tekutinovou kolekci ($n=2$, Obrázek 24.,Obrázek 25.) bez jiné příčiny jsme našli u 10 (10 %) pacientů (věk 59 ± 16 let; 8 mužů). U těchto pacientů byly na CT vyšetření zobrazené všechny tři části pankreatu. Abdominální obtíže udávali 4 (40 %) pacienti. Zvýšené hodnoty amylázy nebo lipázy mělo 5 (50 %) pacientů, kteří splňovali diagnostická kritéria pro akutní pankreatitidu.

Žádný z těchto pacientů neměl žlučnickové kameny, anamnézu chronické pankreatitidy, abusus alkoholu či exces příjmu potravy, ani hypertriglyceridémii.

Z této skupiny 103 pacientů s infekcí COVID-19, plicní parenchym (resp. alespoň bazální části plic) mělo na CT vyšetření zachyceno 102 pacientů (99 %), a z nich, 57 (55 %) 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 24. Akutní peripankreatická tekutinová kolekce u pacienta s infekcí COVID-19



Obrázek 25. Postižení plicního parenchymu u pacienta s infekcí COVID-19

Klinické charakteristiky pacientů s peripankreatickými změnami se výrazněji nelišily od pacientů bez těchto změn – zejména body mass index, BMI (25.2 ± 3.4 vs. 27.6 ± 4.4 kg.m⁻², $p = 0.92$) a diabetes (3 z 10 (30 %) vs. 24 z 93 (26 %), $p = 0.70$). Častější nutnost orotracheální intubace (4 z 10 (40 %) vs. 13 z 93 (14 %)) nedosáhla statistické významnosti jen s malým odstupem ($p = 0.058$). Když jsme skupinu pacientů s postižením pankreatu rozšířili i o pacienti se zvýšenými hladinami amylázy, rozdíl (7 ze 20 (35 %) vs. 10 z 83 (12 %)) dosáhl statistické významnosti, s hodnotou $p = 0.021$. Nebyl pozorován rozdíl v délce hospitalizace mezi jednotlivými skupinami (17 (rozsah 5-55) vs. 14 (1-75) dnů, $p = 0.70$) ani rozdíl v nemocniční úmrtnosti (2 z 10 (20 %) vs. 15 z 93 (16 %), $p = 1.0$).

V kontrolní skupině (věk 67 ± 15 let) jsme prokázali peripankreatické změny u 2 (2 %, $p = 0.033$) pacientů ve věku 65 a 36 let (muž a žena). Žádný z nich neměl stanovené hladiny amylázy či lipázy ani neměl anamnézu abdominálních bolestí.

Tabulka 3. a Tabulka 4. prezentují demografická a klinická data.

Tabulka 3. Demografické údaje pacientů

| | Pacienti s COVID-19 a peripankreatickými změnami (n = 10) | Pacienti s COVID-19 a normálním pankreatem (n = 93) | <i>p</i> | Pacienti bez COVID-19 s peripankreatickými změnami (n = 2) |
|-------------------------------|---|---|----------|--|
| Pohlaví (muž) | 8 (80 %) | 63 (68 %) | 0.72 | 1 ze 2 |
| Věk (roky) | 59 ± 16 | 66 ± 13 | 0.095 | 35, 65 |
| BMI (kg.m ⁻²) | 25.2 ± 3.4 | 27.6 ± 4.4 | 0.092 | 24.5, 30.8 |
| Komorbidity (n) | | | | |
| Diabetes | 3 (30 %) | 24 (26 %) | 0.70 | 0 |
| Renální selhání | 3 (30 %) | 13 (14 %) | 0.15 | 1 |
| Hypertenze | 5 (50 %) | 59 (63 %) | 1.0 | 1 |
| Ischemická choroba srdeční | 1 (10 %) | 19 (20 %) | 0.68 | 1 |
| Chronická plicní nemoc | 1 (10 %) | 17 (18 %) | 1.0 | 0 |

Tabulka 4. Klinická data získaná během hospitalizace

| | Pacienti s COVID-19 a peripankreatickými změnami (n = 10) | Pacienti s COVID-19 a normálním pankreatem (n = 93) | <i>p</i> | Pacienti bez COVID-19 s peripankreatickými změnami (n = 2) |
|---|---|---|----------|--|
| Délka hospitalizace (dny) | 17 (5-55) medián (rozsah) | 14 (1-75) medián (rozsah) | 0.70 | 42, 2 |
| Elevace amylázy/lipázy (n) | 6 (60 %) | 10 (11 %) | 0.0008 | 0 |
| CT nález (n) | | | | |
| Peripankreatický stranding | 8 (80 %) | 0 | <0.0001 | 2 |
| Tekutinová kolekce | 2 (20 %) | 0 | 0.0086 | 0 |
| Ventilátorová podpora (n) | | | | |
| Žádná nebo kyslík | 6 (60 %) | 78 (84 %) | 0.084 | 1 |
| NIV | 0 | 2 (2 %) | 1.0 | 0 |
| OTI | 4 (40 %) | 13 (14 %) | 0.058 | 1 |
| Trombembolická událost (n) | | | | |
| Plicní embolie | 2 (20 %) | 4 (4 %) | 0.10 | 0 |
| Hluboká žilní trombóza | 0 | 4 (4 %) | 1.0 | 0 |
| Iktus | 0 | 2 (1 %) | 1.0 | 0 |
| Outcome (n) | | | | |
| Úmrtí | 2 (20 %) | 15 (16 %) | 1.0 | 1 |
| Propuštění nebo překlad do jiné nemocnice | 9 (90 %) | 78 (84 %) | 1.0 | 1 |

NIV (neinvazivní ventilace); OTI (orotracheální intubace).

4.4 Diskuze

Tato studie ukázala, že prevalence peripankretického 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 (Liu et al., 2020). 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 (Wang et al., 2020; Meireles et al., 2019; Bircakova et al., 2021). Zatímco spojitost mezi COVID-19, hyperkoagulačním stavem a žilním trombembolizmem byla pevně stanovena, trombóza v oblasti splachniku v patogenezi poranění slinivky nebyla prokázána (Buso et al., 2015).

Ve studii složené z 52 pacientů s infekcí COVID-19 z Univerzitní nemocnice Wuhan v Číně, Wang a jeho kolektiv identifikovali 9 (17 %) pacientů s (klinicky nevýznamným) postižením pankreatu definovaným na základě abnormálně zvýšených hladin amylázy a lipázy (Wang et al., 2020). Barlass a jeho kolektiv našli výrazně zvýšené hladiny lipázy u 14 pacientů z 83 (17 %), kteří byli pozitivně testováni na COVID-19 a kteří byli přijati k hospitalizaci (Barlass et al., 2020). Spojitost mezi zvýšenými hladinami lipázy jako markeru pankreatického postižení a COVID-19 infekce bylo hlášeno až u 20 % pacientů i v dalších studiích. Inamdar a kol. odhalili, že u pacientů s COVID-19 byla etiologie pankreatitidy povětšinou neznámá (69 %), ve srovnání s pacienty bez infekce COVID-19, kde byla hlavním spouštěčem nadměrná konzumace alkoholu a žlučnickové kameny (Inamdar et al., 2020).

Naše studie, která ke spojitosti mezi nemocí COVID-19 a postižením pankreatu přistupovala z perspektivy zobrazovacích metod, odhalila, že 9.7 % pacientů s COVID-19 měla na CT známky postižení pankreatu nejasné příčiny. To je v souladu s pozorováním Liu a kol., kteří uvedli, že 5 ze 67 (7.5 %) pacientů léčených pro těžký COVID-19 ve Wuhanu v Číně mělo na CT patrné změny indikující zánět pankreatu (zvětšení pankreatu a dilatace pankreatického vývodu, ale ne nekrózu pankreatu). Podíl pacientů s peripankreatickými změnami v naší a Liuově studii byl nižší, protože hladiny zvýšených pankreatických enzymů jsou na detekci postižení pankreatu citlivější než CT zobrazování, a jsou také citlivější než

přítomnost typických klinických symptomů. Navíc, pacienti s COVID-19 vázaným postižením pankreatu častěji udávali nespecifické gastrointestinální obtíže (nauzea, anorexie, průjem, a břišní diskomfort, ale ne bolest) (Samanta et al., 2020). U oslabených pacientů a pacientů v bezvědomí ale tyto symptomy nemohli být odhaleny, což mohlo podhodnotit prevalenci COVID-19 indukovaného postižení pankreatu.

Pacienti s infekcí COVID-19 mohou vykazovat zvýšené sérové hladiny pankreatických enzymů, ale nemusí se u nich rozvinout klinické příznaky nebo jinak nemusí vyhovět diagnostickým kritériím pro akutní pankreatitidu (Pezzilli et al., 2020). To je možný důvod, proč je případů COVID-19 - indukované pankreatitidy tak málo (Aloysius et al., 2020). Klinická významnost zvýšených hladin lipázy u pacientů s COVID-19 je stále otázkou (Rathi et al., 2020; Zippi et al., 2020). Stále nemáme dost důkazů abychom mohli potvrdit spojitost mezi infekcí COVID-19 a akutní pankreatitidou (Madaria et al., 2021). Case-control studie od Miró a kol. neprokázala vyšší frekvenci akutní pankreatitidy jakékoliv etiologie u pacientů s infekcí COVID-19, kteří přišli na pohotovost, ve srovnání s pacienty bez infekce COVID-19 (Miró et al., 2021).

Klinická charakteristika pacientů s peripankreatickými změnami nebyla výrazně odlišná od těch bez. Dokonce ani vyšší nutnost orotracheální intubace nedostáhla statistické významnosti. Zvýšená potřeba mechanické ventilace u pacientů s postižením pankreatu (na podkladě UZ nálezu a hladin sérových enzymů) byla popsána Dingem a kol. v poměru 10.2 (Ding et al., 2021). Když jsme skupinu pacientů s postižením pankreatu rozšířili o ty se zvýšenými hladinami amylázy, rozdíl se stal významným. V Dingově studii bylo postižení pankreatu asociováno se zvýšenou mortalitou a delší dobou hospitalizace, což jsme v naší studii potvrdit nemohli.

Limitací naší studie je to, že se jedná o retrospektivní studii, která je zkreslená výběrem pacientů, protože do studie byli vybráni jen pacienti s potvrzenou infekcí COVID-19, kteří vyžadovali hospitalizaci a bylo jim provedené CT vyšetření z jakékoliv indikace, při kterém byla zachycena alespoň část pankreatu. Předpokládáme, že prevalence peripankreatických změn u neselektované populace by byla nižší. Za druhé, sérové hladiny pankreatických enzymů nebyly dostupné u přibližně poloviny pacientů, protože postižení pankreatu se u nich nepředpokládalo. Za třetí, srovnání mezi pacienty s a bez pankreatických změn není dostatečné kvůli malému počtu subjektů s peripankreatickými změnami.

K potvrzení souvislosti mezi infekcí COVID-19 a postižením pankreatu a k potvrzení její klinické významnosti by byla nutná analýza podstatně většího vzorku pacientů.

4.5 Závěr

Naše studie prokázala, že prevalence peripankreatického strandingu nebo tekutinových kolekcí je u pacientů diagnostikovaných na COVID-19 vyšší, ve srovnání se srovnatelnou kohortou. 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

Postižení pankreatu u pacientů se SARS-CoV-2 infekcí není časté. Ve studii Liua a kol. z Wuhanu v Číně z počátku pandemie COVID-19 bylo hlášeno, že 5 ze 67 pacientů léčených na těžkou infekci COVID-19 mělo na CT viditelné změny svědčící pro zánět 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

Tato práce byla schválena Etickou komisí Všeobecné fakultní nemocnice v Praze (ref. 2221/20 S-IV). Naše metodologie se řídila principy doporučenými ve vyhlášce PRISMA pro provádění systematických přehledů.

Hledali jsme v databázích PubMed, Web of Science, Scopus a Cochrane Library studie zabývající se akutní pankreatitidou a infekcí COVID-19, které byly publikovány v období od ledna 2020 až do ledna 2021. Při hledání jsme používali hesla: „pancreatitis“ a „COVID“ a jejich synonyma. Hledání bylo provedené napříč všemi dostupnými články napsanými v anglickém jazyku, které byly indexované v databázích.

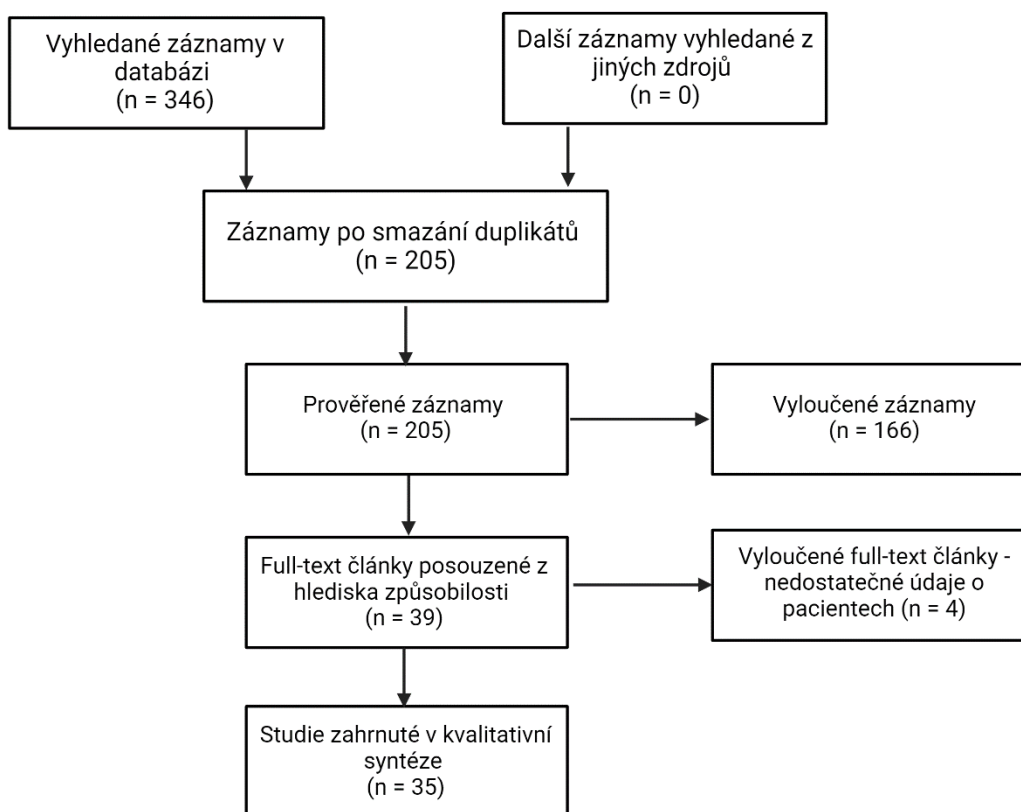
Pubmed: Vyhledávání: („pancreatitis“ [All Fields] a („sars cov 2“ [All Fields]) nebo („covid“ [All Fields]) nebo („covid 19“ [All Fields]). Výsledek: 101 výsledků.

Web of Science: Vyhledávání: (pancreatitis COVID) nebo (pancreatitis „SARS CoV-2“). Výsledek: 88 výsledků.

Scopus: Vyhledávání: (pancreatitis COVID) nebo (pancreatitis „SARS CoV-2“). Výsledek: 147 výsledků.

Cochrane Library: Vyhledávání: (pancreatitis COVID) nebo (pancreatitis „SARS CoV-2“). Výsledek: 10 výsledků.

Prohledávali jsme dostupné celé články (nebo abstrakty, pokud celé články nebyly dostupné) a nadpisy článků pro případy akutní pankreatitidy vázané na infekci COVID-19 potvrzenou PCR nebo antigenovým testem u dospělých pacientů s infekcí COVID-19. K těmto článkům jsme získali fulltext. Ve finální analýze byly zahrnuty případy s infekcí COVID-19 potvrzenou PCR nebo antigenním testem, které obsahovali následující data: věk, pohlaví, příznaky, začátek příznaků, laboratorní hodnoty, výsledky zobrazovacích metod a u kterých byly vyloučené jiné běžné příčiny pankreatitidy (žlučnicková, alkoholická, traumatická) (Obrázek 26.). Diagnóza pankreatitidy byla založená na revidovaných Atlantských kritériích, které vyžadují splnění minimálně dvě a víc ze třech kritérií (1) bolest břicha, (2) trojnásobně zvýšená sérová amyláza (AMS) nebo lipáza (LPS) nad normální hodnoty, a (3) charakteristické známky na zobrazovacích metodách. Metaanalýzu nakonec nešlo provést z důvodu heterogenity pozorování.



Obrázek 26. 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). Tabulka 5. a Tabulka 6. uvádí shrnutí klinických informací.

V nalezených kazuistikách byly pozorovány bolesti břicha a epigastria, zvracení, teplota a nauzea jako jedny z nejčastějších symptomů asociovaných s COVID-19 pankreatitidou. Nеспецифické gastrointestinální obtíže (průjem, zvracení, nauzea a anorexie) byly hlášeny u 26 (73 %) pacientů (Tabulka 5.).

Akutní pankreatitida byla prvním projevem infekce COVID-19 u 16 (43 %) pacientů, nebo se projevila současně s respiračními a jinými všeobecnými symptomy nemoci u 5 (14 %) pacientů anebo se projevila opožděně, průměrně o 10 ± 5 dnů (rozsah, 1–19 dnů) u 16 (43 %) pacientů.

Hladiny AMS a LPS byly zvýšené u 26 ze 30 (87 %) a 31 ze 31 (100 %) pacientů, u kterých byla dostupné data. U 15 ze 30 (50 %) a u 26 ze 31 (84 %) pacientů, hladiny AMS a LPS trojnásobně převýšily horní limit normy. Hladiny CRP byly zvýšené u 20 z 20 (100 %) pacientů a u 9 z 20 (45 %) převýšily 100ml/L. Hodnoty bílých krvinek byly zvýšené u 9 z 23 (39 %) pacientů, u 3 z 23 (13 %) převýšily hodnotu $15 \times 10^9/L$ (Tabulka 6.).

Pankreas byl zobrazen u 34 ze 37 (92 %) pacientů, u 33 ze 34 (97 %) byl zobrazen na CT vyšetření, u jednoho (3 %) na UZ. 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 nález na pankreatu normální. Všichni pacienti kromě jednoho (97 %) splnili alespoň dvě kritéria ze tří pro diagnózu akutní pankreatitidy stanovené Atlantskou klasifikací.

Plíce byly zobrazeny na rentgenovém snímku plic nebo na CT u 32 z 37 (86 %) pacientů a pravděpodobné či typické změny postižení plic u infekce COVID-19 byly prokázány u 28 (88 %) z nich.

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

Tabulka 5. Shrnutí klinických symptomů u pacientů s COVID-19 vázanou pankreatitidou

| Symptom | Frekvence |
|---------------------------|-----------|
| Bolest | |
| Epigastrická bolest | 26 (70 %) |
| Vyzařování do zad | 9 (24 %) |
| Pásová bolest (belt-like) | 2 (5 %) |
| Abdominální bolest | 8 (22 %) |
| Jiné symptomy | |
| Zvracení | 20 (54 %) |
| Horečka | 18 (49 %) |
| Nauzea | 17 (46 %) |
| Průjem | 8 (22 %) |
| Zimnice | 3 (8 %) |
| Anorexie | 3 (8 %) |
| Zácpa | 2 (5 %) |
| Polydipsie | 1 (3 %) |
| Bez symptomů (sedace) | 1 (3 %) |

Tabulka 6. Shrnutí hodnot sérové amylázy, lipázy, C-reaktivního proteinu a počtu bílých krvinek

| | Hlášeno u # pacientů | Normální u # | Zvýšené u # | Výrazně zvýšené u # |
|-----|-------------------------|--------------|-------------|----------------------------|
| AMS | 30 (81 %) | 4 (13 %) | 11 (37 %) | 15 (50 %) [$>3x$ UL] |
| LPS | 31 (34 %) | 0 | 5 (16 %) | 26 (84 %) [$>3x$ UL] |
| CRP | 20 (54 %) | 0 | 11 (55 %) | 9 (45 %) [>100 mg/L] |
| WBC | 23 (62 %) | 14 (61 %) | 6 (26 %) | 3 (13 %) [$>15x 10^9/L$] |

- číslo; AMS – sérová amyláza; LSP – sérová lipáza; CRP – C-reaktivní protein; WBC – white blood cell count (počet bílých krvinek); 3 x UL - 3 x upper normal limit.

5.4 Diskuze

V našem přehledovém článku jsme sumarizovali dostupné články o pacientech s akutní pankreatitidou vázanou na infekci COVID-19.

Nejčastější příčinou akutní pankreatitidy je cholecystolitiáza resp. choledocholitiáza a abusus alkoholu, přibližně u 10 % případů je pankreatitida způsobená infekčním agens (Rawla et al., 2017). Inamdar a kol. odhalili, že etiologie pankreatitidy u pacientů s COVID-19 je ve většině případů neznámá (69 %) na rozdíl od pacientů s akutní pankreatitidou bez infekce COVID-9, kde jsou hlavními vyvolávací nadměrná konzumace alkoholu a žlučnickové kameny (Inamdar et al., 2020). Před ním byla spojitost příznaků pankreatitidy u pacientů s COVID-19 diskutována Spinellim a Pellinem (Spinelli et Pellino, 2020).

Wang a kol. v jejich studiích, které zahrnovali 52 pacientů s infekcí COVID-19 z Univerzitní nemocnice ve Wuhanu v Číně, identifikovali 9 pacientů s lézí pankreatu definovanou abnormálním zvýšením hladiny AMS či LPS (Wang et al., 2020). V retrospektivní analýze, Barlass a kol. odhalili výrazně zvýšené hladiny lipázy u 14 z 83 (17 %) pacientů, kteří byli pozitivně testováni na infekci COVID-19 a kteří byli přijati k hospitalizaci (Barlass et al., 2020). Pezzilli a jeho kol. poukázali na to, že pacienti s infekcí COVID-19 mohou vykazovat elevaci sérových hladin pankreatických enzymů, ale nemusí splňovat diagnostická kritéria akutní pankreatitidy (Pezzilli et al., 2020). V jejich kohortě 110 pacientů pozitivních na COVID-19, mělo zvýšené hladiny amylázy 24.5 % z nich, 16.4 % mělo zvýšené hladiny lipázy, ale jen jeden pacient (0.9 %) měl trojnásobně zvýšené hladiny nad horní hranici. Žádný z těchto pacientů nevyvinul klinické či morfologické známky akutní pankreatitidy (Pezzilli et al., 2020). Klinická významnost zvýšených hladin lipázy u pacientů s COVID-19 byla zpochybnována (Rathi et al., 2020; Zippi et al., 2020). V článcích, které jsme hodnotili, AMS nebo LPS byly zvýšené u všech pacientů kromě dvou, a 88 % z nich mělo známky pankreatitidy na zobrazovacích metodách, protože to jsou dva z hlavních pilířů diagnózy akutní pankreatitidy podle revidované Atlantské klasifikace (Banks et al., 2013). Minimálně dvě kritéria Atlantské klasifikace ze třech byla splněna u 97 % pacientů.

Liu a kol. uvedli, že 5 ze 67 (7.5 %) pacientů léčených na těžkou formu COVID-19 ve Wuhanu, v Číně, mělo na CT detekovatelné změny poukazující na zánět pankreatu (zvětšení pankreatu, dilatace pankreatického vývodu, ale ne nekrózu pankreatu) (Liu et al., 2020).

V prezentovaném přehledu byl nález pankreatické nekrózy vzácný, jelikož byl hlášen jen u 2 (6 %) pacientů. Mortalita v hodnocených případech byla 9 %, což je hodnota vyšší než mortalita u neselektovaných pacientů s COVID-19 a spíše odráží mortalitu akutní pankreatitidy.

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 (Liu et al., 2020). Kromě přímého cytopatického efektu COVIDu-19 mohou mít vliv i jiné mechanismy jako například systémová zánětlivá odpověď na respirační selhání či léky-indukované postižení pankreatu (Wang et al., 2020). Meireles a kol. se kloní k teorii sekundárně imunitně zprostředkované zánětlivé odpovědi, protože klinické projevy pankreatitidy v jejich případech, ale i jiných hlášených případech, se rozvinuly během ústupu plicní infekce, přibližně 1-2 týdny po prvním respiračním nebo celkovém projevu nemoci COVID-19 (Meireles et al., 2020). V tomto přehledu byl opožděný začátek hlášen u 43 % pacientů. Tento bimodální model podporuje jak cytotoxickou, tak imunitně zprostředkovanou patogenezi postižení pankreatu. Zatím ale nejsou žádné přímé důkazy navrženého mechanismu imunitně zprostředkovaného postižení pankreatu v souvislosti s nemocí COVID-19. I když bylo hlášeno několik případů přímého postižení pankreatu při COVID-19, není stále známo, jestli se virus dokáže v pankreatické tkáni replikovat.

Vysoká spojitost gastrointestinálních symptomů a COVID-19 byla hlášena až u 79 % pacientů (Ye et al., 2020). Mezi nejčastěji udávané symptomy byly zahrnuty bolest břicha, u některých pacientů pásová bolest charakteru „belt-like“, nauzea, zvracení a průjem. Překryv těchto symptomů se dá vysvětlit faktem, že cílové receptory ACE 2 jsou exprimovány jednak v pankreatu, ale i v epitelových buňkách gastrointestinálního traktu (Wong et al., 2020; D'Amico et al., 2020). Nespecifické gastrointestinální projevy (průjem, zvracení, nauzea, anorexie) byly přítomny u 73 % pacientů.

Hlavní limitací tohoto přehledu byla kvalita a konzistence článků. Mnohé články nezmiňovali normální horní limity laboratorních výsledků. Dva články byly v laboratorních hodnotách a jejich interpretaci nekonzistentní. Popis nálezů ze zobrazovacích metod byl ve třech případech limitován pouze na „akutní pankreatitidu“. V mnoha člancích nebylo zmíněno časové ohraničení začátku abdominálních projevů. I když většina článků tvrdila, že jiné běžné příčiny akutní pankreatitidy byly vyloučeny (dle anamnézy pacienta, laboratorních

výsledků a zobrazovacích metod), překryv s méně častými příčinami (autoimunitní příčina, léková) se v některých vyloučit nedal. Z důvodů malého počtu pacientů a heterogenity článků jsme k metaanalýze nepřistoupili.

5.5 Závěr

V naší přehledové studii jsme zhodnotili články týkající se 37 pacientů s COVID-19 vázanou pankreatitidou. Tyto články ukazují bimodální souslednost začátku gastrointestinálních symptomů, která podporuje jak cytotoxickou, tak imunitně vázanou patogenezí postižení pankreatu. Akutní pankreatitida může být prvním symptomem infekce COVID-19. Spojitost mezi postižením pankreatu a gastrointestinálními symptomy je podobná, jako u akutní pankreatitidy jiné etiologie. Nekróza pankreatu je ale spíše vzácná.

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

6 Souhrn

V úvodní části této práce byly probrány možnosti diagnostiky zánětlivého postižení pankreatu pomocí zobrazovacích metod, typické obrazy na jednotlivých zobrazovacích modalitách, konkrétně na UZ, CT, MRI, PET/CT, EUS či ERCP. Zmíněna je klasifikace akutní pankreatitidy a tekutinových kolekcí, hodnocení tíže akutní pankreatitidy.

Druhá část této práce se věnuje patofyziologii infekce COVID-19. Je známo, že 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 a v plicích v pneumocytech II. typu, proto je hlavním cílem koronaviru právě respirační systém s následným rozvojem pneumonie, jako typického začátku nemoci COVID-19. Vysoká míra exprese receptorů ACE 2 ale není přítomna jen v plicích, ale je hojně zastoupena i v epitelových buňkách gastrointestinálního traktu, dokonce je vyšší v buňkách pankreatu než v plicích. To může vysvětlovat propojení infekce COVID-19 a gastrointestinálních obtíží (bolesti břicha, průjemy, zvracení) a právě i lézi pankreatu.

V další části této práce jsme se zaměřili na nalezení souvislosti 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 nejasná, na rozdíl od klasických případů vzniku pankreatitidy na podkladě abúzu alkoholu či cholecystolitiázy. Poměr pacientů s potvrzenými peripankreatickými změnami na CT byl ale nižší, protože zvýšené hladiny pankreatických enzymů jsou na diagnostiku pankreatitidy stále senzitivnější než samotné CT.

Poslední část této práce se zabývá patogenezi vzniku akutní pankreatitidy u pacientů s infekcí COVID-19, která stále není přesně známá – může být dána přímým cytotoxickým efektem při replikaci viru SARS-CoV-2, ale i nepřímo v důsledku následné těžké systémové zánětlivé odpovědi organismu spojené s cytokinovou bouří, či v důsledku imunitně zprostředkované zánětlivé odpovědi nebo léky indukovaným postižením. V naší práci se přikláníme k tzv. bimodálnímu modelu, který podporuje cytotoxickou i imunitně zprostředkovanou patogenezí poškození pankreatu, ale další studie jsou pro potvrzení tohoto tvrzení nutné.

7 Summary

The first part of this work discusses the role of imaging in inflammatory pancreatic diseases, highlighting the typical appearances on individual imaging modalities, specifically on ultrasound, CT, MRI, PET/CT, endoscopic US, and ERCP. The classification of acute pancreatitis and fluid collections, as well as the assessment of the severity of acute pancreatitis, are explained.

The second part of this dissertation is devoted to the pathophysiology of COVID-19 infection. The SARS-CoV-2 coronavirus binds to ACE 2 receptors on the surface of cells using its spike (*S*) protein. These receptors are expressed on the mucous membranes of the nasopharynx and in type II pneumocytes in the lungs, which is why the respiratory system is the primary target of the coronavirus, leading to the development of pneumonia as the typical feature of COVID-19. However, high expression of ACE 2 receptors is not only present in the lungs but also abundantly in the epithelial cells of the gastrointestinal tract and is even higher in pancreatic cells than in the lungs. This may explain the connection between COVID-19 infection and gastrointestinal symptoms (abdominal pain, diarrhea, vomiting), as well as pancreatic lesions.

In the next part, we focused on finding the association between COVID-19 infection and pancreatic lesions from the perspective of imaging techniques. In the observed group of COVID-19 positive patients, we demonstrated a higher prevalence of peripancreatic changes on CT scans, with the cause of acute pancreatitis in these patients being unclear, unlike classic cases of pancreatitis caused by alcohol abuse or cholecystolithiasis. However, the ratio of patients with confirmed peripancreatic changes on CT was lower because elevated pancreatic enzyme levels remain more sensitive for diagnosing pancreatitis than CT alone.

The final part deals with the pathogenesis of acute pancreatitis in patients with COVID-19 infection, which is still not precisely known. It can be explained by the direct cytotoxic effect during the replication of the SARS-CoV-2 virus or indirectly, as a result of a subsequent severe systemic inflammatory response associated with a cytokine storm, or due to an immune-mediated inflammatory response or drug-induced damage. In our work, we advocate the so-called bimodal model, which supports both cytotoxic and immune-mediated pathogenesises of pancreatic injury, but further studies are necessary to confirm this assertion.

8 Literatura

- 1) Abdel-Tawab, M., Basha, M.A.A., Mohamed, I.A.I. et al. Comparison of the CO-RADS and the RSNA chest CT classification system concerning sensitivity and reliability for the diagnosis of COVID-19 pneumonia. *Insights Imaging* 12, 55 (2021).
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Banks, PA., Bollen, TL., Dervenis, C., et al Classification of acute pancreatitis - 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62:102-111.
- 5) Bansal, A., Gupta, P., Singh, A. K., Shah, J., Samanta, J., Mandavdhare, H. S., Sharma, V., Sinha, S. K., Dutta, U., Sandhu, M. S., & Kochhar, R. (2022). Drainage of pancreatic fluid collections in acute pancreatitis: A comprehensive overview. *World Journal of Clinical Cases*, 10(20),6769–6783.
- 6) Barlass, U., Wiliams, B., Dhana, K., et al., “Marked elevation of lipase in COVID-19 disease: a cohort study,” *Clinical and Translational Gastroenterology*, vol. 11, no. 7, article e00215, 2020.
- 7) Beneš, J. Patogeneze infekcí vyvolaných virem SARS-CoV-2. *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie.* 2023, roč. 26, č. 4, s. 221-238. ISSN ISSN 1805 - 451X.
- 8) 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; 56:870-873.
- 9) Bollen, T., Hazewinkel, M., & Smithuis, R. (2015). Acute Pancreatitis 2012 Revised Atlanta Classification of Acute Pancreatitis. *Radiology Assistant.* <https://radiologyassistant.nl/abdomen/pancreas/acute-pancreatitis#introduction-ct-severity-index>
- 10) Boraschi, P., Donati, F., Ambrosini, I., Bruni, L., Mazzeo, ML., Tintori, R., Tonerini, M., Neri, E. Diagnostic and Therapeutic Radiology of the GI Tract, Liver, and Pancreas in Patients with COVID. *Gastroenterol Clin North Am.* 2023 Mar;52(1):185-200.
- 11) Boxhoorn, L., Voermans, R. P., Bouwense, S. A., Bruno, M. J., Verdonk, R. C., Boermeester, M. A., Van Santvoort, H. C., & Besselink, M. G. (2020). Acute pancreatitis. *Lancet*, 396(10252), 726–734.

- 12) Buso, G., Becchetti, C., and Berzigotti, A. “Acute splanchnic vein thrombosis in patients with COVID-19: a systematic review,” *Digestive and Liver Disease*, vol. 53, no. 8, pp. 937–949, 2021.
- 13) Cuete, D., Jones, J., Bell, D., et al. CT severity index in acute pancreatitis. Reference article, *Radiopaedia.org* <https://doi.org/10.53347/rID-23081>
- 14) D’Amico, F., Baumgart, DC., Danese, S., et al.. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention, and management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18:1663–1672.
- 15) Dickson, AP., Imrie, CW. The incidence and prognosis of body wall ecchymosis in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*. 1984; 159:343–7
- 16) Ding, P., Song, B., Liu, X. et al., “Elevated pancreatic enzymes in ICU patients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective retrospective Studystudy,” *Frontiers in Medicine*, vol. 8, p. 663646, 2021.
- 17) Fonseca, E. K. U. N., Loureiro, B. M. C., Strabelli, D. G., De Pádua Gomes De Farias, L., Garcia, J. V. R., Gama, V. a. A., Ferreira, L. C., Chate, R. C., Assunção, A. N., Sawamura, M. V. Y., & Nomura, C. H. (2021). Evaluation of the RSNA and CORADS classifications for COVID-19 on chest computed tomography in the Brazilian population. *Clinics*, 76, e2476.
- 18) Garg, PK., Singh, VP. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019 May;156(7):2008-2023.
- 19) Goel, A., Campos, A., Brown, A., et al. Balthazar score. Reference article, *Radiopaedia.org* <https://doi.org/10.53347/rID-22953>
- 20) 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; 2021; 5390337.
- 21) 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.
- 22) Koizumi, M., Takada, T., Kawarada, Y., Hirata, K., Mayumi, T., Yoshida, M., Sekimoto, M., Hirota, M., Kimura, Y., Takeda, K., Isaji, S., Otsuki, M., Matsuno, S.; JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: diagnostic criteria for acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006;13(1):25-32.
- 23) Koval, Artur. Sekvence při zobrazování MR [online]. Olomouc, 2020. Dostupné z: https://theses.cz/id/u896t4/Sekvence_pri_zobrazovani_MR.pdf. Bakalářská práce. Univerzita Palackého v Olomouci, Fakulta zdravotnických věd, Ústav radiologických metod. Vedoucí práce MUDr. Vojtěch Prášil

- 24) Kunal, S., Ish, P., Sakthivel, P., Malhotra, N., Gupta, K. The emerging threat of multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) in COVID-19: A systematic review. *Heart Lung*. 2022 Jul-Aug; 54:7-18.
- 25) Kwee, T. C., & Kwee, R. M. (2020). Chest CT in COVID-19: What the radiologist needs to know. *Radiographics*, 40(7), 1848–1865.
- 26) 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.
- 27) Madaria, E. and Capurso, G. “COVID-19 and acute pancreatitis: examining the causality,” *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, vol. 18, no. 1, pp. 3-4, 2021.
- 28) Meireles, P. A., Bessa, F., Gaspar, P. et al., “Acalculous acute pancreatitis in a COVID-19 patient,” *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*, vol. 7, no. 6, article 001710, 2019.
- 29) Miró, Ó., Llorens, P., Jiménez, S. et al., “A case-control emergency department-based analysis of acute pancreatitis in Covid-19: results of the UMC-19-S6,” *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 2021.
- 30) Mudgal, P., Niknejad, M., Chieng, R., et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP). Reference article, *Radiopaedia.org*. <https://doi.org/10.53347/rID-32557>
- 31) Nguyen, VX., Nguyen, CC., Nguyen, BD. ¹⁸F-FDG PET/CT imaging of the pancreas: spectrum of diseases. *JOP*. 2011 Nov 9;12(6):557-66.
- 32) Ortiz Morales, CM., Girela Baena, EL., Olalla Muñoz, JR., Parlorio de Andrés, E., López Corbalán, JA. Radiología de la pancreatitis aguda hoy: clasificación de Atlanta y papel actual de la imagen en su diagnóstico y tratamiento. *Radiología*. 2019;61:453-466.
- 33) Padu, Gumi & Lal, Pawanindra & Vindal, Anubhav. (2019). Comparison of Modified Atlanta Classification With Modified CT Severity Index in Acute Gallstone Pancreatitis. *MAMC Journal of Medical Sciences*. 5. 63.
- 34) Pezzilli, R., Centanni, S., Mondoni, M., et al., “Patients with COVID-19 interstitial pneumonia exhibit pancreatic hyperenzymemia and not acute pancreatitis,” *Pancreas*, 2020.
- 35) Pflieger, R., Niknejad, M., Shah, V., et al. Revised Atlanta classification of acute pancreatitis. Reference article, *Radiopaedia.org* <https://doi.org/10.53347/rID-28902>
- 36) Pitchumoni, CS., Agarwal, N., Jain, NK. Systemic complications of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1988 Jun;83(6):597-606.
- 37) Radiology assistant. COVID-19 CO-RADS classification. (2020, March 25). *Radiology Assistant*. <https://radiologyassistant.nl/chest/covid-19/corads-classification>

- 38) Rathi, S., Sharma, A., Patnaik, I., et al.. Hyperlipasemia in COVID-19: statistical significance vs clinical relevance. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020;11:e00261.
- 39) Rawla, P., Bandaru, SS., Vellipuram, AR. Review of infectious etiology of acute pancreatitis. *Gastroenterol Res.* 2017;10:153–158.
- 40) 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.
- 41) Shetty, A., Gaillard, F., Mendes, G., et al. Modified CT severity index (pancreatitis). Reference article, *Radiopaedia.org* <https://doi.org/10.53347/rID-26850>
- 42) Sinagra, E., Shahini, E., Crispino, F., Macaione, I., Guarnotta, V., Marasà, M., Testai, S., Pallio, S., Albano, D., Facciorusso, A., Maida, M. COVID-19 and the Pancreas: A Narrative Review. *Life (Basel)*. 2022 Aug 23;12(9):1292.
- 43) Spinelli, A., Pellino, G.. COVID-19 pandemic: perspectives on an unfolding crisis. *Br J Surg.* 2020;107:785–787.
- 44) Su, WL., Lu, KC., Chan, CY., Chao, YC. COVID-19 and the lungs: A review. *J Infect Public Health.* 2021 Nov;14(11):1708-1714.
- 45) Sun, H., Zuo, HD., Lin, Q., Yang, DD., Zhou, T., Tang, MY., Wang, YXJ., Zhang, XM. MR imaging for acute pancreatitis: the current status of clinical applications. *Ann Transl Med.* 2019 Jun;7(12):269.
- 46) Štefan, M., Chrdle, A., Husa, P., Beneš, J., Dlouhý, P. Covid-19: diagnostika a léčba. *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství*. Praha: Trios s.r.o., 2021, roč. 27, č. 2, s. 61-87. ISSN 1211-264X.
- 47) Uhlenhopp, DJ., Ramachandran, R., Then, E., Parvataneni, S., Grantham, T., Gaduputi, V. COVID-19 – Associated Ischemic Colitis: A Rare Manifestation of COVID-19 Infection-Case Report and Review. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2022 Jan-Dec; 10:
- 48) Walkowska, J., Zielinska, N., Tubbs, RS., Podgórski, M., Dhubek-Ruxer, J., Olewnik, Ł. Diagnosis and Treatment of Acute Pancreatitis. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Aug 15;12(8):1974.
- 49) Wang, F., Wang, H., Fan, J., et al.. Pancreatic injury patterns in patients with coronavirus disease 19 pneumonia. *Gastroenterology.* 2020;159:367–370.
- 50) Wong, SH., Lui, RN., Sung, JJ. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35:744–748.
- 51) World Health Organization. COVID-19 epidemiological update – 17 May 2024. (n.d.). <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-edition-167>

- 52) Xiao, B., Zhang, XM. Magnetic resonance imaging for acute pancreatitis. *World J Radiol.* 2010 Aug 28;2(8):298-308.
- 53) Xu, J., Chu, M., Zhong, F., Tan, X., Tang, G., Mai, J., Lai, N., Guan, C., Liang, Y., Liao, G. Digestive symptoms of COVID-19 and expression of ACE2 in digestive tract organs. *Cell Death Discov.* 2020 Aug 11; 6:76.
- 54) 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.
- 55) Zahornacky, O., Porubčín, Š., Rovnakova, A., Jarcuska, P. Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with Recent Infection with COVID-19. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Mar 4;13(5):983.
- 56) Zhang, L., Zhu, J., Wang, X., Yang, J., Liu, X. F., Xu, X. – K., “Characterizing COVID-19 transmission: incubation period, reproduction rate, and multiple-generation spreading,” *Frontiers of Physics*, vol. 8, article 589963, 2021.
- 57) Zippi, M., Hong, W., Traversa, G., et al., “Involvement of the exocrine pancreas during COVID-19 infection and possible pathogenetic hypothesis: a concise review,” *Le Infezioni in Medicina*, vol. 28, no. 4, pp. 507–515, 2020.

Přehled publikační činnosti

Publikace související s disertační prací

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; 56:870-873. (IF 3,027)

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; 2021; 5390337. (IF 1,806)

Publikace bez vztahu k tématu disertace

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. doi: 10.1097/MD.00000000000023878. PMID: 33592843; PMCID: PMC7870244.

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. doi: 10.21037/qims-21-649. PMID: 35111648; PMCID: PMC8739096.

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. doi: 10.21037/qims-23-430. Epub 2023 Aug 1. PMID: 37711820; PMCID: PMC10498256.

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. doi: 10.1007/s00330-023-10098-0. Epub 2023 Aug 22. PMID: 37606660.

Přiložené publikace





Kopie publikací souvisejících s disertační prací

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; 2021; 5390337.

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; 56:870-873.

Research Article

Pancreatic Injury in Patients with SARS-Cov-2 (COVID-19) Infection: A Retrospective Analysis of CT Findings

Gabriela Grusova,¹ Radan Bruha ,¹ Bianka Bircakova,² Matej Novak,² Lukas Lambert ,² Pavel Michalek ,³ Grus Tomas,⁴ and Andrea Burgetova ²

¹4th Department of Internal Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague, Prague, Czech Republic

²Department of Radiology, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague, Prague, Czech Republic

³Department of Anesthesiology and Intensive Care, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague, Prague, Czech Republic

⁴2nd Department of Surgery-Department of Cardiovascular Surgery, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague, Prague, Czech Republic

Correspondence should be addressed to Lukas Lambert; lambert.lukas@gmail.com

Received 20 April 2021; Revised 7 September 2021; Accepted 5 October 2021; Published 31 October 2021

Academic Editor: Paraskevas Gkolfakis

Copyright © 2021 Gabriela Grusova et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Objective. To determine the association between COVID-19 infection and peripancreatic changes on CT as a sign of acute pancreatic injury. **Methods.** Retrospective analysis of CT examinations in patients with confirmed COVID-19 infection yielded 103 instances. An age- and gender-matched cohort of patients without COVID-19 was found. CT examinations were evaluated for peripancreatic stranding or edema, fluid collection, or necrosis, without any other explanation. Depicted pulmonary parenchyma was evaluated for possible COVID-19-related changes. Clinical and laboratory data were retrieved from the clinical database. **Results.** Peripancreatic fat stranding ($n = 8$) or fluid collection ($n = 2$) without any other cause was found in 10 (10%) patients. Abdominal complaints were reported in 4 (40%) patients. Elevated serum amylase or lipase levels were documented in 5 (50%) patients who also satisfied the diagnostic criteria for acute pancreatitis. From the study sample of 103 patients with COVID-19, pulmonary parenchyma was depicted in 102 (99%), and from these, 57 (55%) had an evidence of pulmonary changes compatible with COVID-19 pneumonia. This proportion was not significantly different between patients with and without peripancreatic changes ($p = 0.35$). In the matched cohort, we found peripancreatic changes in 2 (2%, $p = 0.033$) patients. Patients with pancreatic injury and elevated amylase levels were more likely to require orotracheal intubation (35% vs. 12%, $p = 0.021$). **Conclusions.** We showed that the prevalence of peripancreatic stranding or fluid collection is higher in patients diagnosed with COVID-19 infection compared to an age- and gender-matched cohort. Patients with pancreatic injury and elevated amylase levels are more likely to require orotracheal intubation. Our findings corroborate the link between COVID-19 infection and pancreatic injury from the perspective of imaging.

1. Introduction

Data from the 2020 outbreak of SARS-CoV-19 (COVID-19) showed the association between gastrointestinal symptoms and COVID-19 infection in up to 79% of the patients [1]. These include nausea, vomiting, diarrhea, and abdominal pain [1, 2]. Wang et al. from the University Hospital in

Wuhan, China, identified 9 (17%) patients with pancreatic injury defined as any abnormality in amylase or lipase levels [3].

Although this association has been confirmed by other authors [4–6], the link between COVID-19 infection and acute pancreatitis is not solid [7, 8]. In most patients, the levels of pancreatic enzymes are not elevated substantially,

and these patients only occasionally develop symptoms to satisfy the diagnostic criteria of acute pancreatitis. There are scattered reports of COVID-19-related acute pancreatitis [9–11]. We were prompted to investigate this association by an unusual finding of peripancreatic edema without a known cause in three patients with COVID-19 at a single department at one time.

The aim of this study was to determine the association between COVID-19 infection and peripancreatic fat edema, stranding, or fluid collection as a sign of acute pancreatic injury.

2. Methods

This project was approved by the Ethics Committee of the General University Hospital in Prague (ref. 2221/20 S-IV); it was performed in accordance with the Declaration of Helsinki. Informed consent was waived due to the retrospective nature of the study.

We searched the hospital database for patients who were admitted to our tertiary care hospital between April 01 and November 30, 2020, who had a confirmed diagnosis of COVID-19 by real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction (rRT-PCR) assay and underwent CT examination during the hospital stay. The search yielded 225 patients from whom 154 had at least two anatomical parts of the pancreas depicted (Figure 1). From these, there were 103 patients with CT examination performed no earlier than one week and no later than three weeks from the first positive COVID-19 test [12]. For these patients, we found a 1:1 age- and gender-matched cohort of 103 patients without a diagnosis of COVID-19, who underwent CT examination during the same period.

Patients with other conditions that would induce peripancreatic edema (intraabdominal infection of another origin, postoperative conditions, hydronephrosis, and anasarca) were not considered.

In both cohorts, CT images were evaluated for peripancreatic fat edema and stranding (“stranding”), or (peri)pancreatic fluid collection and/or necrosis (“collection”) by two radiologists (one junior and one senior) in consensus. In patients with COVID-19, the clinical database was searched for selected items in medical history, laboratory data (amylase, lipase), and outcome.

The statistical analysis was performed in Prism v. 5.0. (GraphPad Software, La Jolla, CA). Categorical values were compared using the *F* test, continuous variables by *t*-test, or Mann–Whitney test according to their distribution (D’Agostino–Person normality test). A *p* value below 0.05 was considered significant.

3. Results

From patients with COVID-19, 58 had CT examinations, where the pancreas was depicted entirely. In 45 patients, at least two anatomical parts of the pancreas (the head, body, and tail) were depicted entirely. Of these 103 patients, 71 (69%) were males. Their age was 66 ± 14 years (Table 1).

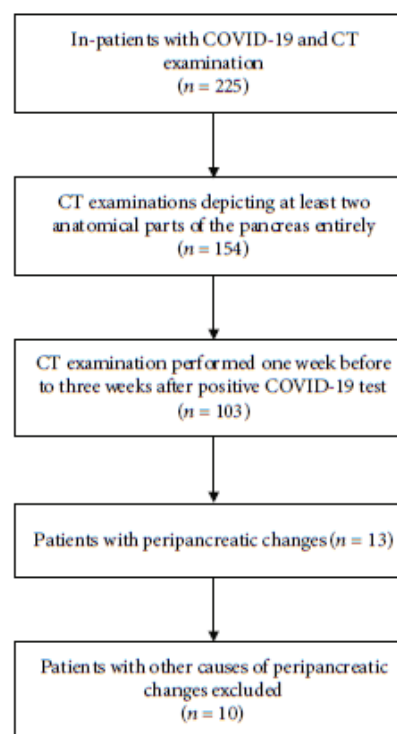


FIGURE 1: Study flow diagram.

Peripancreatic fat stranding ($n = 8$) or fluid collection ($n = 2$, Figure 2) without any other cause was found in 10 (10%) patients (age, 59 ± 16 years; 8 males). These patients had all three parts of the pancreas depicted. Abdominal complaints were reported in 4 (40%) patients. Elevated serum amylase or lipase levels were documented in 5 (50%) patients who also satisfied the diagnostic criteria for acute pancreatitis. None of the patients had gallstones, a history of chronic pancreatitis, alcohol or food excess, or hypertriglyceridemia.

From the study sample of 103 patients with COVID-19, pulmonary parenchyma (at least basal parts) was depicted in 102 (99%), and from these, 57 (55%) had evidence of pulmonary changes compatible with COVID-19 pneumonia. This proportion was not different between patients with (7 of 10; 70%), and without peripancreatic changes (50 of 93; 54%, $p = 0.33$).

The clinical characteristics of patients with peripancreatic changes did not significantly differ from those without—notably the body mass index (25.2 ± 3.4 vs. 27.6 ± 4.4 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$, $p = 0.92$) and diabetes (3 of 10 (30%) vs. 24 of 93 (26%), $p = 0.70$). A more frequent requirement for orotracheal intubation (4 of 10 (40%) vs. 13 of 93 (14%)) did not reach statistical significance by a small margin ($p = 0.058$). When the group of patients with pancreatic injury was extended to those with elevated amylase levels, the difference (7 of 20 (35%) vs. 10 of 83 (12%)) became significant at $p = 0.021$. No difference between the groups was observed in the duration of hospital stay (17 (range 5–55) vs. 14 (range 1–75) days, $p = 0.70$) or the inhospital mortality (2 of 10 (20%) vs. 15 of 93 (16%), $p = 1.0$).

TABLE 1: Demographic data of patients.

| | Patients with COVID-19 and peripancreatic changes (<i>n</i> = 10) | Patients with COVID-19 and normal pancreas (<i>n</i> = 93) | <i>p</i> | Patients without COVID-19 and with peripancreatic changes (<i>n</i> = 2) |
|----------------------------|--|---|----------|---|
| Gender (male) | 8 (80%) | 63 (68%) | 0.72 | 1 of 2 |
| Age (years) | 59 ± 16 | 66 ± 13 | 0.095 | 36, 65 |
| BMI (kg·m ⁻²) | 25.2 ± 3.4 | 27.6 ± 4.4 | 0.092 | 24.5, 30.8 |
| Comorbidities (<i>n</i>) | | | | |
| Diabetes | 3 (30%) | 24 (26%) | 0.70 | 0 |
| Renal failure | 3 (30%) | 13 (14%) | 0.15 | 1 |
| Hypertension | 5 (50%) | 59 (63%) | 1.0 | 1 |
| Ischemic heart disease | 1 (10%) | 19 (20%) | 0.68 | 1 |
| Chronic pulmonary disease | 1 (10%) | 17 (18%) | 1.0 | 0 |

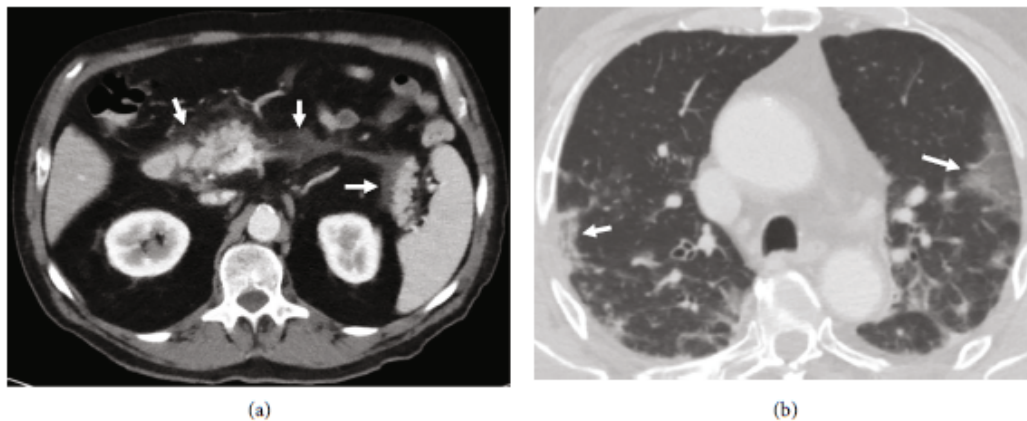


FIGURE 2: Acute peripancreatic fluid collection (a) in a patient with COVID-19 infection and pulmonary involvement (b).

Demographic and clinical data from the hospital stay are presented in Tables 1 and 2.

In the matched cohort (age 67 ± 15 years), we found peripancreatic changes in 2 (2%, $p = 0.033$) patients aged 64 and 36 years (a male and a female). Neither of them had amylase or lipase levels sampled and neither reported abdominal pain.

4. Discussion

This study showed that the prevalence of peripancreatic stranding or fluid collection was higher in patients diagnosed with COVID-19 infection compared to an age- and gender-matched cohort. Elevation of pancreatic enzymes was linked with a more frequent need for orotracheal intubation.

Pancreatic injury from COVID-19 has been explained by the expression of angiotensin-converting enzyme 2 (a target receptor for COVID-19) in pancreatic islet cells [13]. Apart from the direct cytopathogenic effect of COVID-19, a systemic inflammatory response, drug-related pancreatic injury, or secondary immune-mediated inflammatory

response has been suggested in its pathogenesis [3, 9, 14]. Whilst the link between COVID-19, hypercoagulability, and venous thromboembolism has been firmly established, splanchnic thrombosis has not been indicated in the pathogenesis of pancreatic injury [15].

In their series of 52 patients with COVID-19 from the University Hospital in Wuhan, China, Wang et al. identified 9 (17%) patients with (clinically inapparent) pancreatic injury defined as any abnormality in amylase or lipase levels [3]. Barlass et al. found markedly elevated lipase levels in 14 of 83 (17%) patients who tested positive for COVID-19 and were admitted to the hospital [4]. The association between elevated lipase levels as a marker of pancreatic injury and COVID-19 infection in up to 20% of patients has been reported by others as well [4–6, 16]. Inamdar et al. showed that in patients with COVID-19, the etiology of pancreatitis is mostly unknown (69% patients) in contrast to non-COVID-19 patients, where alcohol consumption and gallstones are the main culprits [17].

Our study, which approached the association between COVID-19 and pancreatic injury from the perspective of clinical imaging, showed that 9.7% of COVID-19 patients

TABLE 2: Clinical data from the hospital stay.

| | Patients with COVID-19 and peripancreatic changes (<i>n</i> = 10) | Patients with COVID-19 and normal pancreas (<i>n</i> = 93) | <i>P</i> | Patients without COVID-19 and with peripancreatic changes (<i>n</i> = 2) |
|---|--|---|----------|---|
| Duration of hospital stay (days) | 17 (5–55), median (range) | 14 (1–75), median (range) | 0.70 | 42, 2 |
| Elevated amylase or lipase (<i>n</i>) | 6 (60%) | 10 (11%) | 0.0008 | 0 |
| CT findings (<i>n</i>) | | | | |
| Peripancreatic stranding | 8 (80%) | 0 | <0.0001 | 2 |
| Fluid collection | 2 (20%) | 0 | 0.0086 | 0 |
| Ventilatory support (<i>n</i>) | | | | |
| None or oxygen | 6 (60%) | 78 (84%) | 0.084 | 1 |
| NIV | 0 | 2 (2%) | 1.0 | 0 |
| OTI | 4 (40%) | 13 (14%) | 0.058 | 1 |
| Thromboembolic events (<i>n</i>) | | | | |
| Pulmonary embolism | 2 (20%) | 4 (4%) | 0.10 | 0 |
| Deep vein thrombosis | 0 | 4 (4%) | 1.0 | 0 |
| Stroke | 0 | 2 (1%) | 1.0 | 0 |
| Outcome (<i>n</i>) | | | | |
| Died | 2 (20%) | 15 (16%) | 1.0 | 1 |
| Discharged or transferred to a local hospital | 9 (90%) | 78 (84%) | 1.0 | 1 |

NIV: noninvasive ventilation; OTI: orotracheal intubation.

had evidence of pancreatic injury of unknown cause on CT. This is in line with the observation of Liu et al., who reported that 5 of 67 (7.5%) patients treated for severe COVID-19 in Wuhan, China, had detectable changes on CT indicating pancreatic inflammation (pancreatic enlargement and dilation of the pancreatic duct, but not pancreatic necrosis) [13]. The proportion of patients with peripancreatic changes in our and Liu's study was lower because elevated pancreatic enzyme levels are more sensitive to pancreatic injury than CT imaging. They are also more sensitive than the presence of typical clinical symptoms. Moreover, patients with COVID-19-related pancreatic injury often report nonspecific gastrointestinal symptoms (nausea, anorexia, diarrhea, and abdominal discomfort but not pain) [18]. In debilitated and unconscious patients, these symptoms may not be recognized, which may result in underreporting the prevalence of COVID-19-related pancreatic injury.

Patients with COVID-19 infection may exhibit elevation of serum levels of pancreatic enzymes, but they may not develop clinical symptoms or otherwise satisfy the diagnostic criteria for acute pancreatitis [19]. This is also the reason why cases of COVID-19-induced pancreatitis are scattered [10]. The clinical significance of increased lipase levels in patients with COVID-19 has been questioned [8, 20]. There is still a lack of evidence to confirm the association between COVID-19 and acute pancreatitis [7]. A case-control study by Miró et al. reported a lower frequency of acute pancreatitis of any etiology in patients with COVID-19 attending the emergency department compared to non-COVID-19 patients [21].

The clinical characteristics of patients with peripancreatic changes did not significantly differ from those without. Even a more frequent requirement for orotracheal intubation did not reach statistical significance by a small margin. The increased need for mechanical ventilation in patients with pancreatic injury (based on ultrasound and serum enzyme levels) has been reported by Ding et al. with an odds ratio of 10.2 [22]. When we extended the group of patients with pancreatic injury to those with elevated amylase levels, the difference became significant too. Naturally, in Ding's study, pancreatic injury was also associated with increased mortality and the duration of the hospital stay, which we could not confirm.

4.1. Study Limitations. This is a retrospective study that suffers from the selection bias because only patients with confirmed COVID-19 infection who required hospital admission and CT imaging for any indication that covered the pancreas were included. We assume that the prevalence of peripancreatic changes in an unselected population would be lower. Secondly, the serum levels of pancreatic enzymes were not available in about half of the patients because the pancreatic injury was not suspected. Thirdly, the comparison between patients with and without peripancreatic changes is underpowered due to a small number of subjects with peripancreatic changes. Analysis of clinical, imaging, and laboratory from large multicenter databases will be required to corroborate the link between COVID-19 infection and pancreatic injury and its clinical significance.

In conclusion, we showed that the prevalence of peripancreatic stranding or fluid collection is higher in patients diagnosed with COVID-19 infection compared to an age- and gender-matched cohort. Our findings corroborate the link between COVID-19 infection and pancreatic injury from the imaging perspective.

Data Availability

Data is available on request.

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest regarding publication of this work.

Authors' Contributions

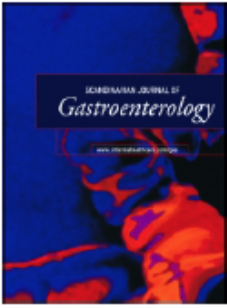
Study conception and design were done by GG, RB, LL, MP, and BA. Data collection was conducted by GG, BB, NM, LL, and MP. Analysis and interpretation of results were performed by BB, NM, and LL. Draft manuscript preparation was done by LL. Revision of the manuscript and approval of its final version were done by all authors.

Acknowledgments

This study was supported by the Ministry of Health of the Czech Republic (General University Hospital in Prague-VFN, 00064165).

References

- [1] Q. Ye, B. Wang, T. Zhang, J. Xu, and S. Shang, "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.
- [2] Y. R. Nobel, M. Phipps, J. Zucker et al., "Gastrointestinal symptoms and coronavirus disease 2019: a case-control study from the United States," *Gastroenterology*, vol. 159, no. 1, pp. 373–375.e2, 2020.
- [3] F. Wang, H. Wang, J. Fan, Y. Zhang, H. Wang, and Q. Zhao, "Pancreatic injury patterns in patients with coronavirus disease 19 pneumonia," *Gastroenterology*, vol. 159, no. 1, pp. 367–370, 2020.
- [4] U. Barlass, B. Williams, K. Dhana et al., "Marked elevation of lipase in COVID-19 disease: a cohort study," *Clinical and Translational Gastroenterology*, vol. 11, no. 7, article e00215, 2020.
- [5] J. McNabb-Baltar, D. X. Jin, A. S. Grover et al., "Lipase elevation in patients with COVID-19," *American Journal of Gastroenterology*, vol. 115, no. 8, pp. 1286–1288, 2020.
- [6] H. Goyal, S. Sachdeva, A. Perisetti, R. Mann, S. Inamdar, and B. Tharian, "Hyperlipasemia and potential pancreatic injury patterns in COVID-19: a marker of severity or innocent bystander?," *Gastroenterology*, vol. 160, no. 3, pp. 946–948.e2, 2021.
- [7] E. de Madaria and G. Capurso, "COVID-19 and acute pancreatitis: examining the causality," *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, vol. 18, no. 1, pp. 3–4, 2021.
- [8] S. Rathi, A. Sharma, I. Patnaik, and R. Gupta, "Hyperlipasemia in COVID-19: Statistical Significance vs Clinical Relevance," *Clinical and Translational Gastroenterology*, vol. 11, no. 12, article e00261, 2020.
- [9] P. A. Meireles, F. Bessa, P. Gaspar et al., "Acalculous acute pancreatitis in a COVID-19 patient," *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*, vol. 7, no. 6, article 001710, 2019.
- [10] M. M. Aloysius, A. Thatti, A. Gupta, N. Sharma, P. Bansal, and H. Goyal, "COVID-19 presenting as acute pancreatitis," *Pancreatology*, vol. 20, no. 5, pp. 1026–1027, 2020.
- [11] A. Hadi, M. Werge, K. T. Kristiansen et al., "Coronavirus disease-19 (COVID-19) associated with severe acute pancreatitis: case report on three family members," *Pancreatology*, vol. 20, no. 4, pp. 665–667, 2020.
- [12] L. Zhang, J. Zhu, X. Wang, J. Yang, X. F. Liu, and X.-K. Xu, "Characterizing COVID-19 transmission: incubation period, reproduction rate, and multiple-generation spreading," *Frontiers of Physics*, vol. 8, article 589963, 2021.
- [13] F. Liu, X. Long, B. Zhang, W. Zhang, X. Chen, and Z. Zhang, "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.
- [14] B. Bircakova, R. Bruha, L. Lambert, G. Grusova, P. Michalek, and A. Burgetova, "A bimodal pattern of the onset of COVID-19 related acute pancreatitis supports both the cytotoxic and immune-related pathogenesis – a systematic review," *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, vol. 56, no. 7, pp. 870–873, 2021.
- [15] G. Buso, C. Becchetti, and A. Berzigotti, "Acute splanchnic vein thrombosis in patients with COVID-19: a systematic review," *Digestive and Liver Disease*, vol. 53, no. 8, pp. 937–949, 2021.
- [16] C. Aklus, H. Yilmaz, S. Mizrak, Z. Adibelli, O. Akdas, and C. Duran, "Development of pancreatic injuries in the course of COVID-19," *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, vol. 83, no. 4, pp. 585–592, 2020.
- [17] S. Inamdar, P. C. Benias, Y. Liu, D. V. Sejjal, S. K. Satapathy, and A. J. Trindade, "Prevalence, risk factors, and outcomes of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 presenting as acute pancreatitis," *Gastroenterology*, vol. 159, no. 6, pp. 2226–2228.e2, 2020.
- [18] J. Samanta, R. Gupta, M. P. Singh, I. Patnaik, A. Kumar, and R. Kochhar, "Coronavirus disease 2019 and the pancreas," *Pancreatology*, vol. 20, no. 8, pp. 1567–1575, 2020.
- [19] R. Pezzilli, S. Centanni, M. Mondoni et al., "Patients with COVID-19 interstitial pneumonia exhibit pancreatic hyperenzymemia and not acute pancreatitis," *Pancreas*, 2020.
- [20] M. Zippi, W. Hong, G. Traversa et al., "Involvement of the exocrine pancreas during COVID-19 infection and possible pathogenetic hypothesis: a concise review," *Le Infezioni in Medicina*, vol. 28, no. 4, pp. 507–515, 2020.
- [21] Ò. Miró, P. Llorens, S. Jiménez et al., "A case-control emergency department-based analysis of acute pancreatitis in Covid-19: results of the UMC-19-S6," *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 2021.
- [22] P. Ding, B. Song, X. Liu et al., "Elevated pancreatic enzymes in ICU patients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective retrospective Studystudy," *Frontiers in Medicine*, vol. 8, p. 663646, 2021.



A bimodal pattern of the onset of COVID-19 related acute pancreatitis supports both the cytotoxic and immune-related pathogenesis – a systematic review

Bianka Bircakova, Radan Bruha, Lukas Lambert, Gabriela Grusova, Pavel Michalek & Andrea Burgetova

To cite this article: Bianka Bircakova, Radan Bruha, Lukas Lambert, Gabriela Grusova, Pavel Michalek & Andrea Burgetova (2021): A bimodal pattern of the onset of COVID-19 related acute pancreatitis supports both the cytotoxic and immune-related pathogenesis – a systematic review, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, DOI: [10.1080/00365521.2021.1922751](https://doi.org/10.1080/00365521.2021.1922751)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/00365521.2021.1922751>

 View supplementary material 

 Published online: 14 May 2021.

 Submit your article to this journal 




 View related articles 

 View Crossmark data 

REVIEW



A bimodal pattern of the onset of COVID-19 related acute pancreatitis supports both the cytotoxic and immune-related pathogenesis – a systematic review

Bianka Bircakova^a, Radan Bruha^b , Lukas Lambert^a , Gabriela Grusova^b, Pavel Michalek^c and Andrea Burgetova^a 

^aDepartment of Radiology, First Faculty of Medicine, General University Hospital in Prague, Charles University, Prague, Czech Republic

^bFourth Department of Internal Medicine, First Faculty of Medicine, General University Hospital in Prague, Charles University, Prague, Czech Republic;

^cDepartment of Anesthesiology and Intensive Care, First Faculty of Medicine, General University Hospital in Prague, Charles University, Prague, Czech Republic

ABSTRACT

Objectives: To review clinical and laboratory findings in patients with SARS-Cov-2 (COVID-19) related acute pancreatitis.

Methods: This systematic review was based on a database search for articles of COVID-19 related acute pancreatitis in adult patients with confirmed COVID-19 infection that included age, gender, presenting symptoms, the onset of symptoms, laboratory values, imaging findings and exclusion of common causes of pancreatitis.

Results: Altogether 35 articles comprising 37 patients were included. Acute pancreatitis was the first presentation of COVID-19 in 43% of patients, concurrent with general or respiratory symptoms in 14% of patients or delayed after general or pulmonary symptoms by an average of 10 ± 5 d (range, 1–19 d) in 43% of patients. Serum amylase and lipase levels were elevated in 87% and 100% of patients. In 50% and 84%, amylase and lipase levels exceeded three-fold the upper normal limit. Pancreatic necrosis was reported in 6% of patients and in 12% of patients, the pancreas appeared normal. Three patients died.

Conclusions: We conclude that the bi-modal pattern of the onset of symptoms supports both the cytotoxic and the immune-related pathogenesis of the pancreatic injury. Acute pancreatitis may be the first symptom of COVID-19 infection. Necrosis of the pancreas is rare.

ARTICLE HISTORY

Received 25 February 2021

Revised 17 April 2021

Accepted 20 April 2021

KEYWORDS

COVID-19; SARS-Cov-2; pancreatitis; lipase; computed tomography

Introduction

Pancreatic injury has been reported in a minority of patients with SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. However, the data are sparse. In an early study from Wuhan, China, Liu et al. reported that 5 of 67 patients treated for severe COVID-19 infection had detectable changes on CT suggestive of pancreatic inflammation [1]. Apart from that, the evidence is based on scattered case reports only.

Abdominal symptoms have been reported in up to 25% of patients with COVID-19 [2,3]. They have attributed to the general status of the patient or a direct cytotoxic injury to the mucosa, which contains the target receptor (angiotensin-converting enzyme 2 [ACE2]). ACE2 is expressed in pancreatic islet cells even at greater levels than in the lungs [1]. Pancreatic involvement in COVID-19 patients has been explained by two mechanisms – the direct cytotoxic effect of the virus or a delayed injury by the immune response [4,5]. Acute pancreatic injury, cytokine storm and lipolysis have been implicated in increased mortality and morbidity across COVID-19 patients [5,6].



The aim of this systematic review was to determine the clinical, imaging and laboratory features of adult patients with COVID-19 related acute pancreatitis.


Methods

This project was approved by the Ethics Committee of the General University Hospital in Prague (ref. 2221/20 S-IV). Our methodology followed the principles recommended by the PRISMA statement for performing the systematic reviews [7].

We conducted a database search for studies dealing with acute pancreatitis and COVID-19 infection in PubMed, Web of Science, Scopus and Cochrane Library with the following terms: 'pancreatitis' AND 'COVID' and their synonyms published from January 2020 until January 2021. The search was performed across all available items written in English that were indexed in the databases.

PubMed: Query: ('pancreatitis'[All Fields]) AND ('sars cov 2'[All Fields] OR 'covid'[All Fields] OR 'covid 19'[All Fields]). Returned: 101 results.

CONTACT Lukas Lambert  lambert.lukas@gmail.com  Department of Radiology, General University Hospital in Prague, U Nemocnice 2, Prague 2 128 08, Czech Republic

 Supplemental data for this article can be accessed [here](#).

© 2021 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

Web of Science: Query: (pancreatitis COVID) OR (pancreatitis 'SARS CoV-2'). Returned: 88 results.

Scopus: Query: (pancreatitis COVID) OR (pancreatitis 'SARS CoV-2'). Returned: 147 results.

Cochrane Library: Query: (pancreatitis COVID) OR (pancreatitis 'SARS CoV-2'). Returned: 10 results.

The abstracts (or full-texts when abstract was not available) and article titles were screened for reports of COVID-19 related acute pancreatitis in adult patients with COVID-19 infection. In these articles, full-text was retrieved. In the final analysis, cases with COVID-19 infection confirmed by PCR or antigen test, that would include the following data: age, gender, presenting symptoms, the onset of symptoms, laboratory values, imaging findings and exclusion of other common causes of pancreatitis (biliary, alcoholic, binge eating and trauma) were included (Figure 1). The diagnosis of pancreatitis was based on the revised Atlanta criteria requiring ≥ 2 of (1) abdominal pain, (2) elevated serum amylase (AMS) or lipase (LPS) $>3\times$ the upper normal limit, and 3) characteristic findings on diagnostic imaging [8].

The results were expressed as nominal values for each finding or category. A meta-analysis was not attempted due to the heterogeneity of the reports.

Results

The final collection included 35 articles in a form of case reports ($n=28$), or letters to the editor ($n=7$) comprising 37 patients, 18 women (2 pregnant) and 19 men. Their average age was 49 ± 16 years (range, 20–78 years). The reports and their findings are reported in [Supplementary Material](#) and summarized in [Tables 1](#) and [2](#).

Case reports found by database search reported abdominal or epigastric pain, vomiting, fever and nausea as the most common symptoms associated with COVID-19 pancreatitis. Unspecific gastrointestinal symptoms (diarrhea, vomiting, nausea and anorexia) were present in 26 (73%) patients ([Table 1](#)).

Acute pancreatitis was the first presentation of COVID-19 in 16 (43%) patients, concurrent with general or respiratory symptoms in 5 (14%) patients or delayed after general or pulmonary symptoms by an average of 10 ± 5 d (range, 1–19 d) in 16 (43%) patients.

Serum amylase and lipase levels were elevated in 26 of 30 (87%) and 31 of 31 (100%) patients, where the data were available, respectively. In 15 of 30 (50%) and 26 of 31 (84%), the amylase and lipase levels exceeded three-fold the upper normal limit. CRP levels were elevated in 20 of 20 (100%) patients and in 9 of 20 (45%) exceeded 100 mg/L. White blood cell counts were increased in 9 of 23 (39%) patients, and in 3 of 23 (13%), they exceeded $15\times 10^9/L$ ([Table 2](#)).

The pancreas was visualized in 34 of 37 (92%) patients, in 33 of 34 (97%) by CT, in one (3%) by ultrasound. The most common findings on imaging were enlarged edematous pancreas in 23 of 34 (68%) patients, stranding of peripancreatic fat in 12 (35%), peripancreatic fluid in 10 (29%), pancreatic necrosis in 2 (6%). Three (9%) reports stated a finding of acute pancreatitis. In four (12%) patients, the pancreas

appeared normal. All but one patient (97%) satisfied at least two criteria for the diagnosis of acute pancreatitis set by the revised Atlanta classification.

Imaging of the lungs by chest X-ray or chest CT was reported in 32 of 37 (86%) patients and probable or typical findings of lung involvement by COVID-19 were reported in 28 (88%) of them.

The outcome was fatal in three patients, thirty-one patients recovered, and in three the outcome was not concluded.

Discussion

In this review, we summarized available reports of patients with acute pancreatitis linked to the COVID-19 infection.

The most common causes of acute pancreatitis are gallstones and alcohol intake, but about 10% of the cases are caused by infectious agents [9]. Inamdar et al. showed that in patients with COVID-19, the etiology of pancreatitis is mostly unknown (69% patients) in contrast to non-COVID-19 patients, where alcohol consumption and gallstones are the main culprits [2]. Previously, the association of pancreatitis-like symptoms in patients with COVID-19 was suggested by Spinelli and Pellino [10].

Wang et al. identified in their series of 52 patients with COVID-19 infection from the University Hospital in Wuhan, China, nine patients with pancreatic injury defined as any abnormality in amylase or lipase levels [11]. In their retrospective analysis, Barlass et al. found markedly elevated lipase levels in 14 of 83 (17%) patients who tested positive for COVID-19 and were admitted to the hospital [12]. As pointed by Pezzili et al. [13], patients with COVID-19 infection may exhibit elevation of serum levels of pancreatic enzymes but they may not satisfy the diagnostic criteria for acute pancreatitis. In their cohort of 110 COVID-19 positive patients, 24.5% of them had increased amylase levels, 16.4% had increased lipase levels, but only a single patient (0.9%) had levels above three-fold the upper limit. None of these patients developed clinical or morphological signs of acute pancreatitis [13]. The clinical significance of increased lipase levels in patients with COVID-19 has been questioned [14,15]. In the reviewed reports, either AMS or LPS were elevated in all but two patients, and 88% had evidence of pancreatitis on imaging because these are two of the three pillars of the diagnosis of acute pancreatitis according to the revised Atlanta consensus [8]. At least two of the Atlanta consensus criteria were satisfied in 97% of patients.

Liu et al. reported that 5 of 67 (7.5%) patients treated for severe COVID-19 in Wuhan, China, had detectable changes on CT suggestive of pancreatic inflammation (pancreatic enlargement, dilation of the pancreatic duct, but not pancreatic necrosis) [1]. In the presented review, pancreatic necrosis was also rare as it was reported in two (6%) patients. The mortality in the reviewed cases was 9%, which is higher than the mortality in unselected patients with COVID-19 and rather reflects that of acute pancreatitis.

The pancreatic injury in COVID-19 has been linked to the expression of ACE2 in the pancreatic islet cells. ACE2

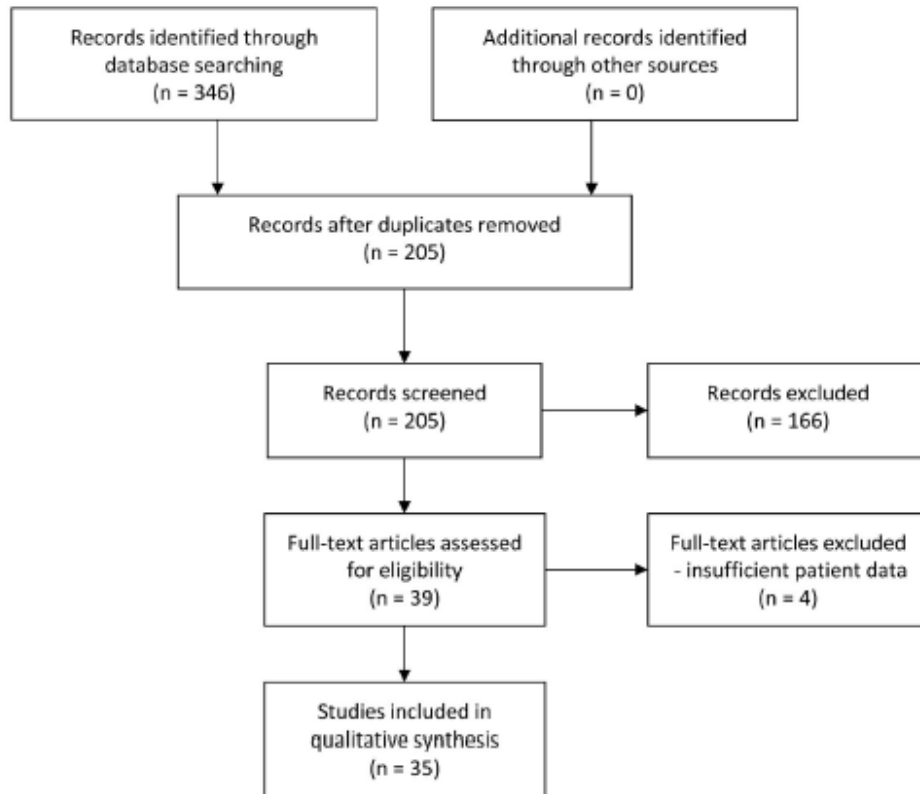


Figure 1. Database search flowchart.

Table 1. Summary of clinical symptoms in patients with COVID-19 related acute pancreatitis.

| Symptom | Frequency |
|------------------------|-----------|
| Pain | |
| Epigastric pain | 26 (70%) |
| - Radiation to back | 9 (24%) |
| - Belt like pain | 2 (5%) |
| Abdominal pain | 8 (22%) |
| Other symptoms | |
| Vomiting | 20 (54%) |
| Fever | 18 (49%) |
| Nausea | 17 (46%) |
| Diarrhea | 8 (22%) |
| Chills | 3 (8%) |
| Anorexia | 3 (8%) |
| Constipation | 2 (5%) |
| Polydipsia | 1 (3%) |
| No symptoms (sedation) | 1 (3%) |

Table 2. Summary of the levels of serum amylase, lipase, C-reactive protein and white blood cell count.

| | Reported in # patients | Normal in # | Elevated in # | Markedly elevated in # |
|-----|------------------------|-------------|---------------|--|
| AMS | 30 (81%) | 4 (13%) | 11 (37%) | 15 (50%) [$>3 \times \text{UL}$] |
| LPS | 31 (84%) | 0 | 5 (16%) | 26 (84%) [$>3 \times \text{UL}$] |
| CRP | 20 (54%) | 0 | 11 (55%) | 9 (45%) [$>100 \text{ mg/L}$] |
| WBC | 23 (62%) | 14 (61%) | 6 (26%) | 3 (13%) [$>15 \times 10^9/\text{L}$] |

AMS: serum amylase; LPS: serum lipase; CRP: C-reactive protein; WBC: white blood cell count; $3 \times \text{UL}$: $3 \times$ upper normal limit; #: number.

receptor is the target receptor for COVID-19 and its expression is even higher in the pancreas than in the lungs [1]. Apart from the direct cytopathogenic effect of COVID-19, other mechanisms including systemic inflammatory response to respiratory failure or drug-related pancreatic injury may

be involved [11]. Meireles et al. support the theory of secondary immune-mediated inflammatory response because the clinical symptoms of pancreatitis in their case and several other reported cases developed during resolution of the lung infection 1–2 weeks after the first respiratory or general symptoms of COVID-19 had appeared [16]. In this review, a delayed onset was found in 43% of patients. This bi-modal pattern supports both the cytotoxic and the immune-related pathogenesis of the pancreatic injury. As yet, no direct evidence of the proposed mechanism of the immune-related pancreatic injury in COVID-19 has been established. Although the direct involvement of the pancreas by COVID-19 has been reported, it is unknown, whether the virus could replicate in the pancreatic tissue.

A high association of gastrointestinal symptoms and COVID-19 in up to 79% of the patients has been reported [17]. The most-reported abdominal symptoms in the reviewed collection included abdominal (epigastric) pain, in some patients with belt-like irradiation, nausea, vomiting and diarrhea. This overlap of symptoms can be explained by the fact that the target ACE2 receptor is expressed both in the pancreas and gastrointestinal epithelial cells [18,19]. In the reviewed reports, unspecific gastrointestinal symptoms (diarrhea, vomiting, nausea, anorexia) were present in 73% of patients.

The quality and consistency of the reports was the major limitation of this review. Numerous reports did not state the normal upper values for laboratory findings. Two reports had inconsistencies in laboratory values and their interpretation. The description of imaging findings was limited to 'acute

pancreatitis' in three reports. In several reports, the timing of the onset of abdominal symptoms was concealed in the narrative. Although the reports claimed that other common causes of acute pancreatitis had been excluded (by patient's history, blood analysis and imaging), an overlap with less frequent etiologies (autoimmune, medications) could not be excluded at least in some of them. For these reasons, we did not attempt to perform a meta-analysis due to an overall small number of patients and the quality of the reports.

Conclusion

We have been able to find reports of 37 patients with COVID-19 related pancreatitis. These reports show a bi-modal pattern of the onset of gastrointestinal symptoms, which supports both the cytotoxic and the immune-related pathogenesis of the pancreatic injury. Acute pancreatitis may also be the first symptom of COVID-19 infection. The association between pancreatic injury and gastrointestinal symptoms is strong as it is in acute pancreatitis of any etiology. Necrosis of the pancreas is however rare. Future studies aimed at etiological workup, symptoms and their onset, imaging and laboratory findings in patients with COVID-19 are required to corroborate the validity of this review.




Disclosure statement

The authors declare that they have no conflict of interest regarding the publication of this work.

Funding

This study was supported by the Ministry of Health of the Czech Republic [General University Hospital in Prague – VFN, 00064165] and the Charles University in Prague [Progres Q28/LF1, UNCE 204065].

ORCID

Radan Bruha  <http://orcid.org/0000-0001-9924-4301>
 Lukas Lambert  <http://orcid.org/0000-0003-2299-4707>
 Andrea Burgetova  <http://orcid.org/0000-0002-9975-2338>

References

- [1] Liu F, Long X, Zhang B, et al. ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:2128–2130.
- [2] 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.
- [3] Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020;159:81–95.
- [4] Dalan R, Bomstein SR, El-Armouche A, et al. The ACE-2 in COVID-19: foe or friend? *Horm Metab Res*. 2020;52:257–263.
- [5] El-Kurdi B, Khatua B, Rood C, et al. Mortality from coronavirus disease 2019 increases with unsaturated fat and may be reduced by early calcium and albumin supplementation. *Gastroenterology*. 2020;159:1015–1018.
- [6] Akarsu C, Karabulut M, Aydin H, et al. Association between acute pancreatitis and COVID-19: could pancreatitis be the missing piece of the puzzle about increased mortality rates? *J Invest Surg*. 2020;1–7.
- [7] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535.
- [8] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62:102–111.
- [9] Rawla P, Bandaru SS, Vellipuram AR. Review of infectious etiology of acute pancreatitis. *Gastroenterol Res*. 2017;10:153–158.
- [10] Spinelli A, Pellino G. COVID-19 pandemic: perspectives on an unfolding crisis. *Br J Surg*. 2020;107:785–787.
- [11] Wang F, Wang H, Fan J, et al. Pancreatic injury patterns in patients with coronavirus disease 19 pneumonia. *Gastroenterology*. 2020;159:367–370.
- [12] Barlass U, Williams B, Dhana K, et al. Marked elevation of lipase in COVID-19 disease: a cohort study. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020;11(7):e00215.
- [13] Pezzilli R, Centanni S, Mondoni M, et al. Patients with COVID-19 interstitial pneumonia exhibit pancreatic hyperenzymemia and not acute pancreatitis. *Res Square*. 2020. DOI:10.21203/rs.3.rs-50275/v1.
- [14] Rathi S, Sharma A, Patnaik I, et al. Hyperlipasemia in COVID-19: statistical significance vs clinical relevance. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020;11:e00261.
- [15] Zippi M, Hong W, Traversa G, et al. Involvement of the exocrine pancreas during COVID-19 infection and possible pathogenetic hypothesis: a concise review. *Infez Med*. 2020;28:507–515.
- [16] Meireles PA, Bessa F, Gaspar P, et al. Acalculous acute pancreatitis in a COVID-19 patient. *Eur J Case Rep*. 2020;7:001710.
- [17] Ye Q, Wang B, Zhang T, et al. The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 2020;319:G245–52.
- [18] Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35:744–748.
- [19] D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, et al. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention, and management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:1663–1672.