مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی بیست و سوم، شماره‌ی ۳، صفحه‌های ۲۰۲ ـ ۱۹۰ (مرداد ـ شهریور ۱۴۰۰)

مقاله‌ی مروری

اثرات ویروس SARS-CoV-2 بر عملکرد غده تیروئید: یک مرور نقلی

بهنام مهدوی[۱]، دکتر سیده عادله رضوی[۲]

۱) دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران، ۲) بخش تحقیق و توسعه، آزمایشگاه پاتوبیولوژی و ژنتیک سعید، تهران، ایران، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول**: تهران، پاسداران، خیابان رفیق دوست، پلاک ۲، آزمایشگاه پاتوبیولوژی و ژنتیک سعید، کد پستی: ۱۹۴۷۸۶۴۸۱۱، دکتر سیده عادله رضوی؛ e-mail: s.adeleh.razavi@gmail.com

چکیده

ویروس **SARS-CoV-2** یکی از انواع کرونا ویروس است که باعث بوجود آمدن بیماری کووید-۱۹ می‌شود. این ویروس از طریق تحریک هورمون‌ها، مولکول‌های پیام‌رسان و مولکول‌های تنظیم‌کننده و هم‌چنین به راه انداختن پاسخ‌های ایمنی ـ التهابی، می‌تواند ارگان‌های مختلفی را درگیر کند. با توجه به نقش حیاتی تیروئید در تنظیم متابولیسم، درک اثرات احتمالی **SARS-CoV-2** بر غده تیروئید اهمیت زیادی دارد. در این مطالعه مروری، پژوهش‌ها و گزارش‌های موجود در مورد اثرات عفونت **SARS-CoV-2** بر تیروئید مورد بررسی قرار گرفته و تاثیر احتمالی این ویروس بر عملکرد غده تیروئید شرح داده شده است. طبق شواهد موجود؛ بنظر می‌رسد **SARS-CoV-2** می‌تواند با تاثیر بر محور هیپوفیز ـ تیروئید، و یا از طریق برانگیختن واکنش‌های ایمنی ـ التهابی، اثرات مخرب مستقیم و غیرمستقیم بر عملکرد تیروئید اعمال نماید. تاکنون، اختلالات تیروئیدی وابسته به کووید-۱۹ از نظر بیوشیمیایی به سه شکل کم‌کاری تیروئید، تیروتوکسیکوز و سندرم بیماری غیرتیروئیدی مشاهده شده است. تیروئیدیت تحت حاد از شایع‌ترین وضعیت‌های بالینی تیروتوکسیکوز وابسته به **SARS-CoV-2** بوده است. بعلاوه، ممکن است **SARS-CoV-2** باعث عود بیماری‌های بهبود یافته تیروئید و یا تشدید بیماری‌های کنونی افراد شود. در مورد اثر بیماری‌های تیروئید از جمله سرطان تیروئید، در بالا بردن احتمال ابتلا به کووید-۱۹ و یا تشدید عوارض آن، شواهدی موجود نیست. طبق نتایج پژوهش‌های موجود، مصرف داروهای ضد کووید-۱۹ شامل گلوکوکورتیکوئیدها و ضدانعقادها در بیماران غیرحاد کووید-۱۹، اثر نگران‌کننده‌ای بر عملکرد تیروئید نداشته است. مطالعات بیشتری برای بررسی اثرات متقابل عفونت **SARS-CoV-2** و عملکرد تیروئید مورد نیاز است.

واژگان کلیدی: کووید-۱۹، کم‌کاری تیروئید، همه‌گیری، سارس-کووید-۲، غده تیروئید

دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۷/۲۶ـ دریافت اصلاحیه:۱۴۰۰/۱۱/۹ ـ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۲/۴

۱. مقدمه

در اواخر سال ۲۰۱۹ در ووهان چین مواردی از التهاب ریه یا پنومونی (pneumonia) گزارش شد که علت مشخصی برای آن وجود نداشت. در ژانویه ۲۰۲۰ مشخص شد علت این نوع از پنومونی، نوع جدیدی از ویروس کروناست که SARS-CoV-2 [i] نامیده شد. بیماری حاصل از این ویروس، تحت عنوان کووید-۱۹[ii]، [۱] بسیار مسری بوده، به طوری‌که هر فرد مبتلا می‌تواند به طور میانگین حداقل سه نفر دیگر را آلوده کند.[۲] تظاهرات بالینی کووید-۱۹ می‌تواند به طرز چشم‌گیری از اشکال کاملاً بدون علامت تا درگیری بالینی بسیار سیستمیک و شدید متفاوت باشد. شایع‌ترین عارضه بیماری، درگیری ریوی با علایمی شامل تب، خستگی و سرفه خشک است که می‌تواند به سرعت به سمت نارسایی تنفسی و سندرم زجر حاد تنفسی[iii] پیشرفت کند.[۳] بر اساس آمار رسمی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی ایران، تا

i -Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
ii -Coronavirus Disease 2019
iii -Acute Respiratory Distress Syndrome

تاریخ ۲۷ شهریور ۱۴۰۰، مجموع بیماران کووید-۱۹ در ایران به ۵ میلیون و ۴۰۸ هزار و ۸۶۰ نفر رسید که از این میان، تعداد ۱۱۶ هزار و ۷۹۱ نفر بر اثر این بیماری جان خود را از دست دادند (https://behdasht.gov.ir). در ایران نیز، همچون بسیاری از کشورهای دنیا، خطر مرگ و میر ناشی از کووید-۱۹ در افراد مسن، جنسیت مرد، و افرادی که بیماری‌های زمینه‌ای دارند، بیشتر است.[۴]

ویروس SARS-CoV-2، یک RNA تک رشته‌ای پوشش‌دار است که با SARS-CoV-1 مشابهت فیلوژنتیک دارد. هر دو ویروس SARS-CoV-1 و SARS-CoV-2 از راه سیستم تنفسی در پارانشیم ریه رسوب می‌کنند و از طریق پروتئین‌های اسپایک خود به گیرنده‌ی ACE2[i]، که روی سطح پنوموسیت‌ها قرار دارد، متصل شده و به سلول‌های میزبان وارد می‌شوند.[۵،۶] گیرنده ACE2 به جز سیستم تنفسی؛ در ارگان‌های دیگری نیز بیان می‌شود، از این‌رو تروپیسم بافتی ویروس کرونا در سایر سیستم‌های بدن؛ از جمله سیستم‌های عصبی، قلبی عروقی، انعقادی و گوارشی شناسایی شده است.[۳] این گیرنده در بسیاری از غدد درون‌ریز مانند پانکراس، بیضه، تخمدان، غده فوق کلیه، غده هیپوفیز و تیروئید نیز بیان می‌شود. سطح بیان ACE2 در بیضه و تیروئید بالاترین و در هیپوتالاموس کمترین گزارش شده است.[۷] باتوجه به بیان گیرنده ACE2 در هیپوفیز و تیروئید، محور هیپوفیز-تیروئید می‌تواند یکی از اهداف ویروس SARS-CoV-2 باشد و این محور را مستعد آسیب‌های مستقیم یا غیر مستقیم ناشی از این عفونت ویروسی نماید.[۸] براین اساس، احتمال بروز اختلالات عملکرد تیروئید طی ابتلا به عفونت کووید-۱۹ و پس از آن وجود دارد. در این مطالعه مروری، گزارش‌ها و مطالعه‌های موجود درباره اثرات عفونت SARS-CoV-2 بر عملکرد تیروئید بررسی و خلاصه شده است. علاوه بر این، به اثرات بیماری‌های تیروئیدی بر عفونت SARS-CoV-2 و تاثیرات بالقوه داروهای کووید-۱۹ بر تیروئید نیز اشاره شده است.

۲. روش جستجوی مقالات

این مطالعه از نوع مرور نقلی است. در این مطالعه، پایگاه‌های پابمد[ii]، اسکوپوس[iii] و گوگل اسکولار[iv] جهت یافتن مقالات منتشر شده مرتبط با موضوع تحقیق، از ابتدا تا تاریخ ۱۸ سپتامبر ۲۰۲۱ (۲۷ شهریور ۱۴۰۰) مورد جستجو قرار گرفتند. جستجو به زبان انگلیسی و برای یافتن مقالات با هر زبانی که چکیده انگلیسی داشتند، صورت گرفت. کلیدواژه‌های مورد استفاده شامل عبارات "سرفصل‌های موضوعی پزشکی[v] (MeSH)" و کلیدواژه‌های غیر آن شامل ("SARS-CoV-1" یا "SARS-CoV-2" یا "COVID 19 " یا "Coronavirus Disease 19") و ("thyroid" یا "thyroiditis " یا "hyperthyroidism " یا "hypothyroidism " یا " thyroid cancer") بودند. پس از بررسی عنوان و چکیده، مقالاتی که کیفیت قابل قبولی داشتند، اعم از مطالعات موردی، سری‌های موردی، مقالات پژوهشی و مقالات مروری دسته‌بندی و مورد مطالعه قرار گرفتند.

۳. گیرنده ACE2 در تیروئید

گیرنده ACE2 همولوگی از آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتنسین[vi] (ACE) است و نقش محوری در سیستم رنین-آنژیوتنسین-آلدوسترون ایفا می کند که شامل تنظیم فشار خون و هموستاز الکترولیت هاست. آنژیوتنسینوژن تولید شده توسط کبد؛ به وسیله رنین شکسته شده و در نتیجه آنژیوتنسین I تشکیل می‌شود. ACE یکی از آنزیم‌هایی است که تبدیل آنژیوتنسین I به آنژیوتنسین II را کاتالیز می‌کند. اثرات عمده آنژیوتنسین II؛ شامل انقباض عروقی، بازجذب سدیم کلیوی و دفع پتاسیم، سنتز آلدوسترون، افزایش فشار خون و القاء مسیرهای التهابی و پیش فیبروتیک است. آنزیم ACE2آنژیوتنسین II را به آنژیوتنسین (۱-۷) می‌شکند و این مولکول از طریق اتصال به گیرنده Mas اثرات گشادکنندگی عروق، ضد التهاب و ضد فیبروتیک را ایجاد می‌نماید. بنابراین، ACE2 از نظر عملکردی نقش فیزیولوژیکی ACE را خنثی کرده و بین مسیرهای التهابی و پروفیبروتیک و مسیرهای ضد التهابی و ضد فیبروتیک تعادل برقرار می‌سازد.[۹]

مطالعات مختلف تایید کرده‌اند که ACE2 گیرنده عملکردی ویروس‌های SARS-CoV-1 و SARS-CoV-2 است. این گیرنده، یک آنزیم غشایی است که هر دو ویروس SARS از آن برای اتصال، ورود و هم‌چنین تکثیر خود استفاده می‌کنند.[۱۰،۱۱] اما، تمایل اتصال SARS-Cov-2 حدود ۱۰ تا ۲۰ برابر بیشتر از ویروس SARS-CoV-1 است.[۵،۱۲] نشان داده شده است که بیان بیش از حد ACE2، ورود و

i -Angiotensin Converting Enzyme 2
ii -PubMed
iii -Scopus
iv -Google Scholar

v -Medical Subject Headings
vi -Angiotensin Converting Enzyme

تکثیر ویروس را در سلول‌هایی که قبل از آن در برابر ویروس مقاوم بودند، تسهیل می‌کند.[۱۳،۱۴]

گیرنده ACE2 غالباً در سلول‌های اپیتلیال آلوئولار ریه بیان می‌شود. بنابراین، بروز سندرم زجر حاد تنفسی در بیماران کووید-۱۹ را می‌توان با تروپیسم ریه توضیح داد. از سویی تایید بیان ACE2 در سلول‌های اپیتلیال دستگاه گوارش می‌تواند علائم اولیه گوارشی و بیان آن در قلب می‌تواند ارتباط این بیماری را با آسیب‌های قلبی و میوکاردیت توضیح دهد.[۱۵]علاوه بر این، سایر تظاهرات خارج ریوی کووید-۱۹، با توزیع سیستمیک ACE2 در اندام‌های مختلف مرتبط است. تراکم بیشتر گیرنده‌های ACE2 در بیماران مرد، مسن و سیگاری و هم‌چنین افراد مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی، دیابت و فشار خون بالا نیز گزارش شده است.[۱۶]

چگونگی سطح بیان گیرنده ACE2 در غدد اندوکرین، به چند مطالعه محدود می‌شود. لی[i] و همکاران، بیان این گیرنده را در تعدادی از غدد درون‌ریز، از جمله تیروئید، گزارش کرده‌اند.[۱۷] روتوندی[ii] و همکاران نیز نشان دادند که mRNA گیرنده ACE2 در سلول‌های فولیکولار بافت تیروئید و هم‌چنین در سلول‌های کشت داده شده تیروئید، بیان می‌شود.[۱۸] از آنجا که وجود گیرنده‌های ACE2 در سلول‌های فولیکولار تیروئید فرضیه اثر مستقیم ویروس بر این غده را تقویت می‌کند، مطالعات بیشتری برای بررسی سطح بیان ACE2 در بافت تیروئید مورد نیاز است.

۴. اثرات ویروس SARS-CoV-1 بر عملکرد تیروئید

ویروس SARS-CoV-1 که عامل سندرم تنفسی حاد با بروز ناگهانی[iii] (SARS) است، منجر به پاندمی سال‌های ۲۰۰۲ و ۲۰۰۳ گردید و بیش از ۳۰ کشور از پنج قاره جهان را درگیر کرد.[۱۹] تخریب سیستم‌های تنفسی، ایمنی، قلبی عروقی و گوارشی از پیامدهای رایج در بیماران مبتلا به عفونت SARS-CoV-1 بوده است. علی‌رغم این که SARS-CoV-1 می‌تواند باعث از کار افتادن ارگان‌های مختلف شود، اطلاعات ناهمگونی برای اثبات تاثیر مخرب این ویروس بر غده تیروئید وجود دارد. مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۳ در کشور چین انجام شد، نشان داد که سطح سرمی هورمون محرک تیروئید[iv] (TSH)، هورمون تیروکسین[v] (T4) و هورمون تری‌یدوتیرونین[vi] (T3) در بیماران مبتلا به SARS، در هر دو مرحله پیشرفت و بهبود بیماری، بسیار کمتر از افراد سالم است.[۲۰] در این مطالعه، برای بررسی عملکرد تیروئید در بیماران مبتلا به SARS-CoV-1، سطح سرمی هورمون‌های تیروئید در ۴۸ بیمار اندازه‌گیری شد. سطوح سرمی T3، T4، T3 آزاد (fT3) و TSH، در گروه بیماران نسبت به افراد سالم بسیار کمتر بود. در مرحله شدید بیماری، سطح سرمی T3 و T4 به ترتیب ٪۹۴ و ٪۴۶ و در مرحله نقاهت بیماری ٪۹۰ و ٪۳۸ کمتر از گروه افراد سالم بود. پژوهش‌گران از این مشاهدات چنین نتیجه‌گیری کردند که؛ تغییر در سطوح سرمی هورمون‌های تیروئید و TSH در بیماران مبتلا به SARS-CoV-1، به مراحل سیر بیماری SARS بستگی دارد.[۲۰] در مطالعه دیگری که روی ۶۱ بیمار بهبود یافته از SARS انجام شد، تقریبا ٪۷ از بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید بودند.[۲۱] در این مطالعه، سه ماه بعد از بهبود بیماری در ۶۱ بیمار مبتلا به SARS-CoV-1، احتمال ناهنجاری‌های هورمونی بررسی شد. بیمارانی که سابقه اختلالات غدد درون‌ریز داشتند، از مطالعه کنار گذاشته شدند. حدود ۳۹/۳ ٪بیماران مبتلا به هیپوکورتیزولیسم و ۳/۳ ٪ آن‌ها به تیروتوکسیکوز تحت بالینی گذرا مبتلا بودند. تعداد ۶/۷ ٪ از افراد بررسی شده کم‌کاری تیروئید داشتند، سه چهارم آن‌ها کم‌کاری مرکزی و یک چهارم باقی مانده از کم‌کاری اولیه رنج می‌بردند (بیشتر افراد مبتلا به کم‌کاری مرکزی تیروئید، هم‌زمان به هیپوکورتیزولیسم مرکزی نیز مبتلا بودند). در بعضی موارد، کم‌کاری تیروئید برگشت پذیر بود و سطح هورمون‌های تیروئید پس از ۳ تا ۹ ماه به مقدار طبیعی باز می‌گشت.[۲۱] تحقیقات هیستوپاتولوژیک روی نمونه تیروئید بیمارانی که در اثر SARS-CoV-1 جان خود را از دست داده بودند، به وضوح تخریب اپیتلیوم فولیکولار و لایه برداری[vii] سلول‌های اپیتلیال در درون فولیکول را نشان می‌داد. ظاهرا آپوپتوز نقش مهمی در پاتوژنز بیماری SARS ایفا می‌کند زیرا بسیاری از سلول‌های تیروئید، تحت فرایند آپوپتوز بودند. در این مطالعه، در سلول‌های تیروئید توالی‌های ژنومیک ویروس SARS-CoV-1 یافت نشد.[۲۲]

i -Li
ii -Rotondi
iii -Severe Acute Respiratory Syndrome
iv -Thyroid Stimulating Hormone
v -Thyroxine
vi -Triiodothyronine
vii -Exfoliation

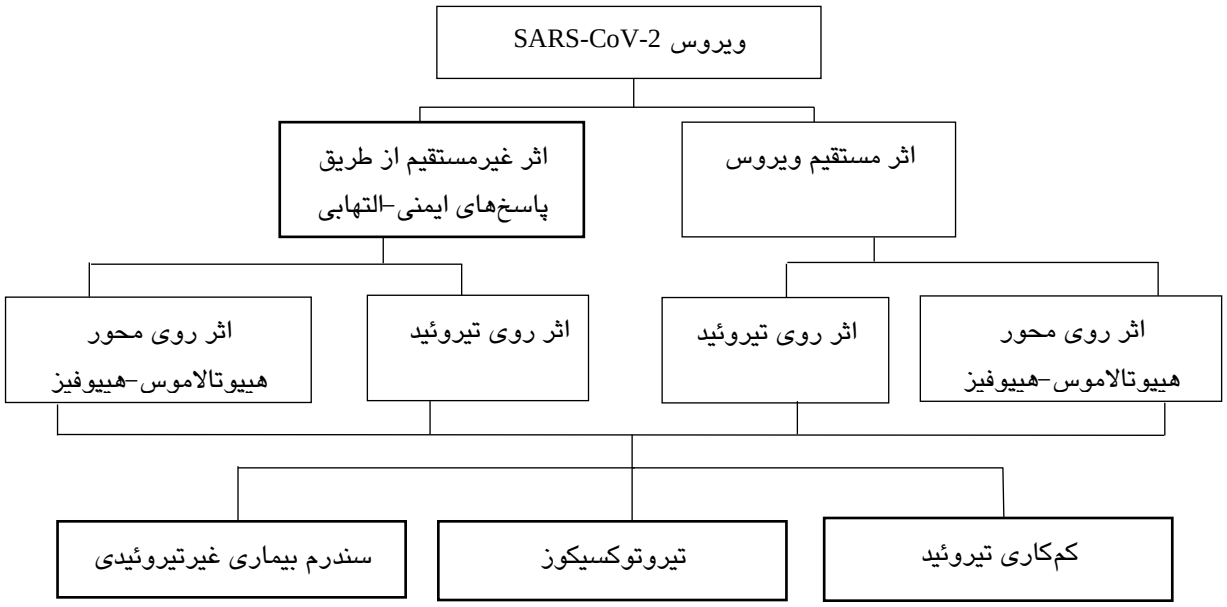
در مطالعه دیگری، سلول‌های ترشح کننده هورمون در بخش قدامی غده هیپوفیز و هم‌چنین واکنش‌پذیری ایمنی [i] محصولات مختلف هورمونی حاصل از این سلول‌ها بررسی شد. نمونه‌ها از جسد پنج بیمار که ۲۱ تا ٤٥ روز پس از ابتلا به SARS-CoV-1 جان باخته بودند، تهیه گردید. هم تعداد و هم شدت واکنش ایمنی سلول‌های ترشح‌کننده TSH، در گروه مبتلا به SARS-CoV-1، به مقدار قابل توجهی نسبت به گروه افراد سالم کاهش یافته بود. این نتیجه نشان داد که کاهش سطح سرمی TSH در بیماران مبتلا به SARS-CoV-1 می‌تواند با تغییرات سلول‌های TSH در غده هیپوفیز مرتبط باشد. در بیماران SARS-CoV-1، سطوح کاهش یافته T3 و T4 نمی‌تواند باعث تولید TSH بیشتر توسط سلول‌های TSH در چرخه بازخورد منفی شود. هرچند، علت تغییرات مذکور در سلول‌های TSH در هیپوفیز مشخص نیست.[۲۳]

بر اساس مطالعات صورت گرفته روی SARS-CoV-1 توضیح واضحی برای چگونگی آسیب رساندن ویروس به تیروئید وجود ندارد. سازوکارهایی که برای تخریب بافت‌ها و اندام‌ها توسط ویروس پیشنهاد می‌شود، عبارتند از: واکنش‌های ایمنی بیش از حد میزبان، تخریب لنفوسیت‌ها، مهار پاسخ ایمنی ذاتی، تخریب مستقیم سلولی و آپوپتوز.[۲٤]

۵. اثرات ویروس SARS-CoV-2 بر عملکرد تیروئید

ویروس SARS-CoV-2 از کمپلکس مولکولی ACE2 و پروتئاز تراغشایی سرین ۲[ii] (TMPRSS2) برای ورود و آلوده کردن سلول‌های میزبان استفاده می‌کند.[۵،٦] ژن‌های ACE2 و TMPRSS2 در تیروئید بیان بالایی داشته؛ به طوری‌که حتی در تیروئید بیشتر از ریه‌ها بیان می‌شوند.[۷،۱۷] مطالعات *in silico* نشان داد که میزان بیان ACE2 و TMPRSS2 در تیروئید به ویژگی‌های سیستم ایمنی؛ شامل سلول‌های $CD8^+$ T، واکنش اینترفرونی، سلول‌های B و سلول‌های کشنده طبیعی (NK cells)، وابسته است.[۱۷] ویروس SARS-CoV-2 می‌تواند به طور غیر مستقیم از طریق افزایش فعالیت پاسخ‌های ایمنی Th1/Th17 و ایجاد طوفان سیتوکینی مرتبط با کووید-۱۹، بر غده تیروئید اثر گذاشته و باعث تحریک و تداوم التهاب غده تیروئید شود.[۲۵]

بر اساس مطالعاتی که روی مورفولوژی و هیستوپاتولوژی غده تیروئید بیماران جان باخته از SARS-CoV-2 انجام شده است، هیچ‌گونه ناهنجاری در مورفولوژی یا آسیب قابل توجه در فولیکول‌های تیروئید گزارش نشده و تنها به نشت لنفوسیت‌ها در فضای بینابینی اشاره شده است.[۲٦] هرچند، صحت این داده‌های هیستوپاتولوژیک در بافت غده تیروئید بیماران مبتلا به کووید-۱۹ نیاز به تایید دارد. بطور کلی، برای تغییرات پاتولوژیک در غده تیروئید و محور هیپوتالاموس-هیپوفیز دو سازوکار قابل تصور است: یک، تاثیر غیر مستقیم بوسیله واکنش‌های ایمنی-التهابی غیرطبیعی که توسط SARS-COV-2 ایجاد می‌شود. دوم، تاثیر مستقیم ویروس بر روی غده تیروئید (شکل ۱).



شکل ۱- نمای کلی از سازوکار اثرات عفونت SARS-CoV-2 بر عملکرد تیروئید

i -Immunoreactivity
ii -Transmembrane Protease Serine 2

طبق مطالعات انجام شده در اپیدمی قبلی ویروس کرونا در سال ۲۰۰۲ و ۲۰۰۳، این امکان وجود دارد که عفونت حاصل از ویروس باعث کاهش عملکرد تیروئید شود. این کاهش فعالیت به دلیل صدمات مستقیم به تیروئید و یا صدمات غیر مستقیم (مثل آسیب به هیپوفیز یا هیپوتالاموس) ایجاد می‌شود و ممکن است به تنهایی و یا به صورت ترکیبی رخ دهد و اثرات دائمی یا موقتی داشته باشد.[۸] در اپیدمی جدید، شواهد دقیق‌تری برای اثبات این نکته وجود دارد که غده تیروئید و تمام محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید، می‌تواند هدف ویروس SARS-CoV-2 قرار بگیرد. براساس این شواهد، اختلالات تیروئیدی وابسته به کووید-۱۹ را می‌توان از نظر بیوشیمیایی به سه شکل کم‌کاری تیروئید، تیروتوکسیکوز و هم‌چنین سندرم بیماری غیرتیروئیدی تقسیم‌بندی کرد.[۸]

۱،۵. کم‌کاری تیروئید وابسته به کووید-۱۹

کم‌کاری تیروئید به وضعیت شایع پاتولوژیکی که طی آن بدن با کمبود هورمون تیروئید مواجه می‌شود، اشاره دارد. به دلیل تنوع زیاد در تظاهرات بالینی و عدم وجود علائم اختصاصی، تعریف کم‌کاری تیروئید، یک تعریف بیوشیمیایی است. طبق این تعریف، کم‌کاری اولیه تیروئید به عنوان غلظت بالاتر از محدوده مرجع برای هورمون TSH و غلظت پایین‌تر از محدوده مرجع برای تیروکسین آزاد تعریف می شود. کم‌کاری تیروئید تحت بالینی، که معمولاً به عنوان نشانه‌ای از نارسایی اولیه تیروئید در نظر گرفته می‌شود، با غلظت TSH بالاتر از محدوده مرجع و غلظت طبیعی تیروکسین آزاد تعریف می‌شود.[۲۷]

تعداد مطالعاتی که به بررسی تغییر هورمون‌های تیروئیدی در اثر عفونت SARS-CoV-2 پرداخته‌اند، محدود و بحث برانگیز است. در مطالعه‌ای که توسط چن[i] و همکارانش انجام گرفت، ویژگی‌های بالینی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در دو گروه فوت شده و بهبود یافته بررسی شد. این مطالعه نشان داد که مقادیر TSH و fT3 در بیماران فوت شده کمتر از بیماران بهبود یافته است. مقدار T4 آزاد (fT4) تفاوت قابل توجهی بین دو گروه نداشت.[۲۸] این مطالعه هم‌چنین عملکرد تیروئید را بین دو گروه مبتلا به کووید-۱۹ و افراد سالم بررسی کرد. غلظت سرمی TSH و T3 تام (TT3) در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ به طور قابل ملاحظه‌ای از افراد سالم کمتر بود، این درحالی است که تفاوت معناداری در مقادیر T4 تام (TT4) در این دو گروه دیده نشد. این مطالعه نشان داد مقدار کاهش غلظت TSH و TT3 با شدت بیماری رابطه مستقیم دارد، هرچه بیماری کووید-۱۹ شدیدتر باشد، کاهش بیشتری در مقادیر TSH و TT3 مشاهده می‌شود.[۲۸] دو مطالعه دیگر نیز نتایج مشابهی را گزارش کردند.[۲۹،۳۰]

مطالعه گذشته‌نگر لانیا[ii] و همکارانش، نتایجی حاکی از کم‌کاری اولیه تیروئید در بیماران کووید-۱۹ بستری شده را نشان داد. تعداد ۲۸۷ بیمار با وضعیت غیراورژانسی که بخاطر کووید-۱۹ بستری شده بودند در این مطالعه شرکت کردند. در ۵/۲ درصد از بیماران (۱۵ نفر از ۲۸۷ نفر) کم‌کاری تیروئید اولیه ایجاد شد که در ۹۰ درصد آن‌ها، کم‌کاری از نوع تحت بالینی بود. به این معنی که مقادیر fT3 و fT4 در محدوده طبیعی بودند. نویسندگان این مطالعه گزارش کردند که مرگ و میر بیماران کووید-۱۹ مبتلا به کم‌کاری تیروئید در مقایسه با بیماران یوتیروئیدیسم مبتلا به کووید-۱۹ بیشتر است.[۲۵] بنابراین این احتمال وجود دارد که کم‌کاری تیروئید بر پیامدهای بیماری کووید-۱۹ اثر منفی بگذارد.

شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد کم‌کاری اولیه تیروئید ممکن است در طول یا بعد از بیماری کووید-۱۹ رخ دهد. در یک گزارش موردی آمده است که هفت روز بعد از بهبود بیماری خفیف کووید-۱۹ و به دنبال تیروئیدیت خودایمنی مزمن[iii] (CAT)، کم‌کاری اولیه تیروئید بروز کرده است. درمان این بیمار با لووتیروکسین خوراکی ۲۵ میکروگرم در روز شروع شد، اما بعد از پنج هفته، نتیجه آزمایشات تیروئید این بیمار، هم‌چنان خارج از محدوده طبیعی بود.[۳۱] دو مورد دیگر از کم‌کاری اولیه تیروئید به دلیل تیروئیدیت خودایمنی مزمن در بین بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بستری شده در بخش مراقبت‌های ویژه ثبت شده است. ظاهرا هر دو مورد کم‌کاری اولیه تیروئید در طول کووید-۱۹ ایجاد شده و پس از ترخیص نیز ادامه داشته است.[۳۰]

۲،۵. تیروتوکسیکوز وابسته به کووید-۱۹

تیروتوکسیکوز وضعیت بالینی است که در آن سطح هورمون‌های تیروئیدی در گردش خون (T3 و/یا T4) به هر علتی بالا می‌رود. واژه تیروتوکسیکوز غالباً به اشتباه به

i -Chen

ii -Lania

iii -Chronic Autoimmune Thyroiditis

جای پرکاری تیروئید، که خود نوعی تیروتوکسیکوز ناشی از تولید بیش از حد هورمون تیروئید است، استفاده می‌شود. تظاهرات بالینی تیروتوکسیکوز دامنه متفاوتی داشته و از وضعیت‌های بدون علامت یا تحت بالینی، تا طوفان تیروئیدی گسترده شده است. شایع‌ترین علت تیروتوکسیکوز بیماری گریوز است و پس از آن گواتر مولتی ندولار سمی و آدنوم سمی دلیل بروز این بیماری هستند. تیروئیدیت، تیروئیدیت تحت حاد، تیروئیدیت بدون درد و پرکاری تیروئید ناشی از حاملگی نیز از دیگر علل بروز تیروتوکسیکوز می‌باشند.[۳۲]

تیروئیدیت تحت حاد[i] (SAT) یکی از بیماری‌های تیروئیدی است که علت آن فرایندهای التهابی ویروسی یا پساویروسی است. احساس درد در ناحیه گردن یکی از مهم‌ترین نشانه‌های بالینی این بیماری می‌باشد. دوره بالینی SAT معمولا شامل سه فاز متوالی است: ابتدا در چند ماه اول تیروتوکسیکوز، سپس در سه ماه بعدی هیپوتیروئیدیسم و در آخر یوتیروئیدیسیم.[۳۳] طبق دستورالعمل‌های انجمن تیروئید آمریکا[ii] (ATA) در مورد مدیریت تیروتوکسیکوز و کم‌کاری تیروئید، درمان SAT باید بر اساس شدت بیماری انجام شود، به طوری‌که در بیماران مبتلا به SAT متوسط تا شدید داروهای استروئیدی و در افراد مبتلا به اشکال خفیف SAT، داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی توصیه می‌شود.[۳۴] سبب‌شناسی و پاتوژنز SAT به طور کامل شناخته نشده است، اما این تصور وجود دارد که این بیماری به دلیل عفونت‌های ویروسی و یا واکنش‌های التهابی پس از عفونت ویروسی، در افراد مستعد ژنتیکی بروز می‌کند.[۳۵] براین اساس، این فرضیه مطرح می‌شود که احتمالا بین عفونت ویروسی SARS-CoV-2 و ابتلا بهSAT ارتباط وجود دارد.

اولین مورد بروز SAT در پی ابتلا به SARS-CoV-2 توسط برانکاتلا[iii] و همکارانش گزارش گردید. این مطالعه نشان داد که زن ۱۸ ساله ای پس ازگذشت ۱۵ روز از شروع بیماری کووید-۱۹ به SAT مبتلا شده است. برای این بیمار، روزانه پردنیزون[iv] ۲۵ میلی‌گرم تجویز شد، که موجب از بین رفتن گردن درد و تب پس از دو روز و از بین رفتن سایر علایم پس از یک هفته گردید.[۳۶] پس از آن، لانیا و همکارانش نشان دادند که تعداد ۵۸ بیمار از ۲۸۷ بیمار (۲۰/۲ درصد)، که به دلیل کووید-۱۹ در بیمارستان بستری شده بودند، به تیروتوکسیکوز مبتلا شدند. از این تعداد، ۳۱ بیمار (۵۳/٤ درصد) دچار تیروتوکسیکوز آشکار (overt thyrotoxicosis) بودند، به این معنی که TSH پایین، fT3 بالا و/یا fT4 بالا داشتند. این مطالعه نشان داد که بین مقادیر TSH و IL-6، ارتباط معکوس معنادار (P<۰/۰۰۱) و بین تیروتوکسیکوز و مقادیر بالای IL-6، ارتباط مستقیم معنادار (P<۰/۰۰۱) وجود دارد، که مهر تائیدی بر فرضیه آسیب تیروئیدی توسط واکنش‌های التهابی است.[۲۵] عدم وجود دردهای گردنی و مثبت شدن آنتی بادی تیروئید پراکسیداز[v] (TPOAb) در تست‌های آزمایشگاهی، دو ویژگی منحصر بفرد تیروئیدیت بدون درد است، که در تمایز آن با تیروئیدیت تحت حاد کمک می‌کند.[۳۳] در بررسی صورت گرفته توسط لانیا و همکارانش، هیچ کدام از بیماران تیروتوکسیک، دردهای گردنی نداشتند، اما در ۹ نفر از آن‌ها، اتوآنتی‌بادی‌های تیروئید شامل TPOAb، آنتی‌بادی تیروگلوبولین[vi] (TgAb) و آنتی بادی گیرنده تیروتروپین[vii] (TRAb) مشاهده شد.[۲۵] باید در نظر داشت که در بیماران کووید-۱۹ که با علائم بالینی و رادیولوژیکی پنومونی بستری می‌شوند، لوکوپنی[viii] مشاهده می‌شود. بنابراین، این ویژگی بیماران کووید-۱۹، می‌تواند از بوجود آمدن سلول‌های غول پیکر[ix] متشکل از لنفوسیت‌ها، هیستوسیت‌ها و کولوئید، که از ویژگی‌های تیروئیدیت تحت حاد کلاسیک است، جلوگیری کرده، در نتیجه کشیدگی کپسول تیروئید و دردهای گردنی اتفاق نیفتد.[۳۰] اشاره به این نکته حائز اهمیت است که در مطالعه لانیا و همکاران، فیبریلاسیون دهلیزی[x] و حوادث ترومبوآمبولیک[xi] به ترتیب در ٪۳۲ و ٪۱٦ از بیماران کووید-۱۹ مبتلا به تیروتوکسیکوز آشکار مشاهده شد. وقوع مرگ در بیماران تیروتوکسیک احتمال بالاتری داشت و مدت زمان بستری آن‌ها نسبت به بیماران کووید-۱۹ با تیروئید سالم بیشتر بود.[۲۵] بنابراین، به نظر می‌آید تیروتوکسیکوز از نظر بالینی بر روند بیماری کووید-۱۹ تاثیرگذار است.

تاکنون گزارشات موردی متعددی بروز SAT مرتبط با عفونت SARS-CoV-2 را در زمان بیماری کووید-۱۹ و یا

i -Subacute Thyroiditis
ii -American Thyroid Association
iii -Brancatella
iv -Prednisone

v -Thyroid Peroxidase Antibody
vi -Thyroglobulin Antibody
vii -Thyrotropin Receptor Antibody
viii -Leukopenia
ix -Giant Cells
x -Atrial Fibrillation
xi- Thromboembolic Events

بعد از بهبودی، شرح داده‌اند.[۳۶-۴۰] بنابراین، ابتلا به SAT در اثر عفونت ویروسی SARS-CoV-2 محتمل است. از این‌رو، دردهای ناحیه گردن باید به دقت مورد ارزیابی قرار گرفته تا درد گردن ناشی از SAT با گلودرد رایج مربوط به بیماری کووید-۱۹ اشتباه گرفته نشود. بعد از بهبود بیماری کووید-۱۹ و درصورت نبود دلایل شایع قلبی، وجود تاکی‌کاردی[i] ادامه‌دار نیز می‌تواند نشانه SAT وابسته به کووید-۱۹ باشد.[۸]

مقایسه ویژگی‌های موارد SAT مشاهده‌شده در طول پاندمی کووید-۱۹ با بیماران SAT گزارش‌شده در سال‌های قبل نشان داد که در بیماران مبتلا به SAT که آزمایش کووید-۱۹ آن‌ها مثبت بود، علائم تنفسی، گردن درد دو طرفه و هم‌چنین تب شایع‌تر از بیماران سال‌های قبل از پاندمی بود. سطح fT4، fT3، سرعت رسوب گلبول قرمز[ii] (ESR)، پروتئین پروتئین واکنشی سی[iii] (CRP) و تیروگلوبولین (Tg) به طور معناداری بالاتر از سال‌های قبل و سطح TSH پایین‌تر از سال‌های قبل بود. در این بیماران، میانگین سنی نسبت به سال‌های قبل کمتر (P<۰/۰۰۱)، و فراوانی ابتلا به کم‌کاری تیروئید بیشتر از سال‌های قبل بود (P<۰/۰۰۱). براساس این مطالعه و با توجه به تیروتوکسیکوز شدیدتر و سطوح بالاتر نشانگرهای التهابی، این احتمال وجود دارد که در زمان پاندمی کووید-۱۹، ویژگی‌های بالینی بیماری SAT ناشی از SARS-CoV-2 شدیدتر از موارد قبلی ناشی از سایر ویروس‌ها باشد.[۴۱]

یک مطالعه مروری نظامند که به شناسایی موارد تیروئیدیت تحت حاد مرتبط با کووید-۱۹ و ارزیابی ویژگی‌های دموگرافی، ویژگی‌های بالینی اصلی، یافته‌های آزمایشگاهی و نهایتا پیامد بیماری پرداخته است، نشان داد که در ۲۱ موردی که به عنوان SAT مرتبط با کووید-۱۹ گزارش شده‌اند، میانگین سنی بیماران ۱۱/۳±۴۰/۰ سال بود که بیشتر آن‌ها مونث (۷۱/٤ درصد) بودند. میانگین تعداد روز بین شروع بیماری کووید-۱۹ و بروز علائم SAT، ۱۰/۱±۲۵/۲ روز بود. پنج بیمار در حین ابتلا به کووید-۱۹ مبتلا به SAT شده، در حالی که در ۱٦ بیمار قبل از شروع علائم SAT بیماری کووید-۱۹ کاملا برطرف شده بود. تب و گردن درد شایع‌ترین شکایت مطرح شده از سوی بیماران بود (۸۱٪). نود و چهار درصد از بیماران برخی از انواع علائم پرکاری تیروئید را گزارش کردند، در حالی که نتایج آزمایشگاهی، سطح TSH پایین و سطوح افزایش یافته T3 یا T4 را در تمام ۲۱ بیمار (۱۰۰٪) نشان دادند. نشانگرهای التهابی ESR و CRP در تمام بیماران افزایش داشتند. همه ۲۱ مورد (۱۰۰٪) یافته‌های سونوگرافی مبنی بر تایید SAT را نشان دادند. استروئیدها و داروهای ضد التهابی، اصلی‌ترین درمان بودند و همه بیماران پس از دریافت دوره‌ای دارو، رفع علائم را نشان دادند. با این حال، در پی‌گیری‌های بعدی ۵ بیمار (۲۳/۸ درصد) به بیماری کم‌کاری تیروئید مبتلا شده بودند.[۴۲]

با وجود اینکه مطالعات گسترده بیشتری برای درک بهتر سازوکارهای بیماری‌زایی SARS-CoV-2 بر تیروئید مورد نیاز است، اما شواهد فعلی نشان می‌دهد که امکان ابتلا به SAT هم در حین بیماری کووید-۱۹، و هم پس از بهبود بیماری وجود دارد. از سوی دیگر، کووید-۱۹ می‌تواند عامل به وجود آمدن و یا عود بیماری گریوز (Graves disease) نیز باشد. متیو-سالات[iv] و همکارانش دو بیمار کووید-۱۹ را گزارش کردند که در یکی از آن‌ها، بیماری گریوز پس از گذشت ۳۰ سال از بهبود بیماری مجددا عود کرده بود و دیگری بدون هیچ سابقه بیماری تیروئیدی، به گریوز مبتلا شده بود.[۴۳]

۳،۵. سندرم بیماری غیرتیروئیدی وابسته به کووید-۱۹

سندرم بیماری غیر تیروئیدی[v] (NTIS) شامل مجموعه‌ای از تغییرات در بخش مرکزی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید و تغییر متابولیسم هورمون‌های تیروئید در انواع اندام‌های هدف این هورمون‌هاست.[۴۴] سندرم NTIS می‌تواند در چندین بیماری سیستمیک حاد یا مزمن؛ از جمله بیماری‌های قلبی عروقی، تنفسی، عفونی و سرطان، رخ دهد.[۴۵] رایج‌ترین تغییرات هورمونی عبارتند از: سطح پلاسمایی پایین T3، سطح پلاسمایی طبیعی یا پایین T4، سطح پلاسمایی بالای rT3 و سطح پلاسمایی طبیعی یا کمی کاهش یافته TSH.[۴٦] نام‌گذاری "سندرم بیماری غیرتیروئیدی" به دلیل آن است که مشخصات هورمونی این بیماری در مقایسه با اختلالات اولیه یا ثانویه تیروئید متفاوت است. علاوه بر این، نام دیگر بیماری را به دلیل وجود مقادیر طبیعی TSH در حضور T3

i -Tachycardia
ii -Erythrocyte Sedimentation Rate
iii -C-Reactive Protein
iv - Mateu-Salat
v - Nonthyroidal Illness Syndrome

پایین و در برخی مواقع T4 پایین، "سندرم یوتیروئید بیمار" نامیده‌اند. از آنجایی که کاهش T3 از نشانه‌های بیوشیمیایی این بیماری است، نام "سندرم T3 کاهش یافته" را نیز بر آن نهاده‌اند.[۴۶] در فاز اولیه یک بیماری سیستمیک، تصور می‌شود که NTIS حالت سازگارکننده و حفاظتی دارد تا انرژی را در فردی که تحت استرس و محدودیت‌های مواد مغذی است ذخیره کند. در مقابل، در فاز طولانی مدت یک بیماری بحرانی، که بیماران به مراقبت‌های شدید پزشکی و تغذیه‌ای نیازمند هستند، NTIS با پیامدهای نامطلوب و معمولاً با مرگ و میر همراه است. در واقع، بیمارانی که در نهایت می‌میرند، سطح پلاسمایی T4، T3 و TSH آن‌ها بسیار پایین‌تر و سطح پلاسمایی rT3 آن‌ها بالاتر از بازماندگان است.[۴۷] سیتوکین‌ها که در طول بیماری آزاد می‌شوند، به عنوان عوامل اصلی تعیین‌کننده NTIS در نظر گرفته می‌شوند زیرا؛ بر بیان انواع ژن‌های دخیل در متابولیسم هورمون‌های تیروئیدی تأثیر می‌گذارند.[۴۴]

براساس آنچه که گفته شد این احتمال وجود دارد که؛ موارد شدید و بحرانی کووید-۱۹ نیز سبب بروز NTIS شود. مطالعه‌ای که توسط خو[i] و همکاران انجام شد، نشان داد که بیماران مبتلا به کووید-۱۹ پس از حذف تداخل احتمالی کورتیزول در TSH، سطوح TSH و fT4 کمتری نسبت به افراد سالم داشتند. در هنگام اندازه‌گیری هورمون‌های fT4 و TSH، هیچ تیروتوکسیکوز آشکاری در هیچ‌کدام از بیماران مشاهده نشد.[۴۸] مطالعه‌ی دیگری نشان داد که در ۱۰ بیمار مبتلا به کووید-۱۹، با وجود سطوح طبیعی TSH و fT4، سطح پلاسمایی fT3 پایین بود. این نتیجه، احتمال وجود NTIS را مطرح کرد. در این مطالعه روند کاهشی fT3 با افزایش شدت بیماری کووید-۱۹ بیشتر می‌شد.[۴۹] این مطالعه، رابطه معکوس مستقلی را نیز بین میزان رسوب گلبول‌های قرمز (ESR) و نسبت fT3/fT4 نشان داد، که می تواند حاکی از تأثیر بالقوه التهاب سیستمیک بر فعالیت دیودیناز باشد.[۴۹]

۶. اثرات بیماری‌های تیروئید بر ویروس SARS-CoV-2

شواهدی مبنی بر این که بیماران مبتلا به بیماری‌های خود ایمنی تیروئید، اختلالات عملکرد تیروئید، ندول تیروئید و یا سرطان‌های تیروئید، مستعد ابتلا به بیماری‌های ویروسی، از جمله عفونت SARS-CoV-2 هستند، و یا این که در صورت ابتلا عوارض شدیدتری را نشان می‌دهند، وجود ندارد. هرچند، گروه خاصی از بیماران از جمله بیماران مبتلا به افتالموپاتی تیروئید که معمولاً تحت درمان گلوکوکورتیکوئیدها و سرکوب‌کننده‌های سیستم ایمنی قرار می گیرند، جزء گروه آسیب‌پذیر تلقی شده و به احتمال زیاد بیماری آن‌ها پس از آلوده شدن به عفونت SARS-CoV-2 تشدید خواهد شد.[۵۰،۵۱]

براساس اطلاعات موجود، شواهدی که نشان دهد پرکاری تیروئید عامل خطری برای ابتلا به کووید-۱۹ است، در دسترس نیست. اما از آنجایی که کووید-۱۹ اغلب واکنش‌های ایمنی را به شدت فعال می کند، پزشکان توصیه می‌کنند بیماران مبتلا به اختلال عملکرد تیروئید برای جلوگیری از عوارضی مانند طوفان تیروئیدی، به مصرف داروهای تیروئیدی ادامه دهند. علاوه بر این، حدود ۰/۲ تا ۰/۵ درصد بیماران مبتلا به تیروتوکسیکوز که تحت درمان داروهای ضد تیروئید هستند، در معرض خطر ابتلا به نوتروپنی/آگرانولوسیتوز می‌باشند. علائم آگرانولوسیتوز (بیماری شبیه آنفولانزا) ممکن است با علائم کووید-۱۹ همپوشانی داشته باشد و اغلب تمایز بالینی یکی از دیگری دشوار است. بنابراین، توصیه می‌شود در بیمارانی که داروهای ضد تیروئید مصرف می‌کنند، در صورت علائم نوتروپنی، مصرف دارو فوراً قطع شده و یک آزمایش خون کامل فوری برای اندازه‌گیری تعداد نوتروفیل‌ها انجام شود.[۵۱،۵۲]

۷. ارتباط SARS-CoV-2 و سرطان تیروئید

سرطان‌های تیروئید را می‌توان به چهار دسته اصلی تقسیم کرد: ۱- سرطان پاپیلاری تیروئید که شیوعی در حدود ۸۵-۸۰ درصد دارد، ۲- سرطان فولیکولار تیروئید که در حدود ۱۵-۱۰ درصد شیوع دارد، ۳- سرطان آناپلاستیک تیروئید که شیوعی بین ۳-۲ درصد دارد و ٤- سرطان مدولاری تیروئید که تقریبا ٥ درصد شیوع دارد. سرطان‌های پاپیلاری، فولیکولار و آناپلاستیک از سلول‌های اپیتلیال تیروئید منشاء می‌گیرند، در حالی‌که سرطان مدولاری از سلول‌های پارافولیکولار C مشتق می‌شود.[۵۳-۵۵] بیشتر سرطان‌های تیروئید به صورت تک گیر (اسپورادیک) هستند و به دلیل تغییرات ژنتیکی که در سرکوب‌گرهای تومور و آنکوژن‌ها ایجاد می شود، بروز می‌کنند.[۵٦]

در مورد ارتباط بین عفونت SARS-CoV-2 و سرطان تیروئید، اطلاعات زیادی در دسترس نیست. در مطالعه‌ای که

i -Khoo

توسط پرته[i] و همکارانش انجام شد، از بین ۱٤٦٤ بیمار مبتلا به سرطان تیروئید، فقط ٤ نفر آن‌ها (۰/۳ درصد) به عفونت SARS-CoV-2 مبتلا شده بودند که یک نفر از آن‌ها با مهارکننده‌های مولتی کیناز[ii] (MKIs) به عنوان درمان ضد نئوپلاستیک سیستمیک تحت درمان بود. این بیمار، مرد ٦٤ ساله مبتلا به MTC بود که متاستازهای متعدد در غدد لنفاوی گردن و مدیاستن، ریه‌ها، کبد و استخوان داشت و طی ۱۸ ماه گذشته تحت درمان با واندتانیب (۲۰۰ میلی‌گرم در روز) بود. از آنجایی که بیماری کووید-۱۹ در این فرد، شدید نبوده و درگیری ریه خفیف بود، پزشکان این بیمار از تجویز داروهای ضد ویروسی یا تعدیل‌کننده سیستم ایمنی برای درمان کووید-۱۹ خودداری کرده تا بیمار بتواند به درمان واندتانیب ادامه دهد. در این بیمار، کووید-۱۹ با گذشت زمان بهبود یافته و بیماری MTC متاستاتیک وی در وضعیت پایدار باقی ماند.[۵۷]

بر اساس یک مطالعه متاآنالیز، در بیماران مبتلا به کووید-۱۹، میزان تشخیص سرطان‌های مختلف ۲٪ بوده است.[۵۸] احتمالا بیماران مبتلا به سرطان ریه در معرض خطرات و عوارض شدیدتری از کووید-۱۹ هستند.[۵۹] مطالعه‌ای که به بررسی ۱۰۵ بیمار سرطانی مبتلا به کووید-۱۹ پرداخته است، نشان داد بیماران سرطانی در مقابل عفونت SARS-CoV-2 آسیب‌پذیرتر هستند. در این مطالعه ۱۱ نفر از بیماران به سرطان تیروئید مبتلا بودند.[٦۰] دور از ذهن نیست که بیماران مبتلا به سرطان تیروئید که تحت درمان با مهارکننده تیروزین کیناز یا پرتودرمانی خارجی هستند، متاستاز ریه و یا سن بالایی دارند، در معرض خطرات و عوارض بیشتر کووید-۱۹ باشند.[٦۱]

با وجود این که پاندمی کنونی کووید-۱۹ ارتباط متقابلی با دامنه وسیعی از بیماری‌ها داشته است، اما در مورد تأثیر این بیماری بر ایجاد یا پیشرفت سرطان تیروئید اطلاعات چندانی وجود ندارد. هنوز مشخص نیست که در افراد مبتلا به سرطان تیروئید، احتمال خطر ابتلا به کووید-۱۹ و میزان عوارض آن چگونه است. اثرات متقابل هورمون درمانی، جراحی تیروئید و یا استفاده از ید رادیواکتیو نیز بر کووید-۱۹ ناشناخته است. در حال حاضر، آنچه از مطالعات موجود استنباط می‌شود این است که؛ سیاست فاصله‌گذاری اجتماعی و کم شدن خدمات پزشکی غیر اورژانسی بر مدیریت متعارف بیماری‌های تیروئید تاثیر گذاشته است. براساس نتایج مطالعات، در سال ۲۰۲۰، ۷۲ درصد از مشاوره‌های مربوط به بیماری‌های تیروئید، از راه دور و به صورت تلفنی انجام شده است، در حالی که در سال ۲۰۱۹، تنها ٤/۹ درصد مشاوره‌ها تلفنی بوده است. علاوه بر این، تعداد بیوپسی های آسپیراسیون سوزنی[iii] انجام شده در سال ۲۰۲۰، در مقایسه با سال ۲۰۱۹، حدود ٦۰ درصد، کاهش داشته است. جراحی‌های تیروئید و درمان ید رادیواکتیو مشابه سال ۲۰۱۹ بوده است.[٦۲] در دوران پاندمی، تعداد درمان‌های MKIs و پرتودرمانی خارجی برای سرطان‌های تیروئید، کمتر از سال قبل گزارش شده است. با توجه به تأثیر منفی درمان‌های MKIs و پرتودرمانی خارجی بر سیستم ایمنی، مطالعات پیشنهاد می‌کنند که بیماران تحت این درمان‌ها، به عنوان گروه پرخطر برای عفونت کووید-۱۹ و پیامدهای ناشی از آن در نظر گرفته شوند.[٦۳]

۸. اثرات داروهای کووید-۱۹ بر تیروئید

گلوکوکورتیکوئیدها پرکاربردترین و موثرترین داروهای ضد التهاب و سرکوب‌کننده سیستم ایمنی هستند. از آنجایی که وقوع وضعیت التهابی کنترل نشده در کووید-۱۹ شایع است، برخی از پزشکان برای کنترل واکنش‌های التهابی تشدید شده از کورتیکواستروئیدها استفاده می‌کنند.[٦٤،٦٥] مطالعات نشان داده‌اند که دگزامتازون توانسته میزان بقا را در بیماران بستری در بیمارستان‌ها، که از تهویه مکانیکی تهاجمی یا اکسیژن تنها برای کووید-۱۹ استفاده می‌کردند، افزایش دهد. این دارو در افرادی که از هیچ‌گونه پشتیبانی تنفسی استفاده نمی‌کردند، کمک‌کننده نبوده است.[٦٦] بنابراین، در آخرین دستورالعمل سازمان بهداشت جهانی در مورد داروهای مورد استفاده در درمان کووید-۱۹، کورتیکواستروئیدهای سیستمیک برای بیماران بدحال توصیه شده است.[٦۷]

مدت‌های طولانی است که اثر گلوکوکورتیکوئیدها بر سطح سرمی TSH انسان مشخص شده است. مطالعه‌ای که توسط ساموئلز و مک دانیل[iv] انجام شد نشان داد که؛ دوز فیزیولوژیک هیدروکورتیزون نقش مهمی در تغییرات روزانه سطح TSH سرم دارد.[٦۸،٦۹] چندین مطالعه دیگر، مهار شدن ترشح TSH را در انسان و موش، پس از تجویز دوزهای دارویی گلوکوکورتیکوئید، توصیف کرده‌اند. هرچندکه

i- Prete
ii- Multikinase Inhibitors
iii- Needle Aspiration Biopsy
iv- Samuels and McDaniel

براساس این مطالعات، پس از خروج گلوکوکورتیکوئید سطح TSH به حالت طبیعی برگشت می‌کند.[۷۰،۷۱] نتایج مشابهی نیز در بیماران مبتلا به سندرم کوشینگ مشاهده شده است.[۷۲] با این حال، شواهد موجود نشان می‌دهد که دوزهای بالای گلوکوکورتیکوئیدها در طولانی مدت و یا مقادیر اضافی کورتیزول در سندرم کوشینگ باعث کم‌کاری تیروئید مرکزی نشده و نیازی به جایگزینی هورمون تیروئید نخواهد بود.[۷۰،۷۳] بنابراین، در بیماران غیرحاد، استفاده بالینی گلوکوکورتیکوئیدها بر عملکرد طبیعی تیروئید اثر نگران‌کننده‌ای ندارد، اما برای بیماران مبتلا به بیماری‌های تیروئید و کووید-۱۹ بحرانی، باید با احتیاط از گلوکوکورتیکوئید استفاده شود.[۵۱]

داروی دیگری که برای بیماران کووید-۱۹ تجویز می‌شود، ضد انعقادهای اولیه مانند هپارین است. در مراحل پیشرفت بیماری که بیمار دچار التهابات ریوی و اختلالات انعقادی می‌شود، فعال شدن آبشار انعقادی می‌تواند منجر به تشکیل لخته و میکروترومبوز شده و خطر آسیب به اندام‌ها را افزایش دهد.[۷۴] بنابراین، هپارین به عنوان یک ضد انعقاد اولیه می‌تواند باعث کاهش انعقاد خون شده و از تشکیل میکروترومبوز جلوگیری کند.[۷۵،۷۶]

مهم‌ترین اثری که هپارین بر تیروئید می‌گذارد، تداخل آن برای اندازه‌گیری سطح سرمی هورمون‌های آزاد تیروئید است. هپارین باعث فعالیت لیپوپروتئین لیپاز اندوتلیالی شده و از این‌رو غلظت سرمی اسیدهای چرب غیر استری افزایش می‌یابد. این اسیدهای چرب با هورمون‌های T3 و T4 برای اتصال به گلوبولین متصل شونده به تیروکسین رقابت کرده، در نتیجه سطح T3 و T4 آزاد افزایش می‌یابد.[۷۷-۷۹] بنابراین، اندازه‌گیری سطح سرمی هورمون‌های fT3 و fT4 در بیمارانی که تحت درمان با هپارین هستند، باید با علم به این موضوع و با اندازه‌گیری TT3، TT4، TSH و گلوبولین متصل شونده به تیروکسین همراه باشد.

جدول ۱- خلاصه تغییرات ترشحی تیروئید تحت تاثیر بیماری‌های SARS و کووید-۱۹

بیماری SARS	منبع
- مقادیر TSH، T4 و T3 در بیماران مبتلا به SARS، نسبت به افراد سالم در مراحل پیشرفت و بهبود بیماری کمتر بود.	۲۰
- در بعضی از بیماران بهبود یافته از SARS که به کم‌کاری تیروئید مبتلا شده بودند، غلظت هورمون‌های تیروئید پس از ۳ تا ۹ ماه به سطح طبیعی برگشته بود.	۲۱
- کاهش T3 و T4 نمی‌توانست باعث افزایش تولید TSH در چرخه بازخورد منفی شود.	۲۳
بیماری کووید-۱۹	
- مقادیر TSH و fT3 در بیماران کووید-۱۹ فوت شده کمتر از بیماران بهبود یافته بود در حالی که سطح سرمی fT4 تفاوت چشم‌گیری نداشت.	۲۸
- مقادیر TSH و TT3 در افراد مبتلا به کووید-۱۹ نسبت به افراد سالم کمتر بود در حالی که تفاوت معناداری در مقادیر TT4 مشاهده نشد.	۲۸
- نود درصد بیماران کووید-۱۹ که به کم‌کاری تیروئید مبتلا شدند، کم‌کاری آن‌ها از نوع تحت بالینی بود. به این معنی که سطوح fT3 و fT4 در محدوده طبیعی بود.	۲۵
- بین افزایش سطح سرمی IL-6 و کاهش سطح سرمی TSH ارتباط معنادار وجود داشت.	۲۵
- در بیماران کووید-۱۹، با وجود سطوح طبیعی TSH و fT4، سطح پلاسمایی fT3 پایین بود.	۴۹

۹. نتیجه‌گیری

طبق شواهد، ویروس SARS-CoV-2 می‌تواند بر طیف وسیعی از اندام‌ها تاثیر بگذارد. از آنجایی که نفوذ این ویروس به سلول‌های میزبان به کمک گیرنده ACE2 انجام می‌شود و از طرفی، بیان ژن گیرنده ACE2 در تیروئید بالاست، این غده می‌تواند از اهداف بالقوه SARS-CoV-2 باشد. اثر احتمالی کووید-۱۹ بر تیروئید، به نفوذ مستقیم ویروس محدود نشده بلکه ممکن است این بیماری محور هیپوتالاموس-هیپوفیز را، که برهمکنش نزدیکی با عملکرد غده تیروئید دارد، درگیر نماید. از آنجایی که تغییر مورفولوژیک یا آسیب قابل توجه در فولیکول‌های تیروئید افراد جان باخته از SARS-CoV-2 گزارش نشده است، احتمالا اثر اصلی عفونت SARS-CoV-2 بر عملکرد غده تیروئید بوده و منجر به سطوح سرمی غیر معمول هورمون‌های تیروئید می‌شود (جدول ۱).

براساس مطالعات و گزارش‌هایی که تاکنون منتشر شده، اثر ابتلا به کووید-۱۹ بر تیروئید می‌تواند به شکل کم‌کاری اولیه تیروئید، تیروئیدیت تحت حاد، تیروئیدیت بدون درد، عود گریوز، ابتلا به گریوز، و سندرم بیماری غیر تیروئیدی

بروز کند. البته همان‌طور که در برخی بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید دیده شده، تاثیر SARS-CoV-2 بر تیروئید می‌تواند برگشت‌پذیر باشد.

از آنجایی که ورود ویروس کووید-۱۹ به بدن باعث به راه افتادن واکنش‌های ایمنی-التهابی بسیاری می‌شود، این واکنش‌ها خود می‌توانند منجر به ایجاد طوفان‌های سیتوکینی و بروز بیماری‌های خودایمنی تیروئید گردند. هنوز مشخص نیست که افراد مبتلا به اختلالات عملکرد تیروئید، تا چه حد مستعد ابتلا به کووید-۱۹ هستند و در صورت ابتلا آیا متحمل پیامدهای شدیدتری خواهند شد یا خیر.

طبق مطالعات کنونی، مصرف داروهای ضد کووید-۱۹ شامل گلوکوکورتیکوئیدها و ضدانعقادها در بیماران غیرحاد، اثر نگران‌کننده‌ای بر عملکرد تیروئید ندارد، اما پزشکان باید از شرایط منع مصرف و اثرات آن‌ها بر نتایج آزمایشات تیروئیدی آگاه باشند.

باید توجه داشت که پس از گذشت بیش از دو سال از شروع پاندمی کووید-۱۹، هنوز در مورد این بیماری ناشناخته‌های زیادی وجود دارد. شناخت اثر واقعی کووید-۱۹ بر تیروئید، به مطالعات گسترده آسیب شناختی نیاز دارد تا نقش مستقیم یا غیر مستقیم SARS-CoV-2 بر غده تیروئید و عملکرد آن مشخص گردد. از طرفی، با گسترش واکسیناسیون عمومی علیه ویروس کرونا، مطالعه‌ی تاثیر احتمالی واکسن‌های مختلف بر تیروئید از دیگر نیازهای روز جوامع پزشکی و بهداشتی است. تا تکمیل اطلاعات پزشکی در مورد اثرات متقابل ویروس SARS-CoV-2 و تیروئید، توصیه می‌شود بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که پس از بهبودی نشانه‌هایی از اختلالات تیروئید را در خود احساس می‌کنند، و یا افراد مبتلا به بیماری‌های تیروئید که درگیر کووید-۱۹ می شوند، اطلاعات خود را در مورد مراقبت‌های شخصی افزایش داده و حتما با پزشک متخصص مشورت نمایند.

در این مطالعه از هیچ‌گونه حمایت مالی استفاده نشده است.

در این مطالعه هیچ‌گونه تضاد و تعارض منافع وجود ندارد.

References

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med 2020; 382: 727-33.
2. Alimohamadi Y, Taghdir M, Sepandi M. Estimate of the Basic Reproduction Number for COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. J Prev Med Public Health 2020; 53: 151-7.
3. Guan WJ, Ni ZH, Hu Y, Liang WH, Ou ChQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; 382: 1708-20.
4. Nikpouraghdam M, Jalali Farahani A, Alishiri Gh, Heydari S, Ebrahimnia M, Samadinia H, et al. Epidemiological characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients in IRAN: A single center study. J Clin Virol 2020; 127: 104378.
5. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell 2020; 181: 271-80.e8
6. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbano IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. Cell 2020; 181: 1016-35.e19.
7. Lazartigues E, Qadir MMF, Mauvais-Jarvis F. Endocrine Significance of SARS-CoV-2's Reliance on ACE2. Endocrinology 2020; 161: bqaa108. Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K, Piccardo A, Trimboli P. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. Rev Endocr Metab Disord 2021; 22: 803-15.
8. Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K, Piccardo A, Trimboli P. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders 2021; 22: 803-15.
9. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Gerjan JN, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). J Pathol 2020; 251: 228-48.
10. Mossel EC, Huang C, Narayanan K, Makino S, Tesh RB, Peters CJ, et al. Exogenous ACE2 expression allows refractory cell lines to support severe acute respiratory syndrome coronavirus replication. J Virol 2005; 79: 3846-50.
11. Sriram K, Insel PA. A hypothesis for pathobiology and treatment of COVID-19: The centrality of ACE1/ACE2 imbalance. Br J Pharmacol 2020; 177: 4825-44.
12. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science 2020; 367: 1260-3.
13. Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, Cohen JB, Mohareb AM. Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System? A Call for Epidemiologic Investigations. Clin Infect Dis 2020; 71: 870-74.
14. Sommerstein R, Kochen MM, Messerli FH, Gräni C. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Do Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers Have a Biphasic Effect? J Am Heart Assoc 2020; 9: e016509.
15. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. The Am J Emerg Med 2020; 38: 1504-7.

16. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. N Engl J Med 2020; 382: 1653-9.
17. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. Infect Dis Poverty 2020; 9: 45.
18. Rotondi M, Coperchini F, Ricci G, Dangeri M, Croce L, Ngnitejeu ST, et al. Detection of SARS-COV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis. J Endocrinol Invest 2021; 44: 1085-90.
19. Vijayanand P, Wilkins E, Woodhead M. Severe acute respiratory syndrome (SARS): a review. Clin Med 2004; 4: 152-60.
20. Wang W, Y. Y., Yao H, Sun LQ, Wang AS, et al. Evaluation and observation of serum thyroid hormone and parathyroid hormone in patients with severe acute respiratory syndrome. J Chin Anti-tuberculous Assoc 2003; 25: 232–4.
21. Leow MK, Kwek DS, Ng AW, Ong KC, Kaw GJ, Lee LS, et al. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). Clin Endocrinol 2005; 63: 197-202.
22. Wei L, Sun Sh, Xu CH, Zhang J, Xu Y, Zhu H, et al. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. Hum Pathol 2007; 38: 95-102.
23. Wei L, Sun Sh, Zhang J, Zhu H, Xu Y, Ma Q, et al. Endocrine cells of the adenohypophysis in severe acute respiratory syndrome (SARS). Biochem Cell Biol 2010; 88: 723-30.
24. Speer G, Somogyi P. Thyroid complications of SARS and coronavirus disease 2019 (COVID-19). Endocr J 2021; 68: 129-36.
25. Lania A, Sandri MT, Cellini M, Mirani M, Lavezzi E, Mazziotti Gh, et al. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. Eur J Endocrinol 2020; 183: 381-7.
26. Hanley B, Naresh KN, Roufosse C, Nicholson AG, Weir J, Cooke GS, et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. Lancet Microbe 2020; 1: e245-e53.
27. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. Lancet 2017; 390: 1550-62.
28. Chen M, Zhou W, Xu W. Thyroid Function Analysis in 50 Patients with COVID-19: A Retrospective Study. Thyroid 2021; 31: 8-11.
29. Li T, Wang L, Wang H, Gao Y, Hu X, Li X, et al. Characteristics of laboratory indexes in COVID-19 patients with non-severe symptoms in Hefei City, China: diagnostic value in organ injuries. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2020; 39: 2447-55.
30. Muller I, Cannavaro D, Dazzi D, Coveli D, Mantovani G, Muscatello A, et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8: 739-41.
31. Tee LY, Harjanto S, Rosario BH. COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis. Singapore Med J 2021; 62: 265.
32. Devereaux D, Tewelde SZ. Hyperthyroidism and thyrotoxicosis. Emerg Med Clin North Am 2014; 32: 277-92.
33. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. N Engl J Med 2003; 348: 2646-55.
34. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia A, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid 2016; 26: 1343-21.
35. Desailloud R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. Virol J 2009; 6: 5.
36. Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgrò D, Santini F, Latrofa F, et al. Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105: dgaa276.
37. Bostan H, Unsal IO, Kizilgul M, Gul U, Sencar ME, Ucan B, et al. Two cases of subacute thyroiditis after different types of SARS-CoV-2 vaccination. Arch Endocrinol Metab 2022; 66: 97-103.
38. Campos-Barrera E, Alvarez-Cisneros T, Davalos-Fuentes M. Subacute Thyroiditis Associated with COVID-19. Case Rep Endocrinol 2020; 2020: 8891539.
39. Ruggeri RM, Campennì A, Siracusa M, Frazzetto G, Gullo D. Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-COV-2: an endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic. Hormones (Athens) 2021; 20: 219-21.
40. San Juan MDJ, Florencio MQV, Joven MH. Subacute thyroiditis in a patient with coronavirus disease 2019. AACE Clin Case Rep 2020; 6: e361-e364.
41. Brancatella A, Viola N, Rutigliano G, Sgrò D, Sntini F, Latrofa F. Subacute Thyroiditis During the SARS-CoV-2 Pandemic. J Endocr Soc 2021; 5: bvab130.
42. Aemaz Ur Rehman M, Farooq H, Ali MM, Ebaadur Rehman M, Dar QA, Hussain A. The Association of Subacute Thyroiditis with COVID-19: a Systematic Review. SN Compr Clin Med 2021; 1-13.
43. Mateu-Salat M, Urgell E, Chico A. SARS-COV-2 as a trigger for autoimmune disease: report of two cases of Graves' disease after COVID-19. J Endocrinol Invest 2020; 43: 1527-8.
44. de Vries EM, Fliers E, Boelen A. The molecular basis of the non-thyroidal illness syndrome. J Endocrinol 2015; 225: R67-81.
45. Krashin E, Agnieszka PW, Ellis M, Osnat AF. Nonthyroidal Illness Syndrome and Thyroid Hormone Actions at Integrin αvβ3. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103: 1291-5.
46. Van den Berghe, G. Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces. Thyroid: official Journal of the American Thyroid Association 2014; 24: 1456-65.
47. Peeters RP, Wouters PJ, Toor HV, Kaptein E, Visser TJ, Bergh GVd, et al. Serum 3,3',5'-triiodothyronine (rT3) and 3,5,3'-triiodothyronine/rT3 are prognostic markers in critically ill patients and are associated with postmortem tissue deiodinase activities. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 4559-65.
48. Khoo B, Tan T, Clarke SA, Mills E.G, Patel B, Modi M, et al. Thyroid Function Before, During, and After COVID-19. J Clin Endocrinol Metab 2021; 106: e803-e811.
49. Lui DTW, Lee CH, Chow WS, Lee ACH, Tam AR, Fong CHY, et al. Thyroid Dysfunction in Relation to Immune Profile, Disease Status, and Outcome in 191 Patients with COVID-19. J Clin Endocrinol Metab 2021; 106: e926-e35.
50. Taylor PN, Zhang L, Lee RWJ, Muller I, Ezra DG, Dayan CM, et al. New insights into the pathogenesis and nonsurgical management of Graves orbitopathy. Nat Rev Endocrinol 2020; 16: 104-16.
51. Chen W, Tian Y, Li Zh, Zhu J, Wei T, Lei J, et al. Potential Interaction Between SARS-CoV-2 and Thyroid: A Review. Endocrinology 2021; 162: bqab004.
52. Boelaert K, Visser WE, Taylor PN, Moran C, Léger J, Persani L, et al. Endocrinology in the time of COVID-19: Management of hyperthyroidism and hypothyroidism. Eur J Endocrinol 2020; 183: G33-G39.

53. Razavi SA, Afsharpad M, Modarressi MH, Zarkesh M, Yaghmaei P, Nasiri Sh, et al. Validation of Reference Genes for Normalization of Relative qRT-PCR Studies in Papillary Thyroid Carcinoma. Sci Rep 2019; 9: 15241.
54. Razavi SA, Modarressi MH, Yaghmaei P, Tavangar SM, Hedayati M. Circulating levels of PTEN and KLLN in papillary thyroid carcinoma: can they be considered as novel diagnostic biomarkers? Endocrine 2017; 57: 428-35.
55. Razavi SA, Salehipour P, Gholami H, Sheikholeslami S, Marjan ZY, Yaghmaei P, et al. A Review on the Molecular Pathology of Epithelial Thyroid Tumors. J Isfahan Med Sch 2018; 36: 964-74. [Farsi]
56. Razavi SA, Salehipour P, Gholami H, Sheikholeslami S, Zarif-Yeganeh M, Yaghmaei P, et al. New evidence on tumor suppressor activity of PTEN and KLLN in papillary thyroid carcinoma. Pathol Res Pract 2021; 225: 153586.
57. Prete A, Falcone M, Bottici V, Giani C, Tiseo G, Agate L, et al. Thyroid cancer and COVID-19: experience at one single thyroid disease referral center. Endocrine 2021; 72: 332-9.
58. Desai A, Sachdeva S, Parekh T, Desai R. COVID-19 and Cancer: Lessons From a Pooled Meta-Analysis. JCO global oncology 2020; 6: 557-9.
59. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol 2020; 21: 335-7.
60. Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Zh, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. Cancer Discov 2020; 10: 783-91.
61. Duntas LH, Jonklaas J. COVID-19 and Thyroid Diseases: A Bidirectional Impact. Journal of the Endocrine Society 2021; 5: bvab076.
62. Tsang VHM, Gild M, Glover A, Clifton-Bligh R, Robinson B.G. Thyroid cancer in the age of COVID-19. Endocr Relat Cancer 2020; 27: R407-r416.
63. Smulever A, Abelleira E, Bueno F, Pitoia F. Thyroid cancer in the Era of COVID-19. Endocrine 2020; 70: 1-5.
64. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. JAMA 2020; 324: 1307-16.
65. Xiang Z, Liu J, Shi D, Chen W, Li J, Yan R, et al. Glucocorticoids improve severe or critical COVID-19 by activating ACE2 and reducing IL-6 levels. Int J Biol Sci 2020; 16: 2382-91.
66. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med 2021; 384: 693-704.
67. Agarwal A, Rochwerg B, Lamontagne F, Siemieniuk RA, Agoritsas Th, Askie L, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ (Clinical research ed.) 2020; 370: m3379.
68. Samuels MH. Effects of variations in physiological cortisol levels on thyrotropin secretion in subjects with adrenal insufficiency: a clinical research center study. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1388-93.
69. Samuels MH, McDaniel PA. Thyrotropin levels during hydrocortisone infusions that mimic fasting-induced cortisol elevations: a clinical research center study. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 3700-4.
70. Nicoloff JT, Fisher DA, Appleman MD Jr. The role of glucocorticoids in the regulation of thyroid function in man. J Clin Invest 1970; 49: 1922-9.
71. Wilber JF, Utiger RD. The effect of glucocorticoids on thyrotropin secretion. J Clin Invest 1969; 48: 2096-103.
72. Roelfsema F, Pereira AM, Biermasz NR, Frolich M, Keenan DM, Veldhuis JD, et al. Diminished and irregular TSH secretion with delayed acrophase in patients with Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol 2009; 161: 695-703.
73. Brabant A, Brabant G, Schuermeyer T, Ranft U, Schmidt FW, Hesch RD, et al. The role of glucocorticoids in the regulation of thyrotropin. Acta Endocrinol (Copenh) 1989; 121: 95-100.
74. Li T. Diagnosis and clinical management of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: an operational recommendation of Peking Union Medical College Hospital (V2.0). Emerg Microbes Infect 2020; 9: 582-5.
75. Pavoni V, Gianesello L, Pazzi M, Stera C, Meconi T, Frigieri FC, et al. Venous thromboembolism and bleeding in critically ill COVID-19 patients treated with higher than standard low molecular weight heparin doses and aspirin: A call to action. Thromb Res 2020; 196: 313-7.
76. Shi C, Wang C, Wang H, Yang C, Cai F, Zeng F, et al. The Potential of Low Molecular Weight Heparin to Mitigate Cytokine Storm in Severe COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. Clin Transl Sci 2020; 13: 1087-95.
77. Schatz DL, Sheppard RH, Steiner G, Chandarlapaty C.S, de Veber G.A. Influence of heparin on serum free thyroxine. J Clin Endocrinol Metab 1969; 29: 1015-22.
78. Mendel CM, Frost PH, Cavalieri RR. Effect of free fatty acids on the concentration of free thyroxine in human serum: the role of albumin. J Clin Endocrinol Metab 1986; 63: 1394-9.
79. Mendel CM, Frost PH, Kunitake ST, Cavalieri RR. Mechanism of the heparin-induced increase in the concentration of free thyroxine in plasma. J Clin Endocrinol Metab 1987; 65: 1259-64.

Review Article

Effects of SARS-CoV-2 Virus on Thyroid Function: A Narrative Review

Mahdavi B[1], Razavi SA[2]

[1]School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran, [2]Department of Research and Development (R&D), Saeed Pathobiology & Genetics Laboratory, Tehran, I.R. Iran

e-mail: s.adeleh.razavi@gmail.com

Received: 18/10/2021 **Accepted**: 24/04/2022

Abstract

SARS-CoV-2 is a type of coronavirus that causes COVID-19 disease. The virus can infect various organs by triggering hormones, regulatory and messenger molecules, and immune-inflammatory responses. Given the vital role of thyroid in metabolism, it is important to understand the potential effects of SARS-CoV-2 on the thyroid gland. In this article, reports and studies examining the effects of SARS-CoV-2 infection on thyroid are reviewed, and possible effects of this virus on thyroid function are discussed. According to the available evidence, SARS-CoV-2 can adversely impact thyroid function directly by affecting the pituitary-thyroid axis or indirectly by triggering immune-inflammatory responses. COVID-19-dependent thyroid disorders have been biochemically observed in three forms: hypothyroidism, thyrotoxicosis, and nonthyroidal illness syndrome. Subacute thyroiditis has been one of the most common clinical conditions of SARS-CoV-2-dependent thyrotoxicosis. In addition, SARS-CoV-2 may cause recurrence of improved thyroid diseases or exacerbate current diseases. There is no evidence that thyroid disease, including thyroid cancer, increases the risk of COVID-19 or exacerbates its complications. According to current studies, COVID-19 medications, including glucocorticoids and anticoagulants, have no adverse effects on thyroid function in non-acute COVID-19 patients. Further studies are needed to investigate the interactions between SARS-CoV-2 infection and thyroid function.

Keywords: COVID-19, Hypothyroidism, Pandemic, SARS-CoV-2, Thyroid gland