



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

“ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ”

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

“Low T3 syndrome σε κρίσιμα ασθενείς με λοίμωξη COVID-19”

ΒΟΥΛΓΑΡΕΛΗ ΗΛΕΚΤΡΑ

ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΟΣ-ΦΥΜΑΤΙΟΛΟΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ, 2022

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ροβίνα Νικολέττα, Επιβλέπουσα Καθηγήτρια, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας-Εντατικής Θεραπείας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Μπακάκος Πέτρος, Καθηγητής Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Βασιλειάδης Ιωάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Περιεχόμενα	Σελίδες	
Περίληψη	4	44
Abstract	5	
Γενικό Μέρος	6	45
Κεφάλαιο 1 : Εισαγωγή	6	
1.1 Ιολογία	6	46
1.2 Τρόποι μετάδοσης	7	
1.3 Διάγνωση	8	47
1.4 Κλινικές εκδηλώσεις	10	48
1.4.1 Ασυμπτωματική λοίμωξη	11	
1.4.2 Συμπτωματική λοίμωξη	12	49
1.4.3 Εργαστηριακός Έλεγχος	12	50
1.4.4 Απεικονιστικός έλεγχος	13	51
1.5 Θεραπεία	14	
1.5.1 Εξωτερικοί ασθενείς	14	52
1.5.2 Νοσηλευόμενοι ασθενείς	17	53
Κεφάλαιο 2: Θυρεοειδής και λοίμωξη από SARS-CoV-2	19	
2.1 Παθοφυσιολογία	19	54
2.2 Δυσλειτουργία θυρεοειδικής λειτουργίας σε ασθενείς με λοίμωξη από SARS-CoV-2	22	55
2.2.1 Υποθυρεοειδισμός	22	56
2.2.2 Υποξεία θυρεοειδίτιδα/ Θυρεοτοξίκωση	23	
2.2.3 Ανώδυνη θυρεοειδίτιδα (PT) και Ανώδυνη Επιλόχεια Θυρεοειδίτιδα (PPT)	25	57
2.2.4 Νόσος Graves και Θυρεοειδίτιδα Hashimoto	26	59
2.3 LowT3 syndrome (LT3S)	28	
2.3.1 ΠαθοφυσιολογίαLT3S	28	60
2.3.2 Εργαστηριακή διερεύνηση	28	61
2.3.3Θεραπεία	30	
2.4 LowT3 Syndrome και λοίμωξη από SARS-CoV-2	31	62
Ειδικό Μέρος	33	63
Κεφάλαιο 1: Σκοπός της διπλωματικής εργασίας	33	64
1.1.Εισαγωγή-Σκοπός της διπλωματικής εργασίας	33	
Κεφάλαιο 2: Υλικό-Μέθοδος-Στατιστική Ανάλυση-Αποτελέσματα	34	65
2.1.Υλικό	34	66
2.2.Μέθοδος	34	
2.3 Στατιστική ανάλυση	35	67
2.4 Αποτελέσματα	36	68
2.5 Συζήτηση	46	
Βιβλιογραφία	50	69

Εισαγωγή: Η νόσος COVID-19 είναι μια λοιμώδης νόσος που προκαλεί σοβαρή αναπνευστική νόσο. Κατά την οξεία φάση της, οι ασθενείς παρουσιάζουν μια κατάσταση που είναι γνωστή ως Low T3 Syndrome (LT3S). Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών σχετίζονται με τη βαρύτητα και την πρόγνωση της νόσου. Στόχος αυτής της μελέτης, ήταν να αποδείξει ότι η παρουσία του LT3S σε ασθενείς με λοίμωξη από SARS-CoV-2 κατά τη νοσηλεία τους στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) σχετίζεται με την ένταση της φλεγμονώδους αντίδρασης και την πορεία νόσου.

Υλικά και Μέθοδοι: Για την εκπόνηση της συγκεκριμένης μελέτης εντάχθηκαν 105 ασθενείς ηλικίας άνω των 18ετών, με εργαστηριακά επιβεβαιωμένα (RT-PCR) νόσο COVID-19, που νοσηλεύονταν στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας της Α' Πανεπιστημιακής Κλινικής του ΓΝΝΘΑ "Η ΣΩΤΗΡΙΑ". Η μελέτη βασίστηκε στην αναδρομική καταγραφή των εργαστηριακών τιμών και των κλινικών πληροφοριών που υπάρχουν στον ηλεκτρονικό φάκελο των ασθενών και η συλλογή του υλικού ξεκίνησε τον Ιανουάριο του 2021 και ολοκληρώθηκε τον Οκτώβριο του 2021.

Ως low-T3 syndrome (LT3S) ορίστηκε η κατάσταση όπου τα επίπεδα της FT3 στον ορό ήταν $<2,3 \text{ pg / ml}$, με χαμηλά ή φυσιολογικά επίπεδα TSH. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες σύμφωνα με τις τιμές FT3 στον ορό: ομάδα με low-T3 syndrome(LT3S) και ομάδα χωρίς low-T3 syndrome(LT3S). Έγινε καταγραφή της έκβασης(έξοδος από τη ΜΕΘ ή θάνατος του ασθενούς), ενώ, επίσης, της διάρκειας νοσηλείας στη ΜΕΘ, της διάρκειας νοσηλείας στο νοσοκομείο, του χρόνου που παρέμεινε διασωληνωμένος ο ασθενής και της χρήσης μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού (MEMA).

Αποτελέσματα: Οι ασθενείς με LT3S ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία από εκείνους που δεν παρουσίαζαν LT3S (διάμεση τιμή [IQR], 62 [13,7] έναντι 52,8 [15,5], $p=0,011$). Παρατηρήθηκε μια τάση προς υψηλότερη θνησιμότητα στην ομάδα του LT3S χωρίς όμως τελικά στατιστική σημασία (32,6% έναντι 17,7%, $p=0,080$). Επίσης, το LT3S δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο διασωλήνωσης (HR=1,32, 95%CI:0,78-2,22). Είναι ενδιαφέρον πως οι ποτέ καπνιστές μεLT3S είχαν υψηλότερη θνησιμότητα σε σχέση με τους ποτέ καπνιστές χωρίςLT3S (40% έναντι 17,1%, $p=0,039$) και το LT3S στην υποομάδα των ποτέ καπνιστών συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο διασωλήνωσης (HR=2,21, 95%CI:1,18-4,16).

Συμπεράσματα: Οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς με λοίμωξη από SARS-CoV-2 και LT3S που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ και δεν υπήρξαν ποτέ καπνιστές, έχουν υψηλότερο κίνδυνο διασωλήνωσης και θνησιμότητας. Είναι πιθανόν, λοιπόν, το LT3S να αποτελεί προγνωστικό δείκτη της βαρύτητας και της κακής έκβασης των βαρέως πασχόντων ασθενών με λοίμωξη από SARS-CoV-2 και ειδικότερα στην υποομάδα των ποτέ καπνιστών.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 is an infectious disease that causes severe respiratory disease. During its acute phase, patients experience a condition known as Low T3 Syndrome (LT3S). Previous studies have shown that thyroid hormone levels are associated with the severity and prognosis of the disease. The aim of this study was to demonstrate that the presence of LT3S in patients with Sars-Cov 2 infection during their hospitalization in the Intensive Care Unit (ICU) is associated with the intensity of the inflammatory reaction and the course of disease.

Materials and Methods: In order to elaborate this study, 105 patients over the age of 18 years were enrolled, who were laboratory-confirmed (RT-PCR) with COVID-19 disease and were hospitalized in the Intensive Care Unit of the First University Clinic of the General Hospital of Athens "SOTIRIA". The study was based on the retrospective recording of laboratory values and clinical information present in the electronic patient record, and the collection of the material began in January 2021 and was completed in October 2021. Low-T3 syndrome (LT3S) was defined as the serum measurement of FT3 to be <2.3 pg /ml with low or normal TSH levels. Patients were divided into two groups according to serum FT3 values: group with low-T3 syndrome (LT3S) and group without low-T3 syndrome (LT3S). The outcome was defined as the exit from the ICU or the death of the patient, while the time of hospitalization in the ICU, the time of hospitalization in the hospital, the time that the patient remained intubated and whether non-invasive mechanical ventilation was used, was also recorded.

Results: Patients in the LT3S group were older than those who did not have LT3S (median [IQR], 62 [13.7] versus 52.8 [15.5], $p=0.011$). A trend towards higher mortality rate was observed in the LT3S group but with no statistical significance (32.6% vs. 17.7%, $p=0.080$). Also, LT3S was not associated with high risk of intubation (HR=1.32, 95%CI:0.78-2.22). In contrast, never smokers with LT3S had higher mortality rate than never smokers without LT3S (40% vs. 17.1%, $p=0.039$) and LT3S in the never-smoking subgroup was associated with an increased risk of intubation (HR=2.21, 95%CI:1.18-4.16).

Conclusions: Critically ill patients with Sars-Cov 2 infection and LT3S who are hospitalized in the ICU and have never been smokers, have a higher risk of intubation and mortality rate. It is possible, therefore, that LT3S is a prognostic indicator of the severity and poor outcome of critically ill patients with Sars-Cov 2 infection and more specifically in the subgroup of never-smokers.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι κορονοϊοί αποτελούν σημαντικά παθογόνα για ανθρώπους και ζώα. Η λοίμωξη από τον ιό SARS-CoV-2, που προκαλεί τη νόσο COVID-19 αποτελεί την πανδημία της νέας χιλιετίας που έθεσε πρωτόγνωρα ζητήματα για την παγκόσμια υγεία. Ο αιτιολογικός παράγοντας είναι ένας νέος RNA ιός και έχει ονομαστεί SARS-CoV-2(1). Από τότε που εντοπίστηκε για πρώτη φορά στη Γουχάν, η νόσος COVID-19 εξαπλώνεται γρήγορα και τα κρούσματα αυξάνονται με εκθετικό ρυθμό.

1.1 Ιολογία

Οι κορονοϊοί είναι ιοί με περίβλημα και φέρουν ως γονιδίωμα ένα μονόκλωνο RNA θετικής(+) πολικότητας. Η πλήρης ανάλυση της αλληλουχίας του γονιδιώματος και η φυλογενετική ανάλυση έδειξαν ότι ο κορονοϊός που προκαλεί τη νόσο COVID-19 ανήκει στην οικογένεια των beta-coronavirus και συγκεκριμένα στο ίδιο γένος με τον ιό SARS. Η Διεθνής Επιτροπή για την Ταξινόμηση των Ιών έχει προτείνει να χαρακτηριστεί αυτός ο ιός ως SARS-CoV-2 (2). Ο ιός MERS, είναι ένας άλλος ιός που ανήκει στους beta-coronavirus, ο οποίος φαίνεται να έχει πιο μακρινή συγγένεια (1),(3). Η πλησιέστερη ομοιότητα αλληλουχίας του Sars-Cov2, είναι με δύο κορονοϊούς νυχτερίδων. Έτσι, φαίνεται αρκετά πιθανό ότι οι νυχτερίδες είναι η κύρια πηγή μετάδοσης του ιού. Ωστόσο, δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί εάν ο ιός μεταδίδεται απευθείας από τις νυχτερίδες ή μέσω κάποιου άλλου μηχανισμού (π.χ. μέσω ενός ενδιάμεσου ξενιστή)(1), (4), (5). Παρόμοια με τον SARS-CoV-1, ο SARS-CoV-2 μολύνει ανθρώπινους ιστούς και εισέρχεται στα κύτταρα μέσω του υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2),(4),(5). Όπως και άλλοι ιοί, ο SARS-CoV-2 μεταλλάσσεται με την πάροδο του χρόνου. Οι περισσότερες μεταλλάξεις στο γονιδίωμα του SARS-CoV-2 δεν έχουν καμία επίδραση στην λειτουργία του ιού. Όμως, ορισμένες μεταλλάξεις του ιού έχουν συγκεντρώσει ευρεία προσοχή λόγω της ταχείας μετάδοσής τους και των κλινικών επιπτώσεων αυτού. Κάθε μετάλλαξη έχει πολλές ονομασίες με βάση την ονοματολογία που χρησιμοποιείται από διαφορετικά συστήματα ταξινόμησης. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) έχει επίσης ονοματίσει τις σημαντικότερες μεταλλάξεις με βάση το ελληνικό αλφάβητο.

Στις αρχές της πανδημίας, μια μελέτη που κατέγραφε τις αλλαγές στην αλληλουχία των αμινοξέων στην πρωτεΐνη ακίδα του SARS-CoV-2, εντόπισε τη μετάλλαξη D614G (δηλαδή την αντικατάσταση του αμινοξέος της γλυκίνης με ασπαρτικό οξύ), που έγινε ο κυρίαρχος πολυμορφισμός παγκοσμίως με την πάροδο του χρόνου(6). Σε μελέτες που έγιναν σε ζώα

και in vitro, οι ιοί που φέρουν τον πολυμορφισμό G614 παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα ιικού φορτίου στην αναπνευστική οδό, αυξημένη πρόσδεση με τον υποδοχέα της αγγειοτενσίνης 2 και αυξημένη αντιγραφή και μεταδοτικότητα σε σύγκριση με τον πολυμορφισμό D614 (7),(8). Ωστόσο, η παραλλαγή G614 δεν φαίνεται να σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο νοσηλείας των μολυνθέντων(6).

1.2 Τρόποι μετάδοσης

Η μετάδοση από άτομο σε άτομο γίνεται μέσω της αναπνευστικής οδού και είναι ο κύριος τρόπος μετάδοσης του SARS-CoV-2 (9). Θεωρείται, ότι συμβαίνει κυρίως μέσω άμεσης επαφής, δηλαδή όταν τα άτομα βρίσκονται σε κοντινή εμβέλεια (δηλαδή, σε απόσταση περίπου δύο μέτρων) μέσω αναπνευστικών σταγονιδίων. Ο ιός που απελευθερώνεται στις αναπνευστικές εκκρίσεις, όταν ένα μολυσμένο άτομο βήχει, φτερνίζεται ή μιλάει, μπορεί να μολύνει κάποιο άλλο άτομο εάν εισπνευστεί, ή έρθει σε άμεση επαφή με τους βλεννογόνους. Η μετάδοση του ιού, μπορεί επίσης να συμβεί αγγίζοντας μολυσμένες επιφάνειες και στη συνέχεια αγγίζοντας τα μάτια, τη μύτη ή το στόμα, αν και οι μολυσμένες επιφάνειες δεν θεωρείται ότι αποτελούν κύρια οδό μετάδοσης. Ο SARS-CoV-2, μπορεί επίσης να μεταδοθεί σε μεγαλύτερες αποστάσεις μέσω εισπνοής σωματιδίων που παραμένουν στον αέρα με την πάροδο του χρόνου, αλλά ο βαθμός στον οποίο αυτός ο τρόπος μετάδοσης έχει συμβάλει στην πανδημία, είναι αβέβαιος (10),(11),(12). Διάσπαρτες αναφορές για κρούσματα του SARS-CoV-2 (π.χ. σε εστιατόριο, λεωφορείο) έχουν επιβεβαιώσει τη δυνατότητα μετάδοσης σε μεγαλύτερη απόσταση σε κλειστούς, ανεπαρκώς αεριζόμενους χώρους (13),(14),(15). Επιπλέον, μελέτες έχουν εντοπίσει ιικό RNA σε συστήματα εξαερισμού νοσοκομείων όπου νοσηλεύονται ασθενείς με λοίμωξη από Sars-Cov-2, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με ήπια λοίμωξη (16),(17). Παρόλα αυτά, οι προσπάθειες εύρεσης του ιού σε δείγματα αέρα και σε επιφάνειες σε χώρους υγειονομικής περίθαλψης, σπάνια ήταν επιτυχείς(18),(19),(20).

Αξίζει να σημειωθεί, ότι ο SARS-CoV-2 έχει ανιχνευθεί και σε μη αναπνευστικά δείγματα, συμπεριλαμβανομένων των κοπράνων, του αίματος, των οφθαλμικών εκκρίσεων και του σπέρματος, αλλά ο ρόλος αυτών των σημείων στη μετάδοση είναι αβέβαιος(21),(22). Συγκεκριμένα, αρκετές αναφορές έχουν περιγράψει την ανίχνευση του RNA του SARS-CoV-2 σε δείγματα κοπράνων, ακόμη και όταν το ιικό RNA δεν μπορούσε πλέον να ανιχνευθεί σε δείγματα από το ανώτερο αναπνευστικό(23), (24). Ωστόσο, η μετάδοση μέσω της κόπρανο-στοματικής οδού δεν φαίνεται να είναι σημαντικός παράγοντας στην εξάπλωση της λοίμωξης. Η ανίχνευση του RNA του ιού στο αίμα έχει επίσης αναφερθεί σε ορισμένες μελέτες που έχουν διενεργηθεί(21), (22), (24),(25).

1.3 Διάγνωση

Η δοκιμασία αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης αντίστροφης μεταγραφής (RT-PCR), για την ανίχνευση του RNA του SARS-CoV-2 από την ανώτερη αναπνευστική οδό είναι η προτιμώμενη αρχική διαγνωστική εξέταση για τη νόσο COVID-19(26). Σε περιπτώσεις όπου η δυνατότητα για διενέργεια RT-PCR είναι περιορισμένη ή απαιτείται υψηλό κόστος ή χρειάζεται μεγάλο χρονικό διάστημα για την έκδοση του αποτελέσματος, η δοκιμασία ταχείας ανίχνευσης αντιγόνου μπορεί να είναι η αρχική δοκιμασία που χρησιμοποιείται. Ωστόσο, η ευαισθησία των δοκιμασιών ταχείας ανίχνευσης αντιγόνου είναι χαμηλότερη από αυτή των RT-PCR και τα αρνητικά αποτελέσματα ίσως χρήζουν επιβεβαίωσης. Τα δείγματα από το ανώτερο αναπνευστικό είναι τα κύρια δείγματα που χρησιμοποιούνται για διάγνωση. Συγκεκριμένα, στις Ηνωμένες Πολιτείες, το CDC (Centers for Disease Control and Prevention) συνιστά τη συλλογή ενός από τα ακόλουθα δείγματα(27): Δείγμα ρινοφαρυγγικού επιχρίσματος ή δείγμα ρινικού επιχρίσματος και από τις δύο πρόσθιες ρινικές θαλάμες ή δείγμα στοματοφαρυγγικού επιχρίσματος, ή δείγμα σάλιου (1 έως 5 mL). Όσον αφορά τις δοκιμασίες ταχείας ανίχνευσης αντιγόνου, τα μόνα συνιστώμενα δείγματα είναι τα ρινοφαρυγγικά και τα ρινικά επιχρίσματα. Δεν έχουν επικυρωθεί για χρήση δείγματα από το στοματοφάρυγγα ή το σάλιο. Αν και το RNA του SARS-CoV-2 μπορεί να ανιχνευθεί και σε μη αναπνευστικά δείγματα (π.χ. κόπρανα, οφθαλμικά δείγματα, αίμα), ο έλεγχος αυτών των δειγμάτων, έχει περιορισμένο ρόλο στη διάγνωση της νόσου COVID-19 (21),(23),(28).

Η θετική δοκιμασία αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης αντίστροφης μεταγραφής (RT-PCR), για SARS-CoV-2 επιβεβαιώνει τη διάγνωση χωρίς να απαιτείται πρόσθετος διαγνωστικός έλεγχος. Οι ασθενείς με νόσο COVID-19 μπορούν να έχουν ανιχνεύσιμο RNA του SARS-CoV-2 σε δείγματα της ανώτερης αναπνευστικής οδού για εβδομάδες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων(29). Ωστόσο, η παρατεταμένη ανίχνευση ιικού RNA δεν υποδηλώνει απαραίτητα και συνεχιζόμενη μετάδοση του ιού(30). Για πολλά άτομα, ένα μόνο αρνητικό αποτέλεσμα-PCR είναι αρκετό για να αποκλειστεί η διάγνωση της νόσου COVID-19. Εάν η αρχική εξέταση είναι αρνητική, αλλά η υποψία για λοίμωξη από SARS-CoV-2 παραμένει, (π.χ. χαρακτηριστικά συμπτώματα της νόσου χωρίς προφανή εναλλακτική αιτία) και η επιβεβαίωση της παρουσίας λοίμωξης είναι σημαντική για τη διαχείριση ή τον έλεγχο της λοίμωξης, τότε προτείνεται επανάληψη της εξέτασης. Ο βέλτιστος χρόνος για επαναληπτική εξέταση δεν είναι γνωστός, αλλά συνήθως διενεργείται 24 έως 48 ώρες μετά την αρχική δοκιμασία σε ασθενείς με ενδείξεις νόσου από το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα. Τα δείγματα της κατώτερης αναπνευστικής οδού μπορούν να αποτελέσουν τα δείγματα εκλογής για RT-PCR (31),(32) σύμφωνα με τις συστάσεις της IDSA (Infectious Diseases Society of America) και του ΠΟΥ (Παγκόσμιος Οργανισμός

Υγείας) για νοσηλευόμενους ασθενείς που έχουν ένα αρχικό αρνητικό τεστ σε δείγμα της ανώτερης αναπνευστικής οδού, αλλά για τους οποίους εξακολουθεί να υπάρχει υποψία για λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος από SARS-CoV-2 (31),(33).Ως δείγματα από το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα, θεωρούνται τα προκλητά πτύελα, καθώς και το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα που λαμβάνεται κατά τη διάρκεια βρογχοσκόπησης. Είναι επίσης σημαντικό να ληφθούν υπόψη άλλες πιθανές αιτίες συμπτωμάτων σε ασθενείς με αρνητικά RT-PCR τεστ για SARS-CoV-2.Για ασθενείς που παρουσιάζουν τρεις έως τέσσερις εβδομάδες κλινική συμπτωματολογία και έχουν αρνητικό RT-PCR, ο ορολογικός έλεγχος με ανεύρεση IgG αντισωμάτων έναντι του ιού μπορεί να είναι κατατοπιστικός (34),(35). Ωστόσο, η αξιοπιστία του αποτελέσματος του ορολογικού ελέγχου εξαρτάται από την ευαισθησία της μεθόδου και τη διάρκεια της νόσου.

Σε πολλές περιπτώσεις, λόγω της περιορισμένης διαθεσιμότητας των τεστ και της ανησυχίας για ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, η διάγνωση της νόσου COVID-19 τίθεται με βάση τη συμβατή κλινική εικόνα και τον αυξημένο κίνδυνο έκθεσης ελλείψει άλλων αναγνωρίσιμων αιτιών.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, ένα ασαφές ή απροσδιόριστο αποτέλεσμα υποδεικνύει ότι εντοπίστηκε μόνο ένα από τα δύο ή περισσότερα γονίδια που ανιχνεύει η δοκιμασία RT-PCR. Αυτά τα αποτελέσματα μπορούν να θεωρηθούν ως μάλλον θετικά αποτελέσματα, δεδομένης της υψηλής ειδικότητας των μοριακών δοκιμασιών. Εάν ο ασθενής βρίσκεται νωρίς στην πορεία της νόσου, η επαναληπτική εξέταση μπορεί να είναι χρήσιμη για επιβεβαίωση.

Οι κύκλοι ενίσχυσης (CycleThreshold-CT) σε μια δοκιμασία RT-PCR αναφέρονται στον αριθμό των θερμικών κύκλων που απαιτούνται για την ενίσχυση του ιικού RNA, ώστε να επιτευχθεί ένα ανιχνεύσιμο επίπεδο. Η τιμή CT μπορεί επομένως να υποδεικνύει τα επίπεδα ιικού RNA σε ένα δείγμα, με χαμηλότερες τιμές CT να αντανακλούν υψηλότερα επίπεδα του ιού (36). Ωστόσο, το ίδιο δείγμα μπορεί να δώσει διαφορετικές τιμές CT σε διαφορετικούς μοριακούς αναλυτές ή διαφορετικές μοριακές μεθόδους. Επίσης, διαφορετικά κλινικά δείγματα (φαρυγγικά, ρινοφαρυγγικά κλπ.) και διαφορετικές ποσότητες κλινικού δείγματος κατά τη δειγματοληψία από το ίδιο άτομο μπορούν επίσης να δώσουν διαφορετικά αποτελέσματα CT. Επιπλέον, καμία κλινική μελέτη δεν έχει επικυρώσει τη χρήση της CT για την καθοδήγηση της διαχείρισης των ασθενών με λοίμωξη από Sars-Cov- 2(36).

Ο ορολογικός έλεγχος ανιχνεύει αντισώματα έναντι του SARS-CoV-2 στο αίμα, τα οποία μπορούν να βοηθήσουν στον εντοπισμό ασθενών που είχαν προηγούμενη λοίμωξη από SARS-CoV-2, καθώς και ασθενών με τρέχουσα λοίμωξη που έχουν συμπτώματα για τρεις έως τέσσερις εβδομάδες. Ο ορολογικός έλεγχος είναι λιγότερο πιθανό να είναι θετικός κατά τις πρώτες ημέρες έως και εβδομάδες της μόλυνσης και για αυτόν τον λόγο, έχει πολύ

περιορισμένη χρησιμότητα για τη διάγνωση οξείας νόσου(37), (38), (39). Η διενέργεια ορολογικού ελέγχου τρεις έως τέσσερις εβδομάδες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων βελτιστοποιεί την ακρίβεια του τεστ, καθώς η ευαισθησία του τεστ πέραν των πέντε εβδομάδων είναι αβέβαιη (35). Προτείνεται η ανίχνευση αντισωμάτων IgG ή ολικών αντισωμάτων αντί των αντισωμάτων IgM, IgA ή του λόγου IgM/IgG λόγω της μεγαλύτερης ακρίβειας τους σύμφωνα με τις συστάσεις της Εταιρείας Λοιμωδών Νοσημάτων της Αμερικής (IDSA) (35). Τα ανιχνεύσιμα αντισώματα χρειάζονται γενικά αρκετές ημέρες έως και εβδομάδες για να αναπτυχθούν και ο χρόνος για την ανίχνευση αντισωμάτων ποικίλλει ανάλογα με το τεστ που διενεργείται(40),(41), (42),(43). Σε μια συστηματική ανασκόπηση 38 μελετών, που αξιολόγησαν την ευαισθησία των ορολογικών δοκιμασιών σε ασθενείς με λοίμωξη από Sars-Cov-2 ,αντισώματα IgM ανιχνεύθηκαν στο 23% των ασθενών σε μία εβδομάδα από την έναρξη των συμπτωμάτων, στο 58% στις δύο εβδομάδες και στο 75% στις τρεις εβδομάδες. Τα αντίστοιχα ποσοστά ανίχνευσης IgG αντισωμάτων ήταν 30%, 66% και 88%(44). Σε άλλες μελέτες, έχει βρεθεί ότι το ποσοστό θετικών αντισωμάτων IgG πλησιάζει το 100% 16 έως 20 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων(34),(41),(45). Στις περισσότερες έρευνες ,τα περισσότερα άτομα έχουν ανιχνεύσιμα επίπεδα IgG αντισωμάτων έως και οκτώ μήνες μετά τη μόλυνση(46). Ωστόσο, ορισμένοι έχουν αναφέρει ταχύτερο ρυθμό μείωσης των αντισωμάτων (47),(48),(49). Για παράδειγμα, σε μια μελέτη 1.107 ατόμων με θετικό μοριακό τεστ για SARS-CoV-2 στην Ισλανδία, τα τεστ ολικών αντισωμάτων Ig ήταν θετικά στο 90% των ασθενών, με τους τίτλους να αυξάνονται τους πρώτους δύο μήνες μετά τη διάγνωση και να παραμένουν σταθεροί για άλλους δύο μήνες (50). Σε μια μικρότερη μελέτη, 36 από τους 40 ασθενείς (90%) είχαν ανιχνεύσιμα αντισώματα IgG έναντι της πρωτεΐνης ακίδας έξι με οκτώ μήνες μετά τη μόλυνση (51). Αντίθετα, σε μια άλλη μελέτη, τα επίπεδα IgG μειώθηκαν κατά περίπου 75% από την οξεία έως την πρώιμη φάση ανάρρωσης της νόσου, ενώ στις οκτώ εβδομάδες μετά τη μόλυνση, το 40% των ασυμπτωματικών ασθενών και το 13% των συμπτωματικών ασθενών δεν είχαν ανιχνεύσιμα αντισώματα IgG(47). Η χρονική διάρκεια ανίχνευσης των αντισωμάτων εξαρτάται πιθανότατα από τα αρχικά επίπεδα των παραγόμενων αντισωμάτων, καθώς και από τη σοβαρότητα της λοίμωξης(52).

1.4 Κλινικές εκδηλώσεις

Η λοίμωξη από την οικογένεια των κορονοϊών παρουσιάζει ευρύ φάσμα κλινικής βαρύτητας, που κυμαίνεται από ασυμπτωματικά περιστατικά και κοινό κρυολόγημα έως πιο σοβαρή και

ακόμη και θανατηφόρα βλάβη του αναπνευστικού συστήματος (53). Η μόλυνση με SARS-CoV-2 μπορεί να προκαλέσει τόσο πνευμονική όσο και συστηματική φλεγμονή, οδηγώντας σε πολυοργανική ανεπάρκεια ασθενείς με παράγοντες κινδύνου (π.χ. μεγάλη ηλικία, άρρεν φύλο, χρόνια αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης) (54), (55). Το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) και η αναπνευστική ανεπάρκεια, η σήψη και η καρδιακή ανεπάρκεια θεωρούνται οι πιο συχνές σοβαρές επιπλοκές της νόσου COVID-19 (54). Τόσο η άμεση προσβολή των κυττάρων-στόχων από τον ιό, όσο και η φλεγμονώδης απόκριση που προκαλείται μέσω ενεργοποίησης του συστήματος πήξης, των κυτταροκινών και του συμπληρώματος έχουν συνδεθεί με το ευρύ φάσμα κλινικής έκφρασης και την πολυσυστηματική προσβολή που παρατηρείται στη νόσο COVID-19 (56), (57),(58),(59),(16).

1.4.1 Ασυμπτωματική λοίμωξη

Οι ασυμπτωματικές λοιμώξεις έχουν διερευνηθεί επαρκώς (60),(61). Μια ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε πριν την έναρξη του εμβολιασμού έναντι του ιού, υπολόγισε ότι το 33% των ατόμων με λοίμωξη από SARS-CoV-2 δεν αναπτύσσουν ποτέ συμπτώματα (62). Το συμπέρασμα αυτό, βασίστηκε σε τέσσερις μεγάλες σύγχρονες μελέτες, μεταξύ των οποίων η διάμεση τιμή του ποσοστού των ατόμων που δεν είχαν συμπτώματα τη στιγμή της διάγνωσης ήταν 46%, και σε 14 προοπτικές μελέτες, μεταξύ των οποίων η διάμεση τιμή των αρχικά ασυμπτωματικών ατόμων ήταν 73% και παρέμεινε σταθερή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Ωστόσο, εξακολουθεί να υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με το συνολικό ποσοστό των ασυμπτωματικών λοιμώξεων. Σε μια μελέτη 24 ασθενών με ασυμπτωματική λοίμωξη, που όλοι υποβλήθηκαν σε αξονική τομογραφία θώρακος (CT), 50% των ασθενών, είχαν τυπικά διηθήματα θολής υάλου ή και πυκνωτικά διηθήματα και 20% παρουσίαζαν άτυπα απεικονιστικά ευρήματα (63). Στην ίδια μελέτη, πέντε ασθενείς παρουσίασαν χαμηλό πυρετό, με ή χωρίς άλλα τυπικά συμπτώματα της νόσου, λίγες ημέρες μετά τη διάγνωση. Σε μια άλλη μελέτη 55 ασθενών με ασυμπτωματική λοίμωξη, που οι ασθενείς εντοπίστηκαν μέσω ιχνηλάτησης επαφών, 67% είχαν στοιχεία πνευμονίας στην αξονική τομογραφία θώρακος κατά την εισαγωγή. Μόνο δύο ασθενείς ανέπτυξαν στοιχεία υποξίας και όλοι οι ασθενείς ανάρρωσαν (64). Ορισμένα άτομα που είναι ασυμπτωματικά κατά τη στιγμή της διάγνωσης, εμφανίζουν συμπτώματα στην πορεία της παρακολούθησης, δηλαδή, είναι στην πραγματικότητα προσυμπτωματικά τη στιγμή της διάγνωσης. Σε μια μελέτη, η έναρξη των συμπτωμάτων εμφανίστηκε κατά μέσο όρο τέσσερις ημέρες μετά την αρχική θετική RT-PCR για SARS-CoV-2 (65).

1.4.2 Συμπτωματική λοίμωξη

Όσον αφορά τις συμπτωματικές λοιμώξεις, οι περισσότερες είναι σοβαρές (53),(60),(66), (67). Συγκεκριμένα, μια έκθεση από το Κινεζικό Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων κατά τους πρώτους μήνες της πανδημίας περιελάμβανε περίπου 44.500 επιβεβαιωμένες λοιμώξεις και διαπίστωσε τα ακόλουθα (68): Ήπια ασθένεια (χωρίς ή με ήπια πνευμονία) αναφέρθηκε στο 81%, σοβαρή νόσος (π.χ. με δύσπνοια, υποξία ή >50% προσβολή του πνευμονικού παρεγχύματος στην απεικόνιση εντός 24 έως 48 ωρών) αναφέρθηκε στο 14%, βαριά νόσος (π.χ. με αναπνευστική ανεπάρκεια, σοκ ή πολυοργανική ανεπάρκεια) αναφέρθηκε στο 5%, ενώ το συνολικό ποσοστό θνησιμότητας ήταν 2,3% χωρίς να αναφέρονται θάνατοι μεταξύ των μη βαρέως πασχόντων. Ομοίως, σε μια αναφορά 1,3 εκατομμυρίων περιπτώσεων που αναφέρθηκαν στο Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των Ηνωμένων Πολιτειών (CDC) έως το τέλος Μαΐου 2020, 14% των ασθενών νοσηλεύτηκαν, 2% εισήχθησαν στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και 5% κατέληξαν(69). Ο κίνδυνος εκδήλωσης σοβαρής νόσου ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία, τις συννοσηρότητες και την κατάσταση εμβολιασμού.

Το ποσοστό θνησιμότητας αντιπροσωπεύει μόνο το ποσοστό θνησιμότητας μεταξύ των διαγνωσμένων περιπτώσεων. Δεδομένου ότι πολλές λοιμώξεις από τον SARS-CoV-2 είναι ασυμπτωματικές και πολλές ήπιες λοιμώξεις δεν διαγιγνώσκονται, το ποσοστό θνησιμότητας είναι σημαντικά χαμηλότερο και έχει εκτιμηθεί ότι είναι μεταξύ 0,15% και 1% για τους μη εμβολιασμένους ασθενείς με σημαντική ετερογένεια ανά τοποθεσία και μεταξύ των ομάδων κινδύνου (70),(71). Μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών, ο κίνδυνος βαριάς ή ακόμη και θανατηφόρας νόσου είναι υψηλός μεταξύ των μη εμβολιασμένων ατόμων (72),(73) και το ποσοστό θνησιμότητας εντός νοσοκομείου που σχετίζεται με τη νόσο COVID-19 είναι υψηλότερο από αυτό για τη γρίπη (74),(75),(76). Για παράδειγμα, σε μια έρευνα των Ηνωμένων Πολιτειών με περισσότερους από 16.000 ασθενείς, που νοσηλεύτηκαν με λοίμωξη από Sars-Cov-2 από τον Μάρτιο έως και τον Δεκέμβριο του 2020, το ποσοστό θνησιμότητας ήταν 11,4% συνολικά και κυμαινόταν μηνιαίως από 7,1 έως 17,1%(77). Η θνησιμότητα συσχετίστηκε με τα υποκείμενα νοσήματα, καθώς και με τα ποσοστά εμβολιασμού έναντι του Sars-Cov2. Ο εμβολιασμός μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρής νόσου και σχετίζεται με μειωμένη θνησιμότητα.

1.4.3 Εργαστηριακός Έλεγχος

Ενδιαφέρον αποτελούν, τα κοινά εργαστηριακά ευρήματα μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών με λοίμωξη από Sars-Cov-2. Τα πιο συχνά είναι η λεμφοπενία, τα αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών, τα αυξημένα επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH), οι

αυξημένοι δείκτες φλεγμονής όπως η φερριτίνη, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ), καθώς και η αυξημένη τιμή Δ-Διμερών(D-Dimers) (67),(78),(79). Η λεμφοπενία είναι ιδιαίτερα συχνή, παρόλο που ο συνολικός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων μπορεί να ποικίλλει(53),(67). Για παράδειγμα, σε μια σειρά 393 ενηλίκων ασθενών που νοσηλεύτηκαν με λοίμωξη από Sars-Cov-2 στη Νέα Υόρκη, 90% είχαν αριθμό λεμφοκυττάρων <1500/microL. Η λευκοκυττάρωση (>10.000/microL) και η λευκοπενία (<4000/microL) αναφέρθηκαν το καθένα σε περίπου 15% των περιπτώσεων (79). Κατά την εισαγωγή, πολλοί ασθενείς με πνευμονία έχουν φυσιολογικά επίπεδα προκαλσιτονίνης ορού. Ωστόσο, σε όσους χρειάζονται νοσηλεία σε ΜΕΘ, είναι πιο πιθανό να είναι αυξημένα(53),(67). Αρκετά εργαστηριακά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένων των υψηλών επιπέδων Δ-Διμερών και της πιο σοβαρής λεμφοπενίας, έχουν συσχετιστεί με βαριά νόσο ή θνησιμότητα (80).

1.4.4 Απεικονιστικός έλεγχος

Οι ακτινογραφίες θώρακος μπορεί να είναι φυσιολογικές σε πρώιμη ή ήπια νόσο. Σε μια αναδρομική μελέτη 64 ασθενών στο Χονγκ Κονγκ με τεκμηριωμένη νόσο COVID-19, 20% των ασθενών δεν παρουσίαζε παθολογική ακτινογραφία θώρακος καθ' όλη τη διάρκεια της νόσου (81). Τα συνηθέστερα παθολογικά ευρήματα στην απλή ακτινογραφία θώρακος είναι τα πυκνωτικά διηθήματα ή διηθήματα θολής υάλου αμφοτερόπλευρα, με περιφερική κατανομή και συνηθέστερα στα κατώτερα πνευμονικά πεδία. Στην πορεία της νόσου, αυξάνεται το ποσοστό προσβολής του πνευμονικού παρεγχύματος και ειδικότερα στις 10 έως 12 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Έχει επίσης περιγραφεί η εκδήλωση αυτόματου πνευμοθώρακα, αν και είναι σχετικά σπάνιο (82),(83). Σε μια αναδρομική ανασκόπηση περισσότερων από 70.000 ασθενών με νόσο COVID-19, που αξιολογήθηκαν σε τμήματα επειγόντων περιστατικών σε όλη την Ισπανία, εντοπίστηκε αυτόματος πνευμοθώρακας σε 40 ασθενείς (0,56%) (83).

Η αξονική τομογραφία θώρακος (CT) μπορεί να είναι πιο ευαίσθητη από την ακτινογραφία θώρακος και ορισμένα ευρήματα αξονικής τομογραφίας θώρακος μπορεί να είναι χαρακτηριστικά της νόσου COVID-19. Ωστόσο, κανένα εύρημα δεν μπορεί να επιβεβαιώσει ή να αποκλείσει εντελώς την πιθανότητα της λοίμωξης από τον ιό. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, το Αμερικανικό Κολλέγιο Ακτινολογίας (ACR) συνιστά τη μη χρήση αξονικής τομογραφίας θώρακα για τον προσυμπτωματικό έλεγχο ή τη διάγνωση της νόσου COVID-19 και συνιστά την διενέργεια αξονικής τομογραφίας θώρακος στους νοσηλευόμενους ασθενείς (84). Στην αξονική τομογραφία θώρακα σε ασθενείς με λοίμωξη από Sars-Cov-2, αναδεικνύονται συχνότερα διηθήματα θολής υάλου ή/και πυκνωτικά διηθήματα (85),(86),(87). Άλλα λιγότερο συχνά ευρήματα που παρατηρούνται είναι βρογχεκτασίες, υπεζωκοτική συλλογή,

περικαρδιακή συλλογή και λεμφαδενοπάθεια. Τα παθολογικά ευρήματα της αξονικής τομογραφίας θώρακα είναι συχνά αμφοτερόπλευρα, έχουν περιφερική κατανομή και αφορούν τους κάτω πνευμονικούς λοβούς(88).

Αν και αυτά τα ευρήματα είναι κοινά στη νόσο COVID-19, δεν είναι παθογνωμονικά και παρατηρούνται συχνά και σε άλλες ιογενείς πνευμονίες (89), (90). Σε μια μελέτη 1014 ασθενών στη Γουχάν που υποβλήθηκαν τόσο σε τεστ RT-PCR όσο και σε αξονική τομογραφία θώρακος για την αξιολόγηση της λοίμωξης από Sars-Cov-2, μια «θετική» αξονική τομογραφία θώρακα (όπως προσδιορίστηκε από τη συναίνεση δύο ακτινολόγων) είχε ευαισθησία 97%, χρησιμοποιώντας τα τεστ PCR ως αναφορά. Ωστόσο, η ειδικότητα ήταν μόνο 25%(91). Η χαμηλή ειδικότητα μπορεί να σχετίζεται με άλλες αιτιολογίες που προκαλούν παρόμοια ευρήματα στην αξονική τομογραφία θώρακος. Σε μια άλλη μελέτη που συνέκρινε αξονικές τομογραφίες θώρακος από 219 ασθενείς με λοίμωξη από Sars-Cov-2 στην Κίνα και 205 ασθενείς με άλλες αιτίες ιογενούς πνευμονίας στις Ηνωμένες Πολιτείες, τα κρούσματα με λοίμωξη από Sars-Cov-2 ήταν πιο πιθανό να έχουν περιφερική κατανομή (80% έναντι 57%) με διηθήματα θολής υάλου (91% έναντι 68%), λεπτό δικτυωτό πρότυπο (56% έναντι 22%), πάχυνση του αγγειακού δικτύου (59% έναντι 22%) και σημείο ανάστροφης άλω (11% έναντι 1%), αλλά λιγότερο πιθανό να έχουν κεντρική και περιφερική κατανομή (14% έναντι 35%), αεροβρογχόγραμμα (14% έναντι 23%), πάχυνση του υπεζωκότα (15% έναντι 33%), υπεζωκοτική συλλογή (4% έναντι 39%) και λεμφαδενοπάθεια (2,7% έναντι 10%) (92). Όπως και με τις ακτινογραφίες θώρακος, η αξονική τομογραφία θώρακος μπορεί να είναι φυσιολογική αμέσως μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, με παθολογικά ευρήματα πιο πιθανό να αναπτυχθούν κατά τη διάρκεια της νόσου (93), (94). Ωστόσο, παθολογική CT θώρακα έχει επίσης εντοπιστεί σε ασθενείς πριν την ανάπτυξη συμπτωμάτων και ακόμη και πριν από την ανίχνευση του ιικού RNA από δείγματα του ανώτερου αναπνευστικού (87),(95). Μεταξύ των ασθενών που βελτιώνονται κλινικά, η ακτινολογική βελτίωση μπορεί να υστερεί σε σχέση με την υποχώρηση του πυρετού και της υποξίας(96).

1.5 Θεραπεία

1.5.1 Εξωτερικοί ασθενείς

Όλο και περισσότερα δεδομένα προκύπτουν όσον αφορά τις στρατηγικές διαχείρισης της νόσου COVID-19 σε εξωτερικούς ασθενείς, ιδιαίτερα στο πλαίσιο των αναδυόμενων μεταλλάξεων του SARS-CoV-2. Οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις κλινικές εκδηλώσεις και τις κοινωνικές συνθήκες του κάθε ασθενούς, καθώς και τους διαθέσιμους πόρους όταν εξετάζουν τις επιλογές θεραπείας.

Η εξωνοσοκομειακή διαχείριση είναι κατάλληλη για τους περισσότερους ασθενείς με λοίμωξη από Sars-Cov-2 . Όταν είναι δυνατόν, συστήνεται συντονισμένο πρόγραμμα διαχείρισης και φροντίδας του ασθενούς, που περιλαμβάνει αρχική διαστρωμάτωση κινδύνου, τηλεφωνική επικοινωνία με τον ασθενή και παραπομπή σε τμήμα επειγόντων περιστατικών σε περίπτωση κλινικής επιδείνωσης(97),(98). Στον Πίνακα 1 παρατίθενται οι παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσηση. Επιπρόσθετα, σε περίπτωση που ληφθεί εργαστηριακός έλεγχος, αξιολογούνται τα ευρήματα που σχετίζονται με σοβαρή νόσο, όπως παρατίθενται στον Πίνακα 2.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Ηλικία> 65 ετών	Διαταραχές Ψυχικής Υγείας
Κακοήθεια	Νευρολογικές Παθήσεις (π.χ άνοια)
Εγκεφαλοαγγειακή Νόσος	Παχυσαρκία (ΔΜΣ ≥ 30 kg/m ²)
Χρόνια Νεφρική Νόσος	Κάπνισμα
Χρόνιες Πνευμονοπάθειες (π.χ ΧΑΠ, διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονική εμβολή, πνευμονική υπέρταση, βρογχοπνευμονική δυσπλασία, βρογχεκτασίες, κυστική ίνωση)	Δρεπανοκυτταρική αναιμία Θαλασσαιμία
Χρόνια Ηπατική Νόσος (κίρρωση, μη αλκοολική λιπώδης διήθηση ήπατος, αλκοολική ηπατική νόσος, αυτοάνοση ηπατίτιδα)	Μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων συμπαγούς οργάνου
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 και τύπου 2	Χρήση ναρκωτικών ουσιών, HIV
Σύνδρομο Down	Φυματίωση
Καρδιακές Παθήσεις (π.χ Καρδιακή ανεπάρκεια, Στεφανιαία νόσος, Μυοκαρδιοπάθεια)	Χρήση κορτικοστεροειδών ή άλλων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων
ΠΙΘΑΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	Βρογχικό Άσθμα, Αρτηριακή Υπέρταση

References:(99)Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Providers [Internet]. [cited 2022 Jan 31]. ,(100)Scientific Evidence for Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19 | CDC [Internet]. [cited 2022 Jan 31].

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

ΑΥΞΗΣΗ ΣΕ:	ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΩΤΕΡΕΣ ΤΙΜΕΣ
D-dimer	>1000 ng/mL (φυσιολογικά όρια:<500 ng/mL)
CRP	>100 mg/L (φυσιολογικά όρια: <8.0 mg/L)
LDH	>245 units/L(φυσιολογικά όρια:110-210 units/L)
Τροπονίνη (Troponin T high sensitivity)	>2x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (φυσιολογικά

	όρια: θήλυ: 0-9 ng/L; άρρεν: 0-14 ng/L)
Φερριτίνη	>500 mcg/L (φυσιολογικά όρια:θήλυ:10-200 mcg/L; άρρεν:30-300mcg/L)
CPK	>2x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (φυσιολογικά όρια: 40-150 units/L)
ΜΕΙΩΣΗ ΣΕ:	
Λεμφοκύτταρα	<800/microL (φυσιολογικά όρια για ≥21 ετών: 1800-7700/microL)

CRP: C-reactive protein; LDH: lactate dehydrogenase; CPK: creatine phosphokinase.

References:(53): Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395:497.

(67): Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020.

(68): Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020

(101): Guan WY, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020.

(102): Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395:1054.

(101)Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. IntensiveCareMed 2020.

Κατά την αρχική αξιολόγηση, εκτιμώνται οι κλινικοί και εργαστηριακοί παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσο, η παρουσία ή όχι δύσπνοιας και ο κορεσμός οξυγόνου (SpO₂) των ατόμων με δύσπνοια, οπότε και αναλόγως των παραπάνω πληροφοριών συστήνεται η επίσκεψη σε εξωτερικά ιατρεία ή στο Τμήμα Επείγοντων Περιστατικών (ΤΕΠ)(102),(103). Συνήθως, οι ασθενείς που παραπέμπονται στο Τμήμα Επείγοντων Περιστατικών (ΤΕΠ) για περαιτέρω διαχείριση και πιθανή εισαγωγή στο νοσοκομείο είναι οι ασθενείς με σοβαρή δύσπνοια και ιδιαίτερα με δύσπνοια ηρεμίας και αδυναμία ολοκλήρωσης προτάσεων κατά την ομιλία, οι ασθενείς με SpO₂ ≤ 90% σε FiO₂: 21%, ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα της δύσπνοιας και οι ασθενείς που παρουσιάζουν διαταραχή του επιπέδου επικοινωνίας. Άλλα συμπτώματα ή σημεία που θα ανησυχήσουν τον κλινικό ιατρό είναι η υπόταση, η κυάνωση, η ανουρία, ή η θωρακαλγία. Αρκετοί ασθενείς μπορούν να παραμείνουν κατ'οίκον για διαχείριση χωρίς περαιτέρω ιατρική αξιολόγηση, εάν μπορούν με αξιοπιστία να αναφέρουν τα συμπτώματά τους και επίσης αν μπορούν να απομονωθούν από την υπόλοιπη οικογένεια(103).

Για τους ενήλικες εξωτερικούς ασθενείς με μη σοβαρή νόσο COVID-19 και με παράγοντες κινδύνου για εξέλιξη σε σοβαρή νόσο (Πίνακας 1), συνιστάται έγκαιρη θεραπεία με έναν από

τους παρακάτω παράγοντες: Nirmatrelvir/ritonavir (συνδυασμός αναστολέων πρωτεασών), θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα (casirivimab-imdevimab, bamlanivimab-etesevimab, sotrovimab) με στόχο την πρωτεΐνη ακίδα του ιού ή Ρεμτεσιβίρη(104).

Για όσους δεν μπορούν να χρησιμοποιήσουν ή να έχουν πρόσβαση σε οποιονδήποτε από αυτούς τους παράγοντες, η θεραπεία με molnupiravir (νουκελοσιδικό ανάλογο που εμποδίζει την αντιγραφή του Sars-Cov2) είναι μια επιλογή. Ωστόσο, η συγκεκριμένη θεραπεία μπορεί να μην είναι τόσο αποτελεσματική και είναι δυνητικά τερατογόνα(105). Σύμφωνα με κλινικές δοκιμές, οι παραπάνω παράγοντες καταδεικνύουν μείωση των νοσηλειών που σχετίζονται με τη νόσο COVID-19 σε εξωτερικούς ασθενείς υψηλού κινδύνου. Παρ'όλο που οι δοκιμές αφορούσαν γενικά μη εμβολιασμένους ασθενείς, αναμένεται ότι τα εμβολιασμένα άτομα μπορεί επίσης να ωφεληθούν. Η επιλογή μεταξύ των θεραπειών εξαρτάται από τη διαθεσιμότητα των παραγόντων καθώς και από τις συννοσηρότητες του ασθενούς και τις πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων(104).

Η μετάλλαξη Omicron φαίνεται να διαφεύγει της εξουδετέρωσης από τα μονοκλωνικά αντισώματα casirivimab-imdevimab και bamlanivimab-etesevimab, αλλά αναμένεται να παρουσιάζει ευαισθησία στο sotrovimab(106). Σύμφωνα με το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας (NIH), συνιστάται να μην χρησιμοποιείται το casirivimab-imdevimab και το bamlanivimab-etesevimab όπου η μετάλλαξη Omicron είναι επικρατούσα(104).

Όλες οι ειδικές θεραπείες για τη νόσο COVID-19 θα πρέπει να χορηγούνται το συντομότερο δυνατό μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Σε περίπτωση που η διαθεσιμότητα αυτών των παραγόντων είναι περιορισμένη και οι πόροι που απαιτούνται για τη χορήγηση είναι μειωμένοι, το πάνελ των κατευθυντήριων οδηγιών θεραπείας του NIH προτείνει να δοθεί προτεραιότητα σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα που είναι πιθανό να έχουν μη βέλτιστη ανταπόκριση στον εμβολιασμό και σε μη εμβολιασμένα ή μη πλήρως εμβολιασμένα άτομα που έχουν τον υψηλότερο κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή νόσο(104).

Αξίζει να αναφερθεί ότι σε μη νοσηλευόμενους ασθενείς με νόσο COVID-19 δεν χορηγείται δεξαμεθαζόνη, πρεδνιζόνη ή άλλα κορτικοστεροειδή. Ωστόσο, σε περιπτώσεις που οι διαθέσιμοι πόροι είναι περιορισμένοι και η χωρητικότητα των νοσοκομείων μειωμένη, είναι πιθανό να χορηγείται δεξαμεθαζόνη σε επιλεγμένους εξωτερικούς ασθενείς με λοίμωξη από Sars-Cov-2 που χρήζουν χορήγησης οξυγονοθεραπείας, εάν μπορεί να διασφαλιστεί στενή κλινική παρακολούθηση. Επιπλέον, οι ασθενείς με ταυτόχρονη οξεία παρόξυνση άσθματος ή χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) θα πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλη θεραπεία με συστηματικά γλυκοκορτικοειδή όπως ενδείκνυται. Επιπρόσθετα, η χορήγηση αντιβιοτικών δεν ενδείκνυται. Τα δεδομένα είναι περιορισμένα, αλλά η βακτηριακή επιμόλυνση δεν φαίνεται να αποτελεί εξέχον χαρακτηριστικό της νόσου. Επιπλέον, δεν χορηγείται αντιπηκτική ή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή(104).

1.5.2 Νοσηλεύόμενοι ασθενείς

Σε ασθενείς που έχουν κλινικούς (Πίνακας 1) ή εργαστηριακούς (πίνακας 2) παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσο χωρίς ανάγκη χορήγησης οξυγονοθεραπείας, προτείνεται χορήγηση ρεμδεσιβίρης(107). Όσον αφορά σε ασθενείς που έχουν παράγοντες κινδύνου, αλλά νοσηλεύονται για άλλους λόγους, δηλαδή έχουν τυχαία λοίμωξη από SARS-CoV-2, μπορεί να είναι κατάλληλοι για θεραπείες που έχουν εγκριθεί για εξωτερικούς ασθενείς υψηλού κινδύνου, όπως είναι τα μονοκλωνικά αντισώματα, Nirmatrelvir/ritonavir ή η ρεμδεσιβίρη(108). Για τους ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου, η φροντίδα είναι κυρίως υποστηρικτική με στενή παρακολούθηση για την εξέλιξη της νόσου.

Όσον αφορά στους ασθενείς που λαμβάνουν οξυγονοθεραπεία χαμηλής ροής, προτείνεται χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης(109) και ρεμδεσιβίρη. Σε περίπτωση που έχουν σημαντικά αυξημένους δείκτες φλεγμονής (π.χ. επίπεδο C-αντιδρώσας πρωτεΐνης [CRP] ≥ 75 mg/L), έχουν σταδιακά αυξανόμενες ανάγκες για οξυγόνο παρά τη χορήγηση δεξαμεθαζόνης και νοσηλεύονται για λιγότερο από 96 ώρες, προτείνεται η προσθήκη είτε baricitinib είτε tocilizumab. Εάν η διαθεσιμότητα tocilizumab ή baricitinib είναι περιορισμένη, δίνεται προτεραιότητα στους ασθενείς με σοβαρότερους παράγοντες κινδύνου και με ανάγκη για υψηλότερα επίπεδα υποστήριξης με οξυγόνο. Για τους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, αξιολογείται, επίσης, εάν η θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα είναι διαθέσιμη μέσω ερευνητικού πρωτοκόλλου(110). Σε ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρωματική οξυγονοθεραπεία υψηλής ροής ή μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό, συνιστάται χορήγηση χαμηλής δόσης δεξαμεθαζόνης και εάν βρίσκονται εντός 24 έως 48 ωρών από την εισαγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και εντός 96 ωρών από την εισαγωγή στο νοσοκομείο, προτείνεται η χορήγηση είτε baricitinib είτε tocilizumab πλέον της δεξαμεθαζόνης, καθώς και η προσθήκη ρεμδεσιβίρης(110).

Σε ασθενείς δε, που χρειάζονται μηχανικό αερισμό ή οξυγόνωση με χρήση εξωσωματικής μεμβράνης (ECMO), χορηγείται χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης και για όσους βρίσκονται εντός 24 έως 48 ωρών από την εισαγωγή σε ΜΕΘ (και εντός 96 ωρών νοσηλείας), χορηγείται tocilizumab πλέον της δεξαμεθαζόνης. Εάν η χορήγηση tocilizumab δεν είναι εφικτή, η χορήγηση baricitinib είναι εναλλακτική λύση(110). Όσον αφορά στη χορήγηση ρεμδεσιβίρης, συνιστάται η μη τακτική χορήγηση σε αυτόν τον πληθυσμό. Σε περίπτωση που η χορήγηση δεξαμεθαζόνης δεν είναι διαθέσιμη, άλλα γλυκοκορτικοειδή σε ισοδύναμες δόσεις είναι εύλογες εναλλακτικές λύσεις(111).

Επιπρόσθετα, όλοι οι ασθενείς που νοσηλεύονται για λοίμωξη από Sars-Cov-2 θα πρέπει να λαμβάνουν θρομβοπροφύλαξη, εκτός εάν αντενδείκνυται ή εκτός εάν απαιτείται θεραπευτική δόση για άλλη πάθηση, όπως για παράδειγμα εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή κολπική

μαρμαρυγή. Σε αυτές τις περιπτώσεις προτιμάται η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMW). Ωστόσο, η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί εάν η ηπαρίνη LMW δεν είναι διαθέσιμη, ή εάν ο ασθενής παρουσιάζει διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Η δε χορήγηση ασπιρίνης δεν ενδείκνυται εκτός των συνήθων ενδείξεών της. Για τη θρομβοπροφύλαξη σε νοσηλευόμενους ασθενείς με λοίμωξη από Sars-Cov-2, προτείνεται η χορήγηση προφυλακτικής δόσης, αντί για ενδιάμεσης ή θεραπευτικής. Έτσι, στις περισσότερες οδηγίες, έχει υιοθετηθεί η χορήγηση τυπικής προφυλακτικής δόσης, όπως η ενοξαπαρίνη, 40 mg μία φορά την ημέρα ή για άτομα με βάρος >120 kg ή ΔΜΣ >35 kg/m², 40 mg δύο φορές την ημέρα. Σπάνια, θεραπεία με υψηλότερη δόση αντιπηκτικών (ενδιάμεση δόση ή θεραπευτική δόση), μπορεί να είναι κατάλληλη. Παραδείγματα περιλαμβάνουν την υψηλή υποψία με αδυναμία τεκμηρίωσης εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής ή τις περιπτώσεις κοιλιακής μαρμαρυγής που απαιτούν τη χορήγηση θεραπευτικής δόσης αντιπηκτικής αγωγής(112), (113), (114).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΘΥΡΕΟΕΙΔΗΣ ΚΑΙ ΛΟΙΜΩΞΗ SARS-CoV-2

2.1 Παθοφυσιολογία

Σήμερα, η ανάγκη της παγκόσμιας ερευνητικής κοινότητας να καταπολεμήσει την πανδημία της νόσου COVID-19 είναι έντονη και έχουν πραγματοποιηθεί πολλές μελέτες σχετικά με τις διάφορες πτυχές της νόσου, ιδιαίτερα όσον αφορά στην πρόληψη, τη διάγνωση και τη θεραπεία. Ωστόσο, όσον αφορά στη σχέση μεταξύ της νόσου COVID-19 και του θυρεοειδούς αδένος, όλο και περισσότερα δεδομένα αναδεικνύονται το τελευταίο χρονικό διάστημα. Ο θυρεοειδής αδένος και η μόλυνση από τον ιό είναι γνωστό ότι εμπλέκονται μέσω μίας πολύπλοκης αλληλεπίδρασης ορμονών και ανοσοτροποποιητικών μορίων σηματοδότησης (115), (116). Καταρχάς, οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις της θυροξίνης(T4) και της τριιωδοθυρονίνης(T3) διεγείρουν την παραγωγή και απελευθέρωση κυτταροκινών, με αποτέλεσμα να προκαλείται η γνωστή «καταιγίδα κυτταροκινών» που δυνητικά χαρακτηρίζει τις συστηματικές ιογενείς λοιμώξεις (117),(118). Επιπλέον, οι θυρεοειδικές ορμόνες είναι ικανές να ενισχύουν την αντιική δράση της IFN-γ (116).

Είναι, επίσης, ενδιαφέρον ότι οι κυτταροκίνες που απελευθερώνονται καθώς και η ενεργοποίηση των βοηθητικών κυττάρων Th1, ως απάντηση της μόλυνσης από ιό, εμπλέκονται σε διαταραχές του θυρεοειδούς, όπως για παράδειγμα σε αυτοάνοσες θυρεοειδοπάθειες(115). Η αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών και των ενεργοποιημένων Th1 κυττάρων έχει συσχετιστεί με εκδήλωση αναπνευστικής ανεπάρκειας λόγω προσβολής των πνευμόνων από τον ιό SARS (65). Οι Huang et al. διαπίστωσαν ότι η εκδήλωση νόσου

COVID-19, ειδικά στη σοβαρή της μορφή, σχετίζεται με ένα υπερφλεγμονώδες σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από παρόμοια υπερπαραγωγή κυτταροκινών και εκδήλωση πολυοργανικής ανεπάρκειας όπως φαίνεται και στην προσβολή από SARS (2). Ανέφεραν επίσης ότι, στη νόσο COVID-19, η παραγωγή κυτταροκινών και ενεργοποιημένων Th1 κυττάρων είναι αυξημένη με συνοδό αύξηση των Th2 κυττάρων, επίσης, εικόνα που ήταν διαφορετική σε σχέση με την προσβολή από SARS (2). Ένας παθογενετικός ρόλος των κυτταροκινών στην ανάπτυξη θυρεοειδίτιδας και έξαρσης της αυτοανοσίας του θυρεοειδούς έχει προταθεί (66). Η επικρατούσα υπόθεση είναι ότι θυρεοειδοπάθειες, όπως η νόσος Graves και η θυρεοειδίτιδα Hashimoto, γίνονται κλινικά εμφανείς σε ασθενείς με λοίμωξη από SARS-CoV-2, λόγω παραγωγής αυτοαντισωμάτων και προκαλούμενης κυτταρικής ανοσίας από ενεργοποιημένα Th1 κύτταρα, αντίστοιχα, και επιδεινώνονται περαιτέρω από τη δυσλειτουργία των T ρυθμιστικών κυττάρων (Treg). Οι Lania et al. ανέφεραν σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της IL-6 ορού και θυρεοτοξίκωσης σε ασθενείς με νόσο COVID-19 (24). Σύμφωνα με τους συγγραφείς, η αύξηση της IL-6 και/ή οι κυτταροτοξικές επιδράσεις των T-κυττάρων κατά τη διάρκεια του υπερφλεγμονώδους συνδρόμου μπορεί να είναι αιτία για εκδήλωση καταστροφικής θυρεοειδίτιδας στη νόσο COVID-19 (2,24,28,29).Επιπλέον, αναφέρθηκε ότι η θυρεοειδίτιδα μπορεί να μην υποχωρήσει όσο η καταιγίδα κυτταροκινών επιμένει. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να καταλήξουν με μόνιμο υποθυρεοειδισμό ή θυρεοτοξίκωση χρόνια αργότερα (24). Σε υλικό νεκροψίας από ασθενείς με SARS κατά την πανδημία του 2002 (36) ήταν εμφανής η απόπτωση των θυλακιωδών κυττάρων του θυρεοειδούς. Σε αυτά τα δείγματα, ο ιός SARS-CoV δεν βρέθηκε στα θυλακιώδη κύτταρα, γεγονός που υποδηλώνει ότι η άμεση εισβολή του ιού στο κύτταρο δεν ήταν η αιτία της απόπτωσης. Αντίθετα, η καταιγίδα κυτταροκινών κατά τη διάρκεια της μόλυνσης από τον SARS-CoV, ήταν πιθανό να είναι αιτία για τη βλάβη του θυρεοειδούς. Τα παθολογικά ευρήματα σε τρεις περιπτώσεις ασθενών με νόσο COVID-19 ήταν ουσιαστικά τα ίδια με αυτά σε ασθενείς με SARS-CoV, δηλαδή η απόπτωση των θυλακιωδών κυττάρων απουσία του ίδιου του ιού στα κύτταρα (67), υποδηλώνοντας παρόμοια προσβολή του θυρεοειδούς σε SARS και SARS-CoV-2. Πρόσφατα, οι Campi et al. διαπίστωσαν ότι η πλειονότητα των ασθενών με λοίμωξη από Sars-Cov-2 είχε φυσιολογική λειτουργία του θυρεοειδούς, αλλά ότι χαμηλά επίπεδα TSH παρατηρήθηκαν είτε κατά την εισαγωγή είτε κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στο 39% των ασθενών, σχετιζόμενα με χαμηλή FT3 στις μισές περιπτώσεις. Έτσι, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η δυσλειτουργία του θυρεοειδούς πιθανότατα οφείλεται στην καταιγίδα κυτταροκινών που προκαλείται από τον SARS-CoV-2 με άμεση ή έμμεση αλλαγή στην έκκριση της TSH και στη δραστηριότητα της δειώδινάσης(68).

Ακόμη, οι λοιμώξεις του αναπνευστικού δυνητικά μπορούν να επιδεινώσουν τη θυρεοειδική λειτουργία σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενο υπερθυρεοειδισμό, γεγονός που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο θνησιμότητας (119). Είναι, τέλος, σημαντικό να σημειωθεί ότι η T4 είναι γνωστό ότι ενεργοποιεί τα ανθρώπινα αιμοπετάλια (120) με αποτέλεσμα να προκαλείται υπερπηκτικότητα που συνιστά σοβαρή επιπλοκή των ιογενών λοιμώξεων. Όπως αναφέρθηκε ήδη, τόσο ο SARS-CoV-1 όσο και ο SARS-CoV-2 χρησιμοποιούν τον υποδοχέα της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2) σε συνδυασμό με τη διαμεμβρανική πρωτεάση σερίνη 2 (TMPRSS2) ως το βασικό μοριακό σύμπλεγμα για την είσοδο και τη μόλυνση των κυττάρων-ξενιστών (4), (5). Είναι ενδιαφέρον, ότι τα επίπεδα έκφρασης ACE2 και TMPRSS2 είναι υψηλά στον θυρεοειδή αδένα και μάλιστα υψηλότερα από ότι στους πνεύμονες (5), (121), (122). Επιπρόσθετα, τα επίπεδα έκφρασης ACE2 στον θυρεοειδή αδένα σχετίζονται με το βαθμό ενεργοποίησης κυττάρων του ανοσοποιητικού όπως για παράδειγμα των CD8+ T κυττάρων, των B κυττάρων και των κυττάρων φυσικών φονέων (NK), (122), συμβάλλοντας έτσι στην εκδήλωση διαφορετικών ανοσολογικών αποκρίσεων. Η πρόσληψη από τα κύτταρα ξενιστές του SARS-CoV-2 θεωρείται δευτερευόντως ότι εμπλέκει και άλλα κυτταρικά μόρια και πρωτεάσες (2), (3). Μια κύρια ομάδα δομικών πρωτεϊνών της πλασματικής μεμβράνης που θα μπορούσε να εμπλέκεται στην κυτταρική εισβολή του SARS-CoV-2 είναι οι ιντεγκρίνες, καθώς ο ACE2 συνδέεται με την ιντεγκρίνη και συμβάλει στην είσοδο του ιού στο κύτταρο-ξενιστή (123). Αξίζει να σημειωθεί, ότι η T4 ρυθμίζει την έκφραση των γονιδίων που παράγουν τις ιντεγκρίνες (118), (124).

Σε παθολογοανατομικά παρασκευάσματα από νεκροτομικά υλικά ασθενών με τον SARS-CoV ως αιτία θανάτου οι Ding et al. (125) δεν ανίχνευσαν γονιδίωμα του ιού στον θυρεοειδή, ενώ οι Gu et al. [57] ανίχνευσαν λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα που έφεραν γονιδίωμα του Sars-CoV 2 σε αγγεία του θυρεοειδούς αδένα, χωρίς όμως άλλες παθολογοανατομικές αλλοιώσεις.

Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η βλάβη του θυρεοειδούς που σχετίζεται με τον SARS-CoV μπορεί να είναι δευτερογενής λόγω προσβολής του συστήματος υποθαλάμου-υπόφυσης από τον ιό. Η άποψη αυτή επιβεβαιώνεται, καθώς αλληλουχίες του γονιδιώματος του SARS-CoV-2 ανιχνεύθηκαν στο κυτταρόπλασμα πολυάριθμων νευρώνων στον υποθάλαμο (126) και η ανοσοϊστοχημεία της αδενούποψης από αυτοψίες πέντε ασθενών με SARS-CoV-2 αποκάλυψε ότι τα επίπεδα της TSH ήταν σημαντικά μειωμένα (126), (127). Παθολογοανατομικά ευρήματα του θυρεοειδούς αδένα σε ασθενείς με λοίμωξη από SARS-CoV-2 έχουν δημοσιευτεί μόνο σε δύο μελέτες (128), (129). Και οι δύο μελέτες (128), (129) ανέφεραν λεμφοκυτταρική διήθηση στο διάμεσο ιστό σε τρεις από τους τρεις ασθενείς και σε δύο από τους εννέα ασθενείς, αντίστοιχα. Στους δύο ασθενείς των Hanley et al. (129), σημειώθηκε επίσης διαταραχή των θυλακιδίων επιθηλιακών κυττάρων.

Το αντιγόνο ιστοσυμβατότητας HLA παίζει σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος όσον αφορά την αντιγονοπαρουσίαση από τα Τ-κύτταρα και την αναγνώριση του αντιγόνου και την παραγωγή αντισωμάτων από τα Β-κύτταρα (130). Τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας HLA τύπου I εκφράζονται σε διάφορα κύτταρα και επάγουν την απόκριση των CD8+T-κυττάρων. Από την άλλη πλευρά, η έκφραση των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας HLA τύπου II περιορίζεται σε κύτταρα που έχουν ως κύρια λειτουργία τους την αντιγονοπαρουσίαση και είναι υπεύθυνα για την απόκριση των CD4+T-κυττάρων. Λόγω του πολυμορφισμού των γονιδίων HLA, παρατηρούνται ποικίλες ανοσολογικές αποκρίσεις έναντι του ίδιου αντιγόνου. Αυξημένος επιπολασμός ορισμένων γονότυπων HLA στη λοίμωξη από Sars-Cov-2 έχει αναφερθεί σε ορισμένους πληθυσμούς, συμπεριλαμβανομένων Κινέζων και Ιταλών ασθενών (131),(132),(133). Το γονίδιο HLA και οι πολυμορφισμοί του έχουν ενοχοποιηθεί για πολλά χρόνια (πάνω από 25 χρόνια) για την εκδήλωση αυτοάνοσης νόσου θυρεοειδούς και υποξείας θυρεοειδίτιδας(115),(134),(135) και τώρα και για την εκδήλωση νόσου COVID-19 (136). Έχει αναφερθεί υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης υποξείας θυρεοειδίτιδας σε άτομα με αντιγόνα HLA-B35 ή HLA-B67(134). Το 1974, αναφέρθηκε αυξημένη συχνότητα του αντιγόνου HL-A8 σε πληθυσμό ασθενών με νόσο Graves(135). Μέχρι σήμερα, οι Tomer και Davies εξέτασαν διεξοδικά τη συσχέτιση μεταξύ HLA τύπου I και τύπου II και αυτοάνοσων παθήσεων θυρεοειδούς σε μεγάλες ομάδες πληθυσμού(115).

Ωστόσο, η σημασία αυτών των δεδομένων σχετικά με τον θυρεοειδή αδένα σε ασθενείς με νόσο COVID-19 είναι αβέβαιη.

2.2 Δυσλειτουργία θυρεοειδικής λειτουργίας σε ασθενείς με λοίμωξη από SARS-CoV-2

Η επιδημία SARS, μας δίδαξε ότι η λοίμωξη από τον ιό θα μπορούσε κυρίως να προκαλέσει υπολειτουργία του θυρεοειδούς, είτε λόγω πρωτοπαθούς βλάβης του θυρεοειδούς είτε λόγω δευτεροπαθούς βλάβης, δηλαδή σε επίπεδο υποθαλάμου ή υπόφυσης. Οι βλάβες αυτές μπορεί να είναι μόνιμες ή παροδικές. Επιπλέον, ιδίως σε ό,τι αφορά τους βαρέως πάσχοντες ασθενείς, τα χαμηλά επίπεδα TSH και FT3 θα μπορούσαν να θεωρηθούν στα πλαίσια του Low T3 Syndrome. Αυτές οι ορμονικές αλλαγές θα μπορούσαν να εξηγηθούν από τα παραπάνω περιγραφόμενα ιστοπαθολογικά ευρήματα της λοίμωξης από τον ιό στον θυρεοειδή και/ή στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης(126),(127),(137). Συγκεκριμένα, οι διαταραχές του θυρεοειδούς που σχετίζονται με τη νόσο COVID-19 θα μπορούσαν εργαστηριακά να εκδηλωθούν ως υποθυρεοειδισμός, ως υποξεία θυρεοειδίτιδα με εκδήλωση θυρεοτοξίκωσης, ως ανώδυνη θυρεοειδίτιδα ή ανώδυνη επιλόχεια θυρεοειδίτιδα, ως νόσος Graves, ως θυρεοειδίτιδα Hashimoto καθώς και ως Low T3 syndrome (σύνδρομο μη θυρεοειδικής νόσου)(137),(138).

2.2.1 Υποθυρεοειδισμός

Η αξιολόγηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένος σε ασθενείς με νόσο COVID-19 δεν συνιστάται από τις οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια προηγούμενης επιδημίας κορονοϊού με SARS-CoV, παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στη λειτουργία του θυρεοειδούς σε ορισμένες μελέτες (139),(140). Συγκεκριμένα, η μελέτη των Wang et al. (139) ανέφερε ότι τα επίπεδα TSH, T3 και T4 στον ορό σε ασθενείς με SARS-CoV ήταν σημαντικά χαμηλότερα από εκείνα της ομάδας ελέγχου. Επιπλέον, διαπιστώθηκε(139) μια θετική συσχέτιση μεταξύ της σοβαρότητας του SARS και των επιπέδων της ορμόνης FT3. Συγκεκριμένα, όσο πιο βαριά νόσο είχαν οι ασθενείς, τόσο χαμηλότερα ήταν τα επίπεδα της FT3. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών ήταν διαφορετικά ανάλογα με τη φάση της νόσου, δηλαδή τα επίπεδα T3 και T4 μειώθηκαν, αντίστοιχα, στο 94% και 46% των ασθενών κατά την οξεία φάση και στο 90% και 38% κατά τη διάρκεια της ανάρρωσης(139). Ομοίως, οι Leow et al. (140) ανέφεραν ότι τέσσερις (6,7%) ασθενείς με SARS τρεις μήνες μετά την ανάρρωση ήταν υποθυρεοειδικοί με βάση τον εργαστηριακό έλεγχο, εκ των οποίων τρεις ασθενείς παρουσίαζαν κεντρικό υποθυρεοειδισμό και ένας ασθενής παρουσίαζε πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό λόγω νεοεμφανιζόμενης χρόνιας λεμφοκυτταρικής θυρεοειδίτιδας. Ενώ ο κεντρικός υποθυρεοειδισμός υποχώρησε αυτόματα στους τρεις ασθενείς με κεντρικό υποθυρεοειδισμό μετά από τρεις/εννέα μήνες, η περίπτωση με πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό απαιτούσε μόνιμη θεραπεία χορήγησης T4 (140).

2.2.2 Υποξεία θυρεοειδίτιδα/ Θυρεοτοξίκωση

Επιπρόσθετα, στις αρχές της πανδημίας αναφέρθηκαν αρκετές περιπτώσεις υποξείας θυρεοειδίτιδας (141),(142),(143). Πρόκειται για μια φλεγμονώδη διαταραχή, που συνήθως παρουσιάζεται με συμπτώματα που χαρακτηρίζονται από επώδυνη βρογχοκήλη, πυρετό, αίσθημα παλμών και κόπωση (144). Τα αυξημένα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και της ταχύτητας καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ) στον ορό, μαζί με τις εστιακές υποηχογενείς περιοχές όπως απεικονίζονται στον υπέρηχο του θυρεοειδούς, είναι χαρακτηριστικά εργαστηριακά ευρήματα της υποξείας θυρεοειδίτιδας(144). Η βλάβη του θυρεοειδούς per se και η καταστολή της TSH από τη θυρεοτοξίκωση, προκαλούν από κοινού εξαιρετικά χαμηλή πρόσληψη ραδιοϊωδίου από τον θυρεοειδή (144), (145). Ωστόσο, η θυρεοτοξίκωση στην υποξεία θυρεοειδίτιδα, συνήθως υποχωρεί εντός 3 μηνών (145). Ιογενείς λοιμώξεις όπως ο Human Foamy Virus (HFV), ο ιός της παρωτίτιδας, ο coxsackie ιός, ο αδενοϊός, ο ιός Epstein-Barr (EBV), η ιλαρά, η ανεμοβλογιά, ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV), η γρίπη και η ερυθρά έχουν ενοχοποιηθεί ως αίτια υποξείας θυρεοειδίτιδας(145),

(146). Επίσης, έχει αναφερθεί συσχέτιση μεταξύ του γονιδιώματος HLA και υποξείας θυρεοειδίτιδας(145).

Μέχρι σήμερα, έχουν αναφερθεί συνολικά 13 περιπτώσεις υποξείας θυρεοειδίτιδας σε ασθενείς με λοίμωξη από Sars-Cov-2 (7–16), με τις περισσότερες αναφορές (7/13, 54%) να προέρχονται από την Ιταλία(137). Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν ομοιόμορφα σε όλες τις ηλικιακές ομάδες (18-69 ετών), με συντριπτική επικράτηση των γυναικών (11/13, 85%). Η έναρξη της υποξείας θυρεοειδίτιδας κυμαινόταν από 7 εβδομάδες πριν έως 7 εβδομάδες μετά τη διάγνωση της νόσου COVID-19. Ο πυρετός αποτελούσε κοινό σύμπτωμα στους ασθενείς με λοίμωξη από Sars-Cov-2, ανεξάρτητα από την παρουσία ή την απουσία υποξείας θυρεοειδίτιδας, με αποτέλεσμα να μην μπορεί να ληφθεί ως κριτήριο διαφοροδιάγνωσης(137). Συνεπώς, ο πόνος και η ευαισθησία στην περιοχή του θυρεοειδούς αποτέλεσαν διαγνωστικές ενδείξεις για υποξεία θυρεοειδίτιδα σε συνδυασμό με σημεία και συμπτώματα θυρεοτοξίκωσης, όπως για παράδειγμα αίσθημα παλμών, τρόμο δακτύλων, υπεριδρωσία και μαλακά κόπρανα. Οι ασθενείς συνήθως παρουσίαζαν αυξημένα επίπεδα FT3 και FT4 στον ορό ταυτόχρονα με μειωμένα επίπεδα TSH(137). Οι Izumi et al. ανέφεραν ότι η μέση τιμή (SD) για την αναλογία FT3 προς FT4 ορού ήταν 0,399 (0,089) σε ασθενείς με νόσο Graves, 0,335 (0,057) σε ασθενείς με υποξεία θυρεοειδίτιδα και 0,304 (0,072) σε ασθενείς με ανώδυνη θυρεοειδίτιδα, αντίστοιχα. Η κατώτερη τιμή του λόγου FT3/FT4 σε παρουσία θυρεοτοξίκωσης, μπορεί να είναι δείκτης θυρεοειδίτιδας, όχι όμως υπερθυρεοειδισμού Graves(147). Η μέση τιμή του λόγου FT3/FT4 σε ασθενείς με υποξεία θυρεοειδίτιδα που σχετίζεται με τη νόσο COVID-19, κυμαινόταν από 0,22-0,32. Ακόμη, τα επίπεδα της θυρεοσφαιρίνης (Tg) στον ορό αυξήθηκαν σε 4 ασθενείς και τα επίπεδα CRP αυξήθηκαν σε όλους τους ασθενείς που εξετάστηκαν. Παράλληλα, κατά τον υπέρηχο παρατηρήθηκαν υποηχογενείς περιοχές στον θυρεοειδή, είτε εστιακές είτε διάχυτες, στην πλειονότητά τους, ενώ ηχογενείς ενδείξεις για αυξημένη αγγείωση απουσίαζαν σε όλους τους ασθενείς που εξετάστηκαν εκτός από έναν. Όσον αφορά τα σπινθηρογραφήματα θυρεοειδούς, παρατηρήθηκε μειωμένη πρόσληψη σε όλες τις περιπτώσεις που εξετάστηκαν, ενώ τα αντισώματα TRAb, TgAb και TPOAb ήταν σπάνια θετικά(140)(137).

Σε σημαντική μελέτη που διενεργήθηκε, βρέθηκε ότι μεταξύ των ασθενών που εισήχθησαν σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), οι ασθενείς με λοίμωξη από Sars-Cov-2 είχαν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίζουν θυρεοτοξίκωση(148). Ομοίως, εκείνοι με λοίμωξη από Sars-Cov-2 που εισήχθησαν σε ΜΕΘ, είχαν χαμηλότερες τιμές TSH σε σύγκριση με εκείνους που εισήχθησαν σε Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας (ΜΑΦ), (148). Είναι ενδιαφέρον, ότι 6 ασθενείς με θυρεοειδίτιδα/θυρεοτοξίκωση μετά από νόσο COVID-19 παρακολουθήθηκαν κατά μέσο όρο για 55 ημέρες και κανένας από αυτούς δεν παραπονέθηκε ποτέ για αυχεναλγία. Επίσης, κανένας από τους ασθενείς αυτούς δεν είχε

λεμφοκυττάρωση, αλλά είχε τη χαρακτηριστική λεμφοπενία που σχετίζεται με τη νόσο COVID-19 (148). Σε ασθενείς με λοίμωξη από Sars-Cov-2 που δεν χρειάστηκαν εισαγωγή σε ΜΕΘ, παρατηρήθηκε εμφανής θυρεοτοξίκωση στο 10,8%, ενώ το 0,7% των ασθενών είχαν υποθυρεοειδισμό (149). Ωστόσο, η πλειοψηφία των ασθενών (74,6%) είχε φυσιολογικές τιμές TSH(149). Συγκεκριμένα, η εμφάνιση θυρεοτοξίκωσης σχετιζόταν με τα επίπεδα IL-6, υποδηλώνοντας ότι όσοι είχαν μεγαλύτερη φλεγμονώδη απόκριση, ήταν πιο πιθανό να αναπτύξουν θυρεοτοξίκωση(149). Επίσης, αναφέρθηκαν αυξημένα επίπεδα IL-6 ορού, από τους Bartalena et al. σε περιπτώσεις καταστροφικής θυρεοειδίτιδας (150). Επιπλέον, η IL-6 έχει αναφερθεί ότι εμπλέκεται σε διάφορες αυτοάνοσες και φλεγμονώδεις νόσους (151). Οι Han et al. αποκάλυψαν ότι τα επίπεδα IL-6 στον ορό μπορούν να προβλέψουν τη σοβαρότητα της νόσου σε ασθενείς με νόσο COVID-19 (152). Να σημειωθεί, βέβαια ότι αντίθετα με τα παραπάνω, σε μια ομάδα 334 ασθενών με λοίμωξη από Sars-Cov-2 παρατηρήθηκε ότι κανένας ασθενής δεν είχε εμφανή θυρεοτοξίκωση, αν και οι τιμές TSH και fT4 ήταν μειωμένες(153). Η υποξεία θυρεοειδίτιδα αντιμετωπίζεται με χορήγηση 16-40 mg πρεδνιζολόνης/ημέρα που ακολουθείται από μείωση εντός 4-6 εβδομάδων (137). Η άτυπη μορφή της υποξείας θυρεοειδίτιδας είναι μια αυτοπεριοριζόμενη διαταραχή και επομένως μπορεί να παρακολουθηθεί χωρίς ειδική φαρμακευτική θεραπεία (148).

2.2.3 Ανώδυνη θυρεοειδίτιδα (PT) και Ανώδυνη Επιλόχεια Θυρεοειδίτιδα (PPT)

Πρόκειται για διαταραχές, που μπορεί να αποτελούν μορφές καταστροφικής θυρεοειδίτιδας και επίσης, μπορεί να είναι υπότυποι της αυτοάνοσης νόσου του θυρεοειδούς (AITD) (145),(154),(155) αν και μπορεί επίσης να εμφανιστεί ανώδυνη υποξεία θυρεοειδίτιδα, εάν η φλεγμονώδης απόκριση είναι ήπια. Γενικά, η πλειονότητα των ασθενών με PT και PPT εμφανίζουν αρχικά ήπια θυρεοτοξίκωση, με αυξημένα επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών στον ορό και καταστολή της TSH, η οποία ακολουθείται από καταστολή της λειτουργίας του θυρεοειδούς και στη συνέχεια ανάκτηση της λειτουργίας του εντός αρκετών μηνών. Η επικρατούσα υπόθεση είναι ότι η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα που σχετίζεται με λοίμωξη από SARS-CoV-2, μπορεί συχνότερα να παρατηρηθεί σε άτομα που είναι επιρρεπή στην εμφάνιση αυτοάνοσης νόσου θυρεοειδούς, γεγονός που προκύπτει από το ότι οι ασθενείς που εμφάνισαν PT και PPT σε συνδυασμό με λοίμωξη από SARS-CoV-2 ανέπτυξαν θετικά αυτοαντισώματα έναντι του θυρεοειδούς, 1-1,5 μήνες αργότερα (156). Οι ασθενείς αυτοί, μπορεί να μοιράζονται κοινούς γονότυπους HLA με ασθενείς με AITD(137).

Οι ασθενείς με PPT που έχουν τόσο TPOAb όσο και TgAb θετικά, έχουν συχνά αυξημένο ποσοστό ενεργοποιημένων T κυττάρων, όπως κύτταρα HLA-DR+ και CD3+, στην περιφερική κυκλοφορία (157). Έτσι, η αλλαγή στον πληθυσμό των T-κυττάρων μπορεί δηλώνει προδιάθεση ή να σχετίζεται με την ανάπτυξη PPT. Οι Elefsiniotis et al. παρατήρησαν

την ανάπτυξη PPT σε 4 από 16 γυναίκες που είχαν μολυνθεί από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV), προτείνοντας τον όρο «PPT που προκαλείται από ιούς» ως υπότυπο θυρεοειδίτιδας (158). Οι τροποποιημένοι πληθυσμοί T κυττάρων σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV έχουν θεωρηθεί πως αντανακλούν την ανισορροπία Th1/Th2 (159). Η PT και η PPT είναι αυτοπεριοριζόμενες διαταραχές και επομένως μπορούν να παρακολουθηθούν χωρίς χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής (148).

2.2.4 Νόσος Graves και Θυρεοειδίτιδα Hashimoto

Στον όρο αυτοάνοση νόσος του θυρεοειδούς, συμπεριλαμβάνονται αυτοάνοσες νόσοι όπως η νόσος Graves και η θυρεοειδίτιδα Hashimoto(130),(160). Η νόσος Graves χαρακτηρίζεται από αντισώματα έναντι του υποδοχέα της TSH (TRAb) που διεγείρουν τα θυλακίωδη κύτταρα του θυρεοειδούς, οδηγώντας σε υπερθυρεοειδισμό(130). Η θυρεοειδίτιδα Hashimoto, χαρακτηρίζεται από θετικά αντισώματα έναντι της θυρεοσφαιρίνης (TgAb) και θετικά αντισώματα έναντι της θυρεοϋπεροξειδάσης (TPOAb)(160). Ο υποθυρεοειδισμός στην θυρεοειδίτιδα Hashimoto οφείλεται σε βλάβη των θυλακιδίων κυττάρων του θυρεοειδούς, που προκαλείται από διεγερμένα T-κύτταρα και την παρουσία διάμεσης ίνωσης. Τα αυτοαντισώματα στον όρο όπως το TgAb και το TPOAb είναι συχνά, επίσης, θετικά σε ασθενείς με νόσο Graves(161). Κλινικά, έχουν αναφερθεί ασθενείς που αρχικά εμφανίζονται με νόσο Graves και εν συνεχεία παρουσιάζουν θυρεοειδίτιδα Hashimoto και αντίστροφα(160), (162) με ένα θετικό οικογενειακό ιστορικό για νόσο Graves συχνά να επικαλύπτεται με θετικό οικογενειακό ιστορικό για θυρεοειδίτιδα Hashimoto(163).

Συχνά, έχει προταθεί η συσχέτιση μεταξύ ιογενούς και μη ιογενούς λοίμωξης και αυτοάνοσης νόσου θυρεοειδούς(164),(165),(166). Για παράδειγμα, ορολογικές ενδείξεις λοίμωξης με ανθρώπινο ερπητοϊό-6 (HHV-6) (164), *Toxoplasma gondii*(165) και HCV(166) βρέθηκαν σε ασθενείς με αυτοάνοση νόσο θυρεοειδούς περίπου τη στιγμή της διάγνωσης της αυτοάνοσης νόσου θυρεοειδούς. Ωστόσο, απομένει να καθοριστεί εάν η μόλυνση ήταν αιτία για την ανάπτυξη των παθήσεων του θυρεοειδούς ή απλώς τυχαία περιστατικά(146).

Η σχέση μεταξύ SARS και αυτοάνοσης νόσου θυρεοειδούς επίσης, δεν έχει περιγραφεί με βεβαιότητα. Εκτός από περιστατικά υποξείας θυρεοειδίτιδας που έχουν αναφερθεί, έχουν προκύψει αναφορές περιστατικών θυρεοτοξίκωσης Graves σε ασθενείς με λοίμωξη από SARS-CoV-2 (153), (154). Είναι γνωστό, ότι οι ιογενείς λοιμώξεις μπορεί να πυροδοτήσουν την εμφάνιση αυτοάνοσης νόσου του θυρεοειδούς (139). Ωστόσο, πιθανολογείται ότι η καταιγίδα κυτταροκινών που προκαλείται από τον SARS-CoV-2 αποτελεί σημαντικό έναυσμα για εκδήλωση αυτοάνοσης νόσου του θυρεοειδούς(154). Αξίζει να σημειωθεί, επίσης, ότι τα επίπεδα IL-6 αυξάνονται χαρακτηριστικά τόσο σε νόσο COVID-19 όσο και σε νόσο του Graves (155).

Δύο περιπτώσεις νόσου Graves με λοίμωξη από SARS-CoV-2 αναφέρθηκαν από τους Mateu-Salat et al: ένα περιστατικό ήταν υποτροπή υπερθυρεοειδισμού σε μια 60χρονη γυναίκα στην οποία η νόσος Graves βρισκόταν σε κατάσταση ύφεσης χωρίς φαρμακευτική αγωγή για περισσότερα από 30 χρόνια (167). Το άλλο περιστατικό, ήταν η ανάπτυξη νόσου Graves σε μια γυναίκα 53 ετών, χωρίς γνωστό ιστορικό θυρεοειδικής νόσου(167) με απουσία αυχεναλγίας και οφθαλμικής προσβολής. Παρά την ασάφεια στα σημεία και στα φυσικά ευρήματα, τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών στον ορό, ήταν πράγματι αυξημένα και η TSH μειωμένη, η πρόσληψη ιωδίου στο σπινθηρογράφημα θυρεοειδούς ήταν αυξημένο και το αντίσωμα TRAb ήταν θετικό, έτσι ώστε να τεθεί η διάγνωση νόσου Graves. Η χρονική στιγμή της διάγνωσης νόσου Graves ήταν 1 και 2 μήνες μετά την εμφάνιση της νόσου COVID-19 στην πρώτη και τη δεύτερη περίπτωση, αντίστοιχα. Οι Harris et al. ανέφεραν ένα άλλο κρούσμα νόσου Graves(168). Επρόκειτο για μία 21χρονη γυναίκα, που παρουσίασε ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, άγχος και τρόμο στα δάχτυλα 17 ημέρες μετά τη διάγνωση με νόσο COVID-19. Από το οικογενειακό ιστορικό της ασθενούς, η μητέρα της είχε υποθυρεοειδισμό. Όσον αφορά τον υπέρηχο θυρεοειδούς, παρατηρήθηκε μέτριου μεγέθους βρογχοκήλη. Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε αυξημένες συγκεντρώσεις των θυρεοειδικών ορμονών και καταστολή των επιπέδων TSH με θετικά αντισώματα TRAb, που τελικά έθεσαν τη διάγνωση της νόσου Graves. Οι ασθενείς αυτοί δεν εμφάνιζαν οφθαλμική ή δερματική προσβολή και ανταποκρίθηκαν στη χορήγηση θειαμαζόλης και β-αναστολέα χωρίς προβλήματα.

Επίσης, ένας 45χρονος άνδρας με λοίμωξη από SARS-CoV-2 που παρουσίαζε κόπωση και μυϊκή αδυναμία διαγνώστηκε με θυρεοειδίτιδα Hashimoto, καθώς παρουσίαζε κλινική και εργαστηριακή εικόνα υποθυρεοειδισμού με θετικά αντισώματα TPOAb και αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με 25 μg/ημέρα L-θυροξίνης(169). Οι Liu et al. ανέφεραν ότι 25 από 191 (13%) ασθενείς με COVID-19 εμφάνισαν παθολογικά εργαστηριακά αποτελέσματα όταν έλεγξαν τη θυρεοειδική λειτουργία(170). Δέκα ασθενείς παρουσίαζαν χαμηλή TSH, υποδηλώνοντας υποκλινική θυρεοτοξίκωση: ένας από αυτούς ήταν θετικός για τα αντισώματα TPOAb και TRAb και δύο από αυτούς ήταν θετικοί για το αντίσωμα TRAb. Επομένως, οι τρεις ασθενείς πιθανά είχαν υποκλινική νόσο Graves. Εκτός από τους δέκα ασθενείς, υπήρχε ένας ασθενής με μεμονωμένη υψηλή συγκέντρωση FT4 και ακόμη ένας με υψηλή συγκέντρωση FT4 και χαμηλή συγκέντρωση FT3, οι οποίοι είχαν επίσης θετικά αντισώματα TRAb. Οι ασθενείς με μη φυσιολογική λειτουργία του θυρεοειδούς σε αυτή τη μελέτη, περιλάμβαναν επιπλέον τρεις ασθενείς: ο πρώτος με μεμονωμένη υψηλή FT4 με θετικά αντισώματα TgAb, ο δεύτερος με μεμονωμένη αύξηση TSH και θετικά αντισώματα TPOAb και TgAb και ο τρίτος με χαμηλές συγκεντρώσεις TSH και FT3. Οι υπόλοιποι δέκα ασθενείς με μεμονωμένη χαμηλή FT3 ήταν συμβατοί με τη διάγνωση του συνδρόμου μη θυρεοειδικής νόσου με έναν ασθενή εκ των

οποίωννα είναι θετικός για τα αντισώματα TRAb και TPOAb. Συνολικά, 14/191 (7%) είχαν χαρακτηριστικά θυρεοτοξίκωσης, που διαγνώστηκαν με χαμηλή TSH και/ή αυξημένη FT4. Οι συγγραφείς επανεξέτασαν 10 από τους 25 ασθενείς κατά μέσο όρο 28 ημέρες μετά την αρχική διάγνωση. Κάποιοι από τους ασθενείς αυτούς είχαν φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία, άλλοι μόνιμο υποθυρεοειδισμό και άλλοι διάφορα στάδια θυρεοειδίτιδας σε εξέλιξη. Όσον αφορά τη διαχείριση της νόσου Graves, η θεραπεία της θυρεοτοξίκωσης με θειοναμιδικά φάρμακα είναι συνήθως ασφαλής, αλλά θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Αυτό συμβαίνει, επειδή τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου COVID-19 δεν διακρίνονται εύκολα από εκείνα της ακοκκιοκυττάρωσης που προκαλείται από τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα. Από την άλλη πλευρά, ο υποθυρεοειδισμός λόγω θυρεοειδίτιδας Hashimoto μπορεί να αντιμετωπιστεί με χορήγηση L-T4(170).

2.3 LowT3 syndrome (LT3S)

2.3.1 ΠαθοφυσιολογίαLT3S

Το σύνδρομο μη θυρεοειδικής νόσου (LT3S) περιλαμβάνει προσβολή του κεντρικού άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-θυρεοειδούς αδένα, καθώς και αλλαγές στο μεταβολισμό των ορμονών του θυρεοειδούς (138). Το LT3S μπορεί να εμφανιστεί σε πολλές οξείες ή χρόνιες συστηματικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένων καρδιαγγειακών, αναπνευστικών και λοιμωδών νοσημάτων, καθώς και στα πλαίσια κακοηθειών(171),(172). Οι πιο τυπικές ορμονικές αλλαγές είναι τα χαμηλά επίπεδα T3 στο πλάσμα, χαμηλά ή φυσιολογικά επίπεδα T4 πλάσματος ή τα αυξημένα επίπεδα rT3 και η παρουσία φυσιολογικών ή ελαφρώς μειωμένων επιπέδων TSH (171), (173). Η ονομασία «σύνδρομο μη θυρεοειδικής νόσου» προκύπτει από το διαφορετικό ορμονικό προφίλ σε σύγκριση με αυτό των πρωτοπαθών ή δευτεροπαθών διαταραχών του θυρεοειδούς (173). Επιπλέον, εξηγείται από την παρουσία φυσιολογικών τιμών TSH παρουσία χαμηλών συγκεντρώσεων T3 και μερικές φορές και T4, με την χαμηλή T3 να αποτελεί το βασικό εργαστηριακό εύρημα του συνδρόμου (81). Σε πρώιμη φάση μίας συστηματικής νόσου, το LT3S πιστεύεται ότι είναι η απάντηση του οργανισμού στο στρες με σκοπό την εξοικονόμηση ενέργειας(171), (173). Αντίθετα, στη μετέπειτα πορεία μίας σοβαρής συστηματικής νόσου, όταν πλέον οι ασθενείς χρήζουν νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας, το LT3S σχετίζεται με δυσμενή έκβαση και αυξημένη θνησιμότητα (174). Στην πραγματικότητα, οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς που τελικά καταλήγουν, έχουν πολύ χαμηλότερα επίπεδα T4, T3 και TSH πλάσματος και υψηλότερη rT3 πλάσματος από τους επιζώντες (174). Οι κυτταροκίνες, που απελευθερώνονται κατά τη διάρκεια της νόσου, θεωρούνται κύριος καθοριστικός παράγοντας ανάπτυξης LT3S, καθώς επηρεάζουν πολλαπλά γονίδια που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των θυρεοειδικών ορμονών (138). Η αναστολή πρόσληψης ιωδίου, η καταστολή

της σύνθεσης θυρεοσφαιρίνης, η μείωση της έκκρισης θυρεοειδικών ορμονών, καθώς και η αναστολή του άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης-θυρεοειδούς αποτελούν μερικούς από του μηχανισμούς ανάπτυξης LT3S.

2.3.2 Εργαστηριακή διερεύνηση

Είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε το LT3S και να προσπαθήσουμε να το διαφοροποιήσουμε από μια υποκείμενη πρωτοπαθή διαταραχή του θυρεοειδούς, αν και η διάγνωση μπορεί να παραμείνει αμφίβολη. Αρχικά, προτείνεται μέτρηση της TSH και της ελεύθερης T4. Ορισμένοι κλινικοί ιατροί συνιστούν, επίσης, τη μέτρηση της ολικής T3 και της ολικής T4 από την αρχή της εργαστηριακής διερεύνησης με σκοπό την επίσπευση λήψης αποφάσεων. Η μέτρηση της TSH από μόνη της μπορεί να είναι παραπλανητική, καθώς στην περίπτωση που ο ασθενής έχει φυσιολογική TSH προ νόσησης, η τιμή της θα είναι μειωμένη κατά τη διάρκεια της νόσησης. Αντίθετα, στην περίπτωση που ο ασθενής παρουσιάζει αυξημένη TSH προ νόσησης, σπάνια μειώνεται κατά τη διάρκεια της νόσησης σε τέτοιο βαθμό ώστε να είναι εντός φυσιολογικών ορίων (175). Σχεδόν όλοι οι ασθενείς που έχουν μειωμένη αλλά ανιχνεύσιμη συγκέντρωση TSH ορού (μεγαλύτερη από 0,05 mU/L και μικρότερη από 0,3 mU/L) θα είναι κατά πάσα πιθανότητα ευθυρεοειδικοί, όταν επανεκτιμηθούν μετά την ανάρρωση από την ασθένειά τους. Αντίθετα, περίπου το 75% των ασθενών των οποίων η TSH είναι μη ανιχνεύσιμη (<0,01 mU/L) παρουσιάζουν θυρεοτοξίκωση. Σε ασθενείς χωρίς ισχυρή κλινική υποψία για νόσο του θυρεοειδούς και μικρές ανωμαλίες της TSH (TSH μεταξύ 0,05 και 0,3 mU/L με φυσιολογική ή μειωμένη ελεύθερη T4), συνιστάται η επαναξιολόγηση των ασθενών με εξετάσεις θυρεοειδούς (TSH, ελεύθερη T4) μετά την ανάρρωση. Εάν στη διαφοροδιάγνωση συμπεριλαμβάνεται ο κεντρικός υποθυρεοειδισμός λόγω νόσου του υποθαλάμου ή της υπόφυσης, η μέτρηση κορτιζόλης ορού μπορεί να είναι χρήσιμη καθώς θα είναι αυξημένη σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς και χαμηλή (ή σπανιότερα φυσιολογική), σε ασθενείς με πραγματικό κεντρικό υποθυρεοειδισμό. Η μέτρηση της rT3 ορού είναι σπάνια χρήσιμη σε ασθενείς που νοσηλεύονται για τη διάκριση μεταξύ μη θυρεοειδικής νόσου (υψηλές τιμές) και κεντρικού υποθυρεοειδισμού (χαμηλές τιμές). Οι τιμές είναι χαμηλές στους τελευταίους ασθενείς λόγω της χαμηλής παραγωγής του υποστρώματος (T4) για την rT3. Σε ασθενείς με ήπιο υποθυρεοειδισμό, ωστόσο, οι συγκεντρώσεις rT3 στον ορό μπορεί να είναι φυσιολογικές ή και ελαφρώς υψηλές (176), περιορίζοντας τη χρησιμότητά της. Σε ασθενείς με υποψία υπερθυρεοειδισμού, όπως για παράδειγμα, σε βαρέως πάσχοντα ασθενή με παροξυσμική κοιλιακή μαρμαρυγή και TSH <0,05 mU/L με αυξημένη ή στα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα ελεύθερη T4, μετράται η ολική T3 και μερικές φορές και η ολική T4 με σκοπό τη διάκριση μεταξύ υπερθυρεοειδισμού και μη θυρεοειδικής νόσου. Η τιμή της T3 ορού θα πρέπει να

είναι υψηλή ή στα ανώτερα φυσιολογικά όρια στον υπερθυρεοειδισμό, αλλά χαμηλή, ή στα κατώτερα φυσιολογικά όρια σε μη θυρεοειδικές παθήσεις. Σπάνια, ένας βαρέως πάσχων ασθενής με υπερθυρεοειδισμό θα έχει χαμηλή συγκέντρωση T3 στον ορό.

Όπως σημειώθηκε παραπάνω, ορισμένοι νοσηλευόμενοι ασθενείς έχουν παροδικές αυξήσεις στις συγκεντρώσεις της TSH στον ορό (έως και 20 mU/L) κατά την ανάρρωση από LT3S(175). Λίγοι από αυτούς τους ασθενείς, αποδεικνύεται τελικά, ότι έχουν υποθυρεοειδισμό όταν επανεκτιμώνται μετά την πλήρη ανάρρωση από την ασθένειά τους. Οι ασθενείς με συγκεντρώσεις TSH ορού πάνω από 20 mU/L έχουν συνήθως μόνιμο υποθυρεοειδισμό (177). Η προσέγγιση των ασθενών εξαρτάται από τον βαθμό αύξησης της TSH και την κλινική υποψία για υποκείμενο υποθυρεοειδισμό. Στις περιπτώσεις εκείνες, όπου η τιμή της TSH βρίσκεται μεταξύ του ανώτατου φυσιολογικού ορίου και <10 mU/L και εάν ο ασθενής φαίνεται να αναρρώνει από την υποκείμενη νόσο, προτείνεται η επανάληψη της TSH σε μία έως δύο εβδομάδες(177). Οι ασθενείς που έχουν τιμές TSH από 10 έως 20 mU/L, θεραπεία με λεβοθυροξίνη μπορεί να είναι κατάλληλη ανάλογα με το επίπεδο της ελεύθερης T4 και την κλινική υποψία υποθυρεοειδισμού. Εάν υπάρχει αβεβαιότητα όσον αφορά τη διάγνωση, θα πρέπει να επαναληφθούν οι τιμές της TSH και της ελεύθερης T4 σε μία έως δύο εβδομάδες(177). Ακόμη, σημαντικό είναι να αξιολογηθεί το επίπεδο της ελεύθερης T4 όταν η τιμή της TSH είναι ≥ 20 mU/L. Είναι πιθανός ο υποθυρεοειδισμός, όταν παρατηρείται χαμηλή ελεύθερη T4 και συνιστάται έναρξη χορήγησης θυρεοειδικής ορμόνης. Όταν οι ασθενείς παρουσιάζουν φυσιολογική τιμή ελεύθερης T4, θα πρέπει να επαναλαμβάνεται η TSH και η ελεύθερη T4 σε μία έως δύο εβδομάδες καθώς η θυρεοειδική λειτουργία μπορεί να βελτιωθεί σε ασθενείς που αναρρώνουν από LT3S(177).

Τέλος, οι περισσότεροι ασθενείς με φυσιολογική TSH και χαμηλή ελεύθερη T4 θα είναι ευθυρεοειδικοί κατά πάσα πιθανότητα, όταν επανεκτιμηθούν μετά την ανάρρωση από την ασθένειά τους(177).

2.3.3 Θεραπεία

Όσον αφορά τη θεραπεία του συνδρόμου, θεραπείες άλλες εκτός της χορήγησης θυρεοειδικής ορμόνης έχουν προταθεί. Επειδή ένας από τους ύποπτους μηχανισμούς για δυσλειτουργία της δειωδινάσης που παρατηρείται στο εν λόγω σύνδρομο είναι η παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου, ο Vidart και οι συνεργάτες του (178) μελέτησαν τη χρήση της N-ακετυλοκυστεΐνης (NAC), μιας ισχυρής αντιοξειδωτικής ουσίας, για την πρόληψη του συνδρόμου σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η θεραπεία με NAC σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου αύξησε τα επίπεδα T3 στον ορό και μείωσε τα επίπεδα rT3 στον ορό. Ωστόσο, η αποκατάσταση των ανωμαλιών των θυρεοειδικών ορμονών δεν επηρέασε τη θνησιμότητα ή τη διάρκεια παραμονής στο

νοσοκομείο, αν και οι συγγραφείς επισημαίνουν ότι η μελέτη δεν είχε σχεδιαστεί για να αξιολογεί την έκβαση της νοσηλείας των ασθενών ή την επίδραση της θεραπείας στην καρδιακή λειτουργία (178). Όσον αφορά τις αλλαγές στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών, που παρατηρούνται μετεγχειρητικά έχει βρεθεί ότι η πρώιμη έναρξη σίτισης προλαμβάνει την ανάπτυξη του LT3S(179). Τέλος, ορισμένοι ερευνητές έχουν προτείνει ότι οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς με χρόνια νόσο και LT3Sίως παρουσιάζουν διαφορές σε σχέση με τους βαρέως πάσχοντες ασθενείς με οξεία νόσο και LT3S όπου στη δεύτερη κατηγορία ασθενών η θεραπεία με παράγοντες που δρουν απευθείας στον υποθάλαμο πιθανόν να έχουν ευεργετικό αποτέλεσμα(173). Αν και υπάρχει δυσκολία στη διαπίστωση συσχέτισης μεταξύ διαταραχών των θυρεοειδικών ορμονών και κακής έκβασης των ασθενών, η χορήγηση θυρεοειδικής ορμόνης σε ασθενείς με οξεία νόσο και LT3S παρουσιάζει εξαιρετικά μεγάλο κλινικό ενδιαφέρον(180), (181). Δυστυχώς, οι περισσότερες από τις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν, με σκοπό τη θεραπεία ασθενών με LT3S δεν απέδειξαν βελτίωση της έκβασης των ασθενών, παρά την αποκατάσταση των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών στα φυσιολογικά επίπεδα. Κατά συνέπεια, δεν υπάρχει σαφές όφελος από την αποκατάσταση των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών στο LT3S χορηγώντας θυρεοειδικές ορμόνες ως θεραπεία υποκατάστασης(182).

2.4 Low T3 Syndrome και λοίμωξη από SARS-CoV-2

Οι πιο συχνές κυτταροκίνες που επηρεάζουν τη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένου είναι η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και ο TNF- α (183). Λαμβάνοντας υπόψη ότι η IL-6 και ο TNF- α εμπλέκονται ειδικά στην καταιγίδα κυτταροκινών που σχετίζεται με τη λοίμωξη από SARS-CoV-2 (184), η αύξησή τους είναι πιθανόν η αιτία των μειωμένων επιπέδων fT3 σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με λοίμωξη από SARS-CoV-2. Συγκεκριμένα, όσον αφορά την IL-6, καθώς δεσμεύεται στη μεμβράνη των κυττάρων και στους διαλυτούς υποδοχείς της (mIL-6R και sIL-6R), προκαλείται έκκριση χημειοτακτικών μορίων, όπως για παράδειγμα του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) ή των πρωτεϊνών MCP-1 και CXCL8, επάγοντας έτσι αυξημένη έκκριση IL-6(185). Ακόμη, παρατηρήθηκε ότι ορισμένοι μεσολαβητές (IL-1 β , TNF α , IL-6 και IFN- γ) μπορούν να προκαλέσουν αλλοιώσεις σε όλα τα επίπεδα του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-θυρεοειδούς και συγκεκριμένα στην κεντρική ρύθμιση και παραγωγή ορμονών, στη μεταφορά τους και στον περιφερικό μεταβολισμό τους καθώς και στη δραστηριότητα των υποδοχέων τους (173),(185),(186). Ακόμη, έχει παρατηρηθεί ότι η αύξηση των φλεγμονωδών κυτταροκινών και η σχετική μείωση της fT3 εμφανίζεται πριν από την κλινική επιδείνωση σε ασθενείς με λοίμωξη από SARS-CoV-2 . Το LT3S αποδείχθηκε ότι αποτελεί τη βασικότερη διαταραχή των ορμονικών αλλαγών τουλάχιστον στο 30% (15/50) των νοσηλευόμενων ασθενών στη μελέτη των Chen et al.

(187). Όπως έχει ήδη αποδειχθεί για τον SARS (139), βρέθηκε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της σοβαρότητας της νόσου COVID-19 και των τιμών TSH και FT3 (187). Είναι ενδιαφέρον, ότι χωρίς καμία θεραπεία υποκατάστασης, αυτές οι ορμονικές αλλαγές ομαλοποιήθηκαν μετά την ανάρρωση των ασθενών(187). Σε ασθενείς με πνευμονία από SARS-CoV-2, οι μέσες τιμές TSH και T3 (και FT3) βρέθηκαν χαμηλότερες από τις ομάδες ελέγχου σε δύο μελέτες (187),(188) ως συνέπεια του LT3S. Ωστόσο, σημαντικό είναι να αναφερθεί, ότι τα γλυκοκορτικοειδή που αποτελούν συνήθη θεραπευτική επιλογή στους ασθενείς με λοίμωξη από SARS-CoV-2, θα μπορούσαν να προκαλέσουν την παρατηρούμενη μείωση στα επίπεδα της TSH (187), (188).Τέλος, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι συγκεντρώσεις TSH και FT3 ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε αποθανόντες ασθενείς από ότι σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς που έχουν αναρρώσει(54). Το τελευταίο εύρημα, αποτελεί σημαντική ένδειξη της αξίας εύρεσης χαμηλών τιμών TSH και FT3 ως προγνωστικούς δείκτες κακής έκβασης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με λοίμωξη από SARS-CoV-2. Άλλη μελέτη που επιβεβαιώνει τα παραπάνω είναι αυτή των Zou et.al(189) όπου 41 ασθενείς (27,52%) με λοίμωξη από SARS-CoV-2 διαγνώστηκαν με LT3S. Οι ασθενείς αυτοί παρουσίαζαν σε υψηλότερο ποσοστό πυρετό, δύσπνοια, υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς LT3S. Τα επίπεδα της ταχύτητας καθίζησης ερυθρών και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης καθώς και της θετικής προκαλσιτονίνης ήταν σημαντικά υψηλότερα, ενώ ο αριθμός των λεμφοκυττάρων ήταν σημαντικά χαμηλότερος σε ασθενείς με LT3S από ότι σε ασθενείς χωρίς LT3S. Η ανάλυση έδειξε ότι το LT3S συσχετίστηκε σημαντικά με τη σοβαρότητα της νόσου COVID-19 (HR = 2.515, 95% CI: 1.050-6.026, P = 0,039).Ομοίως, οι Gao et al. έδειξαν ότι τα επίπεδα FT3 ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID-19 σε ποσοστό 66%, από ότι σε ασθενείς με ήπια νόσο COVID-19 (34%) (190).

Λίγο διαφορετικά αποτελέσματα ανέφεραν οι Khoo et al.,στη μελέτη των οποίων 289 από τους 334 (87%) ασθενείς με λοίμωξη από SARS-CoV-2 ήταν ευθυρεοειδικοί(153). Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με λοίμωξη από SARS-CoV-2 είχαν χαμηλότερα επίπεδα TSH και FT4 σε σύγκριση με εκείνους που δεν είχαν λοίμωξη από SARS-CoV-2. Επίσης, αναφέρθηκε ότι η συγκέντρωση TSH και FT4 στον ορό μειώθηκε κατά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο σε σύγκριση με τις συγκεντρώσεις αυτών προ νόσησης. Επιπρόσθετα,οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς που εισήχθησαν σε ΜΕΘ είχαν χαμηλότερα επίπεδα TSH από εκείνους που έλαβαν θεραπεία σε παθολογική ή πνευμονολογική κλινική. Ακόμη, παρατηρήθηκε σημαντική αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της κορτιζόλης ορού και της TSH και μεταξύ των επιπέδων CRP και TSH, καθώς και θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων CRP και FT4. Τα παραπάνω ευρήματα, υποδεικνύουν την επαγόμενη από το στρες καταστολή της ορμόνης TSH κατά τη διάρκεια

νόσησης από τον SARS-CoV-2. Κατά την παρακολούθηση των ασθενών αρκετούς μήνες αργότερα, παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων της TSH με την τιμή της τελικά να αγγίζει τις τιμές προ νόσησης(153). Τέλος, σε άλλη μελέτη, αναφέρθηκαν αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης στον ορό στους ασθενείς με λοίμωξη από SARS-CoV-2(191), αν και όπως έχει ήδη αναφερθεί, η αυξημένη κορτιζόλη καταστέλλει τα επίπεδα της TSH(153),(192), γεγονός που μπορεί να οφείλεται στις αλλαγές στη δραστηριότητα της δεϊωδινάσης στο κεντρικό νευρικό σύστημα (171).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

1.1.Εισαγωγή-Σκοπός της διπλωματικής εργασίας

Τα όσα αναφέρθηκαν στα προηγούμενα κεφάλαια κάνουν σαφές ότι στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς, ανεξάρτητα της πρωταρχικής νόσου, παρατηρείται μαζική απελευθέρωση ορμονών του stress, με στόχο τη διατήρηση της κυκλοφορίας και της άρδευσης των ιστών. Μετά από χρονικό διάστημα ωρών ή ημερών στις παραπάνω αλλαγές επέρχονται μεταβολές, υπό την πολυεπίπεδη επίδραση άλλων διαμεσολαβητών της απάντησης του οργανισμού(π.χ ορμόνες, κυττοκίνες, NO, κτλ.), που τελικά οδηγούν στην ανάπτυξη παθολογικών καταστάσεων στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς που νοσηλεύονται στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, όπως είναι το Low T3 Syndrome (LT3S).

Η συμμετοχή του ενδοκρινικού συστήματος και ειδικότερα του θυρεοειδούς, στην απάντηση του οργανισμού, μέσω των δράσεων των ορμονών σε κυτταρικό και υποκυτταρικό επίπεδο, είναι ζωτικής σημασίας για τους βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Η κατανόηση των μεταβολών των θυρεοειδικών ορμονών σε αυτούς τους ασθενείς θα έχει πολλαπλά οφέλη για αυτούς, αλλά και πιθανόν θα συμβάλει στη βελτίωση της εκτίμησης της κρισιμότητας της νόσου αλλά και της έκβασης. Συγκεκριμένα, η ανάπτυξη του Low T3 Syndrome(LT3S) κατά την εποχή της πανδημίας του SARS-CoV-2 ελάχιστα έχει μελετηθεί στη διεθνή βιβλιογραφία.

Στόχος λοιπόν της παρούσης μελέτης, είναι να αναδείξει ότι η εγκατάσταση LT3S, καθώς και η εξέλιξη του συνδρόμου σε ασθενείς με λοίμωξη από SARS-CoV-2 κατά τη νοσηλεία τους στη ΜΕΘ σχετίζεται με το βαθμό φλεγμονώδους αντίδρασης και την πορεία νόσου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ-ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

2.1.Υλικό

Για την εκπόνηση της συγκεκριμένης εργασίας μελετήθηκαν ασθενείς της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας της Α' Πανεπιστημιακής Κλινικής του ΓΝΝΘΑ "Η ΣΩΤΗΡΙΑ". Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή του συμμετέχοντος κέντρου. Καθότι η μελέτη βασίστηκε στην αναδρομική καταγραφή των εργαστηριακών τιμών και των κλινικών πληροφοριών που υπάρχουν στον ηλεκτρονικό φάκελο των ασθενών, δεν απαιτήθηκε η λήψη έγγραφης συγκατάθεσης από τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη. Η συλλογή του υλικού ξεκίνησε τον Ιανουάριο του 2021 και ολοκληρώθηκε τον Οκτώβριο του 2021. Συνολικά στη μελέτη εντάχθηκαν 105 ασθενείς.

Οι ασθενείς που συμπεριελήφθησαν ήταν ηλικίας άνω των 18ετών. Οι συμμετέχοντες ήταν ασθενείς εργαστηριακά επιβεβαιωμένοι (RT-PCR) με νόσο COVID-19.

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη αποτέλεσαν: α) η υποκείμενη πρωτοπαθής νόσος του θυρεοειδούς, β) ιστορικό χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας τους τελευταίους 6 μήνες, γ) υποκείμενη νόσος σε υποθάλαμο ή υπόφυση και δ)ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με αμιωδαρόνη, γλυκοκορτικοειδή ή λίθιο, που ως γνωστόν επηρεάζουν τη θυρεοειδική λειτουργία.

2.2. Μέθοδος

Ως low-T3 syndrome(LT3S) ορίστηκε η τιμή FT3 στον ορό <2,3 pg / ml με χαμηλά ή φυσιολογικά επίπεδα TSH. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες σύμφωνα με τις τιμές FT3 στον ορό: ομάδα με low-T3 syndrome (LT3S) και ομάδα χωρίς low-T3 syndrome (LT3S).

Ελήφθη λεπτομερές ιστορικό σχετικά με τα δημογραφικά δεδομένα των ασθενών (ηλικία, φύλο) και των σωματομετρικών παραμέτρων (βάρος, ύψος). Καταγράφηκαν οι τιμές ολικής T3, ελεύθερης T3, ολικής T4, ελεύθερης T4 και TSH την πρώτη ημέρα εισαγωγής τους στη ΜΕΘ και την τελευταία μέρα νοσηλείας τους στη ΜΕΘ, στη φάση ανάρρωσης.

Κατά την ημέρα των μετρήσεων των ορμονών γινόταν καταγραφή των αιμοδυναμικών παραμέτρων των ασθενών (συστολική, διαστολική και μέση αρτηριακή πίεση, καρδιακή συχνότητα), των αερίων αίματος, της αναπνευστικής συχνότητας, των αιματολογικών και βιοχημικών παραμέτρων (WBC, λεμφοκύτταρα, ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα, μονοκύτταρα, Hct, αιμοσφαιρίνη, αιμοπετάλια, προκαλσιτονίνη, CRP, φερριτίνη, d-dimers, ινωδογόνο, BNP, τροπονίνη, ουρία, κρεατινίνη, αλβουμίνη, SGOT, SGPT, γGT, ALP, CK, CK-mb, K, Na, χολερυθρίνη) και της θερμοκρασίας. Έγινε, επίσης, καταγραφή του ιατρικού ιστορικού και των φαρμάκων που ελάμβανε ο ασθενής προ της εισαγωγής του, η ημερομηνία εκδήλωσης της νόσου και η ημερομηνία εισαγωγής στο Νοσοκομείο και στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Τα σκορ πρόγνωσης APACHE II και SOFA καταγράφηκαν και η βαθμολογία των ασθενών υπολογίστηκε βάση των στοιχείων του πρώτου 24ωρου της εισαγωγής. Επιπρόσθετα, καταγράφηκε εάν οι ασθενείς παρουσίασαν κάποια επιπλοκή κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους, όπως για παράδειγμα οξεία νεφρική ή ηπατική ή καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς και ποια ήταν τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν στην αξονική τομογραφία θώρακος (CT) (παρουσία διηθημάτων ή εικόνα πνευμονικής εμβολής).

Ως έκβαση ορίστηκε η έξοδος από τη ΜΕΘ ή ο θάνατος του ασθενούς, τα οποία επίσης καταγράφηκαν, ενώ αντικείμενο καταγραφής αποτέλεσε, επίσης, η διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ, η διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο, ο χρόνος που παρέμεινε διασωληνωμένος ο ασθενής και εάν έγινε χρήση μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού.

2.3 Στατιστική ανάλυση

Οι μεταβλητές της μελέτης εκτιμήθηκαν με μεθόδους περιγραφικής στατιστικής ανάλυσης ξεχωριστά στην ομάδα του low-T3 syndrome (LT3S), έναντι της ομάδας χωρίς low-T3 syndrome (LT3S). Επίσης, υπολογίστηκαν οι διάμεσες τιμές και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (IQR). Λόγω της απόκλισης από την κανονικότητα (όπως αποδεικνύεται από τη δοκιμασία Shapiro-Wilk), πραγματοποιήθηκε δοκιμασία Mann-Whitney-Wilcoxon για την αξιολόγηση των διαφορών στις συνεχείς μεταβλητές μεταξύ των δύο ομάδων. Οι διαφορές στις κατηγορικές μεταβλητές μεταξύ των δύο ομάδων, αξιολογήθηκαν με τις δοκιμασίες Pearson's chi-squared test και Fisher's exact test, ανάλογα με την περίπτωση. Πραγματοποιήθηκε μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης Cox για την αξιολόγηση των συσχετίσεων μεταξύ διάφορων προγνωστικών παραγόντων (αριθμός λευκοκυττάρων, αριθμός λεμφοκυττάρων, προκαλσιτονίνη και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη ορού, φερριτίνη, τροπονίνη,

ουρία, SGOT και SGPT, καρδιακή συχνότητα, αναπνευστική συχνότητα, συστολική αρτηριακή πίεση, SOFA και APACHE II scores) και του κινδύνου διασωλήνωσης. Κατά τη στατιστική ανάλυση που διενεργήθηκε, χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό στατιστικής ανάλυσης Stata/SE 16 (Stata Corp., College Station, TX, USA).

2.4 Αποτελέσματα

Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη ήταν συνολικά 105, ηλικίας μεταξύ 18 και 82 ετών. 62 ασθενείς δεν παρουσίαζαν LT3S, με 50 από αυτούς να είναι άνδρες, ενώ 43 ασθενείς παρουσίαζαν LT3S με 29 από αυτούς να είναι άνδρες. Όσον αφορά στην καπνιστική τους συνήθεια, από τους ασθενείς χωρίς LT3S, οι 41 δεν υπήρξαν ποτέ καπνιστές, οι 3 ήταν πρώην καπνιστές και οι υπόλοιποι 18 ενεργοί καπνιστές. Στην ομάδα με LT3S, οι 25 δεν υπήρξαν ποτέ καπνιστές, οι 5 ήταν πρώην καπνιστές και οι 13 ενεργοί καπνιστές.

Ο Πίνακας 1 παρουσιάζει τις διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων (ομάδα με Low-T3 Syndrome έναντι ομάδας χωρίς Low-T3 Syndrome). Οι ασθενείς στην ομάδα με LT3S ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία από εκείνους που δεν παρουσίαζαν LT3S (διάμεση τιμή [IQR], 62 [13,7] έναντι 52,8 [15,5], $p=0,011$), παρουσιάζοντας επίσης υψηλότερη τιμή ουρίας αίματος (52 [21] έναντι 45,5 [25], $p=0,029$), αλλά χαμηλότερη τιμή CK (84 [104] έναντι 133 [166], $p=0,017$).

Όπως αναμενόταν, τα επίπεδα fT4 και fT3 ήταν χαμηλότερα στην ομάδα ασθενών με LT3S από ότι στην ομάδα χωρίς LT3S ($p=0,023$ και $p<0,0001$, αντίστοιχα). Επιπλέον, η συστολική αρτηριακή πίεση ήταν χαμηλότερη στην ομάδα του LT3S έναντι της ομάδας χωρίς LT3S (128 [25] έναντι 135 [22] mmHg, $p=0,003$). Δεν παρατηρήθηκαν άλλες σημαντικές διαφορές.

Όσον αφορά στο ποσοστό θνησιμότητας, παρατηρήθηκε μια τάση προς υψηλότερη θνησιμότητα στην ομάδα του LT3S, χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά (32,6% έναντι 17,7%, $p=0,080$).

Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης παλινδρόμησης Cox που εξετάζει τη σχέση μεταξύ των μεταβλητών της μελέτης και του κινδύνου διασωλήνωσης. Αξιοσημείωτο είναι ότι το LT3S δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο διασωλήνωσης (HR=1,32, 95%CI:0,78-2,22). Η σχετική καμπύλη Kaplan-Meier παρουσιάζεται στο Σχήμα 1. Αντίθετα, η διασωλήνωση συσχετίστηκε σημαντικά με τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC), την τιμή της προκαλσιπονίνης (PCT), τη φερριτίνη ορού, την τροπονίνη ορού, την ουρία ορού, την αναπνευστική συχνότητα, τη συστολική αρτηριακή πίεση (αντίστροφη συσχέτιση), τα SOFA και APACHE II scores.

Αξιοσημείωτο είναι δε, ότι στην υποομάδα των ποτέ καπνιστών με LT3S παρατηρήθηκε υψηλότερη θνησιμότητα σε σχέση με τους ποτέ καπνιστές χωρίς LT3S (40% έναντι 17,1%, $p=0,039$).

Τέλος, όπως φαίνεται στον Πίνακα 3, το LT3S στην υποομάδα των ποτέ καπνιστών συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο διασωλήνωσης (HR=2,21, 95%CI:1,18-4,16). Η σχετική καμπύλη Kaplan-Meier παρουσιάζεται στο Σχήμα 2. Επίσης, ο κίνδυνος διασωλήνωσης συσχετίστηκε με τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC), την τιμή της προκαλσιτονίνης (PCT), την τροπονίνη ορού, την ουρία ορού, την αναπνευστική συχνότητα, τη συστολική αρτηριακή πίεση (αντίστροφη συσχέτιση), τα SOFA και APACHE II scores.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Study variables in the low T3 syndrome versus no low T3 syndrome groups.

Continuous Variables	No low T3 syndrome (n=62), median [IQR]	Low T3 syndrome (n=43), median [IQR]	p§
Age (years)	52.8 [15.5]	62 [13.7]	0.011
Duration of symptoms before admission (days)	6.5 [4]	7 [4]	0.064
WBC count	8760 [6100]	10570 [9330]	0.198
Lymphocytes	790 [460]	650 [570]	0.36
Neutrophils	7390 [5720]	8510 [8610]	0.086
Eosinophils	0 [10]	10 [10]	0.169
Monocytes	430 [310]	450 [350]	0.469
Hematocrit (%)	41.15 [5.4]	40.1 [5.4]	0.122

Hemoglobin (g/dl)	13.4 [2.3]	12.9 [2.4]	0.18
Platelets	220950 [128000]	246800 [147200]	0.299
PCT	0.085 [0.125]	0.08 [0.17]	0.702
CRP	6.89 [7.49]	8.42 [11.28]	0.519
Ferritin	866.85 [1006.3]	1135 [1315.1]	0.544
D-dimers	0.985 [1.1]	0.81 [1.91]	0.848
Fibrinogen	577 [167]	543 [236]	0.346
Troponin	5.65 [13.9]	9.3 [18.1]	0.13
Creatinine	0.85 [0.3]	0.9 [0.4]	0.085
Urea	45.5 [25]	52 [21]	0.029
Albumin	3.6 [0.45]	3.35 [0.6]	0.066
SGOT	36 [28]	43 [31]	0.126
SGPT	39.5 [42]	43 [50]	0.446
G-GT	60.5 [49]	73 [75]	0.122
AIP	54 [26]	55 [25]	0.112
CK	133 [166]	84 [104]	0.017
Potassium	4.1 [0.6]	4.3 [0.8]	0.174
Sodium	137.5 [3]	139 [5]	0.265
Total bilirubin	0.6 [0.5]	0.6 [0.7]	0.465

TSH	0.54 [0.54]	0.32 [0.79]	0.052
fT4	1.07 [0.24]	0.97 [0.2]	0.023
fT3	1.86 [0.28]	1.4 [0.38]	<0.0001
pO2	83 [35.7]	86 [45.3]	0.94
pCO2	37.4 [8.3]	36 [15]	0.294
pH	7.46 [0.08]	7.45 [0.14]	0.547
Bicarbonate	25.35 [5.15]	25 [5.5]	0.516
FiO2	1 [0.15]	0.99 [0.2]	0.378
PaO2/FiO2	90 [51]	100.1 [69]	0.544
A-grad	539.3 [114]	521.5 [178.9]	0.362
HR	86 [22.5]	86 [18]	0.957
RR	24 [7]	22.5 [8]	0.651
Body temperature	36.6 [0.5]	36.7 [0.5]	0.741
SBP	135 [22]	128 [25]	0.003
DBP	79 [15]	78 [14]	0.725
MAP	95.3 [15.8]	93.3 [15]	0.077
GCS	15 [12]	15 [12]	0.289
Qsofa	1 [2]	1 [2]	0.576
SOFA	3 [4]	6 [5]	0.311

APACHE II	9 [7]	13 [15]	0.079
Length of hospital stay (days)	31 [26]	30 [65]	0.555
Length of ICU stay (days)	13 [25]	12 [62]	0.812

Categorical Variables	No low T3 syndrome, relative frequency (%)	Low T3 syndrome, relative frequency (%)	p
Male sex	50/62 (80.7)	29/43 (67.4)	0.123†
Smoking status			0.397‡
<i>Never</i>	41 (66.1)	25 (58.1)	
<i>Ex</i>	3 (4.8)	5 (11.6)	
<i>Current</i>	18 (29.0)	13 (30.2)	
Death	11/62 (17.7)	14/43 (32.6)	0.080†

§p-value from Mann-Whitney-Wilcoxon test for independent samples; †p-value from Pearson's chi-squared test; ‡ p-value from Fisher's exact test

Abbreviations:WBC count:White Blood Cells, PCT:Procalcitonin, CRP:C-Reactive protein, A-a grad:Alveolar-Arterial gradient, HR: Heart Rate, RR: Respiratory Rate, SBP:Systolic Blood Pressure, DBP :Diastolic Blood Pressure, MAP: Mean Arterial Pressure, GCS :Glasgow Coma Score

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

Univariate Cox regression analysis examining the association between study variables and intubation risk.

Variables	Category or increment	HR (95% CI)	p- value
Low T3 syndrome	Yes vs. no	1.32 (0.78- 2.22)	0.302
WBC count	≥12040 vs. <12040	2.43 (1.44- 4.08)	0.001
PCT	≥0.1 vs. <0.1	1.98 (1.18- 3.33)	0.001
Serum ferritin	≥760 vs. <760	2.36 (1.29- 4.32)	0.005
Serum troponin	≥11.5 vs. <11.5	2.48 (1.47- 4.18)	0.001
Serum urea	≥58 vs. <58	1.93 (1.15- 3.24)	0.013
RR	≥21 vs. <21	3.55 (1.86- 6.79)	<0.001
SBP*	<125 vs. ≥125	1.95 (1.15-	0.013

		3.32)	
SOFA	≥6 vs. <6	5.25 (2.87- 9.61)	<0.001
APACHE II	≥17 vs. <17	4.41 (2.41- 8.07)	<0.001

Abbreviations:WBC count: White Blood Cells, PCT: Procalcitonin, CRP:C-Reactive protein, HR: Heart Rate, RR: Respiratory Rate, SBP: Systolic Blood Pressure

ΠΙΝΑΚΑΣ 3

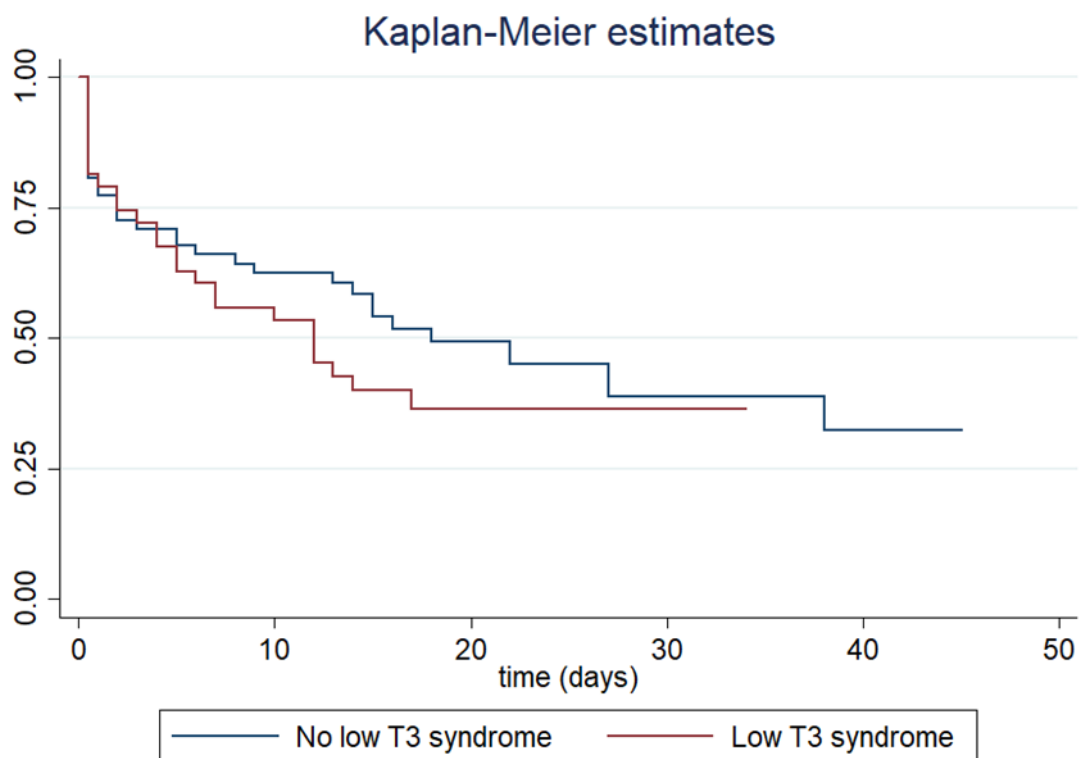
Univariate Cox regression analysis examining the association between study variables and intubation risk; analysis in the subcohort of non-smokers.

Variables	Category or increment	HR (95% CI)	p- value
Low T3 syndrome	Yes vs. no	2.21 (1.18- 4.16)	0.014
WBC count	≥12040 vs. <12040	2.82 (1.53- 5.22)	0.001
PCT	≥0.1 vs. <0.1	2.12 (1.14-	0.018

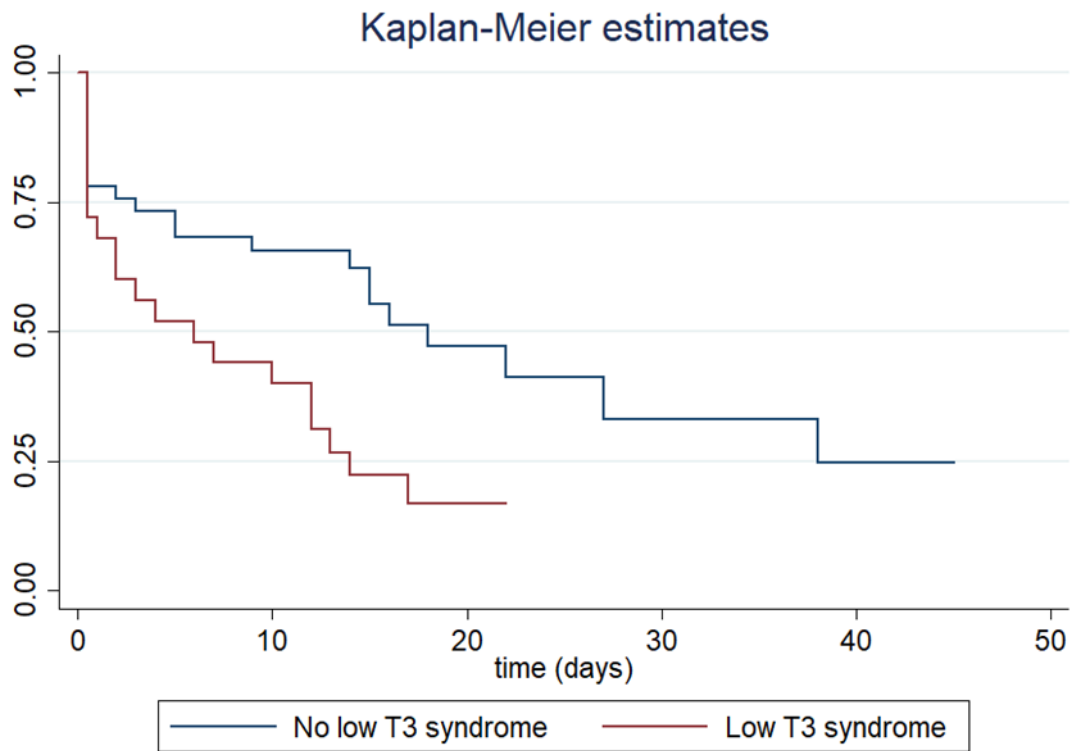
		3.94)	
Serum CRP	≥5.72 vs. <5.72	1.82 (0.96- 3.44)	0.066
Serum ferritin	≥760 vs. <760	2.08 (0.96- 4.50)	0.063
Serum troponin	≥11.5 vs. <11.5	3.22 (1.71- 6.03)	<0.001
Serum urea	≥41 vs. <41	2.67 (1.18- 6.05)	0.018
Serum SGOT	≥39 vs. <39	1.59 (0.83- 3.03)	0.158
RR	≥23 vs. <23	2.59 (1.26- 5.35)	0.010
SBP*	<135 vs. ≥135	2.36 (1.17- 4.77)	0.016
SOFA	≥6 vs. <6	4.48 (2.20- 9.12)	<0.001
APACHE II	≥17 vs. <17	2.83 (1.40-	0.004

Abbreviations:WBC count: White Blood Cells, PCT: Procalcitonin, CRP:C-Reactive protein, HR: Heart Rate, RR: Respiratory Rate, SBP:Systolic Blood Pressure

Σχήμα 1 Kaplan-Meier estimates for time to intubation, by low T3 syndrome groups.



Σχήμα 2 Kaplan-Meier estimates for time to intubation, by low T3 syndrome groups; analysis in the subcohort of non-smokers.



2.5 Συζήτηση

Η νόσος COVID-19 προκαλείται από λοίμωξη του πνευμονικού παρεγχύματος από τον ιό SARS-CoV-2 . Στη συνέχεια, η πρωτεΐνη-ακίδα του ιού συνδέεται με μόρια του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης 2 (ACE2) στις κυτταρικές μεμβράνες των πνευμόνων, που μεσολαβούν στην ενδοκυτταρική είσοδο του ιού (193). Οι ασθενείς με λοίμωξη από SARS-CoV-2 , έχει επίσης βρεθεί ότι έχουν ιικό RNA σε αίμα, κόπρανα και ούρα, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο SARS-CoV-2 είναι σε θέση να δεσμεύεται και να αλληλεπιδρά με τον ACE2 και σε άλλα όργανα, επιτρέποντας την εξωπνευμονική διασπορά(193). Σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου όπως η ηλικία, το άρρεν φύλο, η χρόνια αρτηριακή υπέρταση, οι καρδιαγγειακές συννοσηρότητες και ο Σακχαρώδης Διαβήτης, η λοίμωξη από SARS-CoV-2 μπορεί να προκαλέσει τόσο πνευμονική όσο και συστηματική φλεγμονή, με αποτέλεσμα την πολυοργανική ανεπάρκεια (193). Η ποικιλία των κλινικών εκδηλώσεων που χαρακτηρίζουν τη νόσο COVID-19, έχουν συνδεθεί τόσο με άμεση (που προκαλείται από ιογενή μόλυνση των κυττάρων-στόχων) όσο και με έμμεση προσβολή των κυττάρων-στόχων (που προκαλείται από μη φυσιολογικές ανοσοφλεγμονώδεις αποκρίσεις στον ιό, που περιλαμβάνουν τα συστήματα πήξης, κυτταροκινών και συμπληρώματος(193).

Οι υποδοχείς ACE2 είναι άφθονοι στο παρέγχυμα του θυρεοειδούς, γεγονός που καθιστά τον θυρεοειδή αδένα ευάλωτο στη μόλυνση από SARS-CoV-2 (193). Επιπλέον, ο Rotondi et. al(194) εντόπισαν την έκφραση mRNA του υποδοχέα ACE2 σε θυλακιώδη κύτταρα του θυρεοειδούς, υποδηλώνοντας ότι ο θυρεοειδής μπορεί να είναι ένας πιθανός στόχος του SARS-CoV-2. Οι θυρεοειδικές ορμόνες και τα ανοσοτροποποιητικά μόρια σηματοδότησης εμπλέκονται στη σύνθετη αλληλεπίδραση μεταξύ του θυρεοειδούς αδένου και της ιογενούς λοίμωξης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, οι ιοί, επάγοντας φλεγμονώδεις και ανοσολογικές αποκρίσεις, να έχουν σημαντικές επιπτώσεις στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένου (193). Έτσι, η καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας του θυρεοειδούς αδένου κατά τη διάρκεια της μόλυνσης από τον SARS CoV-2, μπορεί να βοηθήσει στη σωστή ερμηνεία των διαταραχών της θυρεοειδικής λειτουργίας, ειδικά σε ασθενείς με σοβαρές μορφές λοίμωξης, διευκολύνοντας έτσι την διαχείριση των ασθενών αυτών.

Η νόσος COVID-19 έχει συσχετισθεί με την εκδήλωση του low-T3 syndrome (LT3S) (195). Από τη διεθνή βιβλιογραφία, προκύπτει από σχετική αναδρομική μελέτη, ότι υπήρχαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις TSH και T3 σε 50 ασθενείς με λοίμωξη από SARS-CoV-2 από ότι σε ασθενείς με πνευμονία άλλης αιτιολογίας (187). Ομοίως, σε μια ομάδα ασθενών που εισήχθησαν στο

νοσοκομείο ως ύποπτα περιστατικά, οι ασθενείς τελικά που επιβεβαιώθηκαν με τη νόσο COVID-19 είχαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις TSH και FT4 από εκείνους που τελικά δεν είχαν (196).

Στη δική μας μελέτη, εντάχθηκαν 105 βαρέως πάσχοντες ασθενείς, εκ των οποίων, οι 62 ασθενείς δεν παρουσίαζαν LT3S και οι 43 ασθενείς παρουσίαζαν. Συγκρίναμε τα κλινικά χαρακτηριστικά μεταξύ ασθενών με LT3S και χωρίς LT3S και αναλύσαμε πρωτίστως τους παράγοντες, που σχετίζονται με τη σοβαρότητα της νόσου των ασθενών με λοίμωξη από SARS-CoV-2. Οι ασθενείς, στην ομάδα με LT3S ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία από εκείνους που δεν παρουσίαζαν LT3S και όσον αφορά τον εργαστηριακό έλεγχο τους, εμφάνιζαν υψηλότερη τιμή ουρίας αίματος και χαμηλότερη τιμή CK. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα fT4 και fT3 ήταν χαμηλότερα στην ομάδα ασθενών με LT3S από ότι στην ομάδα χωρίς, καθώς και η συστολική αρτηριακή πίεση ήταν χαμηλότερη στην ομάδα του LT3S έναντι της ομάδας χωρίς LT3S.

Το LT3S, πιθανά, αντιπροσωπεύει μία απάντηση του οργανισμού σε συνθήκες στρες και έλλειψης μακροθρεπτικών συστατικών, που χαρακτηρίζουν τα πρώιμα στάδια της συστηματικής νόσου. Ωστόσο, σχετίζεται με δυσμενή έκβαση, όπως η θνησιμότητα, ειδικά σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Πράγματι, οι ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση που τελικά καταλήγουν, έχουν σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις T4, T3 και TSH στο πλάσμα και υψηλότερες συγκεντρώσεις rT3 από τους επιζώντες. Οι κυτταροκίνες, οι οποίες παράγονται κατά τη διάρκεια της ασθένειας και επηρεάζουν την έκφραση μιας ποικιλίας γονιδίων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των ορμονών του θυρεοειδούς, πιστεύεται ότι είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας εκδήλωσης του συνδρόμου (193). Σε μια αναδρομική μελέτη 41 ασθενών με λοίμωξη από SARS-CoV-2, όσοι είχαν εργαστηριακό έλεγχο συμβατό με LT3S, είχαν πιο σοβαρή νόσο, υψηλότερες συγκεντρώσεις προφλεγμονωδών ουσιών και χειρότερα αποτελέσματα από εκείνους χωρίς LT3S (189). Οι χαμηλές συγκεντρώσεις FT3 συσχετίζονται συχνά με εκδήλωση σοβαρής νόσου και η συνολική συγκέντρωση T3 έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου COVID-19 (193).

Ωστόσο, ενδιαφέρον αποτέλεσε στη δική μας μελέτη, σε σύγκριση με τα προαναφερθέντα, ότι δεν αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά θνησιμότητας μεταξύ των ασθενών με νόσο COVID-19 και LT3S και αυτών που δεν είχαν εργαστηριακό έλεγχο συμβατό με LT3S (32,6% έναντι 17,7%, $p=0,080$). Ενδεχομένως, να αναδεικνυόταν στατιστικά σημαντική διαφορά αν το δείγμα μας ήταν μεγαλύτερο. Επιπλέον, δεν αποδείχθηκε ότι το LT3S σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο διασωλήνωσης ($HR=1,32$, 95%CI:0,78-2,22). Στην κοορτή, όμως, των ποτέ καπνιστών οι ασθενείς με LT3S είχαν υψηλότερη θνησιμότητα σε σχέση με αυτούς χωρίς LT3S (40% έναντι 17,1%, $p=0,039$) καθώς και αυξημένη πιθανότητα να διασωληνωθούν τελικά ($HR=2,21$, 95%CI:1,18-4,16). Θα πρέπει, λοιπόν, να αποτελέσει αντικείμενο έρευνας κατά πόσον η

καπνιστική συνήθεια στους ασθενείς με νόσο COVID-19 σε συνδυασμό με την εκδήλωση του LT3S, επηρεάζει την έκβαση της νόσου.

Οι επιπτώσεις του καπνίσματος όσον αφορά τη νόσο COVID-19, είναι επί του παρόντος αμφιλεγόμενες. Στη βιβλιογραφία, αναφέρεται ότι οι ενεργοί καπνιστές έχουν μειωμένο κίνδυνο να μολυνθούν από τον ιό σε σχέση με τους ποτέ καπνιστές (197). Επίσης, υπάρχει η υπόθεση ότι η νικοτίνη ασκεί προστατευτική δράση στην έκβαση της νόσου COVID-19, υπόθεση που απαιτεί βέβαια περαιτέρω μελέτες για επιβεβαίωση (198). Αντίθετα, από έρευνα των Kashyap et.al.(199), προκύπτει ότι το ενεργό κάπνισμα σχετίζεται με αυξημένη σοβαρότητα της νόσου και αυξημένη πιθανότητα θανάτου σε νοσηλευόμενους ασθενείς με λοίμωξη από SARS-CoV-2. Μία πιθανή εξήγηση είναι ότι το κάπνισμα μπορεί να επηρεάσει τον υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης-2 (ACE-2), που χρησιμοποιείται από τον SARS-CoV-2 για να εισέλθει στο κύτταρο ξενιστή και να ενεργοποιήσει «καταιγίδα κυτταροκινών», που μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση των ασθενών με νόσο COVID-19 (199).

Σημαντικό, βέβαια, που θα πρέπει να ληφθεί υπόψη, είναι ότι συχνά έχουν παρατηρηθεί ψευδείς απαντήσεις όσον αφορά την καπνιστική συνήθεια από την πλευρά του ασθενούς (πιθανά λόγω κοινωνικού στιγματισμού), ενώ όπως αποδεικνύεται τελικά, οι μελέτες δείχνουν υψηλότερα ποσοστά καπνίσματος σε σύγκριση με την αυτοαναφορά σε νοσηλευόμενους ασθενείς (200).

Η παραπάνω μελέτη μας, παρουσίαζε κάποιους περιορισμούς. Συγκεκριμένα, πρόκειται για αναδρομική μελέτη καταγραφής με τη λειτουργία του θυρεοειδούς να καταγράφεται μόνο κατά την εισαγωγή και κατά την έξοδο του ασθενούς από τη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Δεύτερον, το μέγεθος του δείγματος ήταν μικρό, οπότε σίγουρα κρίνεται απαραίτητο να διενεργηθούν πολυκεντρικές μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών. Τέλος, τα επίπεδα των γλυκοκορτικοειδών και ο βαθμός λειτουργίας της υπόφυσης, δεν καταγράφηκαν, που όμως, πρόκειται για πληροφορίες που χρειάζονται για να αποκλειστούν οι επιδράσεις άλλων παραγόντων στις λειτουργίες διαφόρων ενδοκρινών αδένων.

Συμπερασματικά, περίπου 41% των ασθενών με λοίμωξη από SARS-CoV-2, διαγνώσθηκαν με LT3S στην μελέτη μας. Οι ασθενείς αυτοί, δεν είχαν αυξημένο κίνδυνο διασωλήνωσης και υψηλότερη θνησιμότητα, τουλάχιστον με στατιστικά σημαντική διαφορά. Ωστόσο, η υποομάδα των ποτέ καπνιστών με LT3S βρέθηκε να έχει και μεγαλύτερη πιθανότητα να διασωληνωθεί και μεγαλύτερη πιθανότητα να καταλήξει. Απαιτείται, περαιτέρω διερεύνηση με μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος και κατάλληλο σχεδιασμό μελέτης, για να καταδειχθεί ο αντίκτυπος του LT3S σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με λοίμωξη από SARS-CoV-2, καθώς και ο ρόλος του καπνίσματος στην εκδήλωση του συνδρόμου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ZhuN, ZhangD, WangW, LiX, YangB, SongJ, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727–33.
2. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020 Apr;5(4):536–44.
3. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet Lond Engl*. 2020 Feb 22;395(10224):565–74.
4. 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 Apr 16;181(2):271-280.e8.
5. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbanjo 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 May 28;181(5):1016-1035.e19.
6. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell*. 2020 Aug 20;182(4):812-827.e19.
7. Plante JA, Liu Y, Liu J, Xia H, Johnson BA, Lokugamage KG, et al. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. *Nature*. 2021 Apr;592(7852):116–21.
8. Zhou B, Thao TTN, Hoffmann D, Taddeo A, Ebert N, Labroussaa F, et al. SARS-CoV-2 spike D614G change enhances replication and transmission. *Nature*. 2021 Apr;592(7852):122–7.
9. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med*. 2021 Jan;174(1):69–79.
10. Morawska L, Milton DK. It Is Time to Address Airborne Transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Dec 3;71(9):2311–3.

11. Klompas M, Baker MA, Rhee C. Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Theoretical Considerations and Available Evidence. *JAMA*. 2020 Jul 13;
12. Chagla Z, Hota S, Khan S, Mertz D, International Hospital and Community Epidemiology Group. Re: It Is Time to Address Airborne Transmission of COVID-19. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2021 Dec 6;73(11):e3981–2.
13. Lu J, Gu J, Li K, Xu C, Su W, Lai Z, et al. COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jul;26(7):1628–31.
14. Hamner L, Dubbel P, Capron I, Ross A, Jordan A, Lee J, et al. High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice - Skagit County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Dec 15;69(19):606–10.
15. Shen Y, Li C, Dong H, Wang Z, Martinez L, Sun Z, et al. Community Outbreak Investigation of SARS-CoV-2 Transmission Among Bus Riders in Eastern China. *JAMA Intern Med*. 2020 Dec 1;180(12):1665–71.
16. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA*. 2020 Apr 28;323(16):1610–2.
17. Zhou J, Otter JA, Price JR, Cimpeanu C, Meno Garcia D, Kinross J, et al. Investigating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Surface and Air Contamination in an Acute Healthcare Setting During the Peak of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic in London. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2021 Oct 5;73(7):e1870–7.
18. Lednicky JA, Lauzard M, Fan ZH, Jutla A, Tilly TB, Gangwar M, et al. Viable SARS-CoV-2 in the air of a hospital room with COVID-19 patients. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2020 Nov;100:476–82.
19. Ben-Shmuel A, Brosh-Nissimov T, Glinert I, Bar-David E, Sittner A, Poni R, et al. Detection and infectivity potential of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) environmental contamination in isolation units and quarantine facilities. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 Dec;26(12):1658–62.
20. Birgand G, Peiffer-Smadja N, Fournier S, Kerneis S, Lescure F-X, Lucet J-C. Assessment of Air Contamination by SARS-CoV-2 in Hospital Settings. *JAMA Netw Open*. 2020 Dec 1;3(12):e2033232.

21. Chen W, Lan Y, Yuan X, Deng X, Li Y, Cai X, et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):469–73.
22. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020 May 12;323(18):1843–4.
23. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020 Jul;159(1):81–95.
24. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ.* 2020 Apr 21;369:m1443.
25. Xu D, Zhou F, Sun W, Chen L, Lan L, Li H, et al. Relationship Between Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Nucleic Acid and Organ Damage in Coronavirus 2019 Patients: A Cohort Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2021 Jul 1;73(1):68–75.
26. Patel A, Jernigan DB, 2019-nCoV CDC Response Team. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Feb 7;69(5):140–6.
27. CDC. Labs [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2022 Jan 25]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>
28. Azzolini C, Donati S, Premi E, Baj A, Siracusa C, Genoni A, et al. SARS-CoV-2 on Ocular Surfaces in a Cohort of Patients With COVID-19 From the Lombardy Region, Italy. *JAMA Ophthalmol.* 2021 Sep 1;139(9):956–63.
29. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020 May;26(5):672–5.
30. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020 May;581(7809):465–9.
31. Marty FM, Chen K, Verrill KA. How to Obtain a Nasopharyngeal Swab Specimen. Ingelfinger JR, editor. *N Engl J Med.* 2020 May 28;382(22):e76.
32. Technical guidance [Internet]. [cited 2022 Jan 25]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>

33. Diagnostic testing for SARS-CoV-2 [Internet]. [cited 2022 Jan 25]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>
34. Caturegli G, Materi J, Howard BM, Caturegli P. Clinical Validity of Serum Antibodies to SARS-CoV-2 : A Case-Control Study. *Ann Intern Med*. 2020 Oct 20;173(8):614–22.
35. IDSA Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Serologic Testing [Internet]. [cited 2022 Jan 25]. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/COVID-19-guideline-serology/>
36. Important Issues to Consider Before Interpreting and Applying Ct Values in Clinical Practice - Association for Molecular Pathology [Internet]. [cited 2022 Jan 25]. Available from: <https://www.amp.org/about/newsroom/amp-blog-content/important-issues-to-consider-before-interpreting-and-applying-ct-values-in-clinical-practice/?/>
37. Fang FC, Naccache SN, Greninger AL. The Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019- Frequently Asked Questions. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Dec 31;71(11):2996–3001.
38. Cheng MP, Yansouni CP, Basta NE, Desjardins M, Kanjilal S, Paquette K, et al. Serodiagnostics for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2 : A Narrative Review. *Ann Intern Med*. 2020 Sep 15;173(6):450–60.
39. Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing | CDC [Internet]. [cited 2022 Jan 25]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html>
40. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Jul 28;71(15):778–85.
41. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Nov 19;71(16):2027–34.
42. Profile of Immunoglobulin G and IgM Antibodies Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) - PubMed [Internet]. [cited 2022 Jan 25]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32337590/>
43. Zhang G, Nie S, Zhang Z, Zhang Z. Longitudinal Change of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antibodies in Patients with Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis*. 2020 Jun 29;222(2):183–8.

44. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jun 25;6:CD013652.
45. Wang X, Guo X, Xin Q, Pan Y, Hu Y, Li J, et al. Neutralizing Antibody Responses to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Coronavirus Disease 2019 Inpatients and Convalescent Patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Dec 17;71(10):2688–94.
46. Isho B, Abe KT, Zuo M, Jamal AJ, Rathod B, Wang JH, et al. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. *Sci Immunol*. 2020 Oct 8;5(52):eabe5511.
47. Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, Li Q, Deng H-J, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med*. 2020 Aug;26(8):1200–4.
48. Perreault J, Tremblay T, Fournier M-J, Drouin M, Beaudoin-Bussièrès G, Prévost J, et al. Waning of SARS-CoV-2 RBD antibodies in longitudinal convalescent plasma samples within 4 months after symptom onset. *Blood*. 2020 Nov 26;136(22):2588–91.
49. Ibarondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, Elliott J, Hofmann C, Hausner MA, et al. Rapid Decay of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild COVID-19. *N Engl J Med*. 2020 Sep 10;383(11):1085–7.
50. Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, Gunnarsdottir K, Holm H, Eythorsson E, et al. Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland. *N Engl J Med*. 2020 Oct 29;383(18):1724–34.
51. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to eight months after infection [Internet]. *Immunology*; 2020 Nov [cited 2022 Jan 25]. Available from: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.11.15.383323>
52. Self WH, Tenforde MW, Stubblefield WB, Feldstein LR, Steingrub JS, Shapiro NI, et al. Decline in SARS-CoV-2 Antibodies After Mild Infection Among Frontline Health Care Personnel in a Multistate Hospital Network - 12 States, April-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Nov 27;69(47):1762–6.
53. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl*. 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
54. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020 Mar 26;368:m1091.

55. Marazuela M, Giustina A, Puig-Domingo M. Endocrine and metabolic aspects of the COVID-19 pandemic. *Rev EndocrMetabDisord*. 2020 Dec;21(4):495–507.
56. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 9;383(2):120–8.
57. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23;383(4):347–58.
58. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020 Jun;53:25–32.
59. Guo Y, Korteweg C, McNutt MA, Gu J. Pathogenetic mechanisms of severe acute respiratory syndrome. *Virus Res*. 2008 Apr;133(1):4–12.
60. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet Lond Engl*. 2020 Feb 15;395(10223):514–23.
61. Liu Y-C, Liao C-H, Chang C-F, Chou C-C, Lin Y-R. A Locally Transmitted Case of SARS-CoV-2 Infection in Taiwan. *N Engl J Med*. 2020 Mar 12;382(11):1070–2.
62. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic : A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2021 May;174(5):655–62.
63. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci*. 2020 May;63(5):706–11.
64. Wang Y, Liu Y, Liu L, Wang X, Luo N, Li L. Clinical Outcomes in 55 Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Who Were Asymptomatic at Hospital Admission in Shenzhen, China. *J Infect Dis*. 2020 May 11;221(11):1770–4.
65. Sakurai A, Sasaki T, Kato S, Hayashi M, Tsuzuki S-I, Ishihara T, et al. Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020 Aug 27;383(9):885–6.
66. Bajema KL, Oster AM, McGovern OL, Lindstrom S, Stenger MR, Anderson TC, et al. Persons Evaluated for 2019 Novel Coronavirus - United States, January 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Feb 14;69(6):166–70.

67. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061–9.
68. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239–42.
69. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jun 19;69(24):759–65.
70. COVID-19 Pandemic Planning Scenarios | CDC [Internet]. [cited 2022 Jan 27]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/planning-scenarios.html>
71. Estimating mortality from COVID-19: Scientific brief, 4 August 2020 [Internet]. [cited 2022 Jan 27]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci-Brief-Mortality-2020.1>
72. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020 May 26;323(20):2052–9.
73. Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ, Liu VX. Characteristics of Hospitalized Adults With COVID-19 in an Integrated Health Care System in California. *JAMA*. 2020 Jun 2;323(21):2195–8.
74. Cates J, Lucero-Obusan C, Dahl RM, Schirmer P, Garg S, Oda G, et al. Risk for In-Hospital Complications Associated with COVID-19 and Influenza - Veterans Health Administration, United States, October 1, 2018-May 31, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Oct 23;69(42):1528–34.
75. Xie Y, Bowe B, Maddukuri G, Al-Aly Z. Comparative evaluation of clinical manifestations and risk of death in patients admitted to hospital with COVID-19 and seasonal influenza: cohort study. *BMJ*. 2020 Dec 15;371:m4677.
76. Verma AA, Hora T, Jung HY, Fralick M, Malecki SL, Lapointe-Shaw L, et al. Characteristics and outcomes of hospital admissions for COVID-19 and influenza in the Toronto area. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2021 Mar 22;193(12):E410–8.

77. Garg S, Patel K, Pham H, Whitaker M, O'Halloran A, Milucky J, et al. Clinical Trends Among U.S. Adults Hospitalized With COVID-19, March to December 2020 : A Cross-Sectional Study. *Ann Intern Med.* 2021 Oct;174(10):1409–19.
78. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020 Mar 26;382(13):1199–207.
79. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 in New York City. *N Engl J Med.* 2020 Jun 11;382(24):2372–4.
80. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Lond Engl.* 2020 Feb 15;395(10223):507–13.
81. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH-T, Leung ST, Chin TW-Y, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology.* 2020 Aug;296(2):E72–8.
82. Martinelli AW, Ingle T, Newman J, Nadeem I, Jackson K, Lane ND, et al. COVID-19 and pneumothorax: a multicentre retrospective case series. *Eur Respir J.* 2020 Nov;56(5):2002697.
83. Miró Ò, Llorens P, Jiménez S, Piñera P, Burillo-Putze G, Martín A, et al. Frequency, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes of Spontaneous Pneumothorax in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Case-Control, Emergency Medicine-Based Multicenter Study. *Chest.* 2021 Mar;159(3):1241–55.
84. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection | American College of Radiology [Internet]. [cited 2022 Jan 27]. Available from: <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>
85. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol.* 2020 May;214(5):1072–7.
86. Ojha V, Mani A, Pandey NN, Sharma S, Kumar S. CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients. *EurRadiol.* 2020 Nov;30(11):6129–38.
87. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020 Apr;20(4):425–34.

88. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol JACR*. 2020 Jun;17(6):701–9.
89. Altmayer S, Zanon M, Pacini GS, Watte G, Barros MC, Mohammed T-L, et al. Comparison of the computed tomography findings in COVID-19 and other viral pneumonia in immunocompetent adults: a systematic review and meta-analysis. *EurRadiol*. 2020 Dec;30(12):6485–96.
90. Islam N, Salameh J-P, Leeflang MM, Hooft L, McGrath TA, van der Pol CB, et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Nov 26;11:CD013639.
91. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E32–40.
92. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, Halsey K, Choi JW, Tran TML, et al. Performance of Radiologists in Differentiating COVID-19 from Non-COVID-19 Viral Pneumonia at Chest CT. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E46–54.
93. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. 2020 Jun;295(3):200463.
94. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020 Jun;295(3):715–21.
95. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E41–5.
96. Han X, Cao Y, Jiang N, Chen Y, Alwalid O, Zhang X, et al. Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia Progression Course in 17 Discharged Patients: Comparison of Clinical and Thin-Section Computed Tomography Features During Recovery. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Jul 28;71(15):723–31.
97. Hollander JE, Carr BG. Virtually Perfect? Telemedicine for COVID-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1679–81.
98. Lam PW, Sehgal P, Andany N, Mubareka S, Simor AE, Ozaldin O, et al. A virtual care program for outpatients diagnosed with COVID-19: a feasibility study. *CMAJ Open*. 2020 Jun;8(2):E407–13.
99. Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Providers [Internet]. [cited 2022 Jan 31]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>

100. Scientific Evidence for Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19 | CDC [Internet]. [cited 2022 Jan 31]. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/underlying-evidence-table.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fhcp%2Fclinical-care%2Funderlying-evidence-table.html
101. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020 May;46(5):846–8.
102. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2020 Aug 1;180(8):1081–9.
103. Nonhospitalized Patients: General Management | COVID-19 Treatment Guidelines [Internet]. [cited 2022 Feb 3]. Available from: <https://www.COVID19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/nonhospitalized-patients--general-management/>
104. Statement on Patient Prioritization for Outpatient Therapies | COVID-19 Treatment Guidelines [Internet]. [cited 2022 Feb 3]. Available from: <https://www.COVID19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-patient-prioritization-for-outpatient-therapies/>
105. FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS: EMERGENCY USE AUTHORIZATION FOR MOLNUIPIRAVIR. :18.
106. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Limits Use of Certain Monoclonal Antibodies to Treat COVID-19 Due to the Omicron Variant | FDA [Internet]. [cited 2022 Feb 3]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-COVID-19-update-fda-limits-use-certain-monoclonal-antibodies-treat-COVID-19-due-omicron>
107. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020 Nov 5;383(19):1813–26.
108. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henaó-Restrepo A-M, Preziosi M-P, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for COVID-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2021 Feb 11;384(6):497–511.
109. Therapeutics and COVID-19: living guideline [Internet]. [cited 2022 Feb 8]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.1>

110. Hospitalized Adults: Therapeutic Management | COVID-19 Treatment Guidelines [Internet]. [cited 2022 Feb 8]. Available from: <https://www.COVID19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/hospitalized-adults--therapeutic-management/>
111. Agarwal A, Rochweg B, Lamontagne F, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Askie L, et al. A living WHO guideline on drugs for COVID-19. *BMJ*. 2020 Sep 4;370:m3379.
112. Akima S, McLintock C, Hunt BJ. RE: ISTH interim guidance to recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J ThrombHaemost JTH*. 2020 Aug;18(8):2057–8.
113. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J ThrombHaemost JTH*. 2020 May;18(5):1023–6.
114. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J ThrombHaemost JTH*. 2020 Aug;18(8):1859–65.
115. Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease, and autoimmunity. *Endocr Rev*. 1993 Feb;14(1):107–20.
116. De Vito P, Incerpi S, Pedersen JZ, Luly P, Davis FB, Davis PJ. Thyroid hormones as modulators of immune activities at the cellular level. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2011 Aug;21(8):879–90.
117. Shih C-H, Chen S-L, Yen C-C, Huang Y-H, Chen C-D, Lee Y-S, et al. Thyroid hormone receptor-dependent transcriptional regulation of fibrinogen and coagulation proteins. *Endocrinology*. 2004 Jun;145(6):2804–14.
118. Davis PJ, Goglia F, Leonard JL. Nongenomic actions of thyroid hormone. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 Feb;12(2):111–21.
119. Akamizu T. Thyroid Storm: A Japanese Perspective. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2018 Jan;28(1):32–40.
120. Davis PJ, Mousa SA, Schechter GP. New Interfaces of Thyroid Hormone Actions With Blood Coagulation and Thrombosis. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. 2018 Oct;24(7):1014–9.
121. Lazartigues E, Qadir MMF, Mauvais-Jarvis F. Endocrine Significance of SARS-CoV-2's Reliance on ACE2. *Endocrinology*. 2020 Sep 1;161(9).
122. Li M-Y, Li L, Zhang Y, Wang X-S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020 Apr 28;9(1):45.
123. Sigrist CJ, Bridge A, Le Mercier P. A potential role for integrins in host cell entry by SARS-CoV-2. *Antiviral Res*. 2020 May;177:104759.

124. Davis PJ, Lin H-Y, Hercbergs A, Keating KA, Mousa SA. Coronaviruses and Integrin $\alpha\beta 3$: Does Thyroid Hormone Modify the Relationship? *Endocr Res.* 2020 Aug;45(3):210–5.
125. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol.* 2004 Jun;203(2):622–30.
126. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med.* 2005 Aug 1;202(3):415–24.
127. Wei L, Sun S, Zhang J, Zhu H, Xu Y, Ma Q, et al. Endocrine cells of the adenohypophysis in severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biochem Cell Biol Biochim Biol Cell.* 2010 Aug;88(4):723–30.
128. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, et al. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020 Dec 8;49(5):411–7.
129. Hanley B, Naresh KN, Roufousse 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 Oct;1(6):e245–53.
130. Inaba H, De Groot LJ, Akamizu T. Thyrotropin Receptor Epitope and Human Leukocyte Antigen in Graves' Disease. *Front Endocrinol.* 2016;7:120.
131. Wang W, Zhang W, Zhang J, He J, Zhu F. Distribution of HLA allele frequencies in 82 Chinese individuals with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *HLA.* 2020 Aug;96(2):194–6.
132. Novelli A, Andreani M, Biancolella M, Liberatoscioli L, Passarelli C, Colona VL, et al. HLA allele frequencies and susceptibility to COVID-19 in a group of 99 Italian patients. *HLA.* 2020 Nov;96(5):610–4.
133. Yung Y-L, Cheng C-K, Chan H-Y, Xia JT, Lau K-M, Wong RSM, et al. Association of HLA-B22 serotype with SARS-CoV-2 susceptibility in Hong Kong Chinese patients. *HLA.* 2021 Feb;97(2):127–32.
134. Ohsako N, Tamai H, Sudo T, Mukuta T, Tanaka H, Kuma K, et al. Clinical characteristics of subacute thyroiditis classified according to human leukocyte antigen typing. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Dec;80(12):3653–6.
135. Grumet FC, Payne RO, Konishi J, Kriss JP. HL-A antigens as markers for disease susceptibility and autoimmunity in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974 Dec;39(6):1115–9.
136. Halpert G, Shoenfeld Y. SARS-CoV-2, the autoimmune virus. *Autoimmun Rev.* 2020 Dec;19(12):102695.

137. Inaba H, Aizawa T. Coronavirus Disease 2019 and the Thyroid - Progress and Perspectives. *Front Endocrinol* [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 15];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2021.708333>
138. de Vries EM, Fliers E, Boelen A. The molecular basis of the non-thyroidal illness syndrome. *J Endocrinol*. 2015 Jun;225(3):R67-81.
139. Wei L, Sun S, Xu C, Zhang J, Xu Y, Zhu H, et al. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Hum Pathol*. 2007 Jan;38(1):95–102.
140. Leow MK-S, Kwek DS-K, Ng AW-K, Ong K-C, Kaw GJ-L, Lee LS-U. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Aug;63(2):197–202.
141. Brancatella A, Ricci D, Cappellani D, Viola N, Sgrò D, Santini F, et al. Is Subacute Thyroiditis an Underestimated Manifestation of SARS-CoV-2 Infection? Insights From a Case Series. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jul 1;105(10):e3742–6.
142. AsfurogluKalkan E, Ates I. A case of subacute thyroiditis associated with COVID-19 infection. *J Endocrinol Invest*. 2020 Aug;43(8):1173–4.
143. Ippolito S, Dentali F, Tanda ML. SARS-CoV-2: a potential trigger for subacute thyroiditis? Insights from a case report. *J Endocrinol Invest*. 2020 Aug;43(8):1171–2.
144. Nishihara E, Ohye H, Amino N, Takata K, Arishima T, Kudo T, et al. Clinical characteristics of 852 patients with subacute thyroiditis before treatment. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2008;47(8):725–9.
145. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med*. 2003 Jun 26;348(26):2646–55.
146. Desailoud R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virology*. 2009 Jan 12;6:5.
147. Izumi Y, Hidaka Y, Tada H, Takano T, Kashiwai T, Tatsumi K, et al. Simple and practical parameters for differentiation between destruction-induced thyrotoxicosis and Graves' thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Jul;57(1):51–8.
148. 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):739–41.
149. Lania A, Sandri MT, Cellini M, Mirani M, Lavezzi E, Mazziotti G. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *Eur J Endocrinol*. 2020 Oct;183(4):381–7.

150. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Martino E. Interleukin-6 and the thyroid. *Eur J Endocrinol*. 1995 Apr;132(4):386–93.
151. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014 Sep 4;6(10):a016295.
152. Han H, Ma Q, Li C, Liu R, Zhao L, Wang W, et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec;9(1):1123–30.
153. Khoo B, Tan T, Clarke SA, Mills EG, Patel B, Modi M, et al. Thyroid Function Before, During, and After COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jan 23;106(2):e803–11.
154. Davies TF. The thyroid immunology of the postpartum period. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 1999 Jul;9(7):675–84.
155. Inaba H, Akamizu T. Postpartum Thyroiditis. 2000 [cited 2022 Feb 15]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278999>
156. Mizuno S, Inaba H, Kobayashi K-I, Kubo K, Ito S, Hirobata T, et al. A case of postpartum thyroiditis following SARS-CoV-2 infection. *Endocr J*. 2021 Mar 28;68(3):371–4.
157. Shi X, Li C, Li Y, Guan H, Fan C, Teng Y, et al. Circulating lymphocyte subsets and regulatory T cells in patients with postpartum thyroiditis during the first postpartum year. *Clin Exp Med*. 2009 Dec;9(4):263–7.
158. Elefsiniotis IS, Vezali E, Pantazis KD, Saroglou G. Post-partum thyroiditis in women with chronic viral hepatitis. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2008 Apr;41(4):318–9.
159. Sobue S, Nomura T, Ishikawa T, Ito S, Saso K, Ohara H, et al. Th1/Th2 cytokine profiles and their relationship to clinical features in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol*. 2001 Aug;36(8):544–51.
160. Martin A, Davies TF. T cells and human autoimmune thyroid disease: emerging data show lack of need to invoke suppressor T cell problems. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 1992;2(3):247–61.
161. Fröhlich E, Wahl R. Thyroid Autoimmunity: Role of Anti-thyroid Antibodies in Thyroid and Extra-Thyroidal Diseases. *Front Immunol*. 2017;8:521.
162. Gonzalez-Aguilera B, Betea D, Lutteri L, Cavalier E, Geenen V, Beckers A, et al. Conversion to Graves disease from Hashimoto thyroiditis: a study of 24 patients. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(6):609–14.

163. Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, Stefan M, Tomer Y. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015 Nov;64:82–90.
164. Sultanova A, Cistjakovs M, Gravelina S, Chapenko S, Roga S, Cunsks E, et al. Association of active human herpesvirus-6 (HHV-6) infection with autoimmune thyroid gland diseases. *Clin Microbiol Infect.* 2017 Jan 1;23(1):50.e1-50.e5.
165. Tozzoli R, Barzilai O, Ram M, Villalta D, Bizzaro N, Sherer Y, et al. Infections and autoimmune thyroid diseases: parallel detection of antibodies against pathogens with proteomic technology. *Autoimmun Rev.* 2008 Dec;8(2):112–5.
166. Testa A, Castaldi P, Fant V, Fiore GF, Grieco V, De Rosa A, et al. Prevalence of HCV antibodies in autoimmune thyroid disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2006 Aug;10(4):183–6.
167. 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 Oct;43(10):1527–8.
168. Harris A, Al Mushref M. Graves' Thyrotoxicosis Following SARS-CoV-2 Infection. *AACE Clin Case Rep.* 2021 Feb;7(1):14–6.
169. COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis | SMJ [Internet]. [cited 2022 Feb 16]. Available from: <http://www.smj.org.sg/article/COVID-19-complicated-hashimoto%E2%80%99s-thyroiditis>
170. 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 Jan 23;106(2):e926–35.
171. Fliers E, Bianco AC, Langouche L, Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Oct;3(10):816–25.
172. Hercbergs A, Mousa SA, Davis PJ. Nonthyroidal Illness Syndrome and Thyroid Hormone Actions at Integrin $\alpha\beta3$. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Apr 1;103(4):1291–5.
173. Van den Berghe G. Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2014 Oct;24(10):1456–65.
174. Peeters RP, Wouters PJ, van Toor H, Kaptein E, Visser TJ, Van den Berghe G. 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 Aug;90(8):4559–65.

175. Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, Guttler RB, Eigen A, Shen D, et al. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990 Feb;70(2):453–60.
176. Burmeister LA. Reverse T3 does not reliably differentiate hypothyroid sick syndrome from euthyroid sick syndrome. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 1995 Dec;5(6):435–41.
177. Attia J, Margetts P, Guyatt G. Diagnosis of thyroid disease in hospitalized patients: a systematic review. *Arch Intern Med.* 1999 Apr 12;159(7):658–65.
178. Vidart J, Wajner SM, Leite RS, Manica A, Schaan BD, Larsen PR, et al. N-acetylcysteine administration prevents nonthyroidal illness syndrome in patients with acute myocardial infarction: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Dec;99(12):4537–45.
179. Langouche L, Vander Perre S, Marques M, Boelen A, Wouters PJ, Casaer MP, et al. Impact of early nutrient restriction during critical illness on the nonthyroidal illness syndrome and its relation with outcome: a randomized, controlled clinical study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Mar;98(3):1006–13.
180. Farwell AP. Nonthyroidal illness syndrome: *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013 Oct;20(5):478–84.
181. DeGroot LJ. “Non-thyroidal illness syndrome” is functional central hypothyroidism, and if severe, hormone replacement is appropriate in light of present knowledge. *J Endocrinol Invest.* 2003 Dec;26(12):1163–70.
182. Lee S, Farwell AP. Euthyroid Sick Syndrome. In: Terjung R, editor. *Comprehensive Physiology* [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2016 [cited 2021 Mar 23]. p. 1071–80. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cphy.c150017>
183. Llamas M, Garo ML, Giovannella L. Low free-T3 serum levels and prognosis of COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med CCLM.* 2021 Nov 1;59(12):1906–13.
184. McGonagle D, Sharif K, O’Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev.* 2020 Mar 1;19(6):102537.
185. Croce L, Gangemi D, Ancona G, Liboà F, Bendotti G, Minelli L, et al. The cytokine storm and thyroid hormone changes in COVID-19. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2021 Feb 9 [cited 2021 Mar 23]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40618-021-01506-7>

186. Maiden MJ, Torpy DJ. Thyroid Hormones in Critical Illness. *Crit Care Clin*. 2019 Apr;35(2):375–88.
187. Chen M, Zhou W, Xu W. Thyroid Function Analysis in 50 Patients with COVID-19: A Retrospective Study. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2021 Jan;31(1):8–11.
188. 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 Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2020 Dec;39(12):2447–55.
189. Zou R, Wu C, Zhang S, Wang G, Zhang Q, Yu B, et al. Euthyroid Sick Syndrome in Patients With COVID-19. *Front Endocrinol [Internet]*. 2020 Oct 7 [cited 2021 Mar 17];11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7575767/>
190. Gao W, Guo W, Guo Y, Shi M, Dong G, Wang G, et al. Thyroid hormone concentrations in severely or critically ill patients with COVID-19. *J Endocrinol Invest [Internet]*. 2020 Nov 2 [cited 2021 Mar 23]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40618-020-01460-w>
191. Rahimzadeh M, Naderi N. Toward an understanding of regulatory T cells in COVID-19: A systematic review. *J Med Virol*. 2021 Jul;93(7):4167–81.
192. Xiang B, Tao R, Liu X, Zhu X, He M, Ma Z, et al. A study of thyroid functions in patients with Cushing's syndrome: a single-center experience. *EndocrConnect*. 2019 Aug 1;8(8):1176–85.
193. Naguib R. Potential relationships between COVID-19 and the thyroid gland: an update. *J Int Med Res*. 2022;50(2):3000605221082898.
194. Rotondi M, Coperchini F, Ricci G, 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(5):1085-1090.
195. Czarnywojtek A, Ochmańska A, Zgorzalewicz-Stachowiak M, et al. Influence of SARS-CoV-2 infection on thyroid gland function: The current knowledge. *Adv Clin Exp Med*. 2021;30(7):747-755.
196. Duntas LH, Jonklaas J. COVID-19 and Thyroid Diseases: A Bidirectional Impact. *J Endocr Soc*. 2021;5(8):bvab076. Published 2021 Apr 27.
197. Simons D, Shahab L, Brown J, Perski O. The association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalization and mortality from COVID-19: a living rapid evidence review with Bayesian meta-analyses (version 7). *Addiction*. 2021;116(6):1319-1368.

198. Farsalinos K, Niaura R, Le Houezec J, et al. Editorial: Nicotine and SARS-CoV-2: COVID-19 may be a disease of the nicotinic cholinergic system. *ToxicolRep.* 2020;7:658-663. Published 2020 Apr 30. doi:10.1016/j.toxrep.2020.04.012
199. Kashyap VK, Dhasmana A, Massey A, et al. Smoking and COVID-19: Adding Fuel to the Flame. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6581. Published 2020 Sep 9. doi:10.3390/ijms21186581
200. Benowitz NL, Schultz KE, Haller CA, Wu AH, Dains KM, Jacob P 3rd. Prevalence of smoking assessed biochemically in an urban public hospital: a rationale for routine cotinine screening. *Am J Epidemiol.* 2009;170(7):885-891.
201. Sungurtekin H, Ozgen C, Arslan U, et al. Characteristics and outcomes of 974 COVID-19 patients in intensive care units in Turkey. *Ann Saudi Med.* 2021;41(6):318-326.