

论著·临床研究

新型冠状病毒感染诱发甲状腺功能异常 4 例

路 盈¹, 周 艳², 张金卉²

(航空总医院:1. 医疗保障中心;2. 内分泌科, 北京 100012)

[摘要] 新型冠状病毒感染(COVID-19)全球暴发以来,关于新型冠状病毒的研究不断深入,发现 COVID-19 除诱发严重急性呼吸综合征外,还存在影响其他系统和器官的可能性。甲状腺作为自身免疫应答易受攻击的内分泌器官,国外可见若干关于 COVID-19 诱发甲状腺疾病的报道,国内相关报道极少。该研究报道了 4 例 COVID-19 后甲状腺功能异常病例,并对其临床特点进行总结,为临床医生实际工作提供帮助。

[关键词] 新型冠状病毒感染; 新型冠状病毒; 甲状腺疾病

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.06.012

中图法分类号:R581;R373

文章编号:1009-5519(2024)06-0958-04

文献标识码:A

Thyroid dysfunction induced by novel coronavirus infection in four cases

LU Ying¹, ZHOU Yan², ZHANG Jinhui²

(1. Medical Security Center, China Aviation General Hospital, Beijing 100012, China;

2. Department of Endocrinology, China Aviation General Hospital, Beijing 100012, China)

[Abstract] Since the global outbreak of the novel coronavirus infection(COVID-19), research on the novel coronavirus has continued to deepen, and it has been found that COVID-19 has the possibility of affecting other systems and organs in addition to causing severe acute respiratory syndrome. Thyroid is an endocrine organ vulnerable to autoimmune response. There have been several reports of COVID-19-induced thyroid diseases abroad, but few reports in China. This study reports four cases of abnormal thyroid function after COVID-19 and summarizes their clinical characteristics to provide help for clinicians in their practical work.

[Key words] Novel coronavirus infection; The novel coronavirus; Thyroid disease

新型冠状病毒感染(COVID-19)是由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)引起的急性传染性疾病,以呼吸系统病变为主,同时可累及肾脏、肝脏、心脏、血液等多系统和器官,临床诊疗过程中应重视 SARS-CoV-2 感染后其他脏器受累情况^[1]。COVID-19 会引发细胞免疫失衡^[2-5],其发病机制可能与自身免疫应答相关,随着对 SARS-CoV-2 的不断认识,以及对 SARS-CoV-2 感染后患者的不断追踪,发现了甲状腺功能受到不同程度影响的病例。甲状腺作为自身免疫应答易受攻击的内分泌器官,临床工作中应高度关注 SARS-CoV-2 感染后甲状腺受累情况。本研究报道了 4 例 SARS-CoV-2 感染后诱发甲状腺功能异常病例,以帮助提高临床医生对此类疾病的认识,为临床诊疗工作提供参考。

1 临床资料

1.1 病例 1 患者,女,22 岁,主因“乏力、脱发 1 个月”于 2023 年 1 月就诊本院门诊。1 个月前确诊 COVID-19,随后出现乏力、脱发,无其他不适症状。既往无甲状腺疾病史,甲状腺功能正常。查体:血压 125/60 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),脉搏 84 次/分;甲状腺无肿大,无触痛,未触及结节;心率 84 次/分,

心律齐;双下肢无水肿。辅助检查:血常规及 C 反应蛋白未见异常;红细胞沉降率(血沉)未见异常;血糖、肝肾功能、血脂未见异常;甲状腺功能:游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)8.60 pmol/L(正常值 3.5~7.0 pmol/L)、游离甲状腺素(FT4)31.38 pmol/L(正常值 10~22 pmol/L)、促甲状腺激素(TSH)<0.005 μ IU/mL(正常值 0.35~4.75 μ IU/mL)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)4.54 IU/mL(正常值低于 30 IU/mL)、甲状腺球蛋白抗体(TGAb)146.445 IU/mL(正常值低于 75 IU/mL)、促甲状腺激素受体抗体(TRAb)0.97 IU/L(正常值 0~1.75 IU/L);甲状腺超声:甲状腺实质弥漫性病变。初步诊断:甲状腺功能亢进症。治疗:适当休息;注意补充足够热量和营养;限制碘的摄入量,定期复查甲状腺功能。2 个月后 FT3、FT4、TSH 正常, TGAb 371 IU/mL。

1.2 病例 2 患者,女,37 岁,主因“乏力 2 个月”于 2023 年 2 月就诊本院门诊。既往确诊桥本甲状腺炎 2 年,定期监测甲状腺功能,FT3、FT4、TSH 均在正常范围内,未服用任何药物。2 个月前确诊 COVID-19,随后出现乏力,无其他不适症状。查体:血压 120/75 mm Hg,脉搏 80 次/分;甲状腺无肿大,无触痛,未触

及结节;心率 80 次/分,心律齐;双下肢无水肿。辅助检查:血常规及 C 反应蛋白未见异常;血沉未见异常;血糖、肝肾功能、血脂未见异常;甲状腺功能:FT3 6.68 pmol/L、FT4 27.55 pmol/L、TSH 0.013 μ IU/mL、TPOAb<2.0 IU/mL、TGAb 529.988 IU/mL、TRAb<0.80 IU/L;甲状腺超声:甲状腺实质弥漫性病变。初步诊断:甲状腺功能亢进症。治疗:适当休息;注意补充足够热量和营养;限制碘的摄入量,定期复查甲状腺功能。4 个月后 FT3、FT4、TSH 正常, TGAb 786.33 IU/mL。

1.3 病例 3 患者,女,47 岁,主因“颜面部水肿 2 个月”于 2023 年 3 月就诊本院门诊。2 个月前确诊 COVID-19,随后出现颜面部水肿、脱发、便秘、月经紊乱,无其他不适症状。既往无甲状腺疾病史,甲状腺功能正常。查体:血压 115/78 mm Hg,脉搏 68 次/分;颜面部水肿;甲状腺无肿大,无触痛,未触及结节;心率 68 次/分,心律齐;双下肢无水肿。甲状腺功能:FT3 3.14 pmol/L、FT4 4.81 pmol/L、TSH 68.471 μ IU/mL、TPOAb>1 000 IU/mL、TGAb 56.323 IU/mL;甲状腺超声:甲状腺实质弥漫性病变。初步诊断:甲状腺功能减退症。治疗:给予补充左甲状腺素钠片治疗;适当休息,定期复查甲状腺功能。1 个月后 FT3、FT4 正常, TSH 20.549 μ IU/mL, TPOAb>1 000 IU/mL。

1.4 病例 4 患者,男,56 岁,主因“乏力 2 个月余,心悸、手抖 2 周”于 2023 年 3 月就诊本院门诊。2 个月前确诊 COVID-19,随后出现乏力症状,就诊前 2 周出现心悸、手抖,无其他不适症状。既往无甲状腺疾病史,甲状腺功能正常。查体:血压 120/85 mm Hg,脉搏 88 次/分;甲状腺无肿大,无触痛,未触及结节;心率 88 次/分,心律齐;双下肢无水肿。血常规及 C 反应蛋白未见异常;血沉未见异常;血糖、肝肾功能、血脂未见异常;甲状腺功能:FT3 10.86 pmol/L、FT4 32.12 pmol/L、TSH<0.005 μ IU/mL、TPOAb 177.36 IU/mL、TGAb 17.067 IU/mL、TRAb 7.79 IU/L;甲状腺超声:甲状腺实质弥漫性病变。血常规未见异常;血糖、肝肾功能、血脂未见异常。初步诊断:甲状腺功能亢进症。治疗:给予甲巯咪唑;适当休息;注意补充足够热量和营养;限制碘的摄入量,定期复查甲状腺功能。1 个月后 FT3、FT4 正常, TSH 0.149 μ IU/mL, TRAb 8.42 IU/L。

2 讨论

病例 1 既往无甲状腺疾病史, SARS-CoV-2 感染前甲状腺功能正常,感染后出现甲状腺功能亢进,血常规及血沉正常, TGAb 明显升高, TRAb 阴性,甲状腺超声提示甲状腺实质弥漫性病变,结合辅助检查,考虑为桥本甲状腺炎。病例 2 既往存在桥本甲状腺炎病史,感染前 FT3、FT4、TSH 正常范围,未服用任何影响甲状腺功能药物,感染后出现甲状腺功能亢

进, TGAb 明显升高, TRAb 阴性,甲状腺超声提示甲状腺实质弥漫性病变。病例 3 既往无甲状腺疾病史,感染前甲状腺功能正常,感染后出现甲状腺功能减退, TPOAb 明显升高,甲状腺超声提示甲状腺实质弥漫性病变,结合辅助检查,考虑为桥本甲状腺炎。病例 4 既往无甲状腺疾病史,感染前甲状腺功能正常,感染后出现甲状腺功能亢进,血常规及血沉正常, TPOAb 及 TRAb 明显升高,甲状腺超声提示甲状腺实质弥漫性病变,结合实验室检查,考虑为 Graves 病。病例 1、3、4 均为既往无甲状腺疾病史, SARS-CoV-2 感染后 FT3、FT4、TSH 水平出现异常,病因考虑为桥本甲状腺炎或 Graves 病。病例 2 虽在感染前已合并桥本甲状腺炎,但 FT3、FT4、TSH 水平一直处于正常水平, SARS-CoV-2 感染后导致甲状腺功能水平波动,提示感染导致甲状腺受到的免疫破坏情况加重。

国外研究显示, SARS-CoV-2 感染通常会引起系统性免疫激活,可能会影响甲状腺功能,存在 COVID-19 后的自身免疫性甲状腺功能亢进或伴发桥本甲状腺炎的病例^[6-9]。桥本甲状腺炎及 Graves 病均是自身免疫性甲状腺病(AITD),其共同的特点是甲状腺自身抗体阳性,病理检查可发现淋巴细胞浸润,甲状腺细胞存在不同程度的破坏,桥本甲状腺炎更加严重。Graves 病的诊断是根据临床特征、甲状腺功能、甲状腺超声及 TRAb 来确定^[10]。桥本甲状腺炎的诊断是根据临床特征、血清中甲状腺自身抗体(主要是甲状腺过氧化物酶和甲状腺球蛋白抗体)的存在及甲状腺超声表现来确定的,甲状腺摄取放射性碘和甲状腺吸出物的细胞学检查很少使用^[11]。

AITD 的发生与多种因素相关,目前认为是免疫系统功能异常导致自身组织受到攻击,机体对自身组织产生特异性抗体或免疫活性细胞,最终引起组织损伤^[12-13]。探究其病因,有研究表明环境因素在 AITD 的发展中起着关键作用,许多病毒感染被认为是环境因素,是疾病的触发因素之一^[14],病毒感染在易感人群中形成了刺激自身免疫的环境^[15],在自身免疫相关性甲状腺疾病的发病机制中发挥核心作用^[16]。国外均有 SARS-CoV-2 感染后导致桥本甲状腺炎及 Graves 病的报道^[7-9, 17-18],国内尚未见到 SARS-CoV-2 感染诱发甲状腺疾病的相关报道。

SARS-CoV-2 感染诱发 AITD 的可能机制:(1)血管紧张素转换酶 2(ACE2)、跨膜丝氨酸蛋白酶 2(TMPRSS2)在 COVID-19 发病机制中起到重要作用^[19]。ACE2 及 TMPRSS2 在甲状腺组织中高表达^[20], ACE2 可作为 SARS-CoV-2 感染靶细胞的受体。SARS-CoV-2 棘突蛋白经 TMPRSS2 处理后,可介导病毒侵袭宿主细胞,通过对靶细胞的细胞毒性作用或激活免疫细胞使机体激活炎症反应,引发靶器官损害^[21]。(2)AITD 患者中存在 T 细胞免疫应答^[22]

及白细胞介素-6 (IL-6) 水平明显升高^[23]。同样, SARS-CoV-2 感染也被发现受辅助性 T 细胞和 IL-6 的调控^[24]。IL-6 可用于评估 COVID-19 严重程度和预后, IL-6 与受体结合后可诱发多种炎症细胞因子, 会增加自身免疫性疾病的风险, 导致免疫相关性损伤^[25-26]。(3) SARS-CoV-2 感染后多种炎症因子释放, 肿瘤坏死因子- α 、IL-1 β 、IL-10、 γ 干扰素等炎症因子直接或间接参与的免疫功能紊乱^[27-32]。

综上所述, COVID-19 导致的相关问题是临床医生所面临的挑战, 随着对 SARS-CoV-2 了解的不断深入, 关于 COVID-19 诱发各器官损害的研究不断报道。甲状腺作为受自身免疫状态影响概率较高的器官, COVID-19 对甲状腺机能的影响备受关注。本研究观察了 4 例 SARS-CoV-2 感染后诱发甲状腺功能异常的病例, 提醒临床医生在实际工作中, 患者发生 COVID-19 后出现相关症状时, 应警惕甲状腺功能异常的发生, 及时检测甲状腺功能及甲状腺自身抗体, 及时给予干预治疗, 改善患者预后。目前关于 SARS-CoV-2 导致甲状腺受损的分子机制尚缺乏系统性研究, 针对随着国内外相关研究的进一步深入, SARS-CoV-2 引起甲状腺疾病的具体机制会更加明确。

参考文献

[1] GE H P, WANG X F, YUAN X N, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2020, 39(6):1011-1019.

[2] 周国忠, 杨明霞, 钱颖. 新型冠状病毒肺炎患者外周血四类淋巴细胞的检测与分析[J]. *浙江医学*, 2020, 42(21):2347-2350.

[3] 林敏青, 夏文广, 徐波, 等. T 淋巴细胞亚群在新型冠状病毒肺炎诊疗中的临床意义[J]. *天津医药*, 2020, 48(6):499-503.

[4] 郑伟, 郝爱军, 朱国勇, 等. SAA、CRP、LYMPH、NT-proBNP、DD 在 COVID-19 中的临床价值[J]. *检验医学*, 2020, 35(12):1238-1242.

[5] 廖宝林, 施海燕, 刘艳霞, 等. 新型冠状病毒肺炎患者早期外周血淋巴细胞亚群及细胞因子特征[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2021, 15(3):182-188.

[6] LANIA A, SANDRI M T, CELLINI M, et al. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: The THYRCOV study[J]. *Eur J Endocrinol*, 2020, 183(4):381-387.

[7] 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]. *J Endocrinol Invest*, 2020, 43(10):1527-1528.

[8] JIMÉNEZ B S, PLA-PERIS B, MARAZUELA M. COVID-19: A cause of recurrent Graves' hyperthyroidism? [J]. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44(2):387-388.

[9] TEE L Y, HARJANTO S, ROSARIO B H. COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis[J]. *Singapore Med J*, 2021, 62(5):265.

[10] SUBEKTI I, PRAMONO L A. Current diagnosis and management of Graves' disease[J]. *Acta Med Indones*, 2018, 50(2):177-182.

[11] CATUREGLI P, DE REMIGIS A, ROSE N R. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria[J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(4/5):391-397.

[12] LEE D S W, ROJAS O L, GOMMERMAN J L. B cell depletion therapies in autoimmune disease: Advances and mechanistic insights[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(3):179-199.

[13] IBILI A B P, SELVER EKLIOGLU B, ATABEK M E. General properties of autoimmune thyroid diseases and associated morbidities [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2020, 33(4):509-515.

[14] DESAILLOUD R, HOBER D. Viruses and thyroiditis: An update[J]. *Virol J*, 2009, 6:5.

[15] SMATTI M K, CYPRIAN F S, NASRALLAH G K, et al. Viruses and autoimmunity: A review on the potential interaction and molecular mechanisms[J]. *Viruses*, 2019, 11(8):762.

[16] PRUMMEL M F, STRIEDER T, WIERSINGA W M. The environment and autoimmune thyroid diseases[J]. *Eur J Endocrinol*, 2004, 150(5):605-618.

[17] HARRIS A, AL MUSHREF M. Graves' thyrotoxicosis following SARS-CoV-2 infection[J]. *AACE Clin Case Rep*, 2021, 7(1):14-16.

[18] KNACK R S, HANADA T, KNACK R S, et al. Hashimoto's thyroiditis following SARS-CoV-2 infection [J]. *BMJ Case Rep*, 2021, 14(8):e244909.

[19] MULLER I, CANNAVARO D, DAZZI D, et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis [J]. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2020, 8(9):739-741.

[20] LI M Y, LI L, ZHANG Y, et al. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues[J]. *Infect Dis Poverty*, 2020, 9(1):45.

[21] QUE Y F, HU C, WAN K, et al. Cytokine release syndrome in COVID-19: A major mecha-

nism of morbidity and mortality[J]. *Int Rev Immunol*, 2022, 41(2): 217-230.

[22] LI Q, WANG B, MU K D, et al. The pathogenesis of thyroid autoimmune diseases: New T lymphocytes-cytokines circuits beyond the Th1-Th2 paradigm[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(3): 2204-2216.

[23] SALVI M, GIRASOLE G, PEDRAZZONI M, et al. Increased serum concentrations of interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor in patients with Graves' disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81(8): 2976-2979.

[24] COSTELA-RUIZ V J, ILLESCAS-MONTES R, PUERTA-PUERTA J M, et al. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2020, 54: 62-75.

[25] CARON P. Thyroid disorders and SARS-CoV-2 infection: From pathophysiological mechanism to patient management[J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2020, 81(5): 507-510.

[26] LISCO G, DE TULLIO A, JIRILLO E, et al. Thyroid and COVID-19: A review on pathophysiological, clinical and organizational aspects[J]. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44(9): 1801-1814.

(上接第 957 页)

precursor lesion[J]. *Am J Surg Pathol*, 2004, 28(11): 1417-1425.

[7] CAZZATO G, COLAGRANDE A, CIMMINO A, et al. Pleomorphic hyalinizing angiectatic tumor (PHAT): Review of the literature with case presentation [J]. *Dermatopathology (Basel)*, 2021, 8(2): 97-102.

[8] SALEHIPOUR M, ANBARDAR M H, GERAMIZADEH B, et al. Pelvic retroperitoneal pleomorphic hyalinizing angiectatic tumor: A case report and review of literature[J]. *Rare Tumors*, 2022, 14: 20363613221103751.

[9] FUKUNAGA M S H, USHIGOME S. Pleomorphic hyalinizing angiectatic tumor of soft parts[J]. *Pathol Int*, 1997, 47(11): 784-788.

[10] 韩卓越, 吴德全, 娄阁, 等. 大网膜软组织多形性透明变性血管扩张性肿瘤 1 例[J]. *中国普通外科杂志*, 2012, 21(6): 780-781.

[11] WEI S, PAN Z G, SIEGAL G P, et al. Complex analysis of a recurrent pleomorphic hyalinizing angiectatic tumor of soft parts [J]. *Hum Pathol*, 2012, 43(1): 121-126.

[12] LIU H F, SUKOV W R, RO J Y. The t(1;10) (p22;q24) TGFBR3/MGEA5 translocation in pleomorphic hyalinizing angiectatic tumor, myxoinflammatory fibroblastic sarcoma, and hemosiderotic fibrolipomatous tumor[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2019, 143(2): 212-221.

[13] CARTER J M, SUKOV W R, MONTGOMERY E, et al. TGFBR3 and mgea5 rearrangements in pleomorphic hyalinizing angiectatic tumors and the spectrum of related neoplasms[J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38(9): 1182-1992.

[14] MICHAL M, KAZAKOV D V, HADRAVSKÝ L, et al. Pleomorphic hyalinizing angiectatic tumor revisited: All tumors manifest typical morphologic features of myxoinflammatory fibroblastic sarcoma, further suggesting 2 morphologic variants of a single entity[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2016, 20: 40-43.

[27] COOMES E A, HAGHBAYAN H. Interleukin-6 in covid-19: A systematic review and meta-analysis[J]. *Rev Med Virol*, 2020, 30(6): 1-9.

[28] ZHANG X N, TAN Y, LING Y, et al. Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19[J]. *Nature*, 2020, 583(7816): 437-440.

[29] LEE J S, PARK S, JEONG H W, et al. Immunophenotyping of COVID-19 and influenza highlights the role of type I interferons in development of severe COVID-19[J]. *Sci Immunol*, 2020, 5(49): eabd1554.

[30] LUCAS C, WONG P, KLEIN J, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19 [J]. *Nature*, 2020, 584(7821): 463-469.

[31] MÉLO S J M, SOUZA L, DUTRA R, et al. Review on therapeutic targets for COVID-19: Insights from cytokine storm[J]. *Postgrad Med J*, 2021, 97(1148): 391-398.

[32] HARIYANTO T I, KURNIAWAN A. Thyroid disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2020, 14(5): 1429-1430.

(收稿日期: 2023-07-25 修回日期: 2023-12-22)

(收稿日期: 2023-08-07 修回日期: 2023-12-29)