

# Poremećaji funkcije štitnjače nakon COVID-19 infekcije

---

**Petrović, Matko**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:655335>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-28**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Matko Petrović

**Poremećaji funkcije štitnjače nakon COVID – 19 infekcije**

Diplomski rad



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicine KBC Sestre milosrdnice, pod vodstvom doc. dr. sc. Tomislava Jukića, dr. med., i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023/24.

## **Kratice**

**AAV** – ANCA-povezani vaskulitis

**ACE2** – Angiotensin-Converting Enzyme 2

**AITD** – autoimuna bolest štitnjače

**ANCA** – antineutrofilna citoplazmatska protutijela

**ARDS** – akutni respiratorni distresni sindrom

**BMI** – indeks tjelesne mase

**COVID-19** – Coronavirus Disease 2019

**FT3** – slobodni trijodtironin

**FT4** – slobodni tetrajodtironin

**GB** – Gravesova bolest

**GO** – Gravesova oftalmopatija

**HLA** – humani leukocitni antigen

**HT** – Hashimotov tireoiditis

**ICU** – intenzivna jedinica liječenja

**IFN- $\gamma$**  – interferon gama

**IL** – interleukin

**L-T4** – levotiroksin

**NTIS** – sindrom netireoidne bolesti

**PCR** – Polymerase Chain Reaction

**RAS** – renin-angiotenzinski sustav

**SARS-CoV-2** – Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

**SAT** – subakutni tireoiditis

**T3** – trijodtironin

**T4** – tetrajodtironin

**TMPRSS2** – Transmembrane Protase Serine 2

**TNF- $\alpha$**  – tumor nekrotizirajući faktor alfa

**TPO** –tiroidna peroksidaza

**TSH** – tireotropin

**TSHR** – receptor za hormon koji stimulira štitnjaču

## Sadržaj

Sažetak

Summary

1. Uvod
2. COVID-19
3. Utjecaj COVID-19 na postojeće bolesti štitnjače i funkciju štitnjače
  - 3.1 Utjecaj COVID-19 infekcije na štitnjaču
  - 3.2 Funkcija štitnjače usporedno s infekcijom COVID-19
  - 3.3 Ishodi infekcije virusom SARS-CoV-2 u bolesnika s poremećajem funkcije štitnjače
  - 3.4 Ishodi COVID-19 infekcije u bolesnika u hipotireozi
  - 3.5 Ishodi COVID-19 infekcije u bolesnika s poremećajem funkcije štitnjače pod terapijom
  - 3.6 Poremećaji funkcije štitnjače i COVID-19 u hospitaliziranih bolesnika
  - 3.7 Subakutni tireoiditis - De Quervain
    - 3.7.1 COVID-19 subakutni tireoiditis
    - 3.7.2 Atipični tireoiditis
4. Utjecaj postojećih bolesti štitnjače na tijek infekcije SARS-CoV-2
  - 4.1 COVID-19 i Gravesova bolest
  - 4.2 COVID-19 i hipotireoza
  - 4.3 Netireoidna bolest štitnjače i COVID – 19
5. Utjecaj cjepiva na funkciju štitnjače
6. Zaključak
7. Zahvale
8. Literatura
9. Životopis

## Sažetak

### Poremećaji funkcije štitnjače nakon COVID – 19 infekcije

**Matko Petrović**

Glavna funkcija štitnjače proizvodnja je prohormona tetrajoditironina (T4) te aktivnog hormona trijoditironina (T3). T3 u ljudskom organizmu kontrolira bazalni metabolizam, s učincima na centralni živčani, kardiovaskularni, respiratorni, muskuloskeletni te konačno i imunološki sustav. Hormoni štitnjače T3 i T4 na staničnoj razini poznati su po raznolikim učincima na funkciju stanica, uključujući regulaciju njihove proliferacije, obnavljanje tkiva, apoptozu i angiogenezu.

COVID-19 infekcija ima izrazito širok raspon manifestacija. Osim respiratornih, gastrointestinalnih te kardiovaskularnih učinaka, otkrivene su i razne endokrine komplikacije infekcije SARS-CoV-2, uključujući poremećaje funkcije štitnjače. Jedna od ključnih značajki COVID-19 je upala. Pojam koji se često koristi u opisivanju te upale je „citokinska oluja“, odnosno preburna imunološka reakcija tijela citokinima, koja doprinosi nekim od ozbiljnijih patohistoloških i kliničkih značajki povezanih s njom, poput akutnog respiratornog sindroma (ARS), višestrukog zatajenja organa i autoimunih bolesti.

Uzročnik COVID-19 infekcije, SARS-CoV-2, karakteriziran je visokom učestalošću genetičkih rekombinacija i mutacija. Glavnu patofiziološku ulogu među njegovim proteinima ima S protein („spike“), koji svojim vezanjem za proteine stanice domaćina, poglavito ACE2, TMPRSS2 i integrin  $\alpha\beta 3$ , omogućava virusu ulazak u stanicu endocitozom ili fuzijom virusne ovojnice sa staničnom membranom. Folikularne stanice štitnjače značajno eksprimiraju te proteine na svojim stanicama te je stoga štitnjača jedna od glavnih meta SARS-CoV-2 u tijelu.

Kao komplikacije COVID-19 infekcije opisani su tireotoksikoza, hipotireoza, destruktivni i subakutni tireoiditis, de novo nastala Gravesova bolest, atipični tireoiditis te sindrom netireoidne bolesti štitnjače (NTIS). Poremećena funkcija štitnjače zabilježena je tijekom infekcije SARS-CoV-2 ili čak nekoliko tjedana nakon oporavka. Učinci „citokinske oluje“ također mogu značajno utjecati na one s postojećim poremećajima funkcije štitnjače, posebno starije osobe čiji imunološki sustav može biti manje otporan s većim rizikom od tromboembolijskih komplikacija i smrtnosti.

Pokazano je da su poremećaji štitnjače, prvenstveno hipotireoza, povezani s većim rizikom od loših ishoda, prijema u jedinicu intenzivnog liječenja i hospitalizacije u bolesnika s COVID-19, no ova povezanost značajno je pod utjecajem dobi oboljelih. Ako su bolesnici bili pod odgovarajućom terapijom, nema statistički značajne razlike u promatranim ishodima. Nasuprot tome, pokazano je da hipertireoza ne utječe značajno na ishod COVID-19 infekcije. Osobe s bolestima štitnjače mogu biti liječeni protiv COVID-19 infekcije jednako kao i zdravi pojedinci, bez rizika od dodatnih komplikacija u procesu liječenja. Niska razina FT3 i omjer FT3/FT4 pokazatelji su težine bolesti, dok je niska razina FT3 prognostički biljeg smrtnosti povezane s COVID-19.

Poremećaji štitnjače dokumentirani su nakon primjene svih vrsta cjepiva protiv COVID-19. Najčešći slučajevi poremećaja štitnjače zabilježeni su nakon cijepljenja mRNA cjepivima, zatim vektorskim virusnim cjepivima i slučajeva nakon cijepljenja inaktiviranim cjepivima. Štoviše, subakutni tireoiditis (SAT) bio je najčešći poremećaj štitnjače povezan s cijepljenjem protiv COVID-19, praćen Gravesovom bolesti.

## Summary

### Thyroid dysfunctions after COVID-19 infection

**Matko Petrović**

The main function of the thyroid gland is the production of the prohormone thyroxine (T<sub>4</sub>) and the active hormone triiodothyronine (T<sub>3</sub>). In the human body, T<sub>3</sub> controls the basal metabolism, with effects on the central nervous, cardiovascular, respiratory, musculoskeletal, and ultimately, the immune system. On a cellular level, thyroid hormones T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub> are known for their diverse effects on cell function, including the regulation of cell proliferation, tissue regeneration, apoptosis, and angiogenesis

COVID-19 infection has a remarkably wide range of manifestations. Besides respiratory, gastrointestinal, and cardiovascular effects, various endocrine complications of SARS-CoV-2 infection have been identified, including thyroid dysfunctions. One of the key features of COVID-19 is inflammation. A term often used to describe this inflammation is the "cytokine storm," which is an excessive immune response by the body involving cytokines, contributing to the more severe pathohistological and clinical features associated with it, such as acute respiratory syndrome (ARS), multiple organ failure and autoimmune diseases.

The causative agent of COVID-19 infection, SARS-CoV-2, is characterized by a high frequency of genetic recombination and mutations. Among its proteins, protein S ("spike") plays the main pathophysiological role; by binding to host cell proteins, primarily ACE2, TMPRSS2, and integrin  $\alpha v \beta 3$ , it enables the virus to enter the cell through endocytosis or fusion of the viral envelope with the cell membrane. Thyroid follicular cells significantly express these proteins on their surface, making it one of the main targets of SARS-CoV-2 in the body.

As complications of COVID-19 infection, thyrotoxicosis, hypothyroidism, destructive and subacute thyroiditis, de novo Graves' disease, atypical thyroiditis, and non-thyroidal illness syndrome (NTIS) have been described. Thyroid dysfunction has been recorded during SARS-CoV-2 infection or even several weeks after recovery. The effects of the "cytokine storm" can also significantly impact those with pre-existing thyroid dysfunctions, especially older adults, whose immune systems may be less resilient, with a higher risk of thromboembolic complications and mortality.

It has been shown that thyroid disorders, primarily hypothyroidism, are associated with a higher risk of poor outcomes, admission to intensive care units, and hospitalization in patients with COVID-19; however, this association is significantly influenced by the age of the patients. If patients were on appropriate therapy, there was no statistically significant difference in the observed outcomes. In contrast, it has been shown that hyperthyroidism does not significantly affect the outcome of COVID-19 infection. Individuals with thyroid diseases can be treated for COVID-19 infection just like healthy individuals, without the risk of additional complications during the treatment process. Low levels of FT<sub>3</sub> and the FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub> ratio are indicators of disease severity, while low levels of FT<sub>3</sub> are prognostic markers of COVID-19-related mortality.

Thyroid disorders have been documented after the administration of all types of COVID-19 vaccines. The most common cases of thyroid disorders have been reported after mRNA vaccines, followed by viral vector vaccines and cases after inactivated vaccines. Moreover, subacute thyroiditis (SAT) was the most common thyroid disorder associated with COVID-19 vaccination, followed by Graves' disease.

## 1. Uvod

Svjetska zdravstvena organizacija u ožujku 2020. godine proglasila je COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) pandemijom. Ta izrazito zarazna bolest uzrokovana je virusom teškog akutnog respiratornog sindroma koronavirus 2 (SARS-CoV-2; Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2). Do 2. lipnja 2024. godine, zaraženo je više od 775 milijuna ljudi, što je uzrokovalo više od 7 milijuna smrtnih slučajeva širom svijeta. Osim respiratornih, gastrointestinalnih te kardiovaskularnih učinaka, otkrivene su i razne endokrine komplikacije infekcije SARS-CoV-2, uključujući poremećaje funkcije štitnjače. Poremećaji štitnjače povezani s COVID-19 uključuju netireoidnu bolest štitnjače, destruktivni tireoiditis i pojavu ili recidiv autoimunih poremećaja štitnjače, što dovodi do širokog spektra disfunkcija štitnjače, od tireotoksikoze do hipotireoze, što može pak pogoršati klinički tijek COVID-19 i utjecati na prognozu. Također su uočeni slični poremećaji kao reakcija na cijepljenje protiv SARS-CoV-2. Prolaskom vremena sve se više saznaje o samoj patofiziologiji bolesti, što pak omogućuje bolje razumijevanje komplikacija u zaraženih bolesnika i povećava mogućnosti njihovog liječenja. Teška klinička stanja tijekom COVID-19 infekcije mogu dovesti do promjena funkcije i strukture štitnjače, a posljedica su izravnih i neizravnih učinaka infekcije. Liječnici trebaju biti svjesni moguće pojave disfunkcije štitnjače tijekom, ali i nekoliko tjedana nakon infekcije SARS-CoV-2. Ovaj pregled usmjeren je na upalne i autoimune komplikacije štitnjače izazvane infekcijom SARS-CoV-2, pretražujući baze podataka poput PubMed, MEDLINE i Scopus do srpnja 2024. godine (1).

## 2. COVID-19

SARS-CoV-2 pripada porodici koronavirusa, karakteriziranoj visokom učestalošću genetičkih rekombinacija i mutacija što je uzrok njihove ekološke raznolikosti. Ovijen je virus čiji je genom jednolančana (+)-RNA. Većina sojeva koronavirusa koje zaražuju ljude uzrokuju blage respiratorne bolesti, no SARS-CoV-2 može uzrokovati mnogo ozbiljniju bolest (1).

COVID-19 kao respiratorna bolest uzrokovana ovim virusom, ima širok raspon manifestacija; može proći bez ikakvih simptoma ili s blagim simptomima gornjih dišnih putova, kao što su vrućica, suhi kašalj, glavobolja te gubitak mirisa i okusa, ili može uzrokovati intersticijsku pneumoniju koja pak može napredovati do akutnog respiratornog distresnog sindroma (ARDS), zahtijevajući hitnu mehaničku ventilaciju, stoga može završiti i smrtnim slučajem, osobito u prisutnosti raznih komorbiditeta u bolesnika. Među hospitaliziranim bolesnicima, najčešći simptomi su kašalj (70–80%), kratkoća daha (50–60%), mialgija ili umor (40–50%) i vrućica (90–98%). Osim toga, 20–30% bolesnika razvija gastrointestinalne simptome kao što su mučnina, povraćanje i proljev. Prijavljeni su rijetka proizvodnja sputuma, glavobolja (8%) i hemoptiza. Vrijeme od pojave simptoma do dispneje je 5 dana, do hospitalizacije 7 dana, a do ARDS-a 8 dana. Oko 20–30% bolesnika zahtijeva smještaj u jedinici intenzivne njege (ICU, od engl. intensive care unit) radi ventilacijske podrške. Bolesnici liječeni u ICU obično su stariji (medijan dobi, 66 godina naspram 51 godinu) i imaju veći teret komorbiditeta, poput kardiovaskularnih bolesti (10–15%),



hipertenzije (15–25%), pretilosti, dijabetesa (20–25%) ili kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB). Krvne pretrage obično pokazuju leukopeniju (20–40%) s limfopenijom (20–45%) i povišene razine aspartat aminotransferaze (40%). Bilateralne nejasne sjene ili opacifikacija staklenog izgleda („ground glass lesions“) u plućima otkrivaju se na CT snimkama prsnog koša svih oboljelih. Kineska studija potvrdila je da je CT snimka prsnog koša osjetljivija i brža od PCR-a, iako manje specifična za dijagnozu SARS-CoV-2 infekcije (1).

Prve godine pandemije terapije su bile uglavnom simptomatske i potporne naravi. Kasnije su novi antivirusni lijekovi, poput remdesivira te nirmatrelvira/ritonavira, ali prije svega primarna profilaksa cjepivima, uključujući prvi put odobrena cjepiva temeljena na mRNA tehnologiji (Pfizer-Biontechovo BNT162b2 i Modernino mRNA-1273), radikalno promijenili tijekom pandemije COVID-19. Oni, naime, izazivaju snažne humoralne odgovore i pokazali su se sigurnima kod većine imuniziranih osoba. Do kraja siječnja 2023. u Europskoj uniji je primijenjeno više od 970 milijuna doza (2).

Osim respiratornog sustava, uočeno je kako COVID-19 može utjecati i na kardiovaskularni i neurološki sustav te funkciju bubrega i jetre. Također, cijeli endokrinološki sustav može biti pogođen, uključujući gušteraču, nadbubrežne žlijezde, reproduktivne organe, paratiroidne žlijezde te konačno i štitnjača. Štoviše, endokrini i metabolički poremećaji, poput diabetes mellitusa i pretilosti, visoko su povezani s težim oblicima bolesti (1) Ta činjenica ne iznenađuje imajući na umu da hipotalamus, hipofiza, ali i štitnjača na svojim stanicama izražavaju ACE2 (angiotenzin-konvertirajući enzim 2), za kojeg se S protein („spike“) na površini virusne čestice SARS-CoV-2 veže visokom specifičnošću i afinitetom. Potom virusna čestica ulazi u stanicu endocitozom ili fuzijom virusne ovojnice sa staničnom membranom. Šiljasti protein nije supstrat ACE2, stoga enzimatska aktivnost ACE2 nije relevantna za ulazak virusa u stanicu domaćina (2).

ACE2 transmembranski je protein s karboksipeptidaznom aktivnošću; cijepa angiotenzin I u angiotenzin 1-9 te cijepa angiotenzin II u angiotenzin 1-7 (1) Uz ACE2, SARS-CoV-2 veže se i na TMPRSS2 (transmembrane protase serine 2) te njih koristi za ulaz u stanice domaćina. Ovi receptori izraženi su u širokom spektru tkiva u ljudskom organizmu, poglavito u tankom crijevu, bubregu, srcu, slinovnicama, testisima, plućima te u štitnjači (2,3). S jedne strane, SARS-CoV-2 koristi ACE2 kao receptor za infekciju stanica domaćina, a sam ACE2 jako je izražen u folikularnim stanicama štitnjače. S druge strane, COVID-19 je karakteriziran sistemskom upalnom i imunološkom reakcijom, uključujući pomoćničke limfocite Th1, Th2, Th17 limfocite i proinflamatorne citokine, što nalikuje imunološkoj aktivaciji koja se događa kod imunološki posredovanih bolesti štitnjače (1).

Također, uočena je i interakcija između integrina  $\alpha\beta3$  i spike proteina SARS-CoV-2 što je zaista intrigantan aspekt ulaska virusa u stanice domaćina. Ova sposobnost dvostruke veze sugerira složenu interakciju između virusa i receptora na površini stanica domaćina. Hipoteza koju su predložili Sigrist i suradnici o alternativnom vezanju SARS-CoV-2 za integrin  $\alpha\beta3$  otvara mogućnost višestrukih putova ulaska virusa u stanice. Ako virus zaista može koristiti integrinske receptore kao alternativni put, to bi moglo imati implikacije za razumijevanje raznolikosti vrsta stanica domaćina koje virus može zaraziti, te mogućnosti razvoja terapijskih intervencija usmjerenih na integrinske receptore (2).

### 3. Utjecaj COVID-19 na postojeće bolesti štitnjače i funkciju štitnjače

#### 3.1 Utjecaj COVID-19 infekcije na štitnjaču

Glavna funkcija štitnjače proizvodnja je prohormona tetrajoditironina (T4) te aktivnog hormona trijoditironina (T3). Oko 90% cirkulirajućeg T3 u ljudi proizvodi se perifernom enzimatskom konverzijom T4 u T3 dejodinazama. Uloga T3 u ljudskom organizmu je kontrola bazalnog metabolizma, s efektima na centralni živčani, kardiovaskularni, respiratorni i muskuloskeletni sustav (1).

Također je zanimljivo razmotriti potencijalni utjecaj hormona štitnjače na signalne putove integrina. Hormoni štitnjače T3 i T4 poznati su po raznolikim učincima na staničnu funkciju, uključujući regulaciju proliferacije stanica, obnavljanje tkiva, apoptozu i angiogenezu. Ako hormoni štitnjače doista mogu aktivirati signalne putove putem integrinskih receptora, kao što se sugerira, to bi moglo imati implikacije za razumijevanje širih fizioloških učinaka hormona štitnjače izvan njihovih dobro poznatih uloga u metabolizmu i razvoju, uključujući i interakcije sa SARS-CoV-2 pri ulasku u stanice i infekciji. Istraživanje međudnosa između integrinskih receptora, putova ulaska virusa te signalnih putova hormona moglo bi pružiti vrijedne uvide u mehanizme koji leže u osnovi virusne patogeneze i potencijalne terapijske mete za ublažavanje virusne infekcije (2).

Hormoni štitnjače imaju bitan utjecaj i na imunološki sustav. Već je pokazano da su ciljane stanice hormona štitnjače stanice imunološkog sustava te da dotični hormoni moduliraju specifične imunološke odgovore, uključujući staničnu imunost, aktivnost prirodnih stanica ubojica (NK stanica), antivirusno djelovanje interferona (IFN) i proliferaciju T- i B-limfocita. Kod zdravih osoba postoji pozitivna korelacija između serumskih razina hormona štitnjače i upalnih biljega, porasta koncentracije IL-6 u korelaciji s aktivacijom monocita, postotka memorijskih T stanica, količine prirodnih stanica ubojica (NK stanice) i količine CD3+/CD4+/CD45RO+ memorijskih T pomoćnih stanica. S druge strane, serumske razine hormona štitnjače negativno koreliraju sa smrću limfocita i omjerom naivnih limfocita. Navedeni podaci sugeriraju da hormoni štitnjače snažno stimuliraju imunostni sustav (1).

Jedna od ključnih značajki COVID-19 je upala. Postoje sve veći dokazi koji ukazuju na povezanost između imunološkog odgovora pojedinca, upalnih pokazatelja te potencijalne „citokinske oluje“ s progresijom, ozbiljnošću i ishodom COVID-19. Studije su pokazale da je neprilagođeni imunološki odgovor, praćen povećanom aktivnošću prirođenih imunoloških stanica i smanjenjem limfocita (limfopenijom), povezan s težim oblikom bolesti i lošijim ishodima (3).

Vrsta interferonskog odgovora tijekom reakcije organizma na ulazak virusa može dovesti do odgođenog poticanja snažnijeg adaptivnog imunološkog odgovora. To može rezultirati visokim opterećenjem virusom i ozbiljnijim i destruktivnijim imunološkim odgovorom, što se ipak vidi kod manjeg broja bolesnika. Ovaj prekomjerni odgovor na COVID-19 povezan je s „citokinskom olujom“ koja doprinosi nekim od ozbiljnijih patohistoloških i kliničkih značajki povezanih s njom, poput akutnog respiratornog sindroma

(ARS), višestrukog zatajenja organa, a posebno autoimunih bolesti. Primjer ovog učinka može se vidjeti u promjenama koje se događaju u funkciji štitnjače. COVID-19 je pokazao smanjenje razine tireotropina (TSH) i indukciju tireotoksikoze, destruktivnog tireoiditisa i de novo nastale Gravesove bolesti. Učinci citokinske oluje također mogu značajno utjecati na one s postojećim poremećajima funkcije štitnjače, posebno starije osobe čiji imunološki sustav može biti manje otporan s većim rizikom od tromboembolijskih komplikacija i smrtnosti (3).

Iako je već pokazano da hipotireoza i hipertireoza imaju suprotne učinke na neke parametre imunološkog odgovora, nema dokaza da su bolesnici s loše kontroliranim poremećajima štitnjače podložniji virusnim infekcijama. Međutim, s obzirom na ulogu hormona štitnjače u imunološkom sustavu, moguće je da bolesnici s nekontroliranom disfunkcijom štitnjače mogu biti pod većim rizikom od komplikacija zbog ovih infekcija. Također su zapaženi oprečni rezultati za druge imunološke funkcije, pa je teško uspostaviti jasnu korelaciju između imunološke funkcije i pojačanog ili smanjenog rada štitnjače. Općenito gledano, hipotireoza ima tendenciju ometanja aktivacije imunološkog sustava, dok hipertireoza rezultira aktivacijom imunološkog odgovora (1).

### **3.2. Funkcija štitnjače usporedno s infekcijom COVID-19**

Poremećena funkcija štitnjače zabilježena je tijekom infekcije SARS-CoV-2 ili čak nekoliko tjedana nakon oporavka. Različiti poremećaji štitnjače zabilježeni su u bolesnika s COVID-19, uključujući sindrom netireoidne bolesti (NTIS, od engl. non thyroid illness syndrome), subakutni tireoiditis (SAT), tireotoksikozu i hipotireozu u retrospektivnim opservacijskim studijama i izvještajima slučajeva (1) Štitnjača, može biti pogođena infekcijom SARS-CoV-2 ili izravno, kao kod drugih postvirusnih subakutnih tireoiditisa, ili neizravno, putem systemske imunološke aktivacije i "citokinske oluje", čiji proinflamatorni citokini mogu izazvati štetne posljedice za funkcioniranje cijelog organizma, pa tako i na funkciju štitnjače. Osim toga, čini se da COVID-19 prati pojava novih slučajeva i recidiva Gravesove bolesti (GD) i Hashimotova tireoiditisa (HT), što izaziva zabrinutost zbog potencijalne uloge virusa u izazivanju autoimuniteta, odnosno mogućnost postojanja uzročno-posljedične veze između infekcije SARS-CoV-2 i autoimunih bolesti štitnjače (AITD, od engl. autoimmune thyroid disease) (1).

Trenutno postoje oprečni rezultati o utjecaju COVID-19 na funkciju štitnjače. Subakutni tireoiditis koji se manifestira kao izražena tireotoksikoza zabilježen je u bolesnika s COVID-19. S druge strane, u studiji provedenoj u Kini na 50 bolesnika s COVID-19, Chen i suradnici primijetili su generalizirano smanjenje TSH-a, ukupnog tiroksina (T4) i trijodotironina (T3) koje je više u skladu s obrascem bolesti koja ne pogađa izravno parenhim štitnjače. Iako ove studije pružaju korisne informacije, imaju svoja ograničenja. Uključuju nepotpune podatke, primjerice, mjerenje tireoidnih hormona samo kada je TSH izvan raspona ili nisu isključile ometajuće čimbenike poput istovremenog liječenja steroidima. Također, postoji ograničeno znanje o funkciji štitnjače u bolesnika koji su se oporavili od COVID-19 infekcije (4).

Pokazano je sniženje u razinama TSH i T4 u bolesnika koji su bili pozitivni na SARS-Cov-2, sniženje se prati u odnosu na opću zdravu populaciju te u odnosu na prethodne

nalaze istih bolesnika iz 2019. godine. Nakon preboljele infekcije (prosječno 79 dana po oporavku) ponovno su analizirani hormoni te su im razine bile u eutireoidnom rasponu. Samo je u rijetkih bolesnika zaostala neravnoteža hormona koji odgovara hipo- ili hipertireozi (4).

Najvjerojatnije objašnjenje promjena u funkciji štitnjače koje je zapaženo u dotičnom istraživanju je netireoidna bolest štitnjače, koja je prvotno obilježena smanjenjem ukupnog i slobodnog T3 i povećanjem reverznog T3 (rT3) u odsutnosti povećanja TSH-a; ozbiljnija ili produljena bolest uzrokuje globalna smanjenja TSH-a, FT4 i FT3. Sniženje TSH-a najvjerojatnije je povezano s povećanjima proupalnih citokina poput interleukina-6, koji negativno koreliraju s razinama TSH. Dodatni čimbenik može biti kortizol, koji je poznat po potiskivanju lučenja TSH-a, čak i na fiziološkim razinama. Chen i suradnici nisu mogli isključiti egzogeni kortikosteroid kao čimbenik koji utječe na TSH. Nijedan bolesnik u istraživanoj kohorti nije primio egzogene steroide, a isključeni su svi bolesnici koji su uzimali steroide prije prijema. Stoga bi izražena povećanja endogenog lučenja kortizola tijekom COVID-19 mogla biti dodatni čimbenik koji potiskuje TSH. Moguće treće objašnjenje može biti izravni citopatski učinak SARS-CoV-2 na folikularne stanice štitnjače, budući da je receptor za vezanje viriona, ACE2, izražen u hipofizi kao što je već prethodno objašnjeno. Kritično je naglasiti da, bez obzira na to koji od ovih čimbenika odgovara za opaženo smanjenje lučenja TSH-a, primijećeno je da se TSH tijekom praćenja vratio na početnu razinu što dovodi u pitanje potrebu zbrinjavanja poremećaja štitnjače kod infekcije COVID-19 osim ako za istu ne postoje prethodne indikacije nepovezane s infekcijom virusom SARS-CoV-2 (4).

### **3.3 Ishodi infekcije virusom SARS-CoV-2 u bolesnika s poremećajem funkcije štitnjače**

Ishodi bolesnika s COVID-19 širom svijeta su raznoliki te na njih mogu utjecati bilo kakvi komorbiditeti, između ostalog i poremećaji štitnjače. U jednoj studiji, analizom sažetaka bolničkih podataka, opisujući usporedbu primarnih ishoda, uključujući stopu smrtnosti, prijem u jedinicu intenzivnog liječenja, težinu bolesti i hospitalizaciju među bolesnicima s eutireozom i bolesnicima s poremećajima funkcije štitnjače opisano je kako prisutnost poremećaja funkcije štitnjače, poput hipotireoze, hipertireoze ili nespecificirani poremećaj štitnjače, povećava rizik loših ishoda u bolesnika s COVID-19, koji uključuju težinu bolesti, prijem na intenzivnu njegu, smrtnost i hospitalizaciju (5).

Dalje, meta-regresijske analize pokazale su da je korelacija između poremećaja funkcije štitnjače i loših ishoda bila pod utjecajem starije životne dobi, a ne drugih komorbiditeta. Ova povezanost je zbog toga što se razine TSH i tiroksina postupno smanjuju i fiziološki odgovor se pogoršava s dobi. Također, nutritivni status joda u pojedinoj populaciji može rezultirati različitim obrascima disfunkcije štitnjače tijekom starenja (5).

Iako je interakcija između hormona štitnjače i imunološkog odgovora uglavnom istražena, točan mehanizam uključen u postavke COVID-19 infekcije ostaje nejasan. Kao i kod drugih virusnih infekcija, imunološki odgovor ima važnu ulogu u ishodu infekcije

SARS-CoV-2. Prethodne hipoteze su glasile da hormoni štitnjače igraju ulogu u modulaciji stanične razine kako urođenog tako i adaptivnog imunološkog odgovora. Hormoni štitnjače pokazuju svoje efekte na imunološki sustav na nivou same jezgre aktiviranjem transkripcijskih čimbenika odgovornih za unutarstaničnu signalizaciju i na staničnoj razini moduliranjem oslobađanja citokina što je kumulativno djelovanje na više stanica kada se događa urođeni imunološki odgovor. Nekoliko studija je pokazalo da je u akutnoj fazi kod kritično bolesnih pacijenata koncentracija T3 značajno smanjena. Ovo abnormalno oslobađanje hormona štitnjače utječe na snagu imunološkog odgovora koji je ključan za održavanje ishoda kod COVID-19. Nadalje, tijekom procesa „citokinske oluje“, tijelo prekomjerno proizvodi citokine i kemokine izazvane infekcijom SARS-CoV-2. Ako se ovo razdoblje produži, može doći do supresije osovine štitnjače kod kritično bolesnih pacijenata, što može dovesti do pogoršanja ishoda u bolesnika s poremećajem funkcije štitnjače. Hormoni štitnjače također utječu na druge metaboličke bolesti kao što su hipertenzija, dijabetes i kardiovaskularne bolesti, a ti komorbiditeti snažno su povezani s povećanim rizikom od loših ishoda kod COVID-19 (5).

Dakle, pokazano je da su poremećaji štitnjače, prvenstveno hipotireoza značajno povezani s većim rizikom od loših ishoda, prijema u jedinicu intenzivnog liječenja i hospitalizacije u bolesnika s COVID-19. Ova povezanost značajno je pod utjecajem dobi oboljelih. Nasuprot tome, pokazano je da hipertireoza ne utječe značajno na ishod COVID-19 infekcije. Takvi su ishodi za bolesnike s navedenim kliničkim nalazima neovisni o etiologiji poremećaja štitnjače. Ova razlika u nalazima može biti potencijalno pod utjecajem nekoliko čimbenika. Naglašeno je da hormoni štitnjače utječu na renin-angiotenzinski sustav (RAS). Dakle, u bolesnika s poremećajima funkcije štitnjače može doći do poremećaja RAS, što doprinosi povećanju ekspresije angiotenzin-konvertirajućeg enzima 2 (ACE2). ACE2 igra ključnu ulogu u infekciji SARS-CoV-2 kao glavni receptor virusa za ulazak u domaćina. Odnos između hormona štitnjače i imunološkog odgovora može biti dvosmjernan. Međutim, treba biti oprezan pri tumačenju odnosa između hormona štitnjače i ishoda COVID-19 infekcije. Prvo, učinak prekomjerne razine hormona štitnjače u bolesnika s hipertireozom možda ne mijenja značajno fiziološku regulaciju RAS-a. Drugo, poremećaj RAS uzrokovan hipertireozom možda također ne utječe značajno na ekspresiju ACE2 što dovodi do slične količine ulaska virusa i ishoda bolesti. Treće, povezanost između hipertireoze i loših ishoda kod COVID-19 infekcije može biti pod utjecajem više čimbenika (5).

No ipak, jedna druga studija donosi zaključke kako hipotireoza, hipertireoza, Gravesova bolest, tireoiditis i autoimuni tireoiditis nisu bili povezani s infekcijom COVID-19 u korejskoj populaciji. Osim toga, morbiditet i mortalitet uzrokovani COVID-19 infekcijom nisu bili povezani s ovim vrstama bolesti štitnjače (6).

S obzirom na to da postoje oprečni dokazi u raznim studijama, predloženi su sljedeći mehanizmi povezanosti disfunkcije štitnjače s COVID-om 19: ekspresija ACE2, koja je poznata po tome da olakšava ulazak SARS-CoV-2, pokazala se visokom u bolesnika s disfunkcijom štitnjače. Osim toga, hiperkoagulabilna stanja uzrokovana hipertireozom povećavaju razine koagulacijskih faktora kao što su faktor (F) VIII, FX, FIX, von Willebrandov faktor i fibrinogen. COVID-19 također izaziva hiperkoagulabilnost, što potencijalno rezultira

mikroangiopatijom i stvaranjem tromba. Nadalje, štitnjača ima zaštitnu ulogu u funkciji pluća. U studijama na životinjama, disfunkcija štitnjače narušila je uklanjanje tekućine i uzrokovala plućnu fibrozu. Dakle, visoke razine ACE2, povećana hiperkoagulabilnost i kompromitirani zaštitni učinci pluća u bolesnika s disfunkcijom štitnjače mogli bi povećati stope morbiditeta i mortaliteta povezanih s COVID-19 (6).

S druge strane, nekoliko čimbenika može ublažiti rizik od COVID-19 infekcije u pacijenata s bolestima štitnjače. Drugi protein potreban za internalizaciju SARS-CoV-2, integrin  $\alpha\beta3$ , je kompetitivni inhibitor L-tiroksina (T4). Kompetitivnim vezivanjem s integrinom  $\alpha\beta3$ , T4 regulira internalizaciju SARS-CoV-2 i modulira afinitet integrina za druge proteine, što može inducirati citokinsku oluju kod pacijenata s COVID-19. Stoga se sugerira da analozi hormona štitnjače mogu inhibirati infekciju SARS-CoV-2 i smanjiti morbiditet ili mortalitet zbog COVID-19. Također, pozitivno ponašanje u vezi sa zdravljem i mjere opreza protiv infekcije SARS-CoV-2 kod pacijenata s bolestima štitnjače mogu smanjiti rizik od infekcije virusom. Pacijenti s kroničnim bolestima pretpostavljaju se da imaju veći rizik od infekcije SARS-CoV-2 nego oni bez kroničnih bolesti, a pacijenti s bolestima štitnjače mogu imati više prilika za dobivanje informacija o preventivnim mjerama protiv SARS-CoV-2 od svojih zdravstvenih pružatelja usluga. Nadalje, lijekovi za osnovne bolesti štitnjače mogli bi ublažiti potencijalni rizik od COVID-19 održavanjem stanja eutireoze čemu će se detaljnije govoriti kasnije. Konačno, udjeli morbiditeta i mortaliteta povezanih s COVID-19 nisu bili dovoljno visoki u kohorti druge studije da bi pokazali statistički značajne razlike u morbiditetu ili mortalitetu povezanim s COVID-19 kod pacijenata s bolestima štitnjače (6).

Zaključno za terapiju dotičnih bolesnika, rezultati istraživanja sugeriraju da ti bolesnici mogu biti liječeni protiv COVID-19 infekcije jednako kao i zdravi pojedinci, bez rizika od dodatnih komplikacija u procesu liječenja. Važno je ipak napomenuti da su rezultati studija ograničeni karakteristikama i brojem uključenih bolesnika (6).

### **3.4 Ishodi COVID-19 infekcije u bolesnika u hipotireozi**

Iz objavljene literature znamo da dobro kontrolirana hipotireoza nije povezana s povećanim rizikom od infekcija, iako postoje neki dokazi da bi osjetljivost na infekcije mogla biti povećana u bolesnika s loše kontroliranom hipotireozom. Stoga, liječenje poremećaja štitnjače u COVID-19 pozitivnih bolesnika ostaje od velike važnosti. Neviđeni pritisak na medicinske resurse i provedba mjera socijalnog distanciranja predstavljaju temeljni izazov za liječenje bolesnika s kroničnim stanjima, uključujući hipotireozu. Hipotireoza zahtijeva regulaciju nadomjesnog liječenja hormonima štitnjače i aktivno praćenje redovitim biokemijskim testiranjem kako bi se osiguralo održavanje fizioloških razina hormona štitnjače odnosno stanje eutireoze. Jatrogena prekomjerna terapija sintetskim hormona štitnjače poznat je čimbenik rizika za razvoj tireotoksikoze. Zajednička izjava Britanskog udruženja za štitnjaču i Društva za endokrinologiju kao i Američkog društva za štitnjaču (ATA) vezano uz pandemiju COVID-19 snažno savjetuju da bolesnici s bolestima štitnjače nastave uzimati svoje lijekove prema propisima kako bi smanjili rizik od poremećene razine hormona štitnjače koja bi mogla dovesti do težeg ishoda COVID-19 infekcije (7).

Dotična studija bila je retrospektivna studija koja je koristila podatke prikupljene iz elektroničkih medicinskih zapisa ambulantnih i hospitaliziranih COVID-19 pozitivnih bolesnika. Ograničenje te studije uključuje činjenicu da je populacija studije sastavljena isključivo od bolesnika unutar područja New Yorka, što potencijalno ograničava primjenjivost rezultata na opću razinu. Iako bi procjena ishoda bolesnika s hipotireozom uzrokovanom Hashimotovom bolešću u usporedbi s bolesnicima s hipotireozom uzrokovanom drugim uzrocima bila klinički relevantna, podskupna analiza nije bila moguća zbog premalog broja bolesnika s Hashimotovom bolešću u kohorti studije. Povećan broj bolesnika i smanjeno vrijeme konzultacija po bolesniku povezano s povećanim priljevom bolesnika tijekom pandemije potencijalno je rezultiralo nedostatkom podataka, posebno za ambulantne bolesnike, o određenim varijacijama uključujući rasu, indeks tjelesne mase (BMI) i status pušenja što bi također mogli biti čimbenici u ishodu infekcije u oboljelih (7).

Zaključno, hipotireoza nije čimbenik rizika povezan s lošijim ishodom u COVID-19 pozitivnih bolesnika, stoga nisu potrebne dodatne mjere opreza ili konzultacije. Ovakav zaključak odnosi se na bolesnike koji su pod terapijom, odnosno imaju dobro kontroliranu hipotireozu (7).

Sljedeća je studija analizirala nizozemsku populaciju te pokazala slične rezultate kao i prijašnja američka. Procijenjene su razlike u samoprijavljenoj bolesti ili učestalosti respiratornih simptoma povezanih s COVID-19, potvrđenim infekcijama SARS-CoV-2 između bolesnika s postojećim poremećajem štitnjače i kontrolnih skupina, ili između bolesnika s različitim etiologijama poremećaja štitnjače. Nije bilo razlike u samoprijavljenoj bolesti između oboljelih od COVID-19 i kontrolnih skupina. Mikrobiološki potvrđen COVID-19 nije se razlikovao između dvije skupine, a postotak bolesnika s potvrđenim COVID-19 bio je nizak. Ipak, bolesnici s postojećim poremećajem štitnjače češće su klinički dijagnosticirani s COVID-19 od strane liječnika. Razlike između mikrobiološke i kliničke dijagnoze COVID-19 mogle su proizaći iz nacionalne politike dijagnosticiranja COVID-19 tijekom prvog vala pandemije u Nizozemskoj, tijekom koje su samo hospitalizirani bolesnici i medicinsko osoblje mikrobiološki testirani na SARS-CoV-2 zbog nedostatka dijagnostičkih testova. Osim toga, bez obzira na osnovnu bolest štitnjače, bolesnici s postojećim poremećajem štitnjače prijavili su duže trajanje bolesti, što je moguće povezano sa starijom životnom dobi i komorbiditetima. Kao i u prethodnoj studiji, zbog manjeg broja uključenih bolesnika nisu uzeti u obzir drugi komorbiditeti poput debljine, dijabetesa tipa II ili kardiovaskularnih bolesti koje bi dapače mogle imati čak i veći učinak na ishod infekcije od same hipotireoze (8).

Do sada je samo nekoliko studija procijenilo osjetljivost na infekcije respiratornog trakta i/ili infekcije SARS-CoV-2 tijekom nedavne pandemije SARS-CoV-2 u bolesnika s postojećim poremećajem štitnjače. Danska studija je pokazala da postojeća hipotireoza ili hipertireoza nisu povezane s povećanim rizikom od infekcije SARS-CoV-2 ili lošijim ishodom bolesti. Ova studija sugerira da postojeći poremećaj štitnjače možda ne dovodi do očitog rizika razvoja infekcija respiratornog trakta i simptoma povezanih s COVID-19, osim češće prijavljenih zimica. Zimice su vrlo specifične za infekciju kada se pravilno prepoznaju. Međutim, u dotičnoj studiji, prijavljene zimice nisu mogle biti objektivizirane. Ipak, postotak bolesnika koje je

liječnik dijagnosticirao s COVID-19 bio je veći među oboljelima nego u kontrolnoj skupini. To bi moglo ukazivati da bolesnici s postojećim poremećajem štitnjače mogu imati modificiran rizik za ovu infekciju. Zanimljivo, bolesnici i kontrolne skupine također su pokazali slične postotke anosmije, simptoma koji je patognomoničan za COVID-19, što je bilo usporedivo s postotkom onih klinički dijagnosticiranih s COVID-19. To sugerira da je klinička dijagnoza bila točna u većine tih bolesnika. Međutim, zbog nedostatka mikrobiološke potvrde infekcije, ne može se donijeti konačan zaključak o ovom pitanju (8).

Jedno značajno zapažanje je veća učestalost samoprijavljenih simptoma u kontrolnoj kohorti. Jedno moguće objašnjenje moglo bi biti da se simptomi povezani s COVID-19 vrlo često prijavljuju kod mnogih drugih infekcija respiratornog trakta, pa čak i alergija (s obzirom da je praćenje bolesnika bilo tijekom proljetne sezone), te je stoga parametar kliničkih simptoma vjerojatno bio nespecifičan. Bolesnici su prijavili produljeno trajanje bolesti u usporedbi s kontrolama (8).

Treba razmotriti nekoliko ograničenja. Prvo, zbog retrospektivne prirode studije i činjenice da se temeljila na samoprijavljenim informacijama, pristranost prisjećanja ne može se isključiti. Drugo, zbog male veličine podskupina bolesnika s različitim bolestima štitnjače, ne možemo isključiti kako je ovoj studiji nedostajala statistička snaga za analizu učinaka različitih etiologija poremećaja štitnjače. Treće, zbog brzo mijenjajuće dinamike pandemije, podaci za dvije kohorte pokrivali su malo drugačije, iako u velikoj mjeri preklapajuće razdoblje. To je moglo dovesti do razlika u učestalosti samoprijavljenih podataka. Nadalje, iako su zaključci o učestalosti potvrđenih infekcija SARS-CoV-2 valjani, neki od zaraženih bolesnika i kontrola možda nisu bili testirani jer nisu ispunjavali definiciju slučaja u to vrijeme. Stoga je stvarna učestalost infekcija SARS-CoV-2 vjerojatno podcijenjena. Još jedno ograničenje odnosi se na uporabu potencijalno imunosupresivnih lijekova kod 10 bolesnika, što je moglo modificirati rizik za bolest (8).

Unatoč potencijalnim ograničenjima svojstvenim retrospektivnoj prirodi ove studije, ovi podaci pokazuju da postojeći poremećaj štitnjače, bez obzira na etiologiju, ne dovodi do očitog rizika za razvoj infekcija respiratornog trakta i simptoma povezanih s COVID-19. Taj je zaključak istovjetan onomu američke studije. Ipak, modificirana osjetljivost na infekciju SARS-CoV-2 ne može se potpuno isključiti. Buduće studije koje uključuju veće podskupine pacijenata s različitim bolestima štitnjače i točniju potvrdu infekcije trebale bi biti provedene kako bi pružile veći uvid u čimbenike rizika za COVID-19 kod pacijenata s postojećim poremećajem štitnjače (8).



### **3.5 Ishodi COVID-19 infekcije u bolesnika s poremećajem funkcije štitnjače pod terapijom**

Sljedeće razmatranje odnosi se na nadomjesno liječenje levotiroksinom u bolesnika s hipotireozom, budući da je to najčešće medikamentno liječenje bolesti štitnjače te samim time najdostupnije analizi. Nedavno je objavljeno da bi incidencija COVID-19 mogla biti veća u osoba koje su na nadomjesnom liječenju hormonima štitnjače. Značaj takve povezanosti je očigledan, s obzirom na to da je levotiroksin (L-T4) jedan od najčešće propisanih lijekova širom svijeta (trenutno drugi najčešće propisivan lijek u SAD-u). Na temelju eksperimentalnih dokaza sa životinjskih modela bolesti koronavirusa, spekulira se da hormoni štitnjače propagiraju unutarstaničnu internalizaciju i replikaciju SARS-CoV-2 kroz interakciju s integrinima stanične membrane (9).

Ispitana je prevalencija bolesnika liječenih s L-T4 u kohorti hospitaliziranih COVID-19 bolesnika i uspoređena je s kontrolnom skupinom. Također je ispitano postoji li povezanost liječenja L-T4 sa smrću u bolnici u istoj kohorti hospitaliziranih bolesnika s COVID-19. Rezultati istraživanja nisu pokazali statistički značajnu razliku u postotku bolesnika koji su bili na terapiji L-T4 između oboljelih od COVID-19 i kontrolne skupine. Bolesnici oboljeli od COVID-19 na terapiji L-T4 imali su nižu stopu smrtnosti u usporedbi s onima koji nisu bili na nadomjesnom liječenju L-T4, iako je razlika bila marginalne statističke značajnosti. Multivarijantna logistička regresijska analiza koristeći smrt kao zavisnu varijablu, a dob, spol i nadomjesno liječenje hormonima štitnjače kao nezavisne varijable pokazala je da su bolesnici s COVID-19 na terapiji L-T4 imali niži rizik od hospitalne smrti (9).

Iduće razmatranje odnosi se na bolesnicu iz Japana koja je uzimala terapiju propiltiouracilom za liječenje Gravesove bolesti te razvila sliku ANCA vaskulitisa nakon cijepljenja. Iako slučaj nije zaraza SARS-CoV-2, dobra je ilustracija potencijalne interakcije samog virusa i propiltiouracila te će biti obrađena ovdje u sklopu interakcije farmakoterapeutika kod bolesti štitnjače (10).

Bolesnica je primila Pfizer–BioNTech COVID-19 mRNA cjepivo BNT162b kroz svoje zaposlenje kao njegovateljica. Malo, okruglo i blago uzdignuto crvenilo pojavilo se na podlaktici i prsištu bolesnice 12-tog dana nakon što je primila prvu dozu cjepiva, a groznica u rasponu od 37 °C pojavila se 13-tog dana. Posjetila je obližnju bolnicu, podvrgnuta je krvnim testovima i propisan joj je lokalni steroid, a 25-tog dana pojavila se bol, crvenilo i oticanje u lijevoj ušnoj školjci. Rezultati krvnih testova pokazali su povišene razine mijeloperoksidaze (MPO)-ANCA i proteinaze 3 (PR3)-ANCA, koje su bile negativne prije nego što je bolesnica započela liječenje Gravesove hipertireoze, što sugerira prisutnost ANCA vaskulitisa (AAV, od engl. ANCA associated vasculitis) induciranog propiltiouracilom. Potom je učinjena biopsija crvenila na desnoj podlaktici, i propiltiouracil je izostavljen iz terapije. Rezultati biopsije pokazali su infiltracije upalnih stanica s dominacijom limfocita oko kapilara u dermisu i potkožnom masnom tkivu. Pacijentica je u bolnici liječena kortikosteroidima te su se simptomi gotovo u potpunosti povukli (10).

AAV je skupina poremećaja karakteriziranih upalom i destrukcijom malih i srednje velikih žila te prisutnošću ANCA protutijela. Spektar AAV uključuje granulomatozu s poliangiitisom (GPA, Wegenerova granulomatoza), mikroskopski poliangiitis (MPA) i eozinofilnu granulomatozu s poliangiitisom (EGPA, Churg–Strausov sindrom). AAV može uzrokovati oštećenje raznih organa, uključujući dišni sustav, bubrege, oči, kožu i živčani sustav. Kod nekih bolesnika, lijekovima inducirani AAV javlja se kao komplikacija nakon korištenja određenih terapeutika, a propiltiouracil je najčešće prijavljeni uzročni agens (10).

Patogeneza propiltiouracilom induciranog AAV nije potpuno razjašnjena. Interakcije između propiltiouracila i ciljnih antigena ANCA, posebno MPO, mogu biti uključene u razvoj propiltiouracilom induciranog AAV-a. Standardni režim indukcije remisije za primarni AAV je kombinacija visokih doza glukokortikoida i ciklofosfamida ili rituksimaba. Budući da je patogeneza primarnog i lijekovima induciranog AAV različita, ne postoji standardna strategija liječenja za lijekovima inducirani AAV. Važno je odmah prekinuti uzročni lijek nakon dijagnoze lijekovima induciranog AAV. Prognoza lijekovima induciranog AAV smatra se boljom od one kod primarnog AAV. Nakon što se uzročni lijek prekine i bolest uđe u remisiju, recidiv je rijedak i terapija održavanja možda neće biti potrebna. U ovom slučaju, glukokortikoidi su primijenjeni jer prekidanje uzročnog lijeka, propiltiouracila, nije dovoljno poboljšalo simptome. Simptomi bolesnice su se poboljšali nakon liječenja umjerenim dozama prednizolona (10).

Postoji nekoliko izvještaja o novonastalom AAV nakon COVID-19. Izravno oštećenje endotela od strane virusa, aktivacija komplementa i aktivacija neutrofila koja rezultira stvaranjem neutrofilnih izvanstaničnih mreža (NETs) mogu potaknuti razvoj AAV. Međutim, veza između patogeneze AAV i COVID-19 cjepiva nije poznata. U dotičnom slučaju smatra se da je bolesnica i prije bila ANCA pozitivna, budući da je takav nalaz moguć u bolesnika koji uzimaju propiltiouracil, bez obzira na COVID-19 cjepivo. Ipak, pojava AAV dobro korelira s terminom cijepljenja te je potreban dodatan oprez i istraživanja povezanosti neželjenih reakcija odnosno interakcija ovoga lijeka s COVID-19 cjepivom (10).

### **3.6 Poremećaji funkcije štitnjače i COVID-19 u hospitaliziranih bolesnika**

Sljedeći se kratki pregled odnosi na već prije spomenute osvrte na studije koje istražuju povezanost poremećaja funkcije štitnjače i COVID-19, ovdje s naglaskom na hospitalizirane bolesnike budući da je njihovo praćenje lakše zbog kontinuiranog bolničkog nadzora i lakše dostupnosti podataka (11).

Štitnjača može biti pogođena infekcijom COVID-19. Obrazac abnormalnosti funkcije štitnjače prijavljen u COVID-19 varira. Osim toga, neki lijekovi koji se koriste u bolesnika s COVID-19, poput glukokortikoida i heparina, mogu utjecati na testove funkcije štitnjače. Serumske razine FT4, FT3, TSH, anti-TPO i anti-Tg antitijela mjerene su prije početka liječenja steroidima i antikoagulansima. Najčešći obrazac odgovarao je sindromu netireoidne bolesti štitnjače. I prosječni FT3 i omjer FT3/FT4 smanjivali su se s povećanjem težine COVID-19

bolesti. U multivarijantnoj analizi, niska razina FT3 bila je povezana s povećanim rizikom od smrtnosti. Autoantitijela na štitnjaču bila su pozitivna u 27.14% bolesnika, ali nisu bila povezana s disfunkcijom štitnjače. Abnormalnosti funkcije štitnjače česte su među bolesnicima s COVID-19. I niska razina FT3 i omjer FT3/FT4 pokazatelji su težine bolesti, dok je niska razina FT3 prognostički biljeg smrtnosti povezane s COVID-19 (11).

### **3.7 Subakutni tireoiditis – De Quervain**

Subakutni tireoiditis (SAT), ili De Quervainov tireoiditis, prvi put je opisan 1904. godine i karakteriziran je bolovima ili nelagodnom u vratu te disfunkcijom štitnjače. SAT je često uzrokovan virusnom infekcijom ili postvirusnim upalnim procesom, uglavnom gornjih dišnih puteva. Zapravo, mnogi pacijenti imaju povijest infekcije gornjih dišnih puteva prije pojave tireoiditisa, uglavnom 2-8 tjedana prije. Tireotoksikoza je tipična prezentacija, nakon čega slijede eutireoza, prolazna hipotireoza i na kraju obnova normalne funkcije štitnjače. Dijagnoza SAT-a u velikoj mjeri se temelji na kliničkim simptomima, ali laboratorijski nalazi (tj. visoka stopa sedimentacije eritrocita i/ili razina C-reaktivnog proteina (CRP)) i/ili nisko preuzimanje radioaktivnog joda tijekom tireotoksične faze ili tipične ultrazvučne značajke pomažu u potvrdi dijagnoze. Nedavno su brojna izvješća opisala bolesnike zaražene s COVID-19 koji su razvili SAT, što upućuje da štitnjača može biti moguća meta virusa (12).

#### **3.7.1 COVID-19 subakutni tireoiditis**

Tijekom sedmomjesečnog razdoblja koje je pratila talijanska studija, a koje se podudara s izbijanjem infekcije COVID-19, nije zabilježen porast dijagnoze SAT-a. Ovo opažanje potvrđuje činjenica da je studija provedena na području Brescie, regiji s najvišom prevalencijom Sars-CoV-2 infekcije u Italiji. Treba napomenuti da je prethodna dijagnoza COVID-19 otkrivena u jednog od 10 bolesnika koji su razvili SAT od travnja 2020. do listopada 2020. De Quervainov tireoiditis pokazuje tipičnu sezonsku varijaciju u incidenciji s većom prevalencijom u proljeće i ljeto. Stoga je ova studija posebno dizajnirana kako bi uzela u obzir broj dijagnoza SAT-a u razdoblju od travnja do listopada u različitim godinama. Procjenjuje se da SAT ima incidenciju od 12,1 slučaja na 100.000 stanovika godišnje. Pet puta je češći u žena nego u muškaraca, i pretpostavlja se da je uzrokovan virusnom infekcijom ili postvirusnim upalnim procesom, moguće povezanim s enterovirusima, coxsackie virusima ili adenovirusima (12).

Patofiziologija povezanosti SAT i COVID-19 infekcije navodi se kao slična povezanost s drugim virusnim stanjima koja ciljaju štitnjaču u genetski osjetljivih pojedinaca. Takav je klinički ishod moguć zbog već više puta spominjane prisutnosti receptora enzima za konverziju angiotenzina 2 (ACE2), koji su prisutniji u štitnjači nego u plućnim stanicama. ACE2 receptori su prisutni u različitim tkivima poput miokarda, gastrointestinalne sluznice i dišnog trakta, a sva navedena tkiva mogu sadržavati virus SARS-CoV-2. Nedavno je pokazano da je mRNA koja kodira ACE2 receptor izražena u humanim folikularnim stanicama štitnjače u kirurškim uzorcima štitnjače i u primarnim kulturama stanica štitnjače,

što ih čini potencijalnom metom za SARS-CoV-2. Na temelju ovih dokaza, hipoteza da bi SARS-CoV-2 mogao biti odgovoran za SAT čini se vjerojatnom. Međutim, ako bi COVID-19 predstavljao glavni klinički uvjet za razvoj SAT-a, na primjer zbog specifičnog tropizma ovog virusa za štitnjaču, očekivao bi se porast incidencije SAT-a tijekom izbijanja COVID-19. Nasuprot tome, nije uočen porast incidencije SAT-a tijekom sedmomjesečnog razdoblja pandemije COVID-19 tijekom 2020. godine u usporedbi s sličnim razdobljima prethodnih godina. Nadalje, nisu uočene razlike u omjeru muškaraca i žena niti u kliničkom fenotipu pri prezentaciji u bolesnika koji su razvili SAT u "godini SARS-CoV-2" (12).

Još jedan, i možda zanimljiviji aspekt mogao bi biti mogućnost da su bolesnici s COVID-19 uzimali glukokortikoide, čime su prikrili istovremene simptome SAT. Nažalost, nije bilo moguće dokazati ili opovrgnuti ovu mogućnost. Osim toga, teoretski bi bilo moguće da su neki bolesnici sa SAT-om liječeni kod svog obiteljskog liječnika i nisu posjetili endokrinološku ambulantu. Zaključno, mogućnost da bi COVID-19 mogao biti odgovoran za razvoj SAT-a, iako teoretski moguća i dokumentirana u nekoliko prikaza slučajeva, ne čini se čestom pojavom (12).

Sljedeći osvrt odnosi se na kosovsku studiju u kojoj su analizirani ishodi bolesnika u dobi od 15 do 69 godina koji su preboljeli COVID-19. Svi ispitanici, osim jedne, bili su mlade osobe i nisu imali komorbiditete. Jedna bolesnica je ranije bila podvrgnuta lobektomiji štitnjače. Šest osoba je imalo bolove u vratu, dok je jedna bolesnica pokazivala atipične simptome kao što su strah i izostanak bolova u vratu. Glavobolja, odinofagija (bolno gutanje), umor, malaksalost, groznica i znakovi tireotoksikoze (npr. tahikardija, anksioznost i nesanica) bili su uobičajeni. Vrijeme između početka simptoma SAT-a i dijagnoze bilo je 5 do 30 dana nakon COVID-19. Šest bolesnica je imalo potvrđenu prošlu infekciju COVID-19 putem real-time PCR-a, dok je jedna bolesnica dijagnosticirana serološkim testovima (IgM i IgG) (13).

Biokemijski testovi su pokazali povećane razine C-reaktivnog proteina (CRP), brzinu sedimentacije eritrocita, ukupne i slobodne frakcije tiroksina (FT4) i trijodotironina (FT3), te nizak TSH. Štitnjača je bila mekana, ali bolna na palpaciju, što je potvrđeno ultrazvučnim pregledom. Tipični ultrazvučni nalazi SAT-a uključivali su heterogeni parenhim i središnje hipoehogene zone te izostao ili izrazito oslabljen scintigrafski prikaz štitnjače što je karakteristično za SAT (13).

U ovoj studiji utvrđeno je da su gotovo svi bolesnici sa SAT-om nakon COVID-19 infekcije imali tipičnu kliničku prezentaciju i dobro su reagirali na liječenje kortikosteroidima. Virus već poznatim mehanizmima ulazi u stanicu te razara folikule štitnjače. Izravno oštećenje folikularnih stanica može osloboditi hormone štitnjače u plazmu, objašnjavajući tireotoksične kliničke značajke (npr. tahikardija, anksioznost, nesanica) (13).

U smislu kliničkih, slikovnih i laboratorijskih značajki, SAT nakon COVID-19 vjerojatno se neće razlikovati od SAT-a drugih virusnih podrijetla (zaušnjaci, rubeola, gripa, coxsackie, adenovirus, varicella-zoster virus, citomegalovirus, Epstein-Barr virus, hepatitis E i HIV). SAT nakon COVID-19 također se prezentira klasičnim kliničkim značajkama bolova u vratu, anksioznosti i tireotoksikoze (visoki FT3 i FT4 i supresirani TSH) i tipičnim ultrazvučnim nalazima, kao i visokim upalnim markerima poput CRP-a i povišene sedimentacije eritrocita (13).

Slično drugim etiologijama, liječenje SAT-a nakon COVID-19 uključuje kratkotrajno liječenje glukokortikoidima, beta-adrenergičke blokatore receptora i analgetike. S druge strane, u većini slučajeva korišteni su glukokortikoidi s nižom prosječnom dozom od 25-30 mg/dan u usporedbi sa SAT-om drugih virusnih podrijetla (13).

Ova studija je uključivala samo bolesnice, a nijedna nije zahtijevala hospitalizaciju niti je razvila hipotireozu, a sve su bolesnice imale blagi oblik COVID-19. Slični rezultati suprikazani u studiji koja je uspoređivala bolesnike s blagom ili teškom pneumonijom uzrokovanom COVID-19. Nijedan hospitalizirani bolesnik s blagom pneumonijom nije imao hipotireozu, dok je 3,2% onih s teškom pneumonijom imalo hipotireozu (13).

Prezentacija ovakvih slučajeva je ključna za liječnike različitih specijalnosti kako bi identificirali potencijalne komplikacije COVID-19, posebno rijetke slučajeve poput SAT-a koji mogu biti zanemareni tijekom rutinske kliničke prakse. Prepoznavanje ovog kliničkog entiteta je važno jer pravovremeno liječenje može dovesti do potpunog povratka normalne funkcije štitnjače. Međutim, bitno je istražiti mogućnost hipotireoze u kasnijoj fazi. Adekvatno praćenje nakon oporavka od COVID-19 je potrebno jer se SAT, osim u ranoj fazi, može pojaviti čak i nekoliko mjeseci nakon početne infekcije (13).

### **3.7.2 Atipični tireoiditis**

Studije su pokazale da u bolesnika s COVID-19 koji su zahtijevali intenzivnu njegu i razvili subakutni tireoiditis, koncentracije slobodnog tiroksina u serumu nisu bile toliko povišene, a koncentracije TSH u serumu nisu bile toliko snižene, kao što je opisano u klasičnom subakutnom tireoiditisu. Ovi bolesnici također nisu imali bolove u vratu (što je u skladu s tihim tireoiditisom), niti leukocitozu, ali su imali limfopeniju, kao što se primjećuje kod COVID-19 infekcije. Ove značajke se razlikuju od izvještaja o klasičnom subakutnom tireoiditisu, koji je karakteriziran patognomoničnom infiltracijom divovskih stanica (skupovi limfocita, histiocita i koloida), s oticanjem folikula štitnjače, rastezanjem kapsule štitnjače i posljedičnom boli u vratu. Kod tireoiditisa povezanog sa SARS-CoV-2, divovske stanice možda se ne formiraju zbog limfopenije, a stanice štitnjače možda su oštećene apoptozom, kao što je primijećeno kod teškog akutnog respiratornog sindroma koronavirusa (14).

Sljedeća studija razmatra model nastanka subakutnog tireoiditisa vezanog uz memorijske T limfocite koji zaostaju nakon COVID-19 infekcije te se zadržavaju u štitnjači provocirajući imunوسي odgovor i upalu. Četiri mjeseca nakon infekcije, kod analiziranih bolesnika nije pronađena SARS-CoV-2 RNA unutar štitnjače. Unatoč očitom uklanjanju virusa, bolesnici s pozitivnim protutijelima i dalje su pokazivali povećanu sistemsku aktivaciju T-stanica kao i citotoksičnih i Th1 efektorskih stanica, što se vratilo na normalne razine osam mjeseci nakon infekcije. Štoviše, anti-SARS-CoV-2-specifični CD4+ i CD8+ T-stanični odgovori bili su mjerljivi u perifernoj krvi četiri mjeseca nakon infekcije, ali su jedva bili detektabilni nakon osam mjeseci. Analiza T-stanica u štitnjači i u perifernoj krvi otkrila je jedinstvene klastere T-stanica, posebno CD103+CD69+ memorijske stanice u štitnjači, te identificirala CXCR3+ T-stanice kao njihove pretpostavljene prekursore u krvi.

Važno je napomenuti da su SARS-CoV-2-specifične T-stanice bile brojne u štitnjači i da su stekle predispoziciju prema tkivu štitnjače posebno osam mjeseci nakon infekcije. Ova otkrića sugeriraju da je atipični tireoiditis koji se razvio u bolesnika s teškim oblikom COVID-19 infekcije karakteriziran produženim, ali uglavnom prolaznim, sistemskim antivirnim efektorskim odgovorom T-stanica koji rezultira stvaranjem dugovječnih memorijskih stanica koje zaostaju u tkivu u štitnjače. Ovaj lokalni imunološki odgovor može djelomično objasniti postojanost znakova tiroiditisa na ultrazvuku štitnjače i scintigrafskim snimkama do jedne godine nakon infekcije, unatoč prisutnosti normalne funkcije štitnjače. Dugoročne kliničke posljedice su nepoznate (15).

## **4. Utjecaj postojećih bolesti štitnjače na tijek infekcije SARS-CoV-2**

### **4.1 COVID-19 i Gravesova bolest**

Do sada provedena istraživanja većinski su fokusirana na vezu između COVID-19 i novonastale bolesti štitnjače, no studije ukazuju na to da postoji dvosmjernan odnos između COVID-19 i štitnjače, što znači da virus može oštetiti štitnjaču, a istovremeno postojeće bolesti štitnjače mogu utjecati na tijek infekcije, iako je taj smjer znatno slabije istražen. Najčešća preegzistentna autoimuna bolest štitnjače je Gravesova bolest (16).

Uočeno je da bolesnici koji se oporavljaju od Gravesove bolesti imaju povišene razine citokina interferona gama (IFN- $\gamma$ ), tumor nekrotizirajućeg faktor alfa (TNF- $\alpha$ ) i interleukina-6 (IL-6), koji su uključeni i u patogenezu COVID-19 pa tako potencijalno mogu imati sinergističko djelovanje kod osjetljivih osoba, što može dovesti do recidiva njihove bolesti i/ili pogoršanja virusne infekcije. U skladu s ovim razmatranjima su nedavna značajna in vitro otkrića da je ACE2 ljudski gen stimuliran interferonom u epitelnim stanicama dišnih puteva. Točnije, otkriće sugerira da SARS-CoV-2 može iskoristiti specifično IFN-om vođeno povećanje ACE2, tkivno zaštitnog medijatora tijekom ozljede pluća, čime se omogućuje infekcija (16).

Retrospektivna studija koja je ispitala funkciju štitnjače u 287 bolesnika oboljelih od COVID-19 i hospitaliziranih u jedinicama za neintenzivnu njegu pokazala je višu incidenciju hipertireoze i, obrnuto, korelaciju tireotropina s IL-6 i dobi (16).

Osim toga, neobrađena tireotoksikoza može povećati rizik od hipertrofije lijeve klijetke i kongestivnog zatajenja srca. Hipertireoza povećava cirkulirajuće biljege disfunkcije endotela, uključujući IL-6, IL-12, IL-18, fibrinogen, inhibitor aktivatora plazminogena 1, von Willebrandov faktor i VCAM-1, koje su značajno povećane u bolesnika s klinički izraženom i subkliničkom hipertireozom. Ovo može uzrokovati hiperkoagulabilno stanje koje karakterizira COVID-19 i povećati učestalost kardiovaskularnih komplikacija same infekcije. Osim toga, bolesnici koji primaju terapiju antitireoidnim lijekovima, čak i s blagom do umjerenom neutropenijom, mogu imati veći rizik od lošeg ishoda ako se zaraze COVID-19, jer njihovi simptomi COVID-19 mogu biti teži zbog poremećaja imunološkog sustava, što može pogoršati neutropeniju i rezultirati citokinskom olujom. Navedene

spekulacije temelje se na određenim patogenetskim sličnostima između dvije bolesti, naime, smanjenju T-limfocita i Treg stanica te povećanju Th-17 (16).

Proučavan je i učinak postojećih čvorova štitnjače na ishode bolesnika hospitaliziranih s COVID-19 pneumonijom. Čvorovi štitnjače veći od 1 cm pronađeni su kod 7% onih s blagom bolešću i 26% onih s kritičnom bolešću. Autori su spekulirali da bi lošiji ishod u bolenika s čvorovima štitnjače mogao biti povezan s hipoksijom zbog kompresije čvorova ili pridružene tireotoksikoze. Međutim, takve teorije treba dalje proučavati jer je grupa s kritičnom bolešću također bila starija od grupe s blagom bolešću, a učestalost čvorova kao i veličina čvorova raste s dobi (16).

Istraživanja su pokazala da su štitnjača i virusna infekcija, sa svojim povezanim upalno-imunološkim odgovorima, u složenoj interakciji. Zaključno, savjetuje se pratiti bolesnike s otprije prisutnom Gravesovom bolešću u slučaju pogoršanja dotične disfunkcije štitnjače, a do sada u istraživanjima i kliničkim pregledima nisu zabilježeni slučajevi znatno težih ishoda COVID – 19, unatoč tomu što postoje mehanizmi koji bi to pogoršanje potencijalno mogli izazvati (16).

## **4.2 COVID -19 i hipotireoza**

Podaci o utjecaju preegzistentne bolesti štitnjače na prognozu COVID-19 su kontradiktorni. Primjerice, u jednoj od retrospektivnih studija provedenih na bolesnicima koji su liječeni levotiroksinom zbog hipotireoze, hipotireoza nije utjecala na smrtnost. U drugoj studiji bolesnici hospitalizirani s COVID-19, koji su kategorizirani kao bolesnici s teškim ili manje teškim manifestacijama COVID-19, dijagnoza liječene hipotireoze bila je značajno povezana s teškim oblikom COVID-19. Teži su oblici bolesti uočeni u bolesnika s hipotireozom, no nije sigurno je li to bio jedini čimbenik koji se razlikovao budući da su rezultati bili oprečni kada su se u obzir uzeli i drugi komorbiditeti (16).

Nedavne su studije pokazale povećan rizik od težih oblika bolesti u bolesnika koji su na imunosupresivnoj terapiji za autoimunoznu bolest štitnjače, zbog slabije reaktivnosti imunološkog sustava prema infekcijama. Ipak, ne preporuča se ukidanje kortikosteroidne terapije u tih bolesnika te je ovdje diskutabilno donijeti zaključak da je povećana osjetljivost na COVID-19 izazvana bolešću štitnjače budući da ta osjetljivost zapravo ima jatrogenu podlogu (16).

Molekularni mehanizmi koji bi mogli utjecati na reakciju organizma na SARS-CoV-2 su sljedeći: integrin  $\alpha v\beta 3$ , uz ACE2, bi mogao biti potreban za internalizaciju koronavirusa. Hormoni štitnjače reguliraju stanični unos integrina. Tako je postavljena hipoteza da su fiziološke koncentracije T4 možda potrebne za djelovanje ACE2 i integrina  $\alpha v\beta 3$  i internalizaciju virusa. Također je dalje postavljena hipoteza da bi snižavanje razina T4 moglo biti sredstvo za smanjenje unosa virusa u stanice. Daljnja istraživanja mogla bi utvrditi postoji li odnos između hormona štitnjače i sposobnosti SARS-CoV-2 da uđe u

stanice kod ljudi, kao što se čini u modelima životinja, i može li to biti osnova za utjecaj poremećaja štitnjače na ozbiljnost COVID-19 (16).

### **4.3 Netireoidna bolest štitnjače i COVID – 19**

Sindrom netireoidne bolesti štitnjače može se otkriti u mnogim kritičnim bolestima. Nedavno je pokazano da se ovo stanje često opaža i u bolesnika s COVID-19 te da je povezano s težinom bolesti. Međutim, točan mehanizam kroz koji hormoni štitnjače utječu na tijek COVID-19, kao i mnogih drugih kritičnih bolesti, još uvijek nije jasan, a liječenje T4, T3 ili kombinacijom oboje i dalje je kontroverzno (17).

Klinički ishod kritično oboljelih može biti kompromitiran mnogim različitim uvjetima, uključujući smanjen volumen krvi zbog gastrointestinalnog krvarenja ili upotrebe diuretika, smanjen ventilacijski poticaj zbog interkurentnih plućnih infekcija, sepse, oštećenje regulatornih mehanizama središnjeg živčanog sustava zbog moždanog udara, kongestivnog zatajenja srca zbog infarkta miokarda i upotrebe sedativa ili hiponatremije. Među svim tim uzrocima, zabilježeno je da se smanjene razine FT3 u serumu povezuju s nepovoljnim kliničkim tijekom i konačno smrću. Niska razina FT3 u serumu čest je nalaz u bolesnika hospitaliziranih u jedinicama intenzivne njege (JIL) uz učestalost 70–80%. Također je zabilježena u kritično bolesne djece (17).

S kliničkog stajališta, postoji upečatljiva sličnost između kliničkog stanja koje se susreće u kritično oboljelih s netireoidnom bolešću štitnjače i stanja miksedema. Karakterizira ga abnormalno taloženje mukopolisaharida u koži i dermisu, što rezultira oteklinom zahvaćenog područja. U bolesnika s dugotrajnom teškom neliječenom hipotireozom miksedem može biti povezan s izrazitom promjenom metabolizma vode sa zadržavanjem tekućine i razvojem anasarke. Ovi bolesnici često imaju pleuralni, peritonealni i perikardijalni izljev i mogu napredovati od dubokog stanja produžene nesvijesti do pojave kome. Ključne značajke miksedematozne kome su promijenjeno stanje svijesti, koje se sastoji od pospanosti i letargije, a koje se mogu razviti u stupor i komatozno stanje, te događaji koji ju precipitiraju uključujući izloženost hladnoći, infekcije, uzimanje lijekova poput diuretika, sedativa, analgetika, trauma, moždani udar, zatajenje srca, gastrointestinalno krvarenje i druga kritična stanja. Obično se miksedematozna koma razvija tijekom zimskih mjeseci, a tipični bolesnik je starija žena s promijenjenom sviješću i poviješću hipotireoze, operacije vrata ili liječenja radioaktivnim jodom. U kritično bolesnih pacijenata homeostaza je također poremećena precipitirajućim događajima i može se razviti u životno opasno kliničko stanje koje nalikuje onom u bolesnika s miksedematoznom komom. Glavna razlika između miksedema i netireoidne bolesti štitnjače leži u brzini razvoja. Kod klasičnog miksedema, zbog dugotrajne i neliječene hipotireoze, razvoj simptoma je polako progresivan, dok kod kritično bolesnih pacijenata, hospitaliziranih u ICU-u, razvoj netireoidne bolesti štitnjače obično brz i može brzo dovesti do nepovoljnog smrtnog ishoda (17).



Dokazano je da se smanjene razine FT3 u serumu mogu smatrati biljekom težine bolesti COVID-19. Ovi se rezultati temelje na mjerenju bioelektrične impedancijske analize kao brze i lako dostupne metode koja se između ostalog koristi za procjenu elektrolitskog statusa kritično bolesnih pacijenata. U toj analizi nalaz netireoidne bolesti štitnjače u oboljelih od COVID-a korelira s nalazima miksedemske kome, s razlikom u brzini razvitka kao što je prije objašnjeno. Prema takvim rezultatima preporuča se praćenje razine hormona štitnjače u oboljelih od COVID – 19, a pokušaji liječenja intravenskim FT3 tek zahtijevaju daljnje istraživanje (17).

S jednog gledišta niska razina FT3 predstavlja zaštitni mehanizam očuvanja energije u kritičnom stanju organizma koji se bori za preživljenje, a s drugog gledišta predstavlja energetske slom organizma odnosno slom regulacijskih mehanizama što ga povezuje sa visokom smrtnošću. Konačno, zaključci studije provedene na djeci objašnjavaju nastanak netireoidne bolesti štitnjače tijekom infekcije SARS-CoV-2, iako su na kraju učinci kontraproduktivni za bolesnika. Netireoidna bolest štitnjače može se tumačiti kao prilagodba organizma za očuvanje energije tijekom kritične bolesti i hiperkatabolizma s obzirom na uobičajeno kataboličko djelovanje hormona štitnjače (18).

## 5. Utjecaj cjepiva na funkciju štitnjače

Poremećaji štitnjače dokumentirani su nakon primjene svih vrsta cjepiva protiv COVID-19. Najčešći slučajevi poremećaja štitnjače zabilježeni su nakon cijepljenja mRNA cjepivima, zatim vektorskim virusnim cjepivima i slučajeva nakon cijepljenja inaktiviranim cjepivima. Štoviše, subakutni tireoiditis (SAT) bio je najčešći poremećaj štitnjače povezan s cijepljenjem protiv COVID-19, praćen Gravesovom bolesti. Također su zabilježeni neki slučajevi fokalnog bolnog tireoiditisa, tihog tireoiditisa i kombinacije GD-a i SAT-a. Bolest oka vezana uz štitnjaču (oftalmopatija), očita hipotireoza, atipični subakutni tireoiditis i bezbolni tireoiditis s tireotoksičnom periodičnom paralizom (TPP) zabilježeni su s nižom učestalošću (19).

Subakutni tireoiditis (SAT), poznat i kao granulomatozni tireoiditis ili de Quervainov tireoiditis, je samoograničavajuća upalna bolest uzrokovana virusnim infekcijama ili postvirusnim upalnim reakcijama. Smatra se da je nedavna virusna infekcija (oko 2-6 tjedana prije) okidač kod genetski predisponiranih osoba. Patogeneza SAT-a povezana je s nekim virusnim infekcijama, poput ospica, zaušnjaka, koksakija, rubeole i adenovirusa, bilo izravno ili kroz upalnu reakciju na virus. Infekcija SARS-CoV-2 također može djelovati kao okidač za razvoj SAT-a. Neki HLA haplotipovi, poput HLA-Bw35, HLA-B67, HLA-B35, HLA-DRB108, *HLA-DRB101*, HLA-B18:01, *HLA-DRB101* i HLA-C\*04:01, povezani su sa SAT-om. Najčešći simptom SAT-a je bol u prednjem dijelu vrata; međutim, dokumentirani su i neki slučajevi SAT-a bez ikakve boli u vratu. Klinički tijek SAT-a često se sastoji od tri uzastopne faze: tireotoksikoze u prvim mjesecima, hipotireoze oko 3 mjeseca i na kraju eutireoze. Prema vrsti cjepiva, distribucija slučajeva SAT-a bila je sljedeća: 62,0%

nakon cijepljenja mRNA cjepivima, 24,0% nakon cijepljenja inaktiviranim cjepivima i 12,0% nakon cijepljenja cjepivima s vektorskim virusom. Učestalost subakutnog tireoiditisa (SAT) najviša je kod žena srednje dobi. Prema spolu bolesnika 72,0% slučajeva SAT-a bile su žene, dok su 28,0% bili muškarci, a omjer žena i muškaraca bio je oko 2,57:1. Srednja dob za žene sa SAT-om bila je 39,5 godina (raspon: 26–73 godine), dok je za muškarce sa SAT-om bila 45,5 godina (raspon: 26–75 godina). Simptomi SAT-a pojavili su se nakon prve doze cjepiva s medijanom od 10 dana (19).

Gravesova bolest kao autoimuna bolest uzrokovana je agonističkim autoantitijelima na receptor za hormon koji stimulira štitnjaču (TSHR), inducirajući hipertireozu neovisno o regulaciji hipofize. Vežanje antitijela koja stimuliraju štitnjaču (TSAb) na TSHR tireocita inducira proliferaciju stanica, rast štitnjače i hipersekreciju hormona T4 i T3. Anti-TSHR, anti-TPO i anti-TG antitijela nalaze se u većine oboljelih od Gravesove hipertireoze. Kombinacija okolišnih i genetskih čimbenika može pridonijeti razvoju Gravesove bolesti. Zabilježena je povezanost pojavnosti Gravesove bolesti s određenim HLA genima, kao što su HLA-A68, HLA-B08, HLA-DRB103, DQB102 i DQA1\*0501. Zbog molekularne mimikrije između molekula štitnjače i infektivnih agenasa, neke bakterijske infekcije (poput *Yersinia enterocolitica* i *Helicobacter pylori*) i virusne infekcije (hepatitis C i kongenitalna rubeola) mogu inducirati Gravesovu bolest induciranjem unakrsno-reaktivnih antitijela. Osim toga, virus gripe B, Parvovirus B19 i Epstein–Barr virus također mogu pridonijeti razvoju Gravesove bolesti. Povezanost Gravesove bolesti s COVID-19 također je naznačena, a najviše su pogođene žene 30-60 dana od početka COVID-19. Tireotoksična stanja povezana s COVID-19 mogu potaknuti razvoj Gravesove bolesti. U prijavljenim slučajevima Gravesove bolesti nastale nakon cijepljenja protiv COVID-19, primarni klinički simptomi, testovi funkcije štitnjače i ultrazvuk ili scintigrafski prikaz štitnjače bili su u skladu s obilježjima Gravesove bolesti. Gravesova bolest je druga po učestalosti bolest štitnjače povezana s cijepljenjem protiv COVID-19, čineći 31,6% svih slučajeva. Prema vrsti cjepiva, distribucija slučajeva Gravesove bolesti bila je: 76,2% nakon cijepljenja mRNA cjepivima i 23,8% nakon cijepljenja vektorskim cjepivima. Prema marki cjepiva, distribucija bolesnika s Gravesovom bolesti bila je: 66,7% slučajeva nakon cijepljenja Pfizer cjepivom, 19,0% slučajeva nakon cijepljenja AstraZeneca cjepivom, 9,5% slučajeva nakon cijepljenja Moderna cjepivom i 4,8% slučajeva nakon cijepljenja Janssen cjepivom. Gravesova bolest pogađa ljude svih dobnih skupina, iako je češća među ženama reproduktivne dobi, s omjerom žena i muškaraca od 5–10:1. Srednja dob za žene s Gravesovom hipertireozom bila je 44 godine, dok je za muškarce s Gravesovom hipertireozom bila 46 godina. Kod 68,8% žena i kod 40,0% muškaraca, simptomi Gravesove bolesti pojavili su se nakon prve doze cjepiva, s medijanom od 7 dana nakon cijepljenja (19,20).

Nakon cijepljenja protiv COVID-19 zabilježeni su i fokalni bolni tireoiditis, tihi tireoiditis, kombinacija Gravesove bolesti i SAT-a, oftalmopatija, klinički izražena hipotireoza, atipični subakutni tireoiditis i bezbolni tireoiditis s tireotoksičnom periodičnom paralizom. Bezbolni ili tihi tireoiditis uzrokovan je uništavanjem folikula štitnjače upalom, što rezultira otpuštanjem prethodno formiranih T3 i T4 hormona, uzrokujući prolaznu tireotoksikozu. Bolesnici pokazuju simptome tireotoksikoze, ali za razliku od SAT-a,

nemaju bol ili osjetljivost štitnjače. U roku od 2–12 tjedana, tireotoksično stanje se spontano povlači, a oboljeli se ili vraćaju u eutireoidno stanje ili prolaze kroz privremeni stadij hipotireoze. Štoviše, nekoliko bolesnika s medijanom dobi od 32 godine razvili su tihi tireoiditis nakon primanja prve doze mRNA cjepiva (Pfizer i Moderna). Dva bolesnika također su pokazali kombinaciju Gravesove bolesti i SAT-a nakon primanja prve doze Pfizer ili Janssen cjepiva (19).

Gravesova oftalmopatija (GO) samoograničavajući je orbitalni upalni poremećaj koji se najčešće manifestira otokom vjeđa i izbočenim očnim jabučicama (egzoftalmus). Teški oblici GO mogu dovesti do gubitka vida, a blaži oblici najčešće se manifestiraju dvoslikama. Gravesova oftalmopatija je češća među ženama, a omjer žena i muškaraca je oko 5,5:1. Većina pacijenata s GO pokazuje biokemijske pokazatelje Gravesove hipertireoze. Međutim, premda rijetko, GO se može razviti u osoba s Gravesovom bolesti u eutireozu, a vrlo rijetko je povezana s Hashimotovim tireoiditisom odnosno hipotireozom. Aktivacija fibroblasta putem anti-TSHR i anti-inzulinu sličnih faktora rasta-1 (IGF-1) antitijela doprinosi razvoju GO. Th1 stanice, B stanice, makrofagi i mastociti također infiltriraju štitnjaču. Upala i zadebljanje ekstraokularnih mišića dovodi do proptoze i smanjene pokretljivosti očiju što dovodi do dvoslika. Kompresija i istezanje vidnog živca rezultira optičkom neuropatijom i nepovratnim gubitkom vida (19).

Mehanizmi kojima cjepivo protiv COVID-19 izaziva poremećaje štitnjače još su u fazi istraživanja, no predložen je sljedeći model: baš kao i infekcije, cjepiva mogu igrati ulogu u razvoju autoimunih bolesti kroz različite mehanizme, poput molekularne mimikrije, širenja epitopa, poliklonske aktivacije, aktivacije promatrača i prezentacije skrivenih antigenih determinanti. Ako antigenski sadržaj cjepiva dijeli strukturne sličnosti s autoantigenima, tada bi imunološki odgovor na antigen cjepiva mogao zahvatiti stanice domaćina koje predočuju sličan autoantigen. Kod genetski osjetljivih ljudi, molekularna mimikrija između antigena cjepiva i proteina štitnjače mogla bi pokrenuti autoimuni odgovor. Unakrsno reaktivni imunološki odgovor protiv stanica štitnjače može proizaći iz imunoloških odgovora na proteine povezane sa SARS-CoV-2. Indicirano je da antitijelo protiv S proteina SARS-CoV-2 snažno reagira s TPO. Ta antitijela mogu imati ulogu u pokretanju autoimuniteta putem molekularne mimikrije kod osjetljivih pojedinaca. Protein S SARS-CoV-2, nukleoprotein i membranski protein, svi unakrsno reagiraju s TPO što može direktno izazvati poremećaje rada štitne žlijezde (19).

S obzirom na razmatrane slučajeve, savjetuje se praćenje funkcije štitnjače u pacijenata s povećanim rizikom. Ovakve vrste komplikacije ipak su rijetke i javljaju se uglavnom u pacijenata s predispozicijom ili prijašnjom bolesti. Za preciznije rezultate potrebna su dodatna istraživanja, uključujući više pacijenata te veći vremenski odmak od samog cjepljenja za procjenu dugoročnih posljedica (19).

## **6. Zaključak**

Dosadašnje retrospektivne studije pokazale su da SARS-CoV-2 ima učinak na funkciju štitne žlijezde ulazeći u folikularne stanice štitnjače putem receptora ACE2 te tako njihovim uništavanjem mijenja funkciju žlijezde u smislu hiper- ili hipotireoze.

Taj je utjecaj dvosmjernan jer jednako tako funkcija štitnjače utječe na odgovor organizma na infekciju budući da hormoni štitnjače na složen način reguliraju imunološki odgovor organizma.

Zaključno, s obzirom da su sve dosadašnje studije bile retrospektivne, a kohorte bolesnika bile su izabrane tako da nisu isključeni i drugi čimbenici rizika za teži oblik COVID-19, preporučuje se pratiti funkciju štitnjače u oboljelih od COVID-19 s povećanim rizikom težeg oblik bolesti te u rizičnih pojedinaca nakon cijepljenja. Također, potrebno je još studija, ali i vremena, kako bi se moglo donositi konkretnije zaključke o opisanoj temi.

## **7. Zahvale**

Prije svega, želim se zahvaliti doc. dr. sc. Tomislavu Jukiću na pristupačnosti, savjetima i pomoći u izradi ovog Diplomskog rada.

Također bih se zahvalio svima koji su me podržavali na ovome dugom i teškom putu; obitelji, prijateljima te grupi Ginekologija. Hvala Vam na mnogo riječi podrške, druženja, smijeha i zabave te što ste ostvarili da svi teški trenutci prođu brže, a oni lijepi kao da traju vječno.

Posebno hvala svim legićima i dirigentici Ivi; probe ponedjeljkom s njima davali su mi snage da nastavim sa svojim obavezama kroz ostatak tjedna.

Konačno, veliko hvala Dori na svojoj podršci, razumijevanju i trpljenju mojih kukanja kako je sve teško, iako se kontinuirano i svjesno natrpavam novim obavezama.

## 8. Literatura

1. Rossetti, C. L., Cazarin, J., Hecht, F., De Lima Beltrão, F. E., Ferreira, A. C. F., Fortunato, R. S. et al. (2022). COVID-19 and thyroid function: What do we know so far? *Frontiers in Endocrinology*, 13.
2. Lisco, G., De Tullio, A., Jirillo E., Giagulli, V. A., De Pergola, G., Guastamacchia E., et al., Thyroid and COVID-19: A review on pathophysiological, clinical and organizational aspects. *J Endocrinol Invest.* 2021 Sep;44(9):1801-1814. doi: 10.1007/s40618-021-01554-z. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33765288; PMCID: PMC7992516.
3. Mehta, A., Awuah, W. A., Yarlagadda, R., Kalmanovich, J., Huang, H., Kundu, M., et al. (2022). Investigating thyroid dysfunction in the context of COVID-19 infection. *Annals of Medicine and Surgery*, 84.
4. Khoo, B., Tan, T., Clarke, S. A., Mills, E. G., Patel, B., Modi, M., et al., Thyroid Function Before, During, and After COVID-19, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 106, Issue 2, February 2021, e803–e811,
5. Damara, F. A., Muchamad, G. R., Ikhsani, R., Hendro, Syafiyah, A. H., Bashari, M. H., Thyroid disease and hypothyroidism are associated with poor COVID-19 outcomes: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr.* 2021 Nov-Dec;15(6):102312. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102312. Epub 2021 Oct 22. PMID: 34731819; PMCID: PMC8530797.
6. Kim, S.-Y.; Yoo, D.-M.; Min, C.-Y.; Choi, H.-G. The Effects of Previous Thyroid Disease on the Susceptibility to, Morbidity of, and Mortality Due to COVID-19: A Nationwide Cohort Study in South Korea. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 3522.
7. Van Gerwen, M., Alsen, M., Little, C., Barlow, J., Naymagon, L., Tremblay, D., et al. (2020). Outcomes of patients with hypothyroidism and COVID-19: a retrospective cohort study. *Frontiers in Endocrinology*, 11.
8. Rops, M. A. J., Moorlag, S. J. C. F. M., van Deuren, R. C., Jaeger, M., Joosten, L. A. B., Medici, M., et al., The impact of pre-existing thyroid diseases on susceptibility to respiratory infections or self-reported sickness during the SARS-CoV-2 pandemic. *Arch Endocrinol Metab.* 2022 Sept 08;66(4):472-480. doi: 10.20945/2359-3997000000436. Epub 2022 Jun 2. PMID: 35657122; PMCID: PMC10697642.
9. Pappa, E., Gournas, P., Galatas, G., Romiou, A., Kiki, I., Panagiotou, L., et al., Thyroid hormone treatment and SARS-CoV-2 infection. *Endocrine.* 2022 Feb;75(2):328-329. doi: 10.1007/s12020-021-02957-x. Epub 2022 Jan 16. PMID: 35034248; PMCID: PMC8761085.
- 10 Okuda, S., Hirooka, Y., Sugiyama, M., Propylthiouracil-Induced Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis after COVID-19 Vaccination. *Vaccines*

(Basel). 2021 Jul 31;9(8):842. doi: 10.3390/vaccines9080842. PMID: 34451967; PMCID: PMC8402331.

- 11 Patel, D., Naik, D., Kamalanathan, S., Tamilarasu, K., Sahoo, J., Roy, A., et al., Thyroid Function Abnormalities and Outcomes in Hospitalized Patients with COVID-19 Infection: A Cross-Sectional Study. *Horm Metab Res.* 2023 Mar;55(3):169-175. doi: 10.1055/a-2014-4634. Epub 2023 Feb 27. PMID: 36848927.
- 12 Pirola, I., Gandossi, E., Rotondi, M., Marini, F., Cristiano, A., Chiovato, L., et al. (2021). Incidence of De Quervain's thyroiditis during the COVID-19 pandemic in an area heavily affected by Sars-CoV-2 infection. *Endocrine*, 74(2), 215–218.
- 13 Merita, E. S., Izet, S., MIMOZA, R. P. (2024). Post COVID-19 subacute thyroiditis-de Quervain: a case series. *Gulhane Medical Journal*, 66(1), 58-61. doi:10.4274/gulhane.galenos.2023.27146.
- 14 Muller, I., Cannavaro, D., Dazzi, D., Covelli, D., Mantovani, G., Muscatello, A., et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Sep;8(9):739-741. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30266-7. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32738929; PMCID: PMC7392564.
- 15 Muller, I., Silvestri, Y., Clemente, F., Maioli, S., Carelli, E., Moschetti, G., et al. (2023). Patients with Covid-19 induced atypical thyroiditis have thyroid-resident memory T-cells specific for SARS-CoV-2. *Endocrine Abstracts*.
- 16 Duntas, L. H., Jonklaas, J., COVID-19 and Thyroid Diseases: A Bidirectional Impact. *J Endocr Soc.* 2021 Apr 27;5(8):bvab076. doi: 10.1210/jendso/bvab076. PMID: 34189381; PMCID: PMC8135350.
- 17 Sciacchitano, S., Capalbo, C., Napoli, C., Negro, A., De Biase, L., Marcolongo, A., et al., Nonthyroidal illness syndrome (NTIS) in severe COVID-19 patients: role of T3 on the Na/K pump gene expression and on hydroelectrolytic equilibrium. *J Transl Med.* 2021 Dec 3;19(1):491. doi: 10.1186/s12967-021-03163-z. PMID: 34861865; PMCID: PMC8640710.
- 18 Calcaterra, V., Biganzoli, G., Dilillo, D., Mannarino, S., Fiori, L., Pelizzo, G., et al. (2021). Non-thyroidal illness syndrome and SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children. *Journal of Endocrinological Investigation*, 45(1), 199–208.
- 19 Jafarzadeh, A., Nemati, M., Jafarzadeh, S., Nozari, P., Mortazavi, S. M. J., Thyroid dysfunction following vaccination with COVID-19 vaccines: a basic review of the preliminary evidence. *J Endocrinol Invest.* 2022 Oct;45(10):1835-1863. doi: 10.1007/s40618-022-01786-7. Epub 2022 Mar 26. PMID: 35347651; PMCID: PMC8960081.
- 20 Nakamura, F., Awaya, T., Ohira, M., Enomoto, Y., Moroi, M., Nakamura, M., Graves' Disease after mRNA COVID-19 Vaccination, with the Presence of Autoimmune

Antibodies Even One Year Later. *Vaccines* (Basel). 2023 May 3;11(5):934. doi: 10.3390/vaccines11050934. PMID: 37243038; PMCID: PMC10222727.

## 9. Životopis

Rođen sam 19. svibnja 1999. u Zagrebu. Pohađao sam Osnovnu školu Retkovec te XV. Gimnaziju. Kroz srednjoškolsko obrazovanje sudjelovao sam u raznim natjecanjima na državnim razinama iz prirodoslovnih predmeta, poput kemije, biologije, fizike i matematike. 2018. godine sudjelovao sam na međunarodnim kemijskim olimpijadama IMChO i IChO, te na obje osvojio pojedinačnu brončanu medalju.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao sam akademske godine 2018./2019. Kroz studij pokazivao sam razne interese unutar, ali i izvan medicine. Prve sam četiri godine studija držao pripreme za srednjoškolska natjecanja iz kemije u XV. gimnaziji. Svih šest godina aktivan sam član zbora *Lege artis* te sam kao član zbora sudjelovao na mnogim događanjima na fakultetu, ali i projektima, poput C.H.O.I.R. 2023. i 2024. godine. Također sam dobitnik posebne dekanove nagrade za promociju i doprinos ugledu Fakulteta sa zborom *Lege artis*; ak.god. 2022./2023. 2024. godine sudjelovao sam na studentskoj razmjeni na mjesec dana preko organizacije IFMSA u Patrasu (Grčka) na odjelu pulmologije pod mentorstvom dr. Argyrios Tzouvelekis. Uz to, sudjelovao sam u aktivnostima sekcija za hitnu medicinu i planinarenje. Tijekom cijelog studija redovito sam polagao sve predmete te održavao prosjek ocjena iznad 4,5. Od medicinskih područja interesa, najviše su mi prirasle srcu grane interne medicine, ali i obiteljska medicina.

2019. godine, paralelno sam upisao studij na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu, kemijskom odsjeku, istraživačkom smjeru, gdje sam također održavao prosjek iznad 4,5. Diplomski studij, na istome fakultetu upisao sam 2023. godine, smjer Biokemija i Organska kemija, gdje trenutno završavam 1. godinu studija.

Od akademskih područja interesa, zanima me dizajniranje, sintetiziranje i ispitivanje novih lijekova za razne bolesti. Izvan toga, volim kuhanje, planinarenje te sviram klavir i orgulje. Sposoban sam koristiti programe Microsoft Officea, programirati u nekoliko jednostavnih programskih jezika te koristim engleski jezik na razini B2 (19 godina učenja) te njemački jezik na razini A2 (9 godina učenja).