

## **La sindrome del malato eutiroideo come fattore prognostico precoce nel malato Covid-19 con entità di malattia lieve-moderata**

**Premesse:** La diffusione pandemica della nuova malattia da coronavirus (Covid-19), causata dall'agente infettivo SARS-CoV-2, ha avuto un forte impatto sulla vita e sui sistemi sanitari di tutto il mondo. L'espressione clinica di questa patologia è estremamente variabile, spaziando da quadri asintomatici o pauci-sintomatici (1,2) a forme estremamente severe, caratterizzate da distress respiratorio acuto (ARDS) e necessità di cure intensive (3). Inoltre, la malattia da Sars-CoV-2 ha mostrato una notevole influenza su numerosi assi ormonali, incluso quello tiroideo. Infatti, differenti studi e recenti revisioni della letteratura (4,5) sono concordi nel ritenere il Covid-19 un trigger di distiroidismo, con gradi di virulenza variabili e patogenesi non completamente chiarita. In considerazione dell'esteso coinvolgimento dell'Italia in questa pandemia e dei notevoli livelli di morbilità e mortalità (fino al 7.2% a marzo 2020) (6) causati dall'infezione, l'individuazione di validi fattori prognostici si rende necessaria per razionalizzare le risorse economiche e sociali, indirizzando i pazienti a rischio di complicanze o degenze più lunghe, verso il percorso terapeutico più appropriato.

In quest'ottica, la sindrome del malato eutiroideo (euthyroid sick syndrome, ESS), una condizione endocrina pseudo-patologica, caratterizzata da bassi valori di triiodotironina (T3) e triiodotironina libera (fT3) e da livelli normali o inappropriati di tiroxina (T4), tiroxina libera (fT4) e/o ormone stimolante della tiroide (TSH) (7), potrebbe rappresentare un valido fattore prognostico. Infatti, in altri contesti patologici, sia acuti che cronici, ed in particolare nell'ambito cardiovascolare, bassi valori di fT3 in un quadro di ESS si sono rivelati validi predittori sia di morbilità che di mortalità (8-10).

**Obiettivi:** In base a tali premesse, il presente studio si propone di valutare la funzione tiroidea in una popolazione di pazienti Covid-19 con grado di malattia lieve-moderato. Un parametro semplice e rapidamente fruibile come i valori di fT3, potrebbero individuare precocemente i pazienti a maggior rischio di complicanze.

**Materiali e Metodi:** lo studio si propone di valutare prospetticamente la funzione tiroidea e l'eventuale influenza di una concomitante ESS, in una popolazione di pazienti con neo-diagnosi di Covid-19, ricoverati nei reparti di medicina interna a bassa intensità dell'Azienda-Ospedaliero-Universitaria di Careggi. Per individuare i casi con malattia lieve verrà applicato lo score dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) di severità clinica della malattia da Covid-19 (11). Per ogni pazienti verranno raccolte informazioni anamnestiche, in particolare: le comorbidità che verranno classificate attraverso il Charlson Comorbidity Index (CCI) (12,13), i parametri biochimici e quelli respiratori e clinici del decorso ospedaliero. Tutti i dati raccolti verranno analizzati e correlati con l'esito del ricovero, considerando quest'ultimo positivo alla risoluzione dell'infezione o alla dimissione dall'ospedale e negativo in caso di trasferimento in terapia intensiva (TI) o morte. I soggetti con anamnesi positiva per patologia tiroidea o in corso di terapie interferenti verranno esclusi da questo studio.

**Risultati preliminari e prospettive future:** Da una valutazione pilota che ha incluso un campione di 216 soggetti affetti da Covid-19, diagnosticati tra il 1° Aprile 2020 e il 13 Marzo 2021, è emerso che: circa il 61% dei soggetti era di sesso maschile, con un'età media di  $68.4 \pm 17.9$  anni. Di questi, 41 (19%) è deceduto durante il ricovero, 18 (8%) sono stati trasferiti in TI e 174 (81%) sono stati dimessi dall'ospedale. Tutti i pazienti inclusi avevano all'esordio un'entità di malattia lieve o moderata, con un punteggio di  $3.9 \pm 0.7$ ; a livello di comorbidità il punteggio medio del CCI è risultato di  $3.0 \pm 2.0$ .

In oltre la metà dei casi (116 pazienti) è stata riscontrata almeno una disfunzione tiroidea. La più comune alterazione è risultata la ESS (40%), seguita dalla tiroidite (9%) e da una combinazione delle due precedenti (4%). Suddividendo la popolazione in base all'esito dell'infezione è emerso che i livelli di fT3 erano significativamente più bassi nel gruppo con esito negativo (2.5 pmol/L vs. 3.6 pmol/L,  $p < 0.001$ ) ed erano associati a diversi altri parametri biochimici di flogosi, inclusi i livelli di IL-6, PCR, procalcitonina (tutti  $p < 0.001$ ) e ai livelli di globuli bianchi ( $p = 0.003$ ). In un modello di regressione di Cox, i bassi livelli di fT3 erano associati ad un esito negativo indipendentemente da età e comorbidità ( $p < 0.001$ ), dai livelli di IL-6 ( $p = 0.001$ ) e dalla loro combinazione ( $p = 0.003$ ). Infine, un valore di fT3  $< 2.6$  pmol/L si associa ad un rischio di esito negativo incrementato di 11 volte (95%CI: 5.4-23.7;  $p < 0.001$ ) con una sensibilità del 86.2% e una specificità del 62.5%.

Sulla base di tali premesse, studi ulteriori su questa popolazione potrebbero consentire l'individuazione di una soglia di fT3 affidabile e potrebbero migliorare la stratificazione del rischio in una popolazione con Covid-19 in fase molto precoce di malattia. Inoltre, considerando l'espressione estremamente eterogenea delle disfunzioni tiroidee nell'ambito di questa infezione, ulteriori approfondimenti consentirebbero di comprendere meglio l'impatto endocrinologico del Covid-19.

#### Bibliografia essenziale

1. Verity R, Okell LC, Dorigatti I et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The Lancet. Infectious diseases* 2020; 20: 669–77.
2. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *The New England journal of medicine* 2020; 383: 1757–66.
3. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *The New England journal of medicine* 2020: DOI: 10.1056/NEJMc2009575.
4. Trimboli P, Camponovo C, Scappaticcio L, Bellastella G, Piccardo A, Rotondi M. Thyroid sequelae of COVID-19: a systematic review of reviews. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021 Apr 11:1–7. doi: 10.1007/s11154-021-09653-1. Epub ahead of print. PMID: 33843008; PMCID: PMC8038866.
5. Caron P. Thyroiditis and SARS-CoV-2 pandemic: a review. *Endocrine*. 2021 Mar 27:1–6. doi: 10.1007/s12020-021-02689-y. Epub ahead of print. PMID: 33774779; PMCID: PMC8000691.
6. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020; 323: 1775–6.
7. Vargatu I. *Williams Textbook of Endocrinology*, 13th editi. Elsevier, 2016.
8. Su W, Zhao X-Q, Wang M et al. Low T3 syndrome improves risk prediction of in-hospital cardiovascular death in patients with acute myocardial infarction. *Journal of cardiology* 2018; 72: 215–9.
9. Sato Y, Yoshihisa A, Kimishima Y et al. Low T3 Syndrome Is Associated With High Mortality in Hospitalized Patients With Heart Failure. *Journal of cardiac failure* 2019; 25: 195–203.
10. Kannan L, Shaw PA, Morley MP et al. Thyroid Dysfunction in Heart Failure and Cardiovascular Outcomes. *Circulation. Heart failure* 2018; 11: DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005266.
11. Coronavirus disease (COVID-2019) R&D. Geneva: World Health Organization. <http://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus/en>.
12. Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases* 1987; 40: 373–83.
13. Charlson ME, Charlson RE, Peterson JC et al. The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *Journal of clinical epidemiology* 2008; 61: 1234–40.