

## Tiroiditis subaguda asociada a COVID-19: revisión narrativa

### Subacute thyroiditis associated with COVID-19: A narrative review

Valeria Correa <sup>1</sup>, Sebastián Cabello <sup>1</sup>, Flavia Nilo <sup>2</sup>, Jaime Cerda <sup>3</sup>

#### Resumen

La infección por SARS-CoV-2 podría gatillar la ocurrencia de numerosas patologías, algunas de ellas de tipo endocrinológico. Se presenta una revisión narrativa sobre la asociación entre COVID-19 y tiroiditis subaguda, en la que se describen aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, manifestaciones clínicas y de laboratorio, tratamiento y pronóstico. La prevalencia de alguna disfunción tiroidea en pacientes COVID-19 fluctúa entre 13 y 64%, específicamente en relación con tiroiditis subaguda se describe un cambio en la prevalencia de 0,5% a 10% entre los años 2019 y 2020. La tiroiditis subaguda se produce por la unión del virus SARS-CoV-2 con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) ampliamente expresada en la glándula tiroidea, generando manifestaciones clínicas tipo tirotoxicosis, aunque la presentación de la tiroiditis subaguda asociada a COVID-19 puede ser atípica. Los elementos centrales del tratamiento son similares a los empleados ante cualquier tiroiditis subaguda. Se concluye la necesidad de considerar esta entidad en el diagnóstico diferencial de pacientes actual o previamente infectados por SARS-CoV-2 que presenten síndrome febril, elevación de parámetros inflamatorios o taquicardia persistente, sin etiología precisada.

**Palabras claves:** endocrinología; tiroiditis subaguda; pandemia; SARS-CoV-2; COVID-19; revisión narrativa.

#### Abstract

SARS-CoV-2 infection can trigger the occurrence of numerous pathologies, some of them endocrinological. The present narrative review works on the association between COVID-19 and subacute thyroiditis, which describes epidemiological and pathophysiological aspects, clinical and laboratory manifestations, treatment, and prognosis. The prevalence of thyroid dysfunction in COVID-19 patients fluctuates between 13 and 64%, explicitly concerning subacute thyroiditis; it has been described as a change in prevalence from 0.5% to 10% between 2019 and 2020. The binding of the SARS-CoV-2 virus with the angiotensin-converting enzyme 2 receptor (ACE-2) widely expressed in the thyroid gland causes subacute thyroiditis, generating thyrotoxicosis-like clinical manifestations. However, the presentation of subacute thyroiditis associated with COVID-19 may be atypical. The central elements of the treatment are similar to those used in any subacute thyroiditis. We conclude that this entity must be considered in differential diagnoses of patients currently or previously infected with SARS-CoV-2 that present a febrile syndrome, elevated inflammatory parameters, or persistent tachycardia without a specified aetiology.

**Keywords:** endocrinology; subacute thyroiditis; pandemic; SARS-CoV-2; COVID-19; narrative review.

Fecha de envío: 09-15-2022 - Fecha de aceptación: 05-24-2022

#### Introducción

La enfermedad del COVID-19 ha demostrado ser más que una enfermedad respiratoria, con presentaciones muy heterogéneas, observándose compromiso multisistémico y diversos tipos de

manifestaciones, siendo algunas de ellas endocrinológicas. Una de estas manifestaciones corresponde a la tiroiditis subaguda (TSA) o de Quervain, la cual suele ser de origen postviral o viral. Independientemente de su etiología, la TSA cursa con destrucción de los folículos tiroideos y una etapa inicial de tirotoxicosis, seguida de

(1) Escuela de Medicina. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

(2) Departamento de Endocrinología. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

(3) Departamento de Salud Pública. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Autor de correspondencia: [jcerdal@uc.cl](mailto:jcerdal@uc.cl)



eutiroidismo y luego hipotiroidismo, que puede ser transitorio o permanente. Debido a que la prevalencia de pródrómo es variable, la TSA puede ser la única manifestación de la infección por SARS-CoV-2 (Stasiak & Lewiński, 2021).

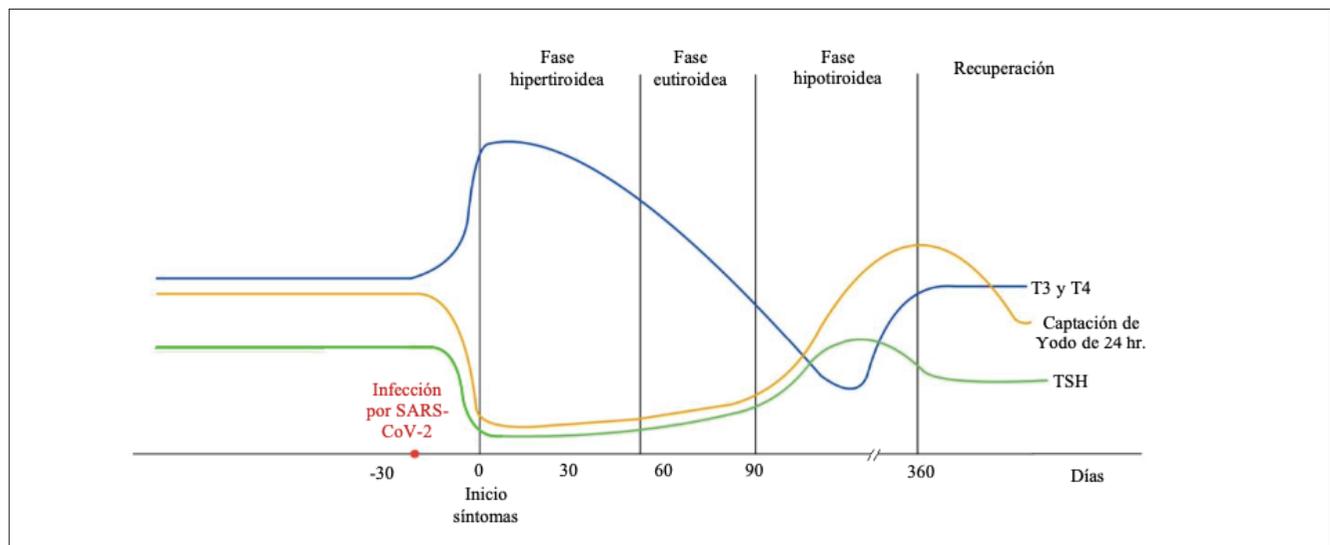
El objetivo de la presente revisión narrativa es presentar aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos y clínicos de la TSA asociada a COVID-19, como una forma de difundir su diagnóstico en el contexto de la pandemia mundial producida por SARS-CoV-2. Para ello, con fecha 8 de agosto de 2021, usando términos *Mesh* de la base de datos PubMed se realizó una búsqueda de literatura utilizando los siguientes términos: "subacute thyroiditis" AND "COVID-19". La búsqueda arrojó 17 artículos en total, los cuales fueron revisados y utilizados para la elaboración de la presente revisión narrativa, además de consultar otros artículos referentes al tema.

### Características generales

La TSA es la causa más común de dolor tiroideo y se presenta mayoritariamente en mujeres (75-80% de los casos). Consiste en una inflamación de la glándula tiroides por un infiltrado de macrófagos epitelioides y células gigantes multinucleadas durante o posterior a una infección viral. Presenta una importante predisposición genética, con un 72% de prevalencia de positividad para el antígeno de histocompatibilidad HLA-B35, independiente del agente infeccioso gatillante de la TSA. Esta relación puede deberse a que dicha molécula incrementaría la respuesta inmune al agente infeccioso, permitiendo que se exprese la enfermedad (Marsiglia, 2007). Histológicamente, la TSA consta de tres etapas,

(a) etapa temprana, donde hay un daño folicular con pérdida de epitelio y coloide, más un infiltrado inflamatorio donde predominan neutrófilos, (b) etapa media, donde predomina un proceso inflamatorio granulomatoso y se presentan macrófagos, células gigantes multinucleadas, linfocitos y plasmocitos. En esta fase, células gigantes rodean el coloide y ocurre fibrosis, por lo que la glándula adquiere una consistencia más firme, y (c) etapa tardía, donde se observan cambios reparativos.

Clínicamente, la TSA puede ser precedida por un pródrómo con fiebre de bajo grado, fatiga, síntomas faríngeos o respiratorios; pero lo más característico es un bocio doloroso uni o bilateral, que puede irradiarse a la zona mandibular o auricular y asociarse a disfagia (Samuels, 2012). Producto de la destrucción folicular, aproximadamente el 50% de los pacientes con TSA presentan una fase inicial de tirotoxicosis por liberación no regulada de hormonas tiroideas preformadas a la sangre. Los síntomas del hipertiroidismo suelen ser leves y habitualmente tienen una duración de tres a seis semanas, finalizando cuando el reservorio de hormonas tiroideas se consume. Posteriormente, el 33% de los pacientes evolucionan a una fase hipotiroidea, con una duración variable de seis meses en promedio, donde clínicamente puede encontrarse un leve bocio no doloroso. Finalmente, la mayoría de los pacientes recuperan su función tiroidea dentro de los 12 meses posteriores al inicio de la enfermedad. Múltiples infecciones virales se han visto asociadas a TSA, por ejemplo, influenza, parvovirus, Epstein-Barr, hepatitis E, adenovirus y rubéola, entre otros, pero actualmente el factor gatillante más importante para el desarrollo de TSA sería el SARS-CoV-2. (Stasiak & Lewiński, 2021).



**Figura 1:** Evolución de la T3, T4, TSH y captación de yodo en la tiroiditis subaguda asociada a COVID-19. Fuente: Elaboración propia

## Epidemiología

La prevalencia de TSA en pacientes con COVID-19 aún no se ha establecido. Una revisión sistemática que analizó la prevalencia de disfunción tiroidea, definida como algún examen tiroideo alterado en personas infectadas con el virus, mostró que existe gran heterogeneidad entre los siete estudios incluidos, con cifras entre 13% y 64%, significativamente mayores que en los grupos no infectados (Giovanella *et al.*, 2021). Cabe destacar que los autores reportaron una correlación positiva entre la severidad de la infección por SARS-CoV-2 y la disminución en los niveles de TSH. Considerando la dificultad en el diagnóstico diferencial, el estudio recién mencionado consideró la aparición de otros trastornos tiroideos tales como el síndrome de enfermedad no tiroidea (NTIS) y otros menos descritos en asociación a COVID-19 como la Enfermedad de Graves. En relación con el NTIS y la prevalencia específica de TSA, destaca la publicación de Muller *et al.* (2020) la cual comparó valores de pruebas tiroideas entre pacientes de cuidados intensivos sin antecedentes de trastornos tiroideos en el año 2019 versus 2020. Entre los resultados destaca un aumento en la prevalencia de tirototoxicosis sugerente de TSA de 0,5% en 2019 a 10% en 2020. Además, se reportaron niveles significativamente menores de TSH en el segundo grupo, sin una variación significativa de triyodotironina (T3), lo que sugiere que los trastornos descritos corresponderían a TSA y no NTIS, que se caracteriza por una disminución de T3 con TSH normal o levemente disminuida (Muller *et al.*, 2020).

## Fisiopatología

Se han propuesto distintos mecanismos para explicar la relación entre el SARS-CoV-2 y la TSA, siendo el más aceptado que el virus se une a la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE-2) y al receptor de proteína transmembrana de la proteasa de la serina-tipo 2 (TMPRSS2) para entrar a las células, proteínas que son altamente expresadas en la glándula tiroides. La expresión de ACE2 y TMPRSS2 en las células foliculares tiroideas puede ser incluso mayor que la expresión en células pulmonares, especialmente en mujeres (Caron, 2021); además se postula que la proximidad física con la vía aérea superior podría ser relevante. Se propone que el daño tiroideo se debe a un desbalance de citoquinas causado por el virus, destacando un aumento excesivo de IFN- $\alpha$  causado por una disminución de TNF, lo que promueve una migración linfocitaria y reacción inflamatoria desmedida (Stasiak & Lewiński, 2021). Independiente de lo anterior, se ha demostrado que la ACE-2 es una enzima contrarreguladora que degrada la angiotensina II a angiotensina 1-7 (que induce vasodilatación, efectos antifibróticos, antiproliferativos y antiinflamatorios) que es beneficiosa en

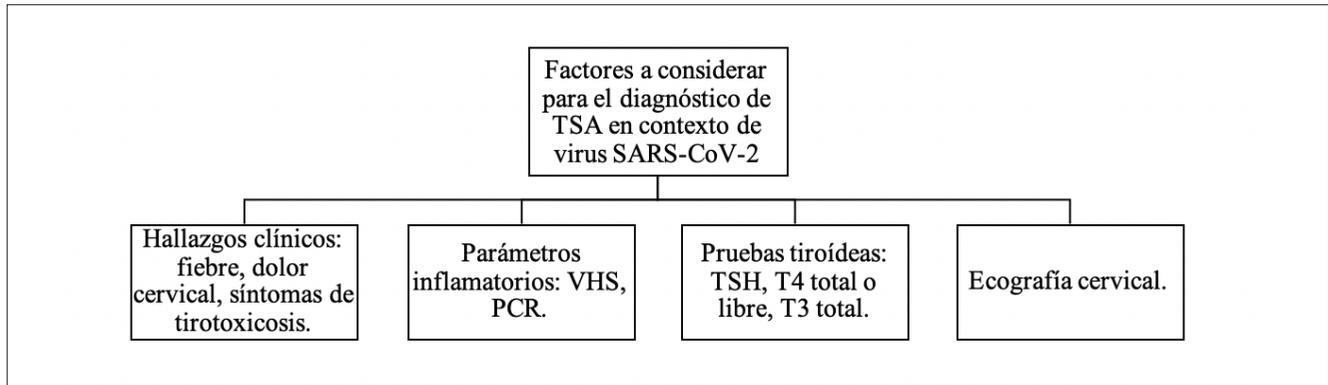
el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA); en ese caso, la ACE-2 tiene actividad cardioprotectora y protectora pulmonar. La infección por SARS-CoV-2 puede disminuir la ACE-2, por lo que el SDRA potencialmente puede ser más grave y paralelamente también sería más probable el desarrollo de una TSA (Speer & Somogyi, 2021).

## Manifestaciones clínicas

La revisión sistemática realizada por Aemaz Ur Rehman *et al.* (2021) integró los datos de 21 pacientes (15 mujeres, 6 hombres) de 40  $\pm$  11,3 años que presentaron TSA asociada a COVID-19. Los síntomas comenzaron en promedio 25,2  $\pm$  10,1 días después del inicio de la enfermedad, sin relacionarse la severidad de ésta con el tiempo en que se desarrollaba la TSA. En 16 pacientes la infección por COVID-19 ya se había resuelto al momento de inicio de los síntomas y en los cuatro restantes la TSA y la infección fueron concomitantes, siendo dos de ellos asintomáticos para COVID-19, descubriéndose la enfermedad al sospecharla por presentar TSA. Los síntomas más reportados fueron fiebre y dolor cervical (81% de los pacientes). En 17 de los 21 pacientes se presentaron síntomas hipertiroides como fatiga, palpitaciones, odinofagia, y diaforesis; de ellos, 16 pacientes mostraron dolor cervical y sensibilidad a la palpación de la tiroides. De los cuatro pacientes restantes, uno no presentó los síntomas referidos y en tres reportes estos no se mencionan de ninguna forma.

## Laboratorio

La TSA se caracteriza por una disminución de TSH con aumento variable de T3 y T4 demostrando tirototoxicosis clínica o subclínica, asociado a elevación de parámetros inflamatorios como la velocidad de sedimentación (VHS) y proteína C reactiva (PCR) (Caron, 2021). En la mayoría de los pacientes no se detectan anticuerpos antitiroideos, aunque anticuerpos anti-tiroglobulina podrían estar presentes en casos raros (Caron, 2021). El cintigrama tiroideo muestra disminución importante o ausencia de captación de radioisótopo (Caron, 2021). Por último, en el ultrasonido se aprecian áreas hipocogénicas difusas, mal delimitadas, sin hipervascularización. En la mencionada revisión sistemática de Aemaz Ur Rehman *et al.* (2021) se destaca que 100% de los pacientes con COVID-19 y TSA presentó TSH baja y T3 o T4 elevadas. Asimismo, en los estudios que lo evaluaron, se presentó un aumento de VHS y PCR (78,5  $\pm$  28,8 mm/h y 39  $\pm$  30,3 mg/l respectivamente). Por otra parte, se reportaron anticuerpos antitiroideos en dos pacientes (uno presentó anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea (TPO-Ab) y el otro anticuerpo anti-tiroglobulina (TgAb) además de hallazgos sugerentes de TSA en ultrasonido (Aemaz Ur Rehman *et al.*, 2021).



**Figura 2:** Elementos relevantes en el diagnóstico de Tiroiditis subaguda asociada a COVID-19.

### Tratamiento

El tratamiento aceptado para la TSA es la utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o esteroideos, con el objetivo de disminuir el dolor. Para los pacientes que presentan tirotoxicosis sintomática con palpitaciones, temblores o nerviosismo, se recomienda el uso de betabloqueadores. El uso de tioamidas no tiene utilidad, ya que la tirotoxicosis se produce por liberación de hormonas tiroideas preformadas, no por formación de nuevas hormonas. En el caso de las TSA post COVID-19, se han descrito casos en los que han utilizado AINES y propanolol, con mejoría de los síntomas luego de dos semanas de tratamiento (de la Higuera López-Frías *et al.*, 2021). También se ha utilizado ácido acetil salicílico (AAS) más propanolol, con mejoría tras una semana (Chong WH *et al.*, 2021). La revisión publicada por Caron (2021) también resumió el uso de betabloqueadores, AAS, AINES o corticosteroides, frecuentemente vía oral, en dosis de prednisona 25-40 mg o equivalentes, que gradualmente se disminuyeron durante 3 a 4 semanas. En la mayoría de los pacientes, durante un seguimiento corto ( $35 \pm 12$  días) se observó una función tiroidea normal luego de un posible episodio transitorio de hipotiroidismo subclínico. Durante un seguimiento largo, sin embargo, se sabe que hay una mayor incidencia de autoinmunidad tiroidea e hipotiroidismo (Caron, 2021).

### Pronóstico

La TSA es una entidad autolimitada que evoluciona habitualmente con función tiroidea normal. No obstante ello, algunos pacientes persisten con un hipotiroidismo permanente debido a una destrucción folicular extensa de la tiroides. El caso de la TSA post COVID-19 no difiere de esto.

### Discusión

A partir de los datos expuestos parece relevante destacar que la incongruencia en la prevalencia de la TSA post COVID-19 podría

estar relacionada con la dificultad en el diagnóstico de esta entidad, dado que puede presentarse con pruebas tiroideas dentro de rango normal o en rango de hipertiroidismo subclínico, siendo difícil el diagnóstico diferencial con Síndrome de Enfermedad no-Tiroidea; algunos casos pueden presentarse como bocio no doloroso (confundible con una tiroiditis silente), en especial si el paciente está bajo tratamiento con glucocorticoides en dosis altas, y solo expresarse por los hallazgos ecográficos y alteración de parámetros inflamatorios. Esto quiere decir que la presentación de TSA en pacientes COVID puede ser atípica, por lo que se requiere un alto índice de sospecha. Además, en la TSA relacionada con el SARS-CoV-2, las células gigantes que aparecían usualmente en la etapa media descrita de la enfermedad pueden no formarse debido a la linfopenia causada por el COVID-19 y las células tiroideas pueden dañarse por apoptosis, como se observa en el SARS-CoV. (Caron, 2021).

Al considerar la presentación atípica y la dificultad diagnóstica de la TSA asociada a COVID-19, se entiende la disparidad en los resultados de los estudios epidemiológicos consultados. Por esta razón surge la necesidad de nuevos estudios enfocados en la frecuencia de esta patología, que incluyan tanto la clínica como las pruebas de laboratorio y la ecografía.

### Conclusión

El COVID-19 es una enfermedad de suma importancia mundial por la gran morbimortalidad que ha causado. Es por esto que debemos estar al tanto de sus principales complicaciones y manifestaciones para ayudar a la comunidad. La tiroiditis subaguda es una de las complicaciones endocrinológicas más frecuentes, pudiendo llegar a ser incluso la única manifestación de una persona que se haya infectado recientemente. Debido a que su presentación puede ser atípica, en especial en aquellos pacientes con COVID-19 grave bajo tratamiento esteroideal, resulta necesario considerar esta entidad dentro del diagnóstico diferencial en casos de síndrome febril,

elevación de parámetros inflamatorios o taquicardia persistente sin etiología precisada durante la evolución post-COVID.

Finalmente, y retomando lo expuesto en la discusión, es relevante desarrollar estudios, especialmente a nivel nacional, para conocer la frecuencia de esta patología y el impacto que tiene en nuestro medio.

### Contribuciones y conflictos declarados por los autores

Los autores no declaran conflictos de interés.

### Referencias

- Aemaz Ur Rehman M, Farooq H, Ali MM, Ebaad Ur Rehman M, Dar QA & Hussain A. (2021). The Association of Subacute Thyroiditis with COVID-19: a Systematic Review. *SN Comprehensive Clinical Medicine* **3**, 1-13.
- Caron P. (2021). Thyroiditis and SARS-CoV-2 pandemic: a review. *Endocrine* **72**, 326-331.
- Chong WH, Shkolnik B, Saha B & Beegle S. (2021). Subacute Thyroiditis in the Setting of Coronavirus Disease 2019. *American Journal of Medical Sciences* **361**, 400-402.
- de la Higuera López-Frías M, Perdomo CM & Galofré JC. (2021). Subacute thyroiditis following COVID-19 infection. *Revista Clínica Española* **221**, 370-372.
- Giovanella L, Ruggeri RM, Ovčariček PP, Campenni A, Treglia G & Deandrei D. (2021). Prevalence of thyroid dysfunction in patients with COVID-19: a systematic review. *Clinical and Translational Imaging* **9**, 233-240.
- Marsiglia I. (2007). Espectro clinicopatológico de las tiroiditis. *Gaceta Médica de Caracas* **115**, 93-108.
- Muller I, Cannavaro D, Dazzi D, Covelli D, Mantovani G, Muscatello A, et al. (2020). SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* **8**, 739-741.
- Samuels MH. (2012). Subacute, silent, and postpartum thyroiditis. *Medical Clinics of North America* **96**, 223-233.
- Speer G & Somogyi P. (2021). Thyroid complications of SARS and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Endocrine Journal* **68**, 129-136.
- Stasiak M & Lewiński A. (2021). New aspects in the pathogenesis and management of subacute thyroiditis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* **22**, 1027-1039.