# Tiroidita virală în contextul COVID-19

COVID-19 și SARS-CoV-2 sunt, la ora actuală, pe frontispiciul celor mai importante jurnale medicale. Raportăm un caz de impact al virusului asupra tiroidei, primul publicat în literatura de specialitate din România, până în prezent.

Efectele virusului SARS-CoV-2 au fost analizate din toate punctele de vedere, incluzând modul de pătrundere în organism, legarea de ACE2 (enzima de conversie a angiotensinei 2) și efectele asupra organelor interne. Mai puțin abordat a fost impactul virusului asupra sistemului endocrin, deși el este covârșitor, numai privind din punctul de vedere al severității cazurilor cu hipoinsulinism, fie el de concentrație (diabet zaharat de tip 1), fie de funcție (diabet zaharat de tip 2).

## PREZENTAREA CAZULUI

La 18 septembrie 2020, am consultat o femeie de 47 de ani care se adresase medicului specialist ORL pentru dureri în gât, subfebrilitate de aproximativ două săptămâni, fără alte simptome sau semne. Medicul orelist a observat creșterea volumului cervical anterior, pentru care a îndrumat pacienta spre un consult endocrinologic (mulțumiri dr. Irina Aninișei pentru îndrumarea pacientei).

În cursul ecografiei de glandă tiroidă, pacienta a acuzat dureri în regiunea cervicală anterioară la impactul cu sonda ecografică, prima dată când aceasta a observat durere în regiunea cervicală anterioară. Cel mai probabil, durerea a fost declanșată de palparea mai activă a zonei. Durerea la palparea regiunii, în lipsa oricăror alte manifestări clinice, este un semn patognomonic pentru tiroidita virală, denumită și tiroidită subacută sau boala de Quervain.

Ecografia a evidențiat elemente tipice pentru această afecțiune *(fig. 1)*: tiroidă extrem de inflamată, cu leziuni ecografice neomogene, intens hipoecogene și cu circulație crescută. Laterocervical s-au observat numeroși ganglioni limfatici cu structură tipică inflamatorie. Peste trei zile, pacienta a efectuat investigațiile de laborator *(tabel)*, unde s-au observat importante modificări ale testelor de inflamație nespecifică: VSH, fibrinogen, proteina C reactivă – foarte crescute, sideremia foarte mică, precum și o ușoară limfopenie.

**Tabel 1. Investigații paraclinice**

| Analiză | Valoare | Date de referință |
|---|---|---|
| **VSH** | **150 mm/h** | **<10** |
| **Fibrinogen** | **604 mg/dl** | **<350** |
| **Proteina C reactivă** | **101,44 mg/dl** | **<5** |
| **Sideremie** | **18,5 mg/dl** | **>40** |
| Imunoglobuline generale G | 1.250 mg/dl | <1600 |
| **Imunoglobuline generale M** | **305 mg/dl** | **<230** |
| Imunoglobuline generale A | 97 mg/dl | <400 |
| Imunoglobuline generale E | 47 mg/dl | <100 |
| **Transferina** | **1,7 mg/dl** | **2-306** |
| TGP | 8 ui/l | <31 |
| TGO | 17 u/l | <31 |
| γGGT | 11 u/l | <38 |
| Fosfataza alcalină | 93 u/l | <104 |
| **Limfocite** | **940/mm³ (21,6%)** | **> 1000 (25-50%)** |
| **FT4** | **66 pmol/l** | **<22** |
| **TSH** | **0,028 u/ml** | **0,4-4 (0,55-4,78)** |
| IgG anti-SARS-CoV-2 (chemiluminiscență directă) | <0,5 | <1 = nonreactiv, ≥ 1= reactiv |
| **IgM anti-SARS-CoV-2** | **2** | **pozitiv** |
| RT-PCR SARS CoV-2 | negativ | negativ |

În contextul pandemiei de COVID-19, ne-am gândit la posibilitatea unei tiroidite specifice. Mai ales că multe elemente ale probelor biologice se corelează mult mai bine cu COVID-19 decât cu alte manifestări ale infecțiilor virale tiroidiene: sideremie foarte mică, limfopenie, valoarea foarte mare a VSH și a proteinei C reactive. Din cauza distrucției tiroidiene, apare evident hipertiroxonemia, și aceasta cu o valoare foarte mare, și consecutiv, scăderea TSH. Sindromul este evident hipertiroidism (sindromul nu caracterizează funcția unui hormon sau a unei glande, ci caracterizează unitatea operațională hormon-receptor, detalii în Perețianu et al, 2020, BIT).

Diagnosticul etiologic este susținut de creșterea imunoglobulinelor M anti-SARS-CoV-2, corelativ cu creșterea imunoglobulinelor M generale. A fost inițiat tratamentul cu prednison, în doza inițială de 30 mg/zi, cu indicația de scădere treptată după două săptămâni, care trebuie menținut circa șase luni.

## SARS-COV-2 ȘI CELULELE TIROIDIENE

SARS-CoV-1 și SARS-CoV-2 aparțin genului β din familia coronavirusurilor. Secvențierea genică a SARS-CoV-2 a arătat că aproximativ 80% dintre acestea sunt reprezentate de SARS-CoV-1. Datele despre SARS-CoV-1 obținute în urmă cu un deceniu au arătat că virusul folosește ca receptor de legare proteina membranară numită Spike (S). Aceasta se leagă de celule prin intermediul enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE2), moment în care se petrece fuziunea virală cu membrana gazdei.

SARS-CoV-2 folosește același mecanism pentru legarea de gazdă. Ulterior, pentru legare și pătrundere în celula gazdă, se activează enzima TMPRSS2. Pentru a aprecia măsura în care virusul SARS-CoV-2 afectează glandele endocrine și celulele considerate ca endocrine, cercetătorii au căutat receptorii de legare ai virusului, i.e. ACE2 și TMPRSS2 de la aceste niveluri. S-a observat că cea mai mare cantitate de ACE2 se găsește în testicul, apoi în tiroidă, iar nivelul de legare pare chiar mai mare decât cel din plămân. Odată legat, pentru ca SARS-CoV-2 să aibă efect pe celula endocrină, trebuie să se activeze prin TMPRSS2 (cea mai mare cantitate se găsește în pancreas și tiroidă, la fel cum apare și în plămân, Drucker, 2020).

## AFECTAREA TIROIDIANĂ DESCRISĂ ÎN COVID-19

**Leziuni morfopatologice.** Cercetarea necroptică a tiroidelor pacienților decedați din cauza infecției cu SARS-CoV-2 a evidențiat prezența unei tiroidite infiltrative în 22% dintre cazuri (Hanley, 2020). Autorii afirmă că infiltrația este „cronică", aceștia mai afirme apoi dacă face fără să lin afectarea de tip autoparte a tiroidei acelor pacienți, imun a

inflamația cronică a tiroidei aparținând, de regulă, tiroiditei Hashimoto. La aceste cazuri nu s-a observat inflamația glandelor suprarenale (descrisă frecvent în această boală, detalii în Perețianu, 2020, MA și BIT).

În alte cazuri urmate de deces, unde s-au efectuat necropsia și analiza morfopatologică a tiroidei, s-a observat distrugerea epiteliilor foliculare și exfolierea celulelor epiteliale. Au existat, de asemenea, dovezi ale distrugerii celulelor parafoliculare, producătoare de calcitonină. Într-un alt studiu s-a descris deformarea, creșterea și distrofia celulelor foliculare, precum și reducerea cantității de tiroglobulină din celulele epiteliale foliculare.

Este de observat că, la analiză, resturile genetice ale SARS-CoV-1 au fost identificate la nivel tiroidian la pacienții decedați în epidemia de acum mai bine de zece ani, date care încă nu au fost publicate pentru SARS-CoV-2.

**Modificări funcționale.** Studii mai vechi privind funcția tiroidiană la pacienți infectați cu SARS-CoV-1 au arătat scăderea free-T3 și free-T4 la 94%, respectiv 46% dintre pacienți, nivelurile serice de TSH fiind, de asemenea, scăzute. Astfel, diagnosticul clasic de hipotiroidism nu a putut fi susținut (detalii în Perețianu, 2020, MA), însă apare evident că acești pacienți au avut hipotiroidism cuaternar (vezi Perețianu, 2020, BIT) sau ceea ce se mai numește *euthyroid sick syndrome*. Unii au propus forma de hipotiroidism secundar, adică de cauză hipofizară, fără să aducă date suplimentare pentru susținerea acestui diagnostic. O meta-analiză arată că 3% dintre pacienții cu COVID-19 aveau anterior diagnosticului o afecțiune tiroidiană (Hariyanto, 2020). Prevalența de 3% este extrem de mare față de cea de 1% regăsită în mod curent în populație (Perețianu, 2020, BIT), sugerând că pacienții cu o boală tiroidiană se infectează mai frecvent decât alți pacienți cu virusul SARS-CoV-2.

Într-un studiu recent (Chen, 2020), care a inclus 50 de pacienți cu COVID-19, a fost evidențiată scăderea TSH la 56% dintre pacienți. Autorii au sugerat apariția hipertiroidismului, deși clinic poate fi vorba și de hipotiroidism secundar, prin hipofizită.

Un alt studiu recent din Milano (Lania, 2020) a identificat o boală tiroidiană la 25,7% dintre pacienții cu COVID-19 (nr = 287). Dintre aceștia, 20-25% au prezentat hipertiroidie, surprinzător, și 5% hipotiroidie. Pacienții cu hipertiroidie au prezentat un nivel crescut al IL-6. Conform studiului, nu rezultă dacă pacienții prezentau o afecțiune tiroidiană anterior îmbolnăvirii cu SARS-CoV-2. Nu este clar dacă pacienții aveau hipotiroidism primar nediagnosticat anterior, hipotiroidism central tranzitoriu sau *euthyroid sick syndrome*. Toate sunt posibilități care ar trebui luate în considerare. Autorii

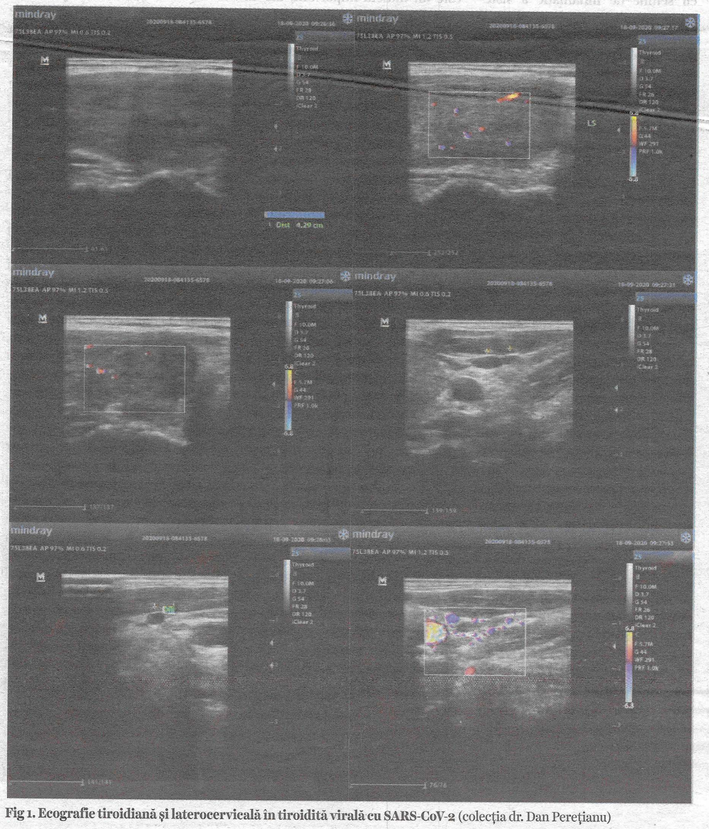

**Fig 1. Ecografie tiroidiană și laterocervicală în tiroidită virală cu SARS-CoV-2** (colecția dr. Dan Perețianu)



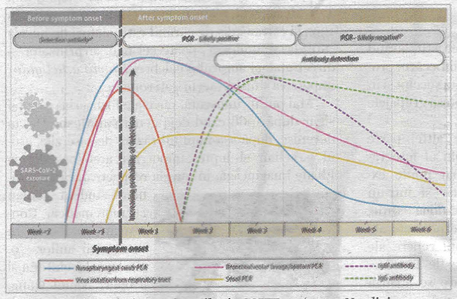


**Fig 2. Modul de evoluție a anticorpilor în COVID-19** (sursa - Nandini Sethuraman, 2020)

studiului sugerează că IL-6 ar avea un rol important în generarea hipertiroidismului. Cel mai important, din punct de vedere al abordării terapeutice este de a decela dacă bolnavul are *euthyroid sick syndrome*. Acest sindrom apare odată cu apariția hipotiroidismului, dar însoțit de sindrom hipercatabolic, caracteristic hipertiroidismului.

Mecanismul presupune conversia aberantă a tiroxinei spre *reverse*-T3, și nu T3, așa cum în mod obișnuit se produce și activarea unei monodeiodinaze diferită de cea clasică. El este de fapt un mecanism de protecție celular împotriva stărilor de șoc sau de evoluție a unei boli în faza critică.

O astfel de evoluție presupune stres, consum proteic masiv, pierderea capacității de apărare. Celulele organismului reacționează prin scăderea efectului unui hormon puternic catabolic, și anume tiroxina. Tratamentul hormonal al unei astfel de situații este, surprinzător, cu glucocorticoizi, și nu se administrează tiroxină sau triiodotironină. Este interesant de apreciat care este măsura acestui mecanism, atunci când TSH 12-13scade, precum la pacienta noastră, în condiția asocierii infecției cu SARS-CoV-2. Scăderea TSH poate fi și un mecanism de protecție, care duce la scăderea T4 și la scăderea subsecventă a T3. Însă trebuie ținut cont că scăderea TSH poate fi un semn biologic de afectare hipofizară. Din punct de vedere practic, sunt dificil de diagnosticat astfel de subtilități, mai ales la pacienți care asociază afecțiuni vitale. Principalul gest de management este de a nu administra hormoni tiroidieni, dacă nu este cazul.

## TIROIDITA VIRALĂ CU SARS-COV-2

Analizând literatura de specialitate (prin intermediul *Pubmed.gov*), căutând cuvintele-cheie *thyroiditis, covid*, au fost identificate doar două articole (la momentul redactării materialului, 27 septembrie 2020): Brancatela, 2020 și Mattar, 2020. Brancatela et al descrie probabil primul caz de tiroidită virală cu SARS-CoV-2 de la nivel mondial, din iulie 2020, la o pacientă în vârstă de 18 ani din Milano, cu modificări tipice, dar cu teste de inflamație mult supresate față de pacienta noastră: VSH = 90 mm/h, Proteina C reactivă = 7 mg/dl, pacienta fiind diagnosticată cu COVID-19, iar în ziua a 15-a de evoluție a dezvoltat tiroidita. Mattar et al descrie cazul unui bărbat de 34 de ani din Singapore, cu o evoluție a proteinei C reactive neobișnuită: la început, la internare a fost mică, de 12 mg/dl, pentru ca să devină 122 mg/dl (ca în cazul nostru) după cinci zile de internare (în ziua a noua de evoluție a bolii). Fără a susține diagnosticul cert de tiroidită virală, autorii afirmă că există posibilitatea ca mulți pacienți cu COVID-19 să aibă o formă atipică de tiroidită. Afirmația pleacă de la observația: în 15% dintre cazurile severe de COVID-19, pacienții au prezentat hipertiroxinemie cu hipo-TSH.

O problemă interesantă ar fi modul de evoluție a tipului de anticorp în această formă de boală. Adică, este modul de evoluție IgM→ IgG în COVID-19 diferit de modul de evoluție IgM→IgG în tiroidita covidică? Cazul nostru a avut IgG negativ dar IgM pozitiv la la circa trei săptămâni de la primele simptome. Or, literatura descrie creșterea IgM concomitent cu cea a IgG din săptămâna a doua de boală *(fig. 2)*. Switchul IgM→IgG nu pare a fi întârziat în COVID-19, cum pare a fi în tiroidita covidică.

## CONCLUZII

1. SARS-CoV-2 este un virus cu o mare versatilitate, nu atacă doar tractul respirator, ci și glandele endocrine, cea mai vizată fiind tiroida.

2. Tiroida poate fi afectată direct, prin dezvoltarea unei tiroidite virale cu SARS-CoV-2.

3. Materialul prezintă primul caz de tiroidită virală cu SARS-CoV-2 din România.

4. Particularitatea cazului constă în sindromul inflamator extrem de important, în care valorile VSH și a proteinei C reactive sunt foarte mari și nemaiîntâlnite.

**Dan Perețianu[1], Mihaela Stanciu[2], Manole Cojocaru[3]**
1. C.M. „Poverei", București,
2. Facultatea de Medicină „Victor Papilian", Sibiu,
3. Facultatea de Medicină, Universitatea „Titu Maiorescu", București.

**Bibliografie**
1. Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgrò D, Santini F, Latrofa F. Subacute thyroiditis after Sars-CoV-2 infection. J Clin Endocrinol Metab., 2020, Jul; 105 (7): dgaa276, doi: 10.1210/clinem/dgaa276
2. Chen M, Zhou W, Xu W. Thyroid function analysis in 50 patients with COVID-19: a retrospective study. Thyroid, 2020, 10 Jul 2020, https://doi.org/10.1089/thy.2020.0363.
3. Drucker D. Endocrine targets related to COVID-19 infection. eBOEnews, Symposia, 8.09.2020, Endocrine abstracts, 2020, 70, CS3
4. Hanley B, Naresh KN, Roufosse C, et al (încă 14 autori). Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. Lancet Microbe, 2020, Aug 20; doi: 10.1016/S2666-5247(20)30115-4
5. Hariyanto TI, Kurniawan A. Thyroid disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. Diabetes Metab Syndr, 2020, Jul 25; 14 (5): 1429-30
6. Lania A, Sandri MT, Cellini M, Mirani M, Lavezzi E, Mazzotti G. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYREOVIR study. Eur J Endocrinol., 2020, Oct;183 (4):381-87
7. Mattar SAM, Koh SJQ, Rama Chandran S, Cherng BPZ. Subacute thyroiditis associated with COVID-19.BMJ Case Rep., 2020, Aug 25;13 (8):e237956
8. Muller I, Cannavaro D, Dazzi D, et al (încă 16 autori). SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. Lancet Diabet&Endocrinol., 2020, 8 (9): 739-41
9. Perețianu D, Stanciu M. Impactul virusului SARS-CoV-2 asupra sistemului endocrin. Medica Academica (Iași), 2020, Octombrie, 20
10. Perețianu D, Stanciu M, Milișa A. Bolile imune ale tiroidei. Edit. ALL, București, 2020

**Erată din partea autorului:**
În eseul „Scurt istoric despre constituționalitatea sau neconstituționalitatea carantinei în România", apărut în numărul 31 al ziarului din 7 august 2020 sub semnătura dr. Dan Perețianu, a apărut greșit anul 1926 ca fiind cel al Tratatului de la Akerman. Corect este anul 1826. De asemenea, Legea Sănătății din 1930 nu este a ministrului Tomescu, ci este denumită Legea Moldovan, fiind inițiată de dr. Iuliu Moldovan, directorul Institutului de Igienă din Cluj, subsecretar de stat la Ministerul Sănătății în perioada 1928-1930.

PUBLICITATE