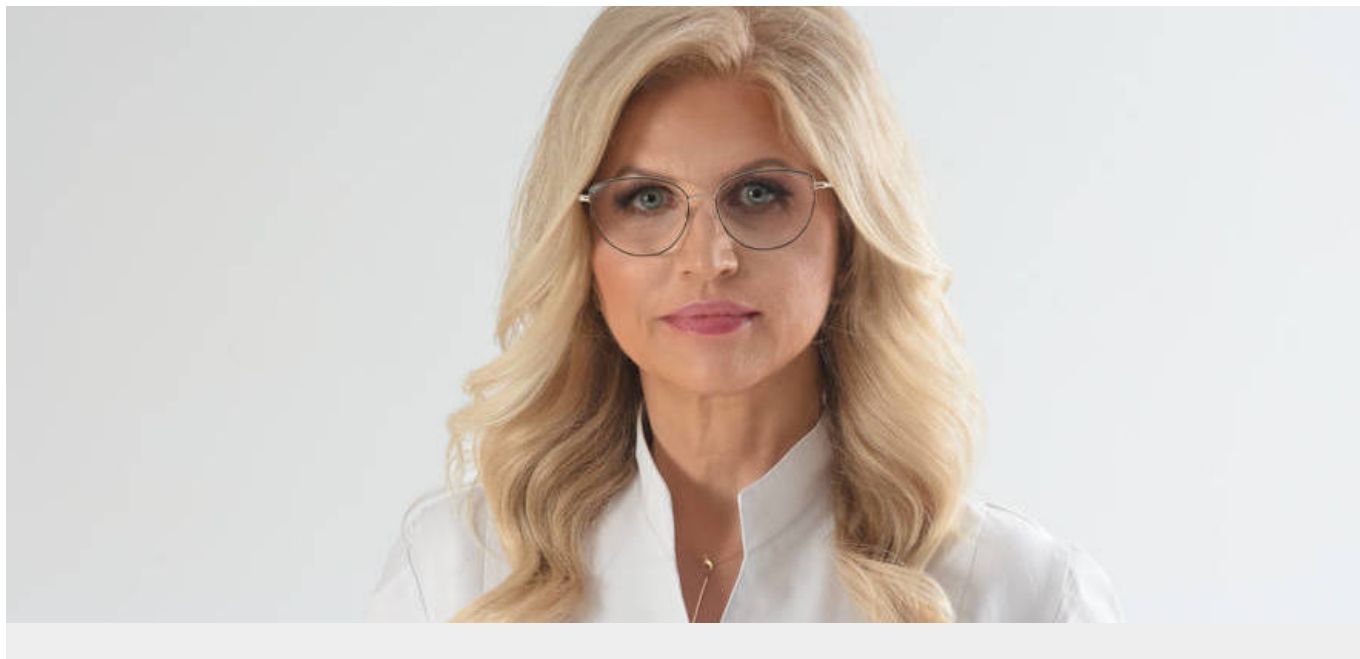




**Marek Derkacz**, 2020-05-26 14:20

## Najczęstsze endokrynopatie w dobie COVID-19



**Z dr hab. n.med. Beatą Matyjaszek-Matuszek - kierownikiem Kliniki Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie i konsultantem wojewódzkim w dziedzinie endokrynologii na temat najczęstszych chorób endokrynologicznych w dobie pandemii COVID-19 rozmawia Marek Derkacz**

**- Czy osoby chore na choroby autoimmunizacyjne tarczycy, takie jak choroba Hashimoto, czy choroba Graves-Basedowa mają większe ryzyko zakażenia się wirusem SARS-CoV-2? Czy w przypadku zakażenia, osoby te mają większe ryzyko cięższego przebiegu choroby COVID-19?**

- Nie ma dowodów na to, że choroby tarczycy zwiększają ryzyko zachorowania na COVID-19, zwłaszcza jeżeli są one wyrównane farmakologicznie. Należy podkreślić, że choroba autoimmunizacyjna tarczycy nie powoduje obniżenia odporności, także tej p/wirusowej, chociaż pacjenci z niewyrównaną, jawną niedoczynnością tarczycy (TSH>10 mIU/l,) jeżeli już zachorują, to przebieg kliniczny może być bardziej powikłany, co wynika z różnych zależności ogólnoustrojowych. Dlatego tak ważne jest, aby w okresie pandemii Pacjenci nie przerywali leczenia substytucyjnego lewotyroksyną.

**- Ministerstwo Zdrowia publikuje listy leków zagrożonych brakiem dostępności, na liście często znajdują się leki stosowane w leczeniu niedoczynności tarczycy. Pacjenci co jakiś czas mają problemy z dostępnością niektórych preparatów lewotyroksyny, jak rzeczywiście wygląda sytuacja i czy pacjenci mogą czuć się zagrożeni, że zabraknie im leków?**

- Rzeczywiście w przeszłości, zarówno w Polsce, jak i Europie obserwowaliśmy braki, ale tylko jednego z preparatów lewotyroksyny i to w zakresie niektórych dawek. Natomiast w chwili obecnej preparaty te są w

pełni dostępne. Co więcej, w ostatnich 2 miesiącach, realizując wizyty zdalne, staramy się zabezpieczać leki dla pacjenta w większej liczbie opakowań. Zwłaszcza, kiedy pacjent jest wyrównany, nie przyjmuje leków interferujących i ma stabilną masę ciała. Tu trzeba podkreślić jak bardzo pomocna okazała się, wprowadzona jeszcze przed ogłoszeniem pandemii, opcja e-recepty, która pozwala zminimalizować ryzyko zakażenia związane z wizytami osobistymi. Pacjenci w Polsce nie powinni czuć się zagrożeni, Ministerstwo Zdrowia bardzo skutecznie monitoruje sytuację i jestem pewna, że nie dopuści do tego, by całkiem zabrakło preparatów lewotyroksyny. Nawet w sytuacji braku określonych dawek, możemy je zastąpić preparatami produkowanym przez inną firmę lub stosując odmienne dawki w kombinacji zapewniającej dobre wyrównanie pacjenta. Prowadzący chorych endokrynolodzy świetnie radzą sobie w sytuacji niedostępności niektórych dawek preparatu, tak więc pacjenci mogą czuć się bezpiecznie. Jako konsultant wojewódzki w dziedzinie endokrynologii uważam, że dobrą opcją byłoby wprowadzenie możliwości dostarczenia leku z apteki bezpośrednio do domu pacjenta, po wcześniejszym zgłoszeniu telefonicznym kodu dostępu recepty. Niewykluczone, że będzie to kolejny krok w adaptacji do zmienionych warunków życiowych podczas pandemii.

#### **- Jakie aspekty leczenia nadczynności i niedoczynności tarczycy są ważne w dobie COVID-19?**

Cechą łączącą leczenie nadczynności tarczycy w przebiegu choroby Graves-Basedowa czy wola guzkowego oraz leczenia niedoczynności tarczycy jest fakt, iż pod żadnym pozorem, bez porozumienia z lekarzem prowadzącym nie należy leczenia przerywać! Oczywiście leczenie schorzeń tarczycy w przypadku nadczynności i niedoczynności jest odmienne.

#### **- Jak zatem postępować z pacjentem z nadczynnością tarczycy?**

W przypadku nadczynności tarczycy terapię rozpoczynamy od dużych dawek tyreostatyku, które stopniowo redukujemy. Redukcja dawki zazwyczaj następuje co 4 tygodnie, oczywiście adekwatnie do objawów klinicznych pacjenta, takich jak drżenie drobnofaliste rąk czy tachykardia. I tu pojawia się trudność, bowiem jak je ocenić podczas wizyty on-line? Warto rozważyć video-konsultację, która ma dużą przewagę nad konsultacją przez telefon, bowiem mamy możliwość wizualnej oceny pacjenta i możemy pewne objawy dokładnie sprawdzić. W ten sposób jesteśmy w stanie ocenić pacjenta bardziej szczegółowo. Jeśli opieramy się na konsultacji z wykorzystaniem jedynie głosu, jak rozmowa przez telefon, wówczas bazujemy na wywiadzie i zawsze posiłkujemy się oznaczeniami wolnych hormonów tarczycy.

#### **- A co w przypadku pacjentów z nasilonymi objawami choroby?**

Pacjent objawowy, z pierwszorazowym zachorowaniem powinien być hospitalizowany, pomimo pandemii, aby już na początku postawić prawidłowe rozpoznanie i rozpocząć jak najszybciej leczenie tyreostatyczne. Czas rozpoczęcia terapii jest tu bardzo ważny, bo taki pacjent jest zagrożony rozwojem przełomu tyreostatycznego, który stanowi stan bezpośredniego zagrożenia zdrowia i życia w sytuacji „nałożenia się” zakażenia SARS-CoV-2 na nieleczoną, bądź niedostatecznie leczoną nadczynność tarczycy. Ponadto u pacjenta, zwłaszcza z chorobą Graves-Basedowa należy skontrolować morfologię krwi, aby ocenić liczbę leukocytów i rozmaz białokrwinkowy, przed włączeniem leczenia oraz w trakcie terapii. Jako poważny objaw uboczny terapii może wystąpić agranulocytoza czy leukocytopenia i sprzyjać zakażeniom bakteryjnym czy wirusowym i co więcej imitować zakażenie SARS CoV-2, dlatego wymaga szybkiej diagnostyki różnicowej i adekwatnego, odmiennego leczenia.

#### **- Niektórzy chorzy, najczęściej w przebiegu choroby Graves-Basedowa mają problemy okulistyczne. Jak w okresie pandemii leczyć pacjentów z orbitopatią, potocznie zwaną wytrzeszczem?**

- Poruszył Pan bardzo ważny aspekt tyreologiczny, bo w takim przypadku pojawia się konieczność leczenia przeciwwzapalnego z użyciem glikokortykoidów, czyli leków sterydowych w dawkach immunosupresyjnych,

które obniżają odporność pacjenta. W celu ograniczenia występowania objawów ubocznych tej terapii u pacjentów z chorobą Graves-Basedowa i wytrzeszczem preferujemy drogę pozajelitową podawania leków, w formie cotygodniowych pulsów dożylnych w warunkach szpitalnych. Niestety, leczeni przez nas pacjenci są bardziej narażeni na zachorowanie COVID-19, a dotyczy to także terapii nowoczesnymi lekami jak mycofenolat, azathiopryna czy też leków z klasy przeciwciał rituximab teprotumumab i tocilizumab. Dlatego powinniśmy wspólnie starać się zminimalizować ryzyko zakażenia wirusem, dostosowując się do zasad bezpieczeństwa zalecanych przez Ministerstwo Zdrowia. Także Europejskie Towarzystwo Endokrynologiczne doradza dla tych chorych 12-tygodniową izolację. Z drugiej strony musimy pamiętać, że absolutnie nie można odstawić immunosupresji. To lekarz prowadzący, rozważając korzyści i ryzyko w konkretnej sytuacji epidemiologicznej, decyduje ostatecznie o kontynuacji leczenia. Jedną z opcji jest też zmiana drogi podawania tych leków na doustną, aby pacjent mógł pozostać w domu i stosować tę terapię. Dodatkowo zaleca się unikanie palenia papierosów, zarówno czynnie lub biernie i wzmocnienie efektów preparatami selenu. W lutym tego roku ukazała się praca Xia J i wsp., gdzie wskazano zapalenie spojówek jako możliwą manifestację COVID-19, bowiem obecność SARS-CoV-2 mRNA wykryto we łzach. Wobec tego pacjenci z orbitopatią, którzy rozwijają COVID-19 stanowią istotne ryzyko infekcji, zwłaszcza kiedy zajęte są także tkanki miękkie oczodołu.

### **- Czy koronawirus może bezpośrednio uszkadzać komórki tarczycy i odpowiadać za zapalenie tego gruczołu?**

- Zakażenie wirusem SARS-CoV-2 aktywuje odpowiedź immunologiczną. W większości przypadków, przy sprawnie działającym układzie odpornościowym zakażenie przebiega bezobjawowo lub z łagodnymi objawami grypopodobnymi, jak gorączka, bóle stawowo-mięśniowe, bóle głowy, ogólne zmęczenie, suchy kaszel, a czasem biegunka. U około 15% zakażonych rozwija się ostre uszkodzenie płuc, a u pozostałych 5% dochodzi do pełnoobjawowego zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), ze wstrząsem ogólnoustrojowym i niewydolnością wielonarządową. Uszkodzenie narządów jest wynikiem nadmiernej, niekontrolowanej reakcji układu immunologicznego na zakażenie, tzw. „burzy cytokinowej”, zapoczątkowanej przez replikację wirusa. Szybka replikacja wirusa i ograniczenie aktywności INF-gamma powoduje nagromadzenie zapalnych monocytów i makrofagów w tkance płucnej, uwolnienie dużej ilości cytokin (IL-2R, IL-6, IL-10, TNF-alfa) i chemokin płucnych, które powodują migrację i naciekanie tkanek przez komórki jednojądrzaste i powstawanie mikrozakrzepów, co prowadzi do uszkodzenia tkanek, z następowym włóknieniem i upośledzeniem ich funkcji. Jak dotąd, niewiele wiadomo o takich procesach w obrębie gruczołu tarczowego, chociaż w badaniach pośmiertnych u części pacjentów podczas epidemii SARS w 2003 roku stwierdzono znaczne zniszczenie komórek pęcherzykowych i parafollikularnych tarczycy. Jednak dotyczyło to chorych ciężkim przebiegiem choroby. Teraz mamy do czynienia z innym typem wirusa i o niektórych efektach jego działania być może dowiemy się dopiero po jakimś czasie. Myślę, że jeśli chodzi o tarczycę i aktualną pandemię, to teoretycznie do uszkodzenia gruczołu może dochodzić w przypadkach chorych z bardzo ciężkim przebiegiem choroby, ale na razie nikt z badaczy, czy lekarzy zajmujących się leczeniem pacjentów z COVID-19 nie raportował takich problemów.

### **- Jeżeli choroby autoimmunizacyjne tarczycy nie predysponują do zakażenia wirusem i choroby COVID-19, to czy samo zakażenie SARS-CoV-2 może powodować rozwój chorób autoimmunizacyjnych?**

To przewrotne pytanie ma sens, ponieważ u większości chorych zakażonych SARS-CoV-2 występuje limfocytopenia, zarówno w zakresie limfocytów Th (CD4+, limfocyty pomocnicze), jak i Tc (CD8+). Badania przeprowadzone w Chinach sugerują, że może ona korelować ze śmiertelnością i zdecydowanie cięższym przebiegiem, zwłaszcza u osób, które mają niski odsetek limfocytów T CD3+, CD4+, and CD8+. Prawdopodobnie SARS-CoV-2 działa podobnie jak wirus MERS, który infekuje pierwotne limfocyty T i indukuje proces apoptozy, czyli naturalnej śmierci komórki. Taki może być prawdopodobny mechanizm limfocytopenii. Dodatkowo dochodzi także do zmian w obrębie limfocytów T regulatorowych, co może

sprzyjać rozwojowi chorób autoimmunizacyjnych. A choroba Hashimoto zależy od defektu immunologicznego u osoby z predyspozycją genetyczną, ale przy współdziałaniu czynników środowiskowych. Infekcje wirusowe coraz częściej brane są pod uwagę jako czynniki indukujące rozwój chorób autoimmunologicznych. Jednakże w chwili obecnej jest jeszcze zbyt mało danych na istnienie związku między autoimmunizacją a COVID-19. Chociaż u pacjentów podczas infekcji SARS w 2003 r obserwowano obniżenie stężenia hormonów tarczycy, ale raczej wynikało z ciężkiego stanu ogólnego pacjentów.

**- Wiemy już, że pandemia COVID-19 niekorzystnie wpływa na chorych z otyłością. Czym jest to uwarunkowane?**

- Niestety, ta grupa chorych jest szczególnie zagrożona na postępujący przyrost masy ciała i związane z nim narastanie zaburzeń hormonalnych. Konieczność izolacji i stres związany z pandemią zakażenia nowym, nieznanym wirusem, to czynniki sprzyjające niekontrolowanemu podjadaniu i tyciu u większości chorych na otyłość i nie tylko. Niewiele wiadomo jeszcze, czy i jak samo zakażenie SARS-CoV-2 wpływa na metabolizm tkanki tłuszczowej, ale na pewno nakaz pozostania w domach przyczynił się do istotnego zmniejszenia aktywności fizycznej u wielu chorych.

**- Wiele osób w Polsce choruje na cukrzycę, której często towarzyszy otyłość. Co z tymi chorymi, czy wymagają wdrożenia jakiegoś szczególnego postępowania?**

- Uważam, że należy zwrócić szczególną uwagę na populację chorych z cukrzycą, w której to właśnie nieprzestrzeganie zaleceń żywieniowych, wzrost masy ciała i brak aktywności fizycznej są bezpośrednimi czynnikami prognostycznymi pogorszenia kontroli metabolicznej. W dobie ambulatoryjnych porad zdalnych mamy ograniczone możliwości intensyfikacji leczenia, zwłaszcza inicjacji leczenia insuliną. Na szczęście do dyspozycji mamy nowoczesne terapie, zarówno doustne, jak inhibitory SGLT2 czy analogi GLP-1 w iniekcjach, także tych cotygodniowych, które możemy bezpiecznie włączyć bez ryzyka hipoglikemii, czyli bez nadmiernego spadku stężenia glukozy we krwi pacjenta, co czyni tą terapię szczególnie bezpieczną.

**- Cukrzyca i otyłość, a także choroby sercowo-naczyniowe i starszy wiek są czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19. Do tej grupy dołączono ostatnio niedobór witaminy D. Jaka jest jej rola w przebiegu zakażenia COVID-19?**

- Przez całe dziesięciolecia witamina D była klasyfikowana jako witamina o miejscowym, korzystnym wpływie na układ kostny. Jednakże obecnie uważa się, iż jest ona aktywnym hormonem, działającym jako ważny czynnik transkrypcyjny regulujący ekspresję wielu genów. Obecność receptorów dla witaminy D wykryto poza układem szkieletowym, w komórkach większości tkanek ustroju, układu immunologicznego (limfocyty T i B), nerwowego, komórkach beta trzustki, śródbłonna naczyniowego, miocytach i kardiomiocytach, co świadczy o jej działaniu plejotropowym, czyli wpływie na wiele istotnych czynników. Ma ona też uznane właściwości immunomodulujące, blokuje proliferację limfocytów, przemianę monocytów w makrofagi oraz zmniejsza syntezę prozapalnych cytokin. W wielu badaniach podkreślano, iż niedobór tej witaminy zwiększa podatność na infekcje układu oddechowego, w tym na grypę i gruźlicę. Zauważono ścisły związek pomiędzy zachorowaniem na grypę sezonową a niedoborem witaminy D, a jej niedobór może przyczyniać się do nadmiernej reakcji układu immunologicznego i związanej z nią burzy cytokinowej, opisywanej w przebiegu ARDS.

**- Czy wiemy obecnie coś więcej o związku witaminy D z zachorowalnością na COVID-19?**

- Tak, ostatnio pojawiły się doniesienia o niekorzystnym wpływie niedoboru witaminy D na przebieg zakażenia SARS-CoV-2. Zaobserwowano bowiem większą śmiertelność w przebiegu COVID-19 u chorych z niższym stężeniem witaminy D. Jak wiadomo, w Polsce również borykamy się z populacyjnym niedoborem witaminy D, nie możemy jej dostarczać nawet ze zbilansowaną dietą, a ekspozycja na światło słoneczne

celem syntezy skórnej w czasie pandemii, może być mocno ograniczona. Dlatego tak ważna jest suplementacja dla wszystkich, a zwłaszcza w izolacji domowej, dla seniorów oraz chorych z otyłością w dobowej dawce ok. 2000-4000 j.m.

**- Jak Pani, jako wojewódzki konsultant w dziedzinie endokrynologii ocenia funkcjonowanie endokrynologicznych porad zdalnych w czasie pandemii?**

- Według mnie jest to najlepsze ale też jedyne rozwiązanie, chroniące zarówno pacjenta jak i lekarza. Ma dodatkowo wydźwięk optymistyczny, bowiem pomimo braku możliwości kontaktu osobistego, znajdujemy drogi alternatywne, jak teleporady czy wizyty online w celu kontaktu z pacjentem. Jednak coraz śmielej wracamy do porad osobistych, zwłaszcza dla pacjentów pierwszorazowych, bowiem aby prawidłowo zdiagnozować pacjenta a potem właściwie go leczyć, bardzo ważne jest bezpośrednie badanie fizykalne. Oczywiście, zapewniamy całkowite bezpieczeństwo w gabinetach lekarskich, jak dostęp do środków dezynfekujących, materiały barierowe dla pracowników ochrony zdrowia, zachowanie odpowiedniego dystansu czy też okresową dezynfekcję pomieszczenia. Wszystko po to, aby nauczyć się żyć z wirusem.