Glándula tiroides, ¿otra víctima de la COVID-19?

Reporte de caso

Thyroid gland, another victim of COVID-19?

Case report

JOSÉ L. PAZ-IBARRA^{1,2*}

¹Servicio de Endocrinología, Hospital Nacional "Edgardo Rebagliati Martins"; ²Facultad de Medicina, Departamento de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú

RESUMEN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) compromete casi todos los órganos y la tiroides no sería la excepción. Se presenta una paciente con dolor cervical anterior de moderada a severa intensidad irradiado a la mandíbula, asociado a malestar general, fiebre, dolor torácico, tremor y palpitaciones. La paciente tuvo contacto con pacientes con COVID-19; la tiroides se palpó aumentada de consistencia y dolorosa. El estudio molecular para coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) fue positivo, las pruebas de función tiroidea resultaron compatibles con hipertiroidismo primario con ausencia de captación del radionúclido en la gammagrafía. Se diagnosticó COVID-19 leve y tiroiditis subaguda, indicándose reposo y antiinflamatorios no esteroideos, seguido por corticosteroides. Este es el primer caso documentado de tiroiditis subaguda asociado a COVID-19 en Perú.

Palabras clave: COVID-19. SARS-CoV-2. Coronavirus. Tiroiditis subaguda. Perú.

ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) compromises almost all organs and the thyroid would not be the exception. We present a patient with moderate to severe anterior cervical pain radiating to the jaw, associated with general malaise, fever, chest pain, tremor, and palpitations. The patient had contact with patients with COVID-19. Physical exam showed tender and painful thyromegaly. The molecular study for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) was positive, thyroid function tests were compatible with primary hyperthyroidism with absence of radionuclide uptake on scintigraphy. Mild COVID-19 and subacute thyroiditis were diagnosed, indicating rest, and non-steroidal anti-inflammatories followed by corticosteroids. This is the first documented case of subacute thyroiditis associated with COVID-19 in Peru.

Key words: COVID-19. SARS-CoV-2. Coronavirus. Subacute thyroiditis. Peru.

Correspondencia:

*José L. Paz-Ibarra
E-mail: jose.paz1@unmsm.edu.pe

Fecha de recepción: 13-08-2020
Fecha de aceptación: 19-10-2020
DOI: 10.24875/RME.20000087

Disponible en internet: 17-11-2020
Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2021;8:148-53

2462-4144 / © 2020 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permalyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) compromete todos los órganos y sistemas biológicos, ya sea de manera directa o indirecta. El sistema endocrino y específicamente la glándula tiroidea no es la excepción, habiéndose reportado alteraciones en la función¹⁻⁴ y el parénquima tiroideos^{1,2} en pacientes infectados por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). En el 2003 un estudio histopatológico sobre los efectos de la infección por SARS-CoV sobre la tiroidea mostró una lesión extensa de las células parafoliculares y la destrucción y exfoliación de las células epiteliales en el folículo tiroideo; un hallazgo interesante fue la ausencia de infiltrado inflamatorio, lo que respaldó la hipótesis de una apoptosis extensa como responsable de los hallazgos. En China, autopsias mínimamente invasivas de diferentes órganos de pacientes fallecidos por SARS-CoV-2 no informaron anomalías en la morfología folicular tiroidea, pero notaron infiltración linfocítica en el intersticio, el estudio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) no detectó la presencia de SARS-CoV-2 en el análisis de inmunohistoquímica tisular en la tiroidea².

Sobre la función tiroidea en pacientes con COVID-19, Chen, et al. evaluaron 50 pacientes con COVID-19 sin antecedentes de enfermedad tiroidea que se sometieron a pruebas de función tiroidea (PFT) durante el curso de la enfermedad y después de la recuperación comparándolos con grupos de pacientes sanos y otros de similares características con neumonía no COVID-19; la hormona estimulante de la tiroidea (TSH) menor al rango normal estuvo presente en el 56% de los pacientes con COVID-19, los niveles de TSH y triyodotironina total (T3T) fueron significativamente más bajos que los controles; cuanto más grave era la COVID-19, más bajos fueron los niveles de TSH y T3T; el grado de las disminuciones en los niveles de TSH y T3T se correlacionó positivamente con la gravedad de la enfermedad. El nivel de tiroxina total (T4T) de los pacientes con COVID-19 no fue significativamente diferente de los controles. Ningún paciente recibió terapia de reemplazo de hormona tiroidea. Después de la recuperación, no se encontraron diferencias significativas en los niveles de TSH, T3T, T4T,

triyodotironina libre (T3L) y tiroxina libre (T4L) entre los pacientes con COVID-19 y los grupos control³. Estas alteraciones transitorias serían compatibles con un síndrome de la enfermedad no tiroidea⁴⁻⁸.

Durante la pandemia actual se han descrito casos aislados de tiroiditis autoinmune y subaguda en pacientes con COVID-19⁹⁻¹⁴.

Recientemente, Lania, et al., basándose en la hipótesis de que la tormenta de citocinas asociada con la COVID-19 puede influir en la función tiroidea y/o el SARS-CoV-2 puede actuar directamente sobre las células tiroideas, evaluaron las PFT y los valores de interleucina-6 (IL-6) en suero en 287 pacientes (193 hombres, edad media 64.3 ± 14.0 años, rango: 27-92), hospitalizados por COVID-19 en unidades de cuidados no intensivos; encontraron en 58 pacientes (20.2%) hipertiroidismo (evidente en 31 casos), en 15 (5.2%) hipotiroidismo (evidente en 2 casos), y en el resto (74.6%) las PFT eran normales. El análisis de los resultados mostró que el hipertiroidismo resultó estar significativamente asociado con una mayor concentración de IL-6 (*odds ratio* [OR]: 3.25; intervalo de confianza [IC] 95%: 1.97-5.36; $p < 0.001$); ellos concluyeron que el mayor riesgo de hipertiroidismo asociado a COVID-19 estaría en relación con la activación inmunitaria sistémica inducida por el SARS-CoV-2¹⁵.

Se presenta el primer caso de hipertiroidismo compatible con tiroiditis subaguda en una paciente con COVID-19 en Perú.

REPORTE DE CASO

Información del paciente

Mujer de 41 años de edad, profesional de la salud. Antecedentes: migraña vestibular, madre de 2 hijos, cesáreas, alergia a quinolonas, usa anticonceptivos orales combinados. Antecedentes familiares: padre, migraña; madre, hipotiroidismo autoinmune, cirrosis autoinmune, cáncer de cérvix; hermano, diabetes tipo 2. Dos meses antes de la consulta se realizó ecografía de partes blandas y tiroides, por presentar molestias cervicales inespecíficas que incrementaban a

Tabla 1. Resultados de laboratorio

Examen	1 julio	5 julio	22 julio	12 agosto
TSH (0.27-4.2 uUI/ml)	0.01	0.01	0.01	10.1
T4 libre (0.8-1.8 ng/dl)	NR	2.52	2.46	0.59
T4 total (5.1-14.1 ug/dl)	24.31	NR	NR	NR
T3 libre (2.0-4.4 pg/ml)	NR	4.5	5.14	2.42
T3 total (0.8-2.0 ng/ml)	3.25	NR	NR	NR
Tiroglobulina (0-85 ng/ml)	NR	132.3	NR	30.4
Anti-TPO (0-35 UI/ml)	NR	9.0	NR	10.0
Anti-tiroglobulina (0-115 UI/ml)	NR	42.0	NR	50.0
Leucocitos (5-10.5 mil/mm ³)	3,710	6,860	10,500	7,920
Linfocitos (1.5-4.5 mil/mm ³)	1,670	2,676	3,780	3,247
Plaquetas (150-450 mil/mm ³)	409 mil	368 mil	378 mil	344 mil
Hemoglobina (12.5-16 g/dl)	13.3	13.9	13.7	14.0
VSG (0-20 mm/h)	65	40	NR	NR

TSH: hormona estimulante de la tiroides; T4: tiroxina; T3: triyodotironina; TPO: tiroperoxidasa; VSG: velocidad de sedimentación globular; NR: no realizado.

la extensión, la cual fue informada como normal. Dos semanas antes de su evaluación endocrinológica presentó odinodisfagia y dolor en cara anterior de cuello que aumentó de intensidad e irradiaba hacia la mandíbula, se agregó malestar general, recibió paracetamol y azitromicina por cinco días. Posteriormente se agregó tremor, palpitaciones y dolor torácico posterior y precordial. Seis días antes de su evaluación presentó fiebre (38.9 °C), realizaron prueba serológica para COVID-19 que resultó negativa, agregó antiinflamatorios no esteroideos; tomaron muestra nasal para PCR para SARS-CoV-2 que a los cuatro días informaron positivo. Mientras tanto, recibía ceftriaxona y dexametasona vía intramuscular por tres días consecutivos con significativa disminución del dolor cervical; por presencia de palpitaciones sin fiebre, intolerancia al calor e insomnio, realizaron PFT (01-07) (Tabla 1), con las cuales fue evaluada.

Hallazgos clínicos

En la consulta endocrinológica refirió dolor cervical, disnea y fatiga a mediano esfuerzo, dolor torácico posterior y precordial, palpitaciones, hiperdefecación, disgeusia e hiposmia. Al examen: normopeso, afebril, frecuencia cardíaca 100 lpm, no exoftalmos, bocio difuso grado 2 (consistencia leñosa, superficie irregular, dolorosa a la palpación), no frémito, no nódulos ni ganglios palpables, tremor distal.

Figura 1. Gammagrafía de tiroides con ^{99m}Tc. OAD: oblicua anterior derecha; OAI: oblicua anterior izquierda.

Evaluación diagnóstica

Se ordenaron nuevas PFT y una gammagrafía de tiroides. En la tabla 1 se presentan los resultados de los exámenes realizados días antes de la consulta, al momento de la evaluación endocrinológica, tres y seis semanas después.

La radiografía de tórax resultó normal y la gammagrafía tiroidea con ^{99m}Tc del 8 de julio mostró ausencia de captación en lecho tiroideo (Fig. 1).

Se determinó que se trataba de un cuadro leve de COVID-19 más tiroiditis subaguda (TSA) no autoinmune. Se constató saturación de oxígeno normal e

indicó tratamiento sintomático, etoricoxib 90 mg/día, bisoprolol 5 mg/día y clonazepam 0.5 mg/día; una semana después inició prednisona 20 mg/día con disminución progresiva.

Seguimiento y resultados

La paciente fue seguida vía remota, refiriendo disminución del malestar general, fiebre, dolor cervical y palpitaciones, cursando con leves manifestaciones de hipotiroidismo al momento de enviar el manuscrito.

DISCUSIÓN

Hasta la fecha se han encontrado ocho casos de TSA⁹⁻¹³ y uno de tiroiditis autoinmune¹⁴ en pacientes con COVID-19; además se han reportado 31 casos de hipertiroidismo clínico asociado a hiperrespuesta inmunológica¹⁵.

La etiología y la patogénesis de la TSA no se han entendido completamente, pero es una opinión común que la enfermedad se debe a una infección viral o a una reacción inflamatoria posviral en individuos genéticamente predispuestos.

Se ha reportado una mayor incidencia de TSA en verano, durante los brotes de echovirus y coxsackievirus; asimismo, se ha asociado a infecciones por virus de la parotiditis, adenovirus, ortomixovirus, virus de Epstein-Barr, hepatitis E, virus de la inmunodeficiencia humana, citomegalovirus (CMV), dengue y rubéola⁹⁻¹².

A pesar de que se ha descrito la presencia de lesiones destructivas de la tiroides y/o infiltrado inflamatorio en pacientes con infección por SARS-CoV y SARS-CoV-2¹⁻³, la infección por coronavirus no se había asociado con TSA clínicamente manifiesta.

En la tabla 2 se presentan las características de los cuatro casos de TSA reportados hasta la fecha y las de nuestra paciente.

Las guías de manejo actualmente disponibles para el tratamiento de la COVID-19 no recomiendan la

evaluación sistemática de la función tiroidea durante el manejo de estos pacientes ni en su seguimiento; sin embargo, no debe pasarse por alto el empeoramiento de la disfunción tiroidea preexistente o la aparición de enfermedad tiroidea *de novo*, como en el presente caso, para evitar un plan de trabajo erróneo, una medicalización innecesaria, un retraso en el diagnóstico y un potencial impacto pronóstico negativo. La TSA puede ser una manifestación subestimada de la COVID-19. Los médicos deben tener en cuenta la posible aparición de TSA durante y después de la infección por SARS-CoV-2¹³.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. El autor declara que ha seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. El autor ha obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo.

Tabla 2. Características de los casos de TSA asociada a COVID-19

Característica	Brancatella, et al., 2020 ⁹	Asfuroglu, et al., 2020 ¹⁰	Ippolito, et al., 2020 ¹¹	Ruggeri, 2020 ¹²	Paz-Ibarra, 2020
Sexo	F	F	F	F	F
Edad (años)	18	41	69	43	41
Tiroidopatía previa	No	No	Nódulo no tóxico	No	No
Tiempo de enfermedad (días)	18	NR	10	40	14
Contacto COVID	Sí	NR	Sí	Sí	Sí
Síntomas principales	Rinorrea, tos, fiebre; 2 semanas después: fatiga, palpitaciones, dolor cervical anterior irradiado a mandíbula	Fiebre, dolor de cuello	Fiebre, tos, disnea, palpitaciones, insomnio y agitación, a pesar de estar afebril. La ausencia de dolor cervical se explicaría por encontrarse tomando analgésicos luego de la operación de columna	Fiebre, rinorrea, odinofagia, tos, ronquera, conjuntivitis; 6 semanas después presentó súbito dolor y sensibilidad en la región cervical anterior, fatiga, temblor, palpitaciones y ansiedad	Dolor cervical, fiebre, dolor torácico, palpitaciones, insomnio, hiperdefecación
Signos principales	Taquicardia, tiroides marcadamente dolorosa y levemente agrandada	Faringitis eritematosa, bocio doloroso, dolor en articulación temporomandibular izquierda y el cuello	Taquicardia, tremor	Bocio difuso y doloroso; ganglios cervicales agrandados y sensibles, tremor	Tiroides palpable dolorosa, taquicardia, tremor
PCR SARS-CoV-2	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva
Severidad COVID-19	Leve	Leve	Moderada	Leve	Leve
TSH uUI/ml	< 0.04	< 0.008	0.08	0.006	0.01
T4L ng/dl*	2.11	1.99	2.46	2.69	2.52
T3L pg/ml [†]	5.6	5.0	5.5	7.03	4.5
Tg ng/ml	5.6 con anti-Tg (+)	NR	187	188	132
Anti-TPO	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Anti-Tg	Negativo [‡]	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
VSG	90	134	NR	NR	65
Ecografía tiroidea	Múltiples áreas hipoecoicas	Disminución relativa difusa de la vascularización, parénquima heterogéneo	Glándula hipoecoica agrandada, disminución de la vascularización	Glándula tiroides difusamente agrandada e hipoecoica	NR
Gammagrafía tiroidea con ^{99m} Tc	NR	NR	Tiroides acaptadora	Tiroides acaptadora	Tiroides acaptadora
Tratamiento	Prednisona 25 mg/día y disminución progresiva en 4 semanas	Prednisolona 16 mg/día y disminución progresiva en 4 semanas	MTP 40 mg IV por 3 días, luego prednisona 25 mg/día y disminución progresiva en 4 semanas	Prednisona 25 mg/día, disminución gradual	Etoricoxib 120 mg/día, prednisona 20 mg/día con disminución progresiva en 4 semanas

*Valores normales T4L: 0.8-1.8 ng/dl.

[†]Valores normales T3L: 2.0-4.4 pg/ml.[‡]Anti-Tg: subió a 120 durante episodio de tiroiditis.COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019; MTP: metilprednisolona; NR: no registrado/no realizado; IV: intravenosa; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; T4L: tiroxina libre; T3L: triyodotironina libre; ^{99m}Tc: tecnecio, pertecnecato; Tg: tiroglobulina; TPO: tiroperoxidasa; TSA: tiroiditis subaguda; TSH: hormona estimulante de la tiroides; VSG: velocidad de sedimentación globular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marazuela M, Giustina A, Puig-Domingo M. Endocrine and metabolic aspects of the COVID-19 pandemic. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(4):495-507.
2. Agarwal S, Agarwal SK. Endocrine changes in SARS-CoV-2 patients and lessons from SARS-CoV. *Postgrad Med J*. 2020;96(1137):412-6.
3. Chen M, Zhou W, Xu W. Thyroid function analysis in 50 patients with COVID-19: A retrospective study. *Thyroid*. 2020 Jul 10. doi: 10.1089/thy.2020.0363. Online ahead of print.
4. Dworakowska D, Grossman AB. Thyroid disease in the time of COVID-19. *Endocrine*. 2020;68(3):471-4.
5. Bellastella G, Maiorino MI, Esposito K. Endocrine complications of COVID-19: what happens to the thyroid and adrenal glands?. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(8):1169-70.
6. Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(7):1027-31.
7. Velayudom FL, Alwis Wijewickrama PS, Ranathunga HI, Somasundaram N. Endocrine vigilance in COVID-19. *J Pak Med Assoc*. 2020;70(Suppl 3) (5):S83-S86.
8. Paz-Ibarra J, Parimango M, Saénz S. Síndrome de la enfermedad no tiroidea. *Revista Peruana de Intensivismo*. 2013;3(3):36-43.
9. Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgrò D, Santini F, Latrofa F. Subacute thyroiditis after SARS-CoV-2 infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(7):dgaa276.
10. Asfuroglu E, Ates I. A case of subacute thyroiditis associated with Covid-19 infection. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(8):1173-4.
11. Ippolito S, Dentali F, Tanda ML. SARS-CoV-2: a potential trigger for subacute thyroiditis? Insights from a case report. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(8):1171-2.
12. Ruggeri R. Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-CoV-2: an endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic. *Hormones (Athens)*. 2020 Jul 16;1-3. doi: 10.1007/s42000-020-00230-w. Online ahead of print.
13. 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;105(10):dgaa537.
14. Tee LY, Hajanto S, Rosario BH. COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis Singapore Med J. 2020 Jul 16. doi: 10.11622/smedj.2020106. Online ahead of print.
15. 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;183(4):381-7.