

<https://doi.org/10.59674/pbk7>

WPŁYW INFEKCJI SARS-CoV-2 NA FUNKCJĘ TARCZYCY – PATOMECHANIZM I IMPLIKACJE KLINICZNE

IMPACT OF SARS-CoV-2 INFECTION ON THYROID
FUNCTION – PATOMECHANISM AND CLINICAL IMPLICATIONS

Agnieszka RABIZA¹, Anna SŁOWIŃSKA¹, Paweł GŁUSZAK¹,
Katarzyna WINKEL¹, Julia KURZYCA¹, Maciej OWECKI²

¹Studenckie Koło Naukowe Zdrowia Publicznego,
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

²Zakład Zdrowia Publicznego, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie: Wirus SARS-CoV-2 jest czynnikiem patogennym choroby COVID-19, której pandemia do maja 2023 roku spowodowała 6,9 miliona zgonów na świecie. W przebiegu infekcji obserwowana jest dysregulacja funkcji tarczycy. Mechanizm uszkodzenia gruczołu tarczowego jest złożony – bezpośrednia cytotoksyczność wirusa oraz pośredni efekt burzy cytokinowej. Krążące cytokiny prozapalne prowadzą do zmian osoczowych stężeń TSH, fT3 i fT4. Wspomniane zaburzenia poziomu hormonów obserwowane są u około 16% pacjentów podczas COVID-19 i mogą wynikać ze stosowanego leczenia – glikokortykosteroidów systemowych. Dysregulacja układu immunologicznego prowadzi w konsekwencji do chorób autozapalnych tarczycy, takich jak choroba Hashimoto, choroba Gravesa-Basedowa. Istotnym wydaje się monitorowanie hormonów tarczycy w celu wczesnego wykrycia subklinicznych postaci zapaleń tarczycy. Praca przedstawia częstość oraz prawdopodobny patomechanizm schorzeń tarczycy obserwowanych w przebiegu infekcji SARS-CoV-2 – podostrego zapalenia tarczycy, zespołu niskiego T3, choroby Gravesa-Basedowa oraz choroby Hashimoto.

Słowa kluczowe: COVID-19, choroby tarczycy, SARS-CoV-2

Summary: The SARS-CoV-2 virus is the pathogenic agent of the COVID-19 disease, which pandemic had caused 6.8 million deaths worldwide by February 2023. In the course of the disease, involvement of the thyroid gland is observed. The pathomechanism of damage to the thyroid gland is bidirectional – direct cytotoxicity of the virus and the indirect effect of a cytokine storm. Circulating pro-inflammatory cytokines lead to deiodinase activity dysregulation, resulting in changes in plasma concentrations of TSH, fT3, and fT4. These hormone abnormalities are observed in about 16% of patients during COVID-19 and may also result from the treatment itself – systemic corticosteroids. Dysregulation of the immune system also leads to autoinflammatory thyroid diseases. It seems crucial to monitor thyroid hormones to detect subclinical forms of thyroiditis early. This paper presents the prevalence and potential pathomechanism of thyroid disorders observed during SARS-CoV-2 infection – subacute thyroiditis, low T3 syndrome, Graves-Basedow disease, and Hashimoto's disease.

Keywords: COVID-19, thyroid diseases, SARS-CoV-2

EPIDEMIA SARS-CoV-2

W marcu 2020 roku Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) ogłosiła stan pandemii w związku z pojawieniem się nowego otoczkowego wirusa SARS-CoV-2 (ang. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) i wywoływaną przez niego chorobą COVID-19 [1]. Do maja 2023 roku zgłoszono ponad 765 milionów potwierdzonych przypadków zachorowań na COVID-19, w tym ponad 6,9 miliona zgonów [2]. SARS-CoV-2 należy do rodziny Coronaviridae. Ma kulisty kształt i średnicę ok. 120 nm [3]. Jest wirusem otoczkowym, którego genom tworzy liniowy (+) ssRNA (ang. *positive single strand RNA*, jednoniciowy RNA o dodatniej polarności) zawierający 29891 nukleotydów kodujących 9860 aminokwasów [4]. Większość dotychczas poznanych szczepów koronawirusów, które infekują ludzi, powoduje łagodne choroby dróg oddechowych. Najczęstszymi dolegliwościami zgłaszanymi przez osoby zainfekowane SARS-CoV-2 są gorączka, kaszel i uczucie zmęczenia, lecz opisywano również objawy z innych układów, takie jak biegunka, zaburzenia węchu i smaku czy zmiany skórne. Najpoważniejszymi powikłaniami, które doprowadziły do śmierci kilku milionów chorych, są zapalenie płuc i w konsekwencji ostra niewydolność oddechowa [5, 6]. Zauważono również, że wirus może mieć powinowactwo do tkanek narządów układu dokrewnego, w tym tarczycy, co skłoniło naukowców z całego świata do przyjrzenia się bliżej konsekwencjom, które przechorowanie COVID-19 pozostawia na funkcjonowaniu osi hormonalnej podwzgórze-przysadka-tarczyca [7].

MOLEKULARNE MECHANIZMY USZKODZENIA TARCZYCY W PRZEBIEGU COVID-19

BEZPOŚREDNIE USZKODZENIE TARCZYCY PRZEZ SARS-CoV-2

Wirus SARS-CoV-2 wnika do komórek gospodarza przez enzym konwertujący angiotensynę 2 (ang. *angiotensin converting enzyme 2*, ACE2) [8]. W interakcji pomiędzy wirusem a receptorem komórki docelowej uczestniczy wirusowe białko kolca – białko S (ang. *spike protein*, *S protein*), które zostaje przecięte przez proteazy w organizmie gospodarza, takie jak proteaza serynowa TMPRSS2. Oba wspomniane białka obecne są w wielu różnych tkankach organizmu, między innymi w płucach czy przewodzie pokarmowym, co tłumaczy najczęstsze objawy choroby. Ekspresji ulegają one również w tarczycy, co zostało potwierdzone w badaniach sekcyjnych zmarłych na COVID-19 [9, 10, 11]. Infekcja komórek przez SARS-CoV-2 stanowi bezpośredni, cytotoksyczny mechanizm uszkodzenia narządu.

POŚREDNIE USZKODZENIE TARCZYCY PRZEZ SARS-CoV-2

Drugim mechanizmem uszkodzenia tarczycy jest pośredni wpływ burzy cytokinowej wywołanej infekcją i uwolnieniem czynników wewnątrzkomórkowych, takich jak adenozyntrifosforan (ATP), kwasów nukleinowych oraz wzorców molekularnych związanych z patogenami (ang. *pathogen-associated molecular patterns*, PAMPs). Mediatory te są rozpoznawane przez komórki nabłonkowe oraz makrofagi, stymulując uwalnianie prozapalnych cytokin i chemokin (szczególnie IL1 β , IL6, IFN γ , MCP1 i CXCL-10) [12]. Procesy te u niektórych pacjentów skutkują hiperaktywacją układu immunologicznego i hipersekcją czynników prozapalnych, czyli burzą cytokinową. Efektem zwiększonego stężenia interleukin, a w szczególności IL6, jest tyreotoksykoza, której częstość jest pozytywnie skorelowana z poziomem IL6 u pacjentów z COVID-19 [13]. Nieprawidłowe stężenia hormonów tarczycy wynikają z hamującego wpływu cytokin prozapalnych (szczególnie IL1 β , TNF- α , IL6, IFN γ) na dejodynazy, enzymy niezbędne do produkcji T3 i T4, jak i na białka wiążące hormony tarczycy. Następuje również upośledzenie sekrecji TSH przez przysadkę [14, 15]. Po zakończeniu ostrej fazy choroby, burza cytokinowa prowadzi do dysregulacji układu immunologicznego, co może skutkować rozwojem chorób autoimmunologicznych, między innymi autoimmunologicznych zapaleń tarczycy [14]. Rolę w tym procesie przypisuje się zwiększonym stężeniom cytokin związanych z limfocytami Th1/Th17 – IL17, IL21-IL23, IFN γ oraz TNF- α . Powyższe mechanizmy prowadzą do obserwowanej w badaniach autopsyjnych i histologicznych destrukcji komórek pęcherzykowatych tarczycy, komórek nabłonkowych, zmian w mikrokrążeniu oraz włóknienia tkanek narządu [16].

ZMIANY OSOCZOWYCH POZIOMÓW fT3, fT4, TSH W COVID-19

COVID-19 może prowadzić do zmian w osoczowych poziomach trójiodotyroniny (ang. *free triiodothyronine*, fT3), tyroksyny (ang. *free thyroxine*, fT4) oraz tyreotropiny (ang. *thyroid-stimulating hormone*, TSH) [7]. Wnioski na temat charakteru wspomnianych zmian są zróżnicowane. M. Darvishi i inni na podstawie analizy 30 badań stwierdzili, że zaburzenia funkcji tarczycy można było zaobserwować u 15% z 9709 chorych, choć ze względu na brak odpowiednich danych nie określono konkretnych zmian w osoczowych stężeniach hormonów [7]. Informacji na temat zmian w osoczowych poziomach fT3, fT4 oraz TSH w COVID-19 dostarcza metaanaliza opracowana przez Y. Chen i innych, obejmująca mniejszą grupę chorych (n=3609), w której stwierdzono, że ciężkość przebiegu COVID-19

pozytywnie koreluje z obniżeniem stężeń TSH, fT3 i fT4 u chorych [17]. Porównanie stężeń hormonów tarczycowych u grupy pacjentów chorych na COVID-19 oraz grupy pacjentów zdrowych wykazała istotnie niższy poziom fT3 i wyższy fT4 w czasie infekcji. Nie stwierdzono także związku między progresją objawów klinicznych oraz ciężkością choroby, a osocзовymi stężeniami fT3, fT4 i TSH [18]. Badanie przeprowadzone przez Y. Sethi i innych wykazało jednak pozytywną korelację między ciężkością przebiegu choroby a niskim stężeniem fT3 i niskim lub prawidłowym stężeniem TSH. Zaobserwowano także, że 16% spośród 57 badanych rozwinęło wtórną niedoczynność tarczycy [19].

OCENA RYZYKA DYSREGULACJI HORMONALNEJ – SKALA THYROCOVID

Obecnie WHO nie wydało rekomendacji rutynowego przeprowadzania testu czynności tarczycy (ang. *thyroid function test*, TFT) przyjmowanym do szpitala pacjentom z COVID-19, mimo że u niektórych chorych istnieje ryzyko nieprawidłowej funkcji gruczołu. Zauważono potrzebę opracowania skali określającej, u których pacjentów należy wykonać pomiar osocзовych stężeń hormonów. Na podstawie analizy wyników badań 546 pacjentów, u 15,4% stwierdzono nieprawidłowości w funkcjonowaniu tarczycy. Zaburzenia te były bardziej charakterystycz-

TABELA 1. Skala ThyroCOVID
TABLE 1. ThyroCOVID prediction score

PARAMETR	PUNKTACJA, GDY CZYNNIK JEST OBECNY
choroba niedokrwienności serca/niewydolność serca	11
złe samopoczucie	5
wartość cyklu progowego SARS-CoV-2 <30 (wysokie miano wirusa)	8
liczba limfocytów <1.06 × 10 ⁹ /L (limfopenia)	8
CRP ≥ 0.76 mg/dL (podwyższone CRP)	8
Wynik całkowity: 40	
<18	niskie ryzyko nieprawidłowego TFT
≥18	ryzyko nieprawidłowego TFT
CRP – białko C-reaktywne, TFT – test funkcji tarczycy	

ne dla osób starszych ze współistniejącymi chorobami, u których choroba COVID-19 miała cięższy przebieg, z wyższym mianem wirusa SARS-CoV-2, bardziej niekorzystnymi parametrami stanu zapalnego, hematologicznymi oraz biochemicznymi. Na tej podstawie opracowano skalę ThyroCOVID, w której skład wchodzi: objawy (złe samopoczucie), choroby towarzyszące (choroba niedokrwienna serca/niewydolność serca), parametry laboratoryjne (białko C-reaktywne, liczba limfocytów i wartość cyklu progowego SARS-CoV-2 (ang. *cycle threshold*, Ct)). Zaproponowano system 40-punktowy, w którym uzyskanie <18 punktów wskazuje na niskie ryzyko nieprawidłowego wyniku TFT, natomiast otrzymanie ≥ 18 punktów sugeruje ryzyko nieprawidłowego TFT. ThyroCOVID < 10 klasyfikuje pacjentów z czułością 79% i specyficznością 48% do grupy niskiego ryzyka dysfunkcji tarczycy – pacjentów niewymagających wykonania TFT. Natomiast wynik ThyroCOVID ≥ 20 z czułością 51% i specyficznością 80% klasyfikuje pacjentów z COVID-19 jako pacjentów wysokiego ryzyka dysfunkcji tarczycy, u których należy wykonać TFT [20].

PODOSTRE ZAPALENIE TARCZYCY

Podostre zapalenie tarczycy (syn. choroba de Quervaina, zapalenie granulocytowe, zapalenie ziarniniakowe, zapalenie olbrzymiokomórkowe, ang. *subacute thyroiditis*, SAT) jest definiowane jako zapalenie gruczołu tarczowego o samoograniczającym przebiegu, często o etiologii wirusowej, charakteryzujące się osłabieniem, gorączką, bólami mięśniowymi, bolesnym obrzmieniem i stwardnieniem tarczycy oraz zaburzeniem jej czynności. W przebiegu choroby wyróżnia się cztery fazy – tyreotoksykozy (I faza), normalizacji i ustąpienia objawów (II faza), niedoczynności tarczycy (III faza) i ozdrowienia (IV faza). W początkowym okresie choroby stwierdza się podwyższenie parametrów stanu zapalnego – OB (odczyn Biernackiego) i CRP (ang. *C-reactive protein*). W rozpoznaniu SAT przydatne jest badanie USG, badanie cytologiczne lub scyntygrafia perfuzyjna [21].

Związek podostrego zapalenia tarczycy z infekcją wirusową został wielokrotnie potwierdzony [22, 23]. Do najczęstszych patogenów wywołujących podostre zapalenie tarczycy należą wirusy atakujące układ oddechowy, takie jak: wirus Coxsackie, wirus świnki, wirus Epsteina-Barr, cytomegalowirus, wirus grypy typu B [24]. Infekcja wirusem SARS-CoV-2 również może wiązać się z występowaniem SAT [25].

PODOSTRE ZAPALENIE TARCZYCY W PRZEBIEGU INFEKCJI SARS-CoV-2

Dokładny mechanizm wywołujący podostre zapalenie tarczycy u pacjentów przechodzących COVID-19 nie jest jeszcze całkowicie znany [24]. Uważa się, że może być związany z reakcją autoimmunologiczną gospodarza, jak i z bezpośrednim

uszkodzeniem tarczycy [26, 27]. Na przyczynę występowania SAT po COVID-19 może wskazywać obecność receptorów ACE-2 w komórkach tarczycy, do których wirus SARS-CoV-2 ma powinowactwo [8, 28]. Wielokrotnie opisywano istotną predyspozycję genetyczną do wystąpienia SAT, związaną z występowaniem polimorfizmów głównego układu zgodności tkankowej HLA-B*35, HLA-B*18.01, DRB1*01 i C*04 [29, 30, 31, 32].

Przebieg SAT po infekcji wirusem SARS-CoV-2, nie jest odmienny od charakterystycznego obrazu klinicznego choroby de Quervaina. Najczęstszym objawem zgłaszanym przez pacjentów jest ból szyi i gorączka [26, 33]. Do rzadziej zgłaszanych dolegliwości należą: osłabienie, niezamierzona utrata masy ciała, bezsenność oraz uczucie kołatania serca i drżenie rąk [26]. Odnotowano również przypadek pacjenta wymagającego hospitalizacji, ze względu na jednoczesowe wystąpienie SAT oraz migotania przedsionków [34]. U. Rehman i inni zaobserwowali, że średni czas pomiędzy wystąpieniem objawów COVID-19, a rozwinięciem SAT to 25 dni [33]. U części pacjentów SAT rozwija się po ustąpieniu objawów infekcji wirusowej, u innych w jej trakcie [26]. Podostre zapalenie tarczycy najczęściej ma samoograniczający przebieg i nie wymaga leczenia [21]. Opisywane przypadki SAT związane z infekcją wirusem SARS-CoV-2, leczono w sposób zgodny z dotychczasowym standardem leczenia tej jednostki chorobowej. W zależności od objawów, stosowano niesteroidowe leki przeciwzapalne lub paracetamol [21, 26]. Dodatkowo, w celu opanowania objawów tyreotoksyzmu wdrażano beta-adrenolityki (propranolol) [35]. Pacjentów ze stwierdzoną niedoczynnością tarczycy w przebiegu SAT leczono preparatami lewotyroksyny. U części zdiagnozowanych pacjentów podczas pandemii COVID-19 wymagana była terapia glikokortykosteroidami, najczęściej w postaci prednizonu. U większości chorych doszło do trwałej remisji choroby w okresie kilku miesięcy od wystąpienia pierwszych objawów. U 18% pacjentów (n=2/11) obserwowano niedoczynność tarczycy po 6 miesiącach od pierwszej wizyty, część z pacjentów wymagała leczenia farmakologicznego [24].

AUTOIMMUNOLOGICZNE ZAPALENIE TARCZYCY

Do kolejnych obserwowanych powikłań infekcji wirusem SARS-CoV-2 należą autoimmunologiczne choroby tarczycy (*ang. autoimmune thyroid disease, AITD*) – choroba Hashimoto oraz choroba Gravesa-Basedowa (ChGB) [36]. Choroba Hashimoto (in. przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy) charakteryzuje się występowaniem przeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie (anty-TPO) i przeciwko tyreoglobulinie (anty-Tg) oraz naciekami limfocytarnymi w tarczycy. Prowadzi do stopniowego rozwoju niedoczynności tarczycy i jest jej najczęstszą przyczyną [37]. W początkowym stadium może przebiegać z eutyreo-

zą, a w rzadkich przypadkach występuje z przemijającą nadczynnością tarczycy. Chorobie Hashimoto najczęściej towarzyszy zmiana osoczkowych poziomów hormonów tarczycy: podwyższone TSH, obniżenie fT4, rzadziej fT3. Podwyższenie poziomu przeciwciał tarczycowych koreluje ze stopniem uszkodzenia narządu [38]. ChGB jest chorobą autoimmunologiczną, w której obecne są przeciwciała przeciwko receptorowi TSH (TSHR). Pobudzenie TSHR powoduje wzmożone wydzielanie hormonów tarczycy i zwiększenie jej unaczynienia. W badaniach laboratoryjnych najczęściej obserwowane jest obniżenie poziomu TSH, podwyższenie fT3, fT4 i przeciwciał TRAb (ang. *TSH receptor antibody*, TRAb). ChGB może prowadzić do zwiększonego wydzielania cytokin prozapalnych, autoimmunologicznego zapalenia i rozwoju objawów pozatarczycowych [39].

CHOROBY AUTOIMMUNOLOGICZNE TARCZYCY W PRZEBIEGU INFEKCJI SARS-CoV-2

Ekspertci są zgodni, że predyspozycje genetyczne odgrywają znaczącą rolę w patogenezie choroby Hashimoto i ChGB [40, 41]. Potwierdzono związek z polimorfizmem HLA i w genie cytotoksycznego antygeny 4 limfocytów [42, 43, 44]. Odnotowano również związek wspomnianych chorób tarczycy z infekcjami wirusami: EBV, świnki, zapalenia wątroby typu C, Parwowirusem 19, Coxsackie i Herpes [45].

Od początku pandemii COVID-19 coraz częściej pojawiają się doniesienia o jej związku z występowaniem chorób autoimmunologicznych, m.in. układowym zapaleniem naczyń reumatoidalnym zapaleniem stawów, układowym toczeniem rumieniowatym, cukrzycą typu 1 oraz chorobami tarczycy – chorobą Hashimoto i ChGB [36]. Do występowania powikłań autoimmunologicznych przyczynia się obserwowana podczas infekcji burza cytokinowa. G. Lanzolla i inni podkreślają rolę stresu psychicznego w patogenezie chorób autoimmunologicznych, który może mieć wpływ na rozwiniecie chorób tarczycy u pacjentów przechodzących COVID-19 [46]. Tutal i inni zauważyli, że 80% dotychczas opublikowanych przypadków wystąpienia autoimmunologicznych chorób tarczycy dotyczyło kobiet, a średni wiek wystąpienia objawów to 40 lat. Niektórzy z pacjentów przebyli w przeszłości AITD, która w czasie infekcji wirusowej była w stanie remisji [47]. Wystąpienie autoimmunologicznej choroby tarczycy może zarówno współistnieć z zakażeniem SARS-CoV-2, jak i pojawić się w przeciągu 4-90 dni po infekcji [39, 46, 47, 48, 49, 50, 51]. Pacjenci z ChGB związaną z COVID-19 najczęściej byli leczeni tiamazolem lub karbimazolem, rzadziej wymagali włączenia propranololu, glikokortykosteroidów lub jodu. Chorobę Hashimoto w przebiegu COVID-19 najczęściej leczono lewotyroksyną [47]. Zaobserwowano zależność pomiędzy prawidłowym spożyciem seleniu, a wyższym wskaźnikiem remisji AITD spowodowanych infekcją SARS-CoV-2 [52]. W związku z powyższym, niektórzy autorzy

zapropowali, aby włączyć suplementację selenu do protokołu terapeutycznego tego typu zaburzeń [52, 53]. W większości przypadków eutyreoza została osiągnięta w przeciągu 3 miesięcy po uprzednim leczeniu lewotyroksyną [47].

ZESPÓŁ NISKIEGO T3

Zespół niskiego T3 (ang. *nonthyroidal illness syndrome*, NTIS), zwany również zespołem zaburzeń pozataarczycowych przebiegających z eutyreozą (ang. *euthyroid sick syndrome*, ESS) to zaburzenie osi podwzgórze-przysadka-tarczyca u osób z chorobą przewlekłą [54]. Może wystąpić w przebiegu różnych schorzeń, m.in. w chorobach układu oddechowego, sercowo-naczyniowego, nowotworach i infekcjach [55]. Charakterystycznymi zmianami w profilu hormonalnym w NTIS są niskie T3, wysokie rT3 (ang. *reversed T3*), niskie lub prawidłowe T4 oraz niskie lub prawidłowe TSH [56, 57]. Zaburzenie przebiega w 2 fazach, z których pierwszą jest ostra faza adaptacyjna, stanowiąca odpowiedź organizmu na stres i niedobór składników odżywczych, co umożliwia przeżycie początkowych etapów chorób układowych [58]. Polega ona na zahamowaniu funkcji deiodynazy I, powodującej zmniejszoną konwersję T4 do T3, zwiększony metabolizm hormonów tarczycowych, zmniejszoną syntezę białek wiążących (albuminy, tyreoglobulina), ale też zmniejszone uwalnianie TSH [59]. Druga faza jest przewlekła, związana z powikłaniami i wyższą śmiertelnością [58, 60]. Obserwuje się również spadek TRH, co skutkuje mniejszym wydzielaniem TSH oraz zwiększone poziomy cytokin zapalnych, takich jak IL-6, IL-18 oraz TNF- α [59].

ZESPÓŁ NISKIEGO T3 W PRZEBIEGU INFEKCJI SARS-CoV-2

W przebiegu COVID-19 obserwuje się występowanie NTIS [61]. Podczas infekcji SARS-CoV-2 odpowiedź zapalna organizmu przybiera postać „burzy cytokinowej”, podczas której wzrasta znacznie stężenie cytokin zapalnych [62]. Ich wzrost jest uważany za główną przyczynę zmian występujących w NTIS, z uwagi na szerokie oddziaływanie na oś podwzgórze-przysadka-tarczyca, ale też na białka wiążące hormony tarczycy i metabolizm obwodowy hormonów [14]. Zmniejszenie poziomu fT3 może być związane ze wzrostem stężenia IL-6 w surowicy, której zwiększone uwalnianie obserwuje się w infekcji koronawirusem [63].

Wykazano, że występowanie NTIS związane jest z wyższymi stężeniami markerów stanu zapalnego oraz cięższym przebiegiem choroby COVID19, częstszą hospitalizacją na oddziałach intensywnej terapii oraz wyższą śmiertelnością [64]. Pacjenci z NTIS częściej prezentują gorączkę, duszność, nadciśnienie tętnicze i cukrzycę niż pacjenci bez NTIS. Obserwuje się też u nich wyższe wartości OB,

CRP i prokalcytoniny, przy znacznie niższej liczbie leukocytów w porównaniu do pacjentów bez NTIS. Zaburzenie to występowało również zdecydowanie częściej u osób zmarłych w wyniku infekcji niż u osób wyleczonych. NTIS jest niezależnym czynnikiem ryzyka ciężkości przebiegu COVID-19. Badanie funkcji tarczycy może więc być pomocne w prognozowaniu ewentualnych powikłań infekcji [65].

Niski poziom T3 może być jedną z przyczyn zaburzeń neurologicznych w przebiegu COVID-19, do których należą zaburzenia zachowania, mowy, węchu i smaku. Mechanizm ten porównywany jest do „syndromu polarnego T3”, występującego u osób długoterminowo przebywających na Antarktyce. W bardzo niskich temperaturach obszarów okołobiegunowych, organizm ma tak duże zapotrzebowanie na T3, że zaopatrzenie mózgu w hormon spada, powodując, że pracuje on wolniej i występują częste epizody zapomnienia, braku koncentracji i obniżenia nastroju. Podobne zmiany wynikające z obniżenia T3 można zaobserwować w przebiegu COVID-19 [59]. Nie wykazano, aby leczenie tyroksyną w NTIS przynosiło jakiegokolwiek korzyści, stąd też obecnie nie zaleca się suplementacji [66]. Zmiany osoczowych poziomów hormonów tarczycowych charakterystycznych dla NTIS (zastosowano kryteria NTI: niskie fT3 i/lub niskie fT4 i/lub niskie T4 i/lub podwyższone rT3 i/lub niskie TSH) zaobserwowano u 80,46% osób badanych w pomiarach przeprowadzonych na grupie 174 pacjentów chorujących na COVID-19. W tej samej grupie większa była też śmiertelność, częstość wentylacji mechanicznej i nieinwazyjnej, częściej konieczne było zastosowanie wazopresorów, a czas hospitalizacji dłuższy. Porównano w nim również stężenia hormonów tarczycowych u osób leczonych i nieleczonych lekami sterydowymi. Zaobserwowano znacznie niższy poziom fT3 u pacjentów, u których wdrożono do terapii COVID-19 glikokortykosteroidy. Wynika z tego, że pomiary poziomów hormonów tarczycowych w NTIS mogą być ważnym narzędziem klinicznym w ocenie ryzyka niekorzystnego przebiegu zakażenia koronawirusem, a leczenie lekami sterydowymi dodatkowo może niekorzystnie wpływać na profil hormonalny w NTIS [67].

PODSUMOWANIE

Wpływ infekcji wirusem SARS-CoV-2 na funkcjonowanie tarczycy stanowi ważny problem współczesnej medycyny, którego mechanizm oraz implikacje kliniczne nie zostały jeszcze całkowicie wyjaśnione. Dotychczasowe doniesienia wskazują na to, że choroba COVID-19 może mieć wpływ na funkcjonowanie tarczycy u osób bez wcześniej stwierdzonych endokrynopatii oraz u osób z historią chorób tarczycy. Do najczęściej obserwowanych dysfunkcji gruczołu tarczowego należą zmiany poziomów hormonów osi przysadkowo-tarczycowej – TSH, fT3, fT4 w trakcie infekcji oraz rozwinięcie wtórnej niedoczynności tarczycy. Istotne wy-

daje się monitorowanie hormonów tarczycy w przebiegu COVID-19, gdyż może pozwolić to na wczesne wykrycie subklinicznych postaci chorób gruczołu. W tym celu należy zoptymalizować opisywane przez autorów skale służące do stratyfikacji grup pacjentów szczególnie narażonych na zaburzenia funkcjonowania tarczycy. W czasie trwania infekcji koronawirusem odnotowano zespół niskiego T3 (in. NTIS), najprawdopodobniej spowodowany przez wyższe parametry markerów zapalnych. Wiązało się to z cięższym przebiegiem infekcji, częstszą hospitalizacją, wyższą śmiertelnością. Do istotnych powikłań infekcji należy również podostre zapalenie tarczycy oraz choroby autoimmunologiczne tarczycy – choroba Hashimoto oraz choroba Gravesa-Basedowa. Warto nadmienić, że następstwa endokrynne choroby COVID-19 mogą być oddalone w czasie. Z uwagi na ograniczoną liczbę dostępnych informacji dot. wpływu wirusa SARS-CoV-2 na funkcjonowanie oraz choroby tarczycy, konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań.

LITERATURA

- [1] WHO 2020: <https://www.who.int/news/item/29-06-2020-covidtimeline> (stan na 3.05.2023)
- [2] WHO: <https://covid19.who.int> (stan na 3.05.2023)
- [3] KIRTIPAL N, BHARADWAJ S, KANG SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol* 2020; 85: 104502. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104502.
- [4] CHAN JF, KOK KH, ZHU Z, CHU H, TO KK, YUAN S, YUEN KY. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9(1): 221-236. doi: 10.1080/22221751.2020.1719902.
- [5] ROSETTI CL, CAZARIN J, HECHT F, BELTRAO FEL, FERREIRA ACF, FORTUNATO RS, RAMOS HE, DE CARVALHO DP. COVID-19 and thyroid function: What do we know so far? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 1041676. doi: 10.3389/fendo.2022.1041676.
- [6] WHO: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_3 (stan na 6.05.2023)
- [7] DARVISHI M, NAZER MR, SHALALI H, NOURI M. Association of thyroid dysfunction and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol* 2022; 13: 947594. doi: 10.3389/fendo.2022.947594.
- [8] LI W, MOORE MJ, V N, SUI J, WONG SK, BERNE MA, SOMASUNDARAN M, SULLIVAN JL, LUZURIAGA K, GREENOUGH TC, CHOE H, FARZAN M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003; 426(6965): 450-4. doi: 10.1038/nature02145.
- [9] LAZARTIGUES E, QADIR MMF, MAUVAIS-JARVIS F. Endocrine Significance of SARS-CoV-2's Reliance on ACE2. *Endocrinology* 2020; 161(9): bqaa108. doi: 10.1210/endo/bqaa108.
- [10] POMA AM, BONUCCELLI D, GIANNINI R, MACEROLA E, VIGNALI P, UGOLINI C, TORREGROSSA L, PROIETTI A, PISTELLO M, BASOLO A, SANTINI F, TONIOLO A, BASOLO F. COVID-19 autopsy cases: detection of virus in endocrine tissues. *J Endocrinol Invest* 2022; 45(1): 209-214. doi: 10.1007/s40618-021-01628-y.
- [11] ROTONDI M, COPERCHINIF, RICCI G, DENEGRI M, CROCE L, NGNITEJEU ST, VILLANI L, MAGRI F, LATROFA F, CHIOVATO L. Detection of SARS-COV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 2021; 44(5): 1085-1090. doi: 10.1007/s40618-020-01436-w.
- [12] MOORE JB, JUNE CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020; 368(6490): 473-474. doi: 10.1126/science.abb8925.

- [13] LANIA A, SANDRI MT, CELLINI M, MIRANI M, LAVEZZI E, MAZZIOTTI G. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *Eur J Endocrinol* 2020; 183(4): 381-387. doi: 10.1530/EJE-20-0335.
- [14] CROCE L, GANGEMI D, ANCONA G, LIBOA F, BENDOTTI G, MINELLI L, CHIOVATO L. The cytokine storm and thyroid hormone changes in COVID-19. *J Endocrinol Invest* 2021; 44(5): 891-904. doi: 10.1007/s40618-021-01506-7.
- [15] WAJNER SM, GOEMANN IM, BUENO AL, LARSEN PR, MAIA AL. IL-6 promotes nonthyroidal illness syndrome by blocking thyroxine activation while promoting thyroid hormone inactivation in human cells. *J Clin Invest* 2011; 121(5): 1834-45. doi: 10.1172/JCI44678.
- [16] ELAWADY SS, PHUYAL D, SHAH RK, MIRZA L. A Case of Subacute Thyroiditis following COVID-19 Infection. *Case Rep Endocrinol* 2022; 2022: 2211061. doi: 10.1155/2022/2211061.
- [17] CHEN Y, LI X, DAI Y, ZHANG J. The Association Between COVID-19 and Thyroxine Levels: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol* 2022; 12: 779692. doi: 10.3389/fendo.2021.779692.
- [18] NAGHASHPUR M, DARVISHI A, ADELIPOUR M, BAGHERI R, WONG A, SUZUKI K, GOLABI S. Serum Concentrations of Thyroid-Stimulating Hormone, Triiodothyronine, and Thyroxine in Outpatients Infected with SARS-CoV2 in Khuzestan Province, Iran: A Disease Clinical Course Approach. *Medicina* 2022; 58(7): 891. doi: 10.3390/medicina58070891.
- [19] SETHI Y, UNIYAL N, MAHESHWARI S, SINHA R, GOEL A. Thyroid Function Abnormalities in the Acute Phase of COVID-19: A Cross-Sectional Hospital-Based Study from North India. *Cureus* 2022; 14(5): e24942. doi: 10.7759/cureus.24942.
- [20] LUI DTW, LEE CH, CHOW WS, LEE ACH, TAM AR, CHEUNG CY, FONG CHY, KWOK STM, LAW CY, TO KKW, LAM CW, TAN KCB, WOO YC, HUNG IFN, LAM KSL. Development of a prediction score (ThyroCOVID) for identifying abnormal thyroid function in COVID-19 patients. *J Endocrinol Invest* 2022; 45(11): 2149-2156. doi: 10.1007/s40618-022-01854-y.
- [21] ZDROJEWSKA M, SWORCZAK K, OBOŁOŃCZYK Ł, ZDROJEWSKI Ł. Podostre zapalenie tarczycy o nietypowym przebiegu klinicznym – opis przypadku. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2018; 5: 183-188.
- [22] DESAILLOUD R, HOBER D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virol J* 2009; 6: 5. doi: 10.1186/1743-422X-6-5.
- [23] PRUMMEL MF, STRIEDER T, WIERSINGA WM. The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol* 2004; 150(5): 605-18. doi: 10.1530/eje.0.1500605.
- [24] MONDAL S, DASGUPTA R, LODH M, GANGULY A. Subacute thyroiditis following recovery from COVID-19 infection: novel clinical findings from an Eastern Indian cohort. *Postgrad Med J* 2022; postgradmedj-2021-141429. doi: 10.1136/postgradmedj-2021-141429.
- [25] ASFUROGLU KALKAN E, ATES I. A case of subacute thyroiditis associated with Covid-19 infection. *J Endocrinol Invest* 2020; 43(8): 1173-1174. doi: 10.1007/s40618-020-01316-3.
- [26] TRIMBOLI P, CAPELLI C, CROCE L, SCAPPATICCIO L, CHIOVATO L, ROTONDI M. COVID-19-Associated Subacute Thyroiditis: Evidence-Based Data From a Systematic Review. *Front Endocrinol* 2021; 12: 707726. doi: 10.3389/fendo.2021.707726.
- [27] YAO XH, LI TY, HE ZC, PING YF, LIU HW, YU SC, MOU HM, WANG LH, ZHANG HR, FU WJ, LUO T, LIU F, GUO QN, CHEN C, XIAO HL, GUO HT, LIN S, XIANG DF, SHI Y, PAN GQ, LI QR, HUANG X, CUI Y, LIU XZ, TANG W, PAN PF, HUANG XQ, DING YQ, BIAN XW. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2020; 49(5): 411-417. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193
- [28] LI MY, LI L, ZHANG Y, WANG XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty* 2020; 9(1): 45. doi: 10.1186/s40249-020-00662-x.
- [29] FARID NR, BEAR JC. The human major histocompatibility complex and endocrine disease. *Endocr Rev* 1981; 2(1): 50-86. doi: 10.1210/edrv-2-1-50.
- [30] NYULASSY S, HNILICA P, BUC M, GUMAN M, HIRSCHOVA V, STEFANOVIC J. Subacute (de Quervain's) thyroiditis: association with HLA-Bw35 antigen and abnormalities of the complement system, immunoglobulins and other serum proteins. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45(2): 270-4. doi: 10.1210/jcem-45-2-270.

- [31] RUBIN RA, GUAY AT. Susceptibility to subacute thyroiditis is genetically influenced: familial occurrence in identical twins. *Thyroid* 1991; 1(2): 157-61. doi: 10.1089/thy.1991.1.157.
- [32] STASIAK M, TYMONIUK B, MICHALAK R, STASIAK B, KOWALSKI ML, LEWIŃSKI A. Subacute Thyroiditis is Associated with HLA-B*18:01, -DRB1*01 and -C*04:01-The Significance of the New Molecular Background. *J Clin Med* 2020 Feb; 9(2): 534. doi: 10.3390/jcm9020534.
- [33] AEMAZ UR REHMAN M, FAROOQ H, ALIMM, EBAAD UR REHMAN M, DAR QA, HUSSAIN A. The Association of Subacute Thyroiditis with COVID-19: a Systematic Review. *SN Compr Clin Med.* 2021; 3(7): 1515-1527. doi: 10.1007/s42399-021-00912-5.
- [34] BRANCATELLA A, RICCI D, CAPPELLANI D, VIOLA N, SGRO D, SANTINI F, LATROFA F. Is Subacute Thyroiditis an Underestimated Manifestation of SARS-CoV-2 Infection? Insights From a Case Series. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(10): dgaa537. doi: 10.1210/clinem/dgaa537.
- [35] CHONG WH, SHKOLNIK B, SAHA B, BEEGLE S. Subacute Thyroiditis in the Setting of Coronavirus Disease 2019. *Am J Med Sci* 2021; 361(3): 400-402.
- [36] SPEER G, SOMOGYI P. Thyroid complications of SARS and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Endocr J* 2021; 68(2): 129-136. doi: 10.1016/j.amjms.2020.09.011.
- [37] LUTY J, BRYL E. Choroba Hashimoto — aspekt genetyczny i środowiskowy. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2017; 11(1): 1-6.
- [38] TOMCZYŃSKA M., SALATA I., SALUK J. Autoimmunizacyjne choroby tarczycy jako czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. *Choroby Serca i Naczyń* 2017, 14(1): 30-38.
- [39] HARRIS A, AL MUSHREF M. Graves' Thyrotoxicosis Following SARS-CoV-2 Infection. *AACE Clin Case Rep* 2021; 7(1): 14-16. doi: 10.1016/j.aace.2020.12.005.
- [40] BRIX TH, KYVIK KO, HEGEDUS L. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(2): 536-9. doi: 10.1210/jcem.85.2.6385.
- [41] PŁOSKI R, SZYMAŃSKI K, BEDNARCZUK T. The genetic basis of graves' disease. *Curr Genomics* 2011; 12(8): 542-63. doi: 10.2174/138920211798120772.
- [42] LOMBARDI A, MENCONI F, GREENBERG D, CONCEPCION E, LEO M, ROCCHI R, MARINO M, KEDDACHE M, TOMER Y. Dissecting the Genetic Susceptibility to Graves' Disease in a Cohort of Patients of Italian Origin. *Front Endocrinol* 2016; 7: 21. doi: 10.3389/fendo.2016.00021.
- [43] SAVERINO D, BRIZZOLARA R, SIMONE R, CHIAPPORI A, MILINTENDA-FLORIANI F, PESCE G, BAGNASCO M. Soluble CTLA-4 in autoimmune thyroid diseases: relationship with clinical status and possible role in the immune response dysregulation. *Clin Immunol* 2007; 123(2): 190-8. doi: 10.1016/j.clim.2007.01.003.
- [44] ZALETEL K, GABERSCEK S. Hashimoto's Thyroiditis: From Genes to the Disease. *Curr Genomics* 2011; 12(8): 576-88. doi: 10.2174/138920211798120763.
- [45] MORI K, YOSHIDA K. Viral infection in induction of Hashimoto's thyroiditis: a key player or just a bystander? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17(5): 418-24. doi: 10.1097/MED.0b013e32833cf518.
- [46] LANZOLLA G, MARCOCCI C, MARINO M. Graves' disease and Graves' orbitopathy following COVID-19. *J Endocrinol Invest* 2021; 44(9): 2011-2012. doi: 10.1007/s40618-021-01576-7.
- [47] TUTAL E, OZARAS R, LEBLEBICIOGLU H. Systematic review of COVID-19 and autoimmune thyroiditis. *Travel Med Infect Dis* 2022; 47: 102314. doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102314.
- [48] FEHHALI K, ATALLAH J, NORMAN C. Manifestations of thyroid disease post COVID-19 illness: Report of Hashimoto thyroiditis, Graves' disease, and subacute thyroiditis. *J Clin Transl Endocrinol Case Rep* 2021; 22: 100094. doi: 10.1016/j.jecr.2021.100094.
- [49] MATEU-SALAT M, URGELL E, CHICO A. SARS-COV-2 as a trigger for autoimmune disease: report of two cases of Graves' disease after COVID-19. *J Endocrinol Invest* 2020; 43(10): 1527-1528. doi: 10.1007/s40618-020-01366-7.
- [50] MIZUNO S, INABA H, KOBAYASHI KI, KUBO K, ITO S, HIROBATA T, INOUE G, AKAMIZU T, KOMIYA N. A case of postpartum thyroiditis following SARS-CoV-2 infection. *Endocr J* 2021; 68(3): 371-374. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0553.
- [51] TEE LY, HARJANTO S, ROSARIO BH. COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis. *Singapore Med J* 2021; 62(5): 265. doi: 10.11622/smedj.2020106.
- [52] ZHANG J, SAAD R, TAYLOR EW, RAYMAN MP. Selenium and selenoproteins in viral infection with potential relevance to COVID-19. *Redox Biol* 2020; 37: 101715. doi: 10.1016/j.redox.2020.101715.

- [53] ALLAM MM, EL-ZAWAWY HT, AHMED SM, ALY ABDELHAMID M. Thyroid disease and covid-19 infection: Case series. Clin Case Rep 2021; 9(6): e04225. doi: 10.1002/ccr3.4225.
- [54] ILERA V, DELFINO LC, ZUNINO A, ET AL. Correlation between inflammatory parameters and pituitary-thyroid axis in patients with COVID-19. Endocrine 2021; 74(3): 455-460. doi: 10.1007/s12020-021-02863-2.
- [55] FLIERS E, BIANCO AC, LANGOUCHE L, BOELEN A. Thyroid function in critically ill patients. Lancet Diabetes Endocrinol 2015; 3: 816-25. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00225-9.
- [56] NAGUIB R. Potential relationships between COVID-19 and the thyroid gland: an update. J Int Med Res 2022; 50(2): 3000605221082898. doi: 10.1177/03000605221082898.
- [57] TRIMBOLI P, CAMPONOVO C, SCAPPATICCIO L, BELLASTELLA G, PICCARDO A, RONTONDI M. Thyroid sequelae of COVID-19: a systematic review of reviews. Rev Endocr Metab Disord 2021; 22(2): 485-491. doi: 10.1007/s11154-021-09653-1.
- [58] SCAPPATICCIO L, PITOIA F, ESPOSITO K, PICCARDO A, TRIMBOLI P. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. Rev Endocr Metab Disord 2021; 22(4): 803-815. doi: 10.1007/s11154-020-09615-z.
- [59] CZARNYWOJTEK A, OCHMAŃSKA A, ZGORZALEWICZ-STACHOWIAK M, et al. Influence of SARS-CoV-2 infection on thyroid gland function: The current knowledge. Adv Clin Exp Med 2021; 30(7): 747-755. doi: 10.17219/acem/139622.
- [60] COLONNELLO E, CRINITI A, LORUSSO E, ET AL. Thyroid hormones and platelet activation in COVID-19 patients [published online ahead of print, 2022 Sep 5]. J Endocrinol Invest 2022; 1-9. doi: 10.1007/s40618-022-01896-2.
- [61] BALDELLI R, NICASTRI E, PETROSILLO N, ET AL. Thyroid dysfunction in COVID-19 patients. J Endocrinol Invest 2021; 44(12): 2735-2739. doi: 10.1007/s40618-021-01599-0.
- [62] SŁOWIŃSKA A, MARCINKOWSKA-GAPIŃSKA A. Wpływ COVID-19 na lepkość krwi – najnowsze doniesienia, w: Biofizyka a medycyna, red. KUBISZ J, HOJAN-JEZIERSKA D, MATTHEWS-BRZOZOWSKA T, MARCINKOWSKA-GAPIŃSKA A; Wydawnictwo Naukowe UMP; Poznań 2022; 32-58. doi: 10.20883/9788375974386
- [63] HAI-CHAO L, LONG L, CONG-ZHENG M, RUI-JUAN, X, FANG-QI Z, ZHEN-HONGH, QING S. Analyses of the clinical features of 13 corona virus disease 2019 non-survivors. Medical Journal of Chinese People's Liberation Army. 2020; 45: 481-485. doi: 10.11855/j.issn.0577-7402.2020.05.03
- [64] DINCER Yazan C, ILGIN C, ELBASAN O, ET AL. The Association of Thyroid Hormone Changes with Inflammatory Status and Prognosis in COVID-19. Int J Endocrinol 2021; 2021: 2395212. doi: 10.1155/2021/2395212.
- [65] ZOU R, WU C, ZHANG S, ET AL. Euthyroid Sick Syndrome in Patients With COVID-19. Front Endocrinol 2020; 11: 566439. doi: 10.3389/fendo.2020.566439.
- [66] GIOVANELLA L, RUGGERI RM, PETRANOWIĆ OVCARICEK P, CAMPENNA I, TREGLIA G, DEANDREIS D. SARS-CoV-2-related thyroid disorders: a synopsis for nuclear medicine thyroidologists. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2021; 48(6):1719-1723. doi: 10.1007/s00259-021-05316-0.
- [67] ŚWIĄTKOWSKA-STODULSKA R, BERLIŃSKA A, PUCHALSKA-REGLIŃSKA E. Thyroid Function, Inflammatory Response, and Glucocorticoids in COVID-19. Front Endocrinol 2022; 13: 939842. doi: 10.3389/fendo.2022.939842.

Redaktor prowadzący – Maciej Zabel

Otrzymano: 31.05.2023

Przyjęto: 16.06.2023

Maciej Owecki

ul. Rokietnicka 4, 60-806 Poznań

e-mail: mowecki@ump.edu.pl

tel.: 61 658 42 75

