

코로나바이러스 감염병-19와 갑상선 질환

부산대학교병원 내과, 의생명연구원

김미진 · 김보현

Coronavirus Disease 19 and Thyroid Disease

Mijin Kim, MD, PhD and Bo Hyun Kim, MD, PhD

Department of Internal Medicine, Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital, Busan, Korea

– ABSTRACT –

SARS-CoV-2 infection (coronavirus disease 2019, COVID-19) is currently pandemic in spite of ongoing global vaccination and still a big global health problem. COVID-19 causes serious damage to various vital organs including especially the respiratory system. In addition, various evidence has been recently accumulated according to relationship between thyroid gland and COVID-19. SARS-CoV-2 bind the angiotensin converting enzyme (ACE)2 with the transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) as the key molecular complex for entering to human host cells. Therefore, expression and body localization of ACE2 and TMPRSS2 are crucial to track the potential target organ of COVID-19. Because expression levels of ACE2 and TMPRSS2 are high in the thyroid gland and pituitary gland, abnormal immune responses and cytokine storm associated to COVID-19 may induce thyroid inflammation and the changes in the thyroid gland and hypothalamus-pituitary-thyroid axis. COVID-19-related biochemical thyroid disorders could include thyrotoxicosis, hypothyroidism, nonthyroidal illness syndrome. This review summarizes the alteration in thyroid function during COVID-19 and effect of thyroid dysfunction on prognosis and mortality of COVID-19. (*J Clinical Otolaryngol* 2021;32:179-188)

KEY WORDS: COVID-19; Thyroid diseases; Angiotensin-converting enzyme 2; Transmembrane; Serine protease; Cytokine.

서 론

2019년 12월 중국 우한에서 처음 발견된 신종 코로나바이러스 감염인 코로나바이러스감염증-19 (coronavirus disease 2019, COVID-19)는 중증급성 호흡기증후군 코로나바이러스 2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV2)에 의한 호흡기 감염질환으로 빠르게 전세계로 확산되면서 2020년 3월 세계보건기구(World Health Organization, WHO)

에서 대유행(pandemic)을 선언하였다.^{1,2)} 전 세계적으로 백신 접종이 진행되고 있지만, 변이를 통해 더 빠른 속도로 감염이 진행되고 있어 WHO 자료에 의하면 전 세계 감염 환자가 2021년 8월 현재 2억 명 이상 감염되고, 430만 명이 사망하였다.³⁾

유전자 서열분석에서 2003년 유행했던 중증급성호흡기증후군 코로나 바이러스 1(severe acute respiratory syndrome coronavirus 1, SARS-CoV1)과 유사성을 보여 처음에는 SARS-CoV2로 명명되고, SARS-CoV1

Received: September 8, 2021 / Revised: September 20, 2021 / Accepted: September 28, 2021

Corresponding author: Bo Hyun Kim, Department of Internal Medicine, Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital, 305 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241, Korea

Tel: +82-51-240-7236 · Fax: +82-51-254-3237 · E-mail: pons71@hanmail.net

과 같이 안지오텐신전환효소(angiotensin converting enzyme, ACE) 2 수용체와 바이러스 표면의 스파이크 단백(S protein)이 결합하면서 사람의 폐포세포로 침입하여 감염을 일으키는 것으로 알려졌다.⁴⁾ 이후 ACE2 발현을 증가시키는 ACE 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제 사용에 의해 SARS-CoV2 감염이 더 쉽게 일어날 가능성이 언급되면서 진료 현장에서 큰 혼란이 있었다.^{4,5)} 그러나, ACE2는 레닌-안지오텐신-알도스테론 계통(renin-angiotensin aldosterone system, RAAS) 경로에 반대로 작용하여 심혈관 보호 효과와 급성호흡부전 증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS)에 효과를 보이는 것으로 잘 알려져 있다.⁶⁾ 후향적 연구에서 RAAS 억제제가 COVID-19 환자에서 급성심장손상에 보호 효과를 보였고, 대규모 역학 연구에서도 RAAS 억제제와 COVID-19와의 연관성이 확인되지 않아 현재는 RAAS 억제제 투여를 지속할 것을 권고하고 있다.⁷⁻⁹⁾

SARS-CoV2는 ACE2와 같이 transmembrane protease serine-2(TMPRSS2)라는 또 다른 수용체를 통하여 사람의 숙주세포내로 침입하는데 주요한 분자 복합체를 이룬다. ACE2와 TMPRSS2는 비강, 구강, 귀, 인후두, 호흡기 상부 기관, 폐 등 다양한 조직에서 발현이 되지만, 흥미롭게도 폐보다 갑상선에서 발현이 높다고 보고되었다.¹⁰⁻¹²⁾ 또한, 혈중 갑상선호르몬 수치에 따라 ACE2의 활동성이 영향을 받기 때문에 갑상선기능 이상이 COVID-19의 위험도와 경과에 영향을 미칠 수 있다.^{13,14)} 따라서, COVID-19가 갑상선질환을 야기할 수 있고, 반대로 갑상선 기능 이상이 COVID-19 환자에서 불량한 예후의 예측 인자가 될 수 있다는 연구들이 보고되었다.¹⁵⁻¹⁷⁾ 그러나, 많은 연구에도 불구하고, COVID-19의 진행, 환자의 예후 및 회복에 관여하는 다양한 인자들과 관련하여 일관성 있고 믿을 수 있는 과학적 근거가 부족하다. 본 종설에서는 COVID-19와 갑상선 질환의 연관성에 대해 기술하고자 한다.

본 론

ACE2(Angiotensin converting enzyme 2), TMPRSS2 (Transmembrane protease serine 2)과 갑상선

ACE2는 안지오텐신 II를 안지오텐신 1-7(angiotensin 1-7)로 전환하는 효소로 심장, 폐, 혈관 내피세포, 콩팥, 소장, 비인두, 비강 및 구강점막 등 다양한 조직에서 발현되고, 혈압과 체액 균형에 중요한 역할을 하는 안지오텐신 II와 반대되는 작용으로 심혈관계질환을 방어하는 역할을 한다. 이러한 작용은 ACE2/안지오텐신 1-7/Mas 수용체 축에 의해 매개된다.^{6,18)}

인체 세포로 바이러스 침입의 첫번째 단계는 바이러스 표면의 스파이크 단백 unit S1의 N-말단도메인(N-terminal domain)이 ACE2 수용체에 결합하면서 시작된다.^{19,20)} 이후, ACE2 수용체에 화학량적(stoichiometrical)으로 인접해 있는 Hepsin/TMPRSS2 subfamily의 하나인 TMPRSS2가 바이러스의 침입을 쉽게 하는 Furin의 도움을 받으면서 S1과 S2 unit 사이의 단백질을 절단을 유도한다.^{21,22)} TMPRSS2는 바이러스 S 단백질의 priming에 관여하는 안드로젠 조절 유전자(androgen-regulated gene)이다. Furin은 분비 경로의 단백질을 처리하는 subtilisin-like proprotein convertase family의 일종으로 폐, 간, 소장 등과 같은 다양한 기관에 발현된다. ACE2에 S 단백질의 결합 이후 S 단백질의 Furin 매개 단백질 분해 절단이 바이러스가 세포에 침투하는데 필요하다. 따라서, TMPRSS2와 Furin은 S 단백질 활성화에 아주 중요하다.²³⁾

TMPRSS2는 ACE2의 배출(shedding)에 필요한 a disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein-17(ADAM17)과 함께 시너지(synergy) 효과를 낸다.²⁴⁾

COVID-19 감염은 무증상 감염에서부터 치명적인 호흡기손상에 이르기까지 다양한 임상 증상을 가진다. 표적 세포에 바이러스 감염의 직접적인 손상뿐 아니라, 바이러스 감염에 의해 야기된 비정상적인 면역염증반응에 의한 간접적인 손상이 다양한 임상 양상과 다기관 장기부전과 연관이 있다.^{25,26)}

SARS-CoV2는 갑상선을 포함하여 췌장, 뇌하수체, 부갑상선, 부신, 고환 등 거의 모든 내분비 기관을 침범할 수 있다. COVID-19 관련 내분비 이상의 기전은 염증, 혈관 손상, 괴사, 퇴행, 면역 및 자가면역과 연관성이 있다.²⁷⁻²⁹⁾ 갑상선과 바이러스 감염이 호르몬과 면역 조절 신호분자를 통해 복잡한 상호작용에 관여하는 것

으로 알려져 있다.^{30,31)}

앞서 언급했듯이 ACE2와 TMPRSS2는 갑상선에서 높게 발현되는 것이 확인되었다.^{12,32)} 갑상선의 ACE2 발현 정도는 CD8+ T세포, 인터페론 반응, B세포, Natural Killer (NK) 세포와 같은 면역 신호의 농축 정도와 남자에서는 양의 상관관계가 있고, 여성에서는 음의 상관관계가 있었다.¹²⁾ 이러한 사실이 서로 다른 면역 반응을 보이고, 결과적으로 다른 갑상선 증상이 나타나는 것을 설명해 줄 수 있다. SARS-CoV2의 숙주세포에 의한 흡수는 이차적으로 다른 세포 분자와 단백질 분해 효소(protease)를 포함하는 것으로 여겨지고 있다.^{19,33)} SARS-CoV2의 세포 침범에 관여할 수 있는 원형질막의 주요한 구조 단백질로 인테그린(integrin)이 있으며, 하부 신호전달을 조절하기 위해 ACE2는 integrin과 결합한다.³⁴⁾ 티록신(thyroxine, T4)은 integrin을 구성하는 단량체 단백질(monomeric protein)의 유전자 발현을 조절하고, integrin αvβ3의 내재화(internalization)를 촉진한다.³⁵⁾ 따라서, 갑상선호르몬은 integrin을 포함한 SARS-CoV2 인체내 침입에 영향을 미칠 수 있다.¹⁴⁾ 또한, ACE2의 다양한 변이가 COVID-19의 진행에 시너지 효과를 보이고, 예후에도 중요한 역할을 할 수 있다.³⁶⁾

COVID-19와 연관된 Th1/Th17 면역 반응의 활성 증가 및 사이토카인 폭풍(cytokine storm)이 갑상선 염증을 촉진하고 지속시킬 수 있기 때문에 SARS-CoV2는 간접적으로 갑상선에 영향을 줄 수 있어서 SARS-CoV2 감염 이후 갑상선항진증의 위험이 증가한다.³⁷⁾ SARS-CoV2 감염 환자에서 갑상선 조직병리 소견은 갑상선의 간질(interstitium)에 림프구 침윤과 일부에서는 여포상피세포의 파괴도 관찰되었다.^{38,39)} 3명

의 COVID-19 환자의 부검연구에서 갑상선세포에서 SARS-CoV2 바이러스 자체는 없었고, 여포세포의 세포자멸사(apoptosis) 소견이 관찰되었다.³⁹⁾ 현재까지 연구에서 SARS-CoV2에 의해 다양한 장기에 직접적인 세포 변화는 관찰되었지만, ACE2의 발현에도 불구하고 광학현미경, 면역조직화학 검사, 전자현미경, 정량적 실시간 중합효소연쇄반응(Real-time Polymerase Chain Reaction, RT-PCR)로 갑상선과 뇌하수체에서 SARS-CoV2의 존재를 명확히 확인한 연구는 없다.^{40,41)}

COVID- 19 환자에서 갑상선 기능이상

SARS에서 관찰된 것처럼 중증의 COVID-19 환자는 사이토카인 증가 소견을 동반한 다기관 부전으로 특징되는 과염증후군(hyperinflammatory syndrome)과 연관이 있다. 이러한, 사이토카인이 갑상선의 자가면역을 활성화시키고, 갑상선염을 발생시킬 수 있다.²⁶⁾ 결과적으로, COVID-19 연관 갑상선질환은 갑상선기능검사서 갑상선중독증, 갑상선기능저하증, 비갑상선질환 증후군으로 발현될 수 있다(Table 1).¹¹⁾

COVID-19에서 갑상선 기능의 평가는 WHO 임상 관리 권고안에서 권장되지는 않지만, 이전 SARS-CoV1의 발생에서 갑상선 기능의 변화에 대해 보고된 바 있다.^{42,43)} SARS-CoV1 감염 환자에서 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH), T4, 삼요오드티로닌(triiodothyronine, T3) 수치가 대조군에 비해서 의미있게 낮았고, 병의 중증도가 심할수록 T3는 낮았다.⁴⁴⁾ COVID-19 환자 4명에서 회복 후 3개월 뒤 3명은 중추성 갑상선기능저하증이 발생하였고, 1명은 만성 림프구성갑상선염에 의한 원발성 갑상선기능 저하증이 발생하였고, 중추성 갑상샘기능저하증 3명은 3-9개

Table 1. COVID-19 related thyroid diseases

Thyroid dysfunction	Thyroid diseases
Thyrotoxicosis	Destructive thyroiditis (Subacute thyroiditis, Painless thyroiditis, Postpartum thyroiditis), Thyroxine thyrotoxicosis, Graves' disease
Hypothyroidism	Central hypothyroidism Primary hypothyroidism (Hashimoto's thyroiditis)
Non-thyroidal illness syndrome	

COVID-19: coronavirus disease 2019.

월 뒤 저절로 회복되었고, 원발성 갑상선기능저하증 환자 1명은 영구적인 갑상선호르몬 치료가 필요하였다.⁴²⁾ 결과적으로 바이러스 감염은 일차적인 갑상선 손상 또는 시상하부 및 뇌하수체에 이차적인 손상에 의해 일시적 혹은 영구적으로 갑상선기능을 저하시킬 수 있다는 것을 알게 되었다. 또한, 중환자에서 낮은 TSH 및 T3 수치는 전신적인 바이러스 감염에 의한 주요 스트레스 상황에 의해 유발된 비갑상선질환증후군(nonthyroidal illness syndrome)으로 신체의 적응 상태의 일부로 여겨질 수 있다.^{42,43)}

갑상선중독증(thyrotoxicosis)

아급성갑상선염은 바이러스의 갑상선 감염에 의해 갑상선 부위에 통증, 열, 피로, 갑상선중독증 증상을 동반하는 염증 질환으로 통증 조절만으로 대부분 호전된다. 많은 경우에서 특징적으로 연속적인 3단계 경과를 보여 첫 수개월 동안은 갑상선중독증, 이어서 약 3개월 동안 갑상선기능저하증이 발생하고 대부분 정상으로 회복된다.⁴⁴⁾ 원인 바이러스로 볼거리(mumps), 홍역(measles), 풍진(rubella), 인플루엔자(influenza), 콕사키바이러스(coxsackie virus), 아데노 바이러스(adenovirus) 등 다양한 바이러스가 보고되었고, 갑상선 조직에서 바이러스의 존재가 확인된 직접적인 증거도 있다.⁴⁵⁾ SARS-CoV2 역시 아급성갑상선염과 연관성이 최근 보고되고 있다.⁴⁶⁾ SARS-CoV2 연관 아급성갑상선염 환자 21명의 체계적 문헌 검토(systemic review)에 의하면 환자의 평균나이 40±11.3세로 71%가 여자였고, COVID-19 병증의 시작 후 아급성갑상선염 증상이 나타날 때까지 시간은 평균 25.2±10.1일이었다.⁴⁷⁾ 5명(24%)은 COVID-19와 동시에 진단되었고, 나머지 16명(76%)은 아급성갑상선염 발병 전에 COVID-19는 회복된 상태였다. 환자의 94%가 갑상선항진증 증상이 있었고, 21명 모두에서 TSH는 낮고 T3, T4는 높았다. 가장 흔한 증상은 열과 갑상선 부위 통증으로 80% 환자에서 보였고, 모든 환자에서 적혈구 침강속도(Erythrocyte Sedimentation Rate, ESR)와 C-반응단백질(C-reactive protein, CRP)이 증가하였다. 21명 모두 환자에서 아급성갑상선염을 시사하는 초음파 소견을 보였다. 스테로이드와 항염증 약제로 모두 증상이 호전

되었지만, 5명(24%)은 지속적인 갑상선기능저하증 소견을 보였다.⁴⁷⁾

갑상선중독증에 의한 심방세동을 포함한 잠재적인 심혈관계 합병증을 고려하여 저용량의 스테로이드가 COVID-19 아급성갑상선염 환자의 예후에 긍정적인 영향을 줄 수 있다.¹⁶⁾

이러한 결과를 근거로 SARS-CoV2가 다양한 방법으로 갑상선기능에 영향을 줄 수 있지만, 아급성갑상선염과 같은 합병증을 보이는 경우 갑상선기능의 변화를 예측 가능하다. 그러나, 강력한 근거를 위해서는 더 많은 환자를 포함하는 임상 연구 자료가 필요하다.

사이토카인 폭풍증후군(cytokine storm syndrome)은 COVID-19 환자에서 비갑상선질환증후군의 원인으로 잘 알려져 있지만, 현재까지 사람에서 사이토카인의 직접적인 갑상선 세포독성 작용에 대해서는 근거가 부족하다.^{48,49)} 적응 면역체계(adaptive immune system)와 선천 면역체계(innate immune system)와 관련된 면역 매개 바이러스후 염증반응(immune mediated post-viral immune reaction)이 아급성갑상선염의 발병기전이 될 수 있다.⁴⁷⁾ 또한, 다른 조직과 비교하여 갑상선에 ACE2와 TMPRSS2 발현이 많이 되고, 이들 수용체를 통한 SARS-CoV2의 직접적인 손상과 연관된 기전으로 아급성 갑상선염이 발생할 수 있다.^{47,48)} 추가적으로 고려해야 할 사항은 글루코코르티코이드와 저분자량 헤파린(low molecular weight heparin)과 같이 COVID-19 환자에서 많이 사용되는 약제가 갑상선기능에 영향을 줄 수 있다.⁴⁹⁾

COVID-19연관 갑상선중독증의 원인 중에 자가면역 갑상선질환인 무통성 갑상선염(painless thyroiditis) 및 산후갑상선염(postpartum thyroiditis)도 발생하며, 경부의 통증없이 파괴성갑상선염(destructive thyroiditis) 소견을 보이고, 갑상선 자가항체가 양성인 경우 의심할 수 있다.³⁷⁾ COVID-19 연관 자가면역 갑상선염은 자가면역갑상선염에 대한 감수성이 있는 환자에서 우세하게 관찰되었고, 증가된 인체조직적합항원(human leukocyte antigen, HLA) 유전자형(genotype)을 공유할 수도 있다고 보고하였다.⁵⁰⁾ HLA는 T세포에 의한 항원 제시(antigen presentation)와 B세포에 의한 항체 생성과 인지와 연관된 면역체계에 중요한 역할을 한다.⁵¹⁾

최근 중국과 이탈리아 COVID-19 환자에서 일부 HLA 유전자형의 빈도가 증가하였고, HLA 유전자와 다형성(polymorphism)은 자가면역성갑상선염 및 아급성갑상선염과 연관이 있다고 보고하였다.^{17,52,53)}

Lania 등에 의하면 COVID-19로 일반병동에 입원한 환자의 20%에서 갑상선 증독증 소견을 보였고, 혈청 TSH와 인터루킨-6(Interleukin 6, IL-6) 사이에 강력한 역의 관계가 확인되었고, 이는 염증에 의한 갑상선의 손상 가설을 부분적으로 지지한다.³⁷⁾ 갑상선에 작용할 수 있는 IL-1과 종양괴사인자(tumor necrosis factor, TNF)- α 와 더불어 IL-6는 전염증상태(pro-inflammatory status)에 중요한 역할을 한다.⁵⁴⁻⁵⁶⁾ 혈청 IL-6 수치는 COVID-19 환자의 병의 중증도를 예측 가능하다.⁵⁷⁾

COVID-19와 연관된 갑상선증독증 환자에서 심방세동 및 혈전색전증이 각각 32%, 16% 발생하였고, 갑상선기능이 정상인 환자와 비교하여 갑상선증독증 환자에서 입원 사망률이 높고 입원 기간이 길었다.³⁷⁾ 따라서, 갑상선증독증은 COVID-19 환자에서 예후에 악영향을 미치고, 반대로 이미 갑상선질환이 있는 환자에서 COVID-19의 중증도와 연관성이 있다고 보고하였다.^{58,59)}

COVID-19 연관 그레이브스병(Graves' disease)도 증례보고가 되어 그레이브스병이 30년 이상 관해 중이던 환자에서 COVID-19에 의해 재발된 경우와 갑상선질환의 과거력이 없던 환자에서 새롭게 그레이브스병이 발병이 보고되어 COVID-19가 그레이브스병의 유발인자가 될 수 있다고 보고하였다.⁶⁰⁾ 갑상선 자가면역의 소인이 있는 상태에서 다양한 장기 특이적 자가면역 이상이 SARS-CoV2 감염에 의해 유발되거나 활성화 될 수 있다. 그러나, 모두 COVID-19 발병 후 1-2개월째 그레이브스병이 진단되어 COVID-19가 자가면역성 갑상선질환의 발병 원인인지, 아니면 우연한 기회에 진단된 것인지는 불명확하고 추가적인 연구가 필요하다.¹⁷⁾ 그레이브스병의 치료는 메티마졸과 같은 thionamides를 사용하면 되지만, 드문 경우 항갑상선제 연관 무과립구증(agranulocytosis)이 발생할 수 있고, 이는 COVID-19 증상과 감별하기 어렵기 때문에 주의가 필요하다.¹⁷⁾

갑상선기능저하증(Hypothyroidism)

COVID-19와 연관된 일차성 갑상선기능저하증도 여러 연구에서 보고되었다.^{37,61,62)} Lania 등은 COVID-19 환자의 5.2%에서 일차성 갑상선기능저하증이 발생하고, 이 중 90%는 무증상 갑상선기능저하증이고, 10%에서 현성 갑상선기능저하증이 발생하였고, 갑상선기능이 정상인 환자와 비교하여 입원 중 사망률이 높다고 보고하였다.³⁷⁾ 따라서, 갑상선증독증과 같이 갑상선기능저하증도 정도는 약하지만 COVID-19 환자의 예후에 부정적인 영향을 미칠 수 있다.⁶²⁾ Muller 등은 중환자실에 입원한 COVID-19 환자에서 만성 자가면역성갑상선염에 의한 갑상선기능저하증이 COVID-19 중에 발생하였고, 퇴원 후에도 지속되었다고 보고하였다.⁶¹⁾ 또한, 경증의 COVID-19 완치 후 7일 뒤 만성 자가면역성갑상선염에 의한 현성(overt) 갑상선 기능저하증이 발생된 환자가 보고되어 일차성 갑상선기능저하증은 COVID-19 중이나 회복 후에도 발생할 수 있다.⁶²⁾

중추성 갑상선기능저하증은 생화학적으로 낮은 Free T4와 부적절하게 낮거나 정상인 TSH로 정의된다.⁶³⁾ 뇌하수체 및 시상하부의 SARS-CoV2에 의한 손상으로 중추성 갑상선기능저하증과 일치하는 호르몬 변화가 드물게 보고되었다.⁶⁴⁾ 중증도 이상의 COVID-19로 입원한 환자의 2%-6%에서 중추성 갑상선기능저하증 소견을 보였고, COVID-19가 회복된 이후 호르몬 변화는 회복되었다. 이러한 소견으로 시상하부-뇌하수체-갑상선 축(hypothalamus-pituitary-thyroid axis, HPA axis)에 COVID-19가 급성 혹은 일시적으로 영향을 줄 수 있다.⁶⁴⁾

비갑상선질환 증후군(Nonthyroidal illness syndrome)

비갑상선질환 증후군은 전신질환에 동반되는 갑상선기능이상(sick euthyroid syndrome)이라고도 하며, 갑상선에 기질적 이상이 없는 비갑상선질환에서 혈청 갑상선호르몬에 이상이 나타나는 경우로 탈요오드효소(deiodinase)의 장애로 인해 대부분 혈청 T3 감소, 심한 경우 T4 감소, reverse T3 증가와 HPA-axis의 조절 변화로 인해 TSH가 정상 혹은 감소 소견을 보인다. 다양한 급성, 만성 전신 질환, 수술, 화상, 외상과 같은 질환이나 암, 간질환, 신질환 및 정상 노인에서도 관

찰된다.⁶⁵⁾ 전신질환의 초기에 스트레스 또는 영양소 제한에 따른 에너지를 보전하는 적응 상태로 여겨지고 있지만, 중증의 병이 지속적인 경우 비갑상선질환 증후군은 사망률과 관계가 있다.⁶⁶⁾ 비갑상선질환 증후군에서 갑상선호르몬 변화의 기전은 다양하지만, IL과 TNF- α 와 같은 사이토카인이 갑상선호르몬 대사에 관여하는 유전자에 영향을 주는 것이 주요한 기전 중에 하나이다.⁶⁵⁾ 따라서, 중증의 COVID-19가 비갑상선질환 증후군을 유발할 수 있다. COVID-19 입원 환자의 30%에서 비갑상선질환 증후군의 호르몬 변화를 보였고, TSH 및 Free T3와 COVID-19 중증도와 연관성이 있었고, COVID-19 회복 후 모든 환자에서 갑상선 기능은 정상으로 회복되었다.⁶⁴⁾ 중증(severe)의 COVID-19 환자 중에서 회복된 환자보다 사망한 환자에서 TSH 및 Free T3 수치가 유의하게 낮았다. 따라서, 낮은 TSH와 Free T3 수치가 COVID-19 중환자에서 나쁜 예후를 예측할 수 있는 인자가 될 수 있다.^{11,64)} 이러한 점에서 중증의 COVID-19 환자에서 T3 치료의 효과를 보는 연구가 진행 중이다.⁶⁷⁾ 최근 Lui 등의 연구에 의하면 경중(mild) 또는 중등도(moderate) COVID-19 환자에서도 갑상선기능이상 소견을 13%에서 보이고, 낮은 Free T3가 COVID-19와 연관된 좋지 않은 예후결과를 보였다.⁶⁸⁾ Total T3 수치도 COVID-19의 중증도와 역의 관계를 보인다.⁶⁴⁾ 그러나, 환자의 많은 수가 갑상선기능검사를 시행할 때 글루코코르티코이드 치료를 받고 있었기 때문에 주의 깊은 해석이 필요하다.^{17,64)} COVID-19 발병 전과 입원 당시 및 회복 후 경과관찰 중의 갑상선기능검사에 대한 Khoo 등의 연구에 의하면 갑상선질환의 병력이 없었던 COVID-19 환자 334명 중 289명(87%)이 정상 갑상선기능검사를 보였고, 현성 갑상선증독증은 한 명도 없었다고 보고하였다.⁶⁹⁾ COVID-19가 발생 전인 2019년 갑상선기능검사와 비교하여 COVID-19로 입원 당시에 시행한 TSH, Free T4가 낮은 수치를 보여 비갑상선질환증후군에 일치하는 소견을 보였고, COVID-19 회복 후 경과 관찰 중에 시행한 TSH, Free T4 수치는 모두 정상으로 회복되었다.⁶⁹⁾ 비갑상선질환증후군은 COVID-19에 의한 전신적인 기능장애로 COVID-19 치료가 정상 갑상선기능을 회복하는데 가

장 중요하다.¹⁷⁾

비전형갑상선염(티록신 갑상선증독증, Thyroxine thyrotoxicosis)

비전형갑상선염(atypical thyroiditis)은 경부 통증이 없는 아급성갑상선염의 아형(subtype)으로 비갑상선질환증후군이나 중환자실에 입원한 COVID-19 환자의 15%에서 보고되었다.⁶¹⁾ 낮은 TSH, FreeT3 수치와 정상 또는 증가된 FreeT4 수치가 특징으로 티록신 갑상선증독증(thyroxine thyrotoxicosis)이라고도 한다.⁶¹⁾ 림프구감소증(lymphopenia)에 의해 경부 통증이 없고 전형적인 아급성갑상선염 및 COVID-19 관련 아급성갑상선염과는 다르게 남자에서 더 많이 발생하고 더 위중한 상태에서 발생하였다.⁶¹⁾ 이러한 점은 갑상선 수준에서 ACE2와 연관된 면역 신호에서 성별 차이에 의해 부분적으로 설명될 수 있다.¹²⁾ 연관된 갑상선증독증은 대부분에서 항갑상선 약제 치료 없이 저절로 호전되었다.⁶¹⁾

갑상선질환의 COVID-19 예후에 대한 영향

기존 내분비질환 중에 당뇨병과 부신기능저하증은 COVID-19의 중증 진행의 위험인자이다.⁷⁰⁾ 앞에서 언급했듯이 COVID-19와 연관된 갑상선증독증에서 심방세동 및 혈전색전증이 발생하였고, 입원 사망률이 높고 입원 기간이 길었던 연구결과로 갑상선증독증은 COVID-19 환자의 예후에 악영향을 미칠 수 있다.³⁷⁾ 갑상선기능저하증도 COVID-19 환자의 예후에 부정적인 영향을 미칠 수 있다.⁶²⁾ 그러나, Gerwen 등의 연구에 의하면 3,703명의 COVID-19 환자에서 갑상선호르몬 치료를 하고 있던 갑상선기능저하증은 COVID-19의 입원, 기계적 환기(mechanical ventilation), 사망과 연관성이 없었다.⁷¹⁾ 이 연구에서는 갑상선과 연관된 세포(cellular) 및 체액(humoral) 면역의 COVID-19에 대한 영향은 평가하지 못했다.

기존의 자가면역 갑상선질환이 SARS-CoV2 감염이 더 쉽고 더 중증의 COVID-19 경과를 보인다는 증거는 아직 없다.⁷²⁾ 그러나, 조절되지 않는 갑상선증독증은 COVID-19에 의해 갑상선 폭풍(thyroid storm)이 발생하여 예후가 좋지 않을 수 있고, 활동성 그레

이브스 안구병으로 스테로이드 치료 중인 경우 중증의 COVID-19 감염의 위험이 증가한다.⁷²⁾ COVID-19 유행 초기에 중국에서 진행되었던 다기관 연구에서 COVID-19가 진단된 암 환자 105명(갑상선암 11명, 10.5%) 중에서 백혈병, 림프종과 같은 혈액암, 폐암, 전이암이 있는 환자들은 암이 없는 환자와 비교하여 COVID-19 중증도가 심하고, 사망률이 3배 정도 높아 예후가 좋지 않았지만 갑상선암 환자에서는 사망이나 중환자실 입원은 없었다.⁷²⁾ 이후 더 많은 암환자를 대상으로 진행한 국제협력 임상 연구인 the COVID-19 and Cancer Consortium(CCC19) 연구에서 기존의 암이 진행되고 있는 환자는 암이 관해된 환자와 비교하여 입원 30일 이내 사망률이 5배나 높았다.⁷³⁾ 진행성 갑상선암 환자에서 멀티키나제 억제제(multi-kinase inhibitor)를 사용하는 환자는 COVID-19의 고위험군으로 고려해야 한다.⁷⁴⁾ 외부 방사선치료(external beam radiotherapy, EBRT)에 의한 면역억제 가능성을 고려하여 갑상선 주위와 목에 EBRT를 시행한 환자는 COVID-19의 고위험군으로 여겨지고 있다.^{74,75)} 그러나, 갑상선암으로 방사성요오드 치료를 했거나 이전에 수술을 했던 환자에서 SARS-CoV2 감염의 위험이 증가한다는 명백한 증거는 아직 없다.⁷⁶⁾

결 론

SARS-CoV2는 바이러스혈증 단계(viremic phase) 동안 전신 장기를 침범할 수 있고, 갑상선을 포함하여 시상하부, 뇌하수체 등의 내분비 기관에도 영향을 줄 수 있다. 전임상 및 임상연구에서 갑상선이 SARS-CoV2 감염의 표적기관이 될 수 있다는 강력한 증거들이 있다. COVID-19와 갑상선과 관련하여 최근까지 연구된 내용을 요약하면 다음과 같다.

ACE2와 TMPRSS2는 SARS-CoV2의 수용체로서 인체세포에 바이러스 침입의 중요한 역할을 한다. 갑상선에서 ACE2와 TMPRSS2는 높게 발현된다. 이들 수용체를 통한 SARS-CoV2의 갑상선 침범에 의해 직접적인 갑상선에 손상을 줄 수 있고, 연관된 비정상적인 면역반응과 사이토카인 폭풍이 갑상선에 염증을 야기할 수

있고, HPA axis에 영향을 줄 수 있다. COVID-19 연관 갑상선질환으로 갑상선중독증(그레이브스병, 아급성 갑상선염, 무통성갑상선염, 비정형갑상선염), 갑상선기능저하증(자가면역성 갑상선염, 중추성 갑상선기능저하증) 및 비갑상선질환 증후군이 발생 가능하다. COVID-19의 중증도가 갑상선 손상을 결정하는 주요 인자로 여겨지며 반대로 낮은 TSH, T3 수치 및 갑상선중독증은 COVID-19로 입원한 환자에서 입원기간 및 사망률과 연관성이 있는 불량한 예후인자이다. 따라서, SARS-CoV2의 급성기 및 회복 기간 동안에도 갑상선기능의 모니터링이 필요하다. 그러나, COVID-19로 입원한 환자에서 갑상선중독증 및 비갑상선질환 증후군의 치료에 대한 근거는 현재까지 부족하다. 중증의 COVID-19환자에서 T3 치료의 효과를 보는 연구가 진행중이지만, 향후 COVID-19와 갑상선암을 포함한 갑상선질환의 연관성에 관해서는 더 많은 연구가 필요하다.

Acknowledgements

Not applicable.

Funding Information

This work was supported by clinical research grant from Pusan National University Hospital in 2021

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

Mijin Kim, <https://orcid.org/0000-0002-1538-8859>

Bo Hyun Kim, <https://orcid.org/0000-0001-9632-9457>

Author Contribution

Conceptualization: Kim BH.

Writing - original draft: Kim M.

Writing - review & editing: Kim M, Kim BH.

Ethics Approval

Not applicable.

References

- 1) Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019.

- N Engl J Med 2020;382(8):727-33.
- 2) Kim JY, Choe PG, Oh Y, Oh KJ, Kim J, Park SJ, et al. The first case of 2019 novel coronavirus pneumonia imported into Korea from Wuhan, China: implication for infection prevention and control measures. *J Korean Med Sci* 2020;35(5):e61.
 - 3) World Health Organization. Weekly operational update on COVID-19 (16 August 2021) [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 15]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-operational-update-on-covid-19---16-august-2021>
 - 4) Cheng ZJ, Shan J. 2019 Novel coronavirus: where we are and what we know. *Infection* 2020;48(2):155-63.
 - 5) Shin J. Severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 infection: role of angiotensin-converting enzyme 2. *Korean J Med* 2020;95(4):232-5.
 - 6) Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005;436(7047):112-6.
 - 7) Zhang J, Wang M, Ding W, Wan J. The interaction of RAAS inhibitors with COVID-19: current progress, perspective and future. *Life Sci* 2020;257:118142.
 - 8) Park J, Lee SH, You SC, Kim J, Yang K. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on Covid-19 patients in Korea. *PLOS ONE* 2021;16(3):e0248058.
 - 9) Messerli FH, Siontis GCM, Rexhaj E. COVID-19 and renin angiotensin blockers: current evidence and recommendations. *Circulation* 2020;141(25):2042-4.
 - 10) Lechien JR, Radulesco T, Calvo-Henriquez C, Chiesa-Estomba CM, Hans S, Barillari MR, et al. ACE2 & TMPRSS2 expressions in head & neck tissues: a systematic review. *Head Neck Pathol* 2021;15(1):225-35.
 - 11) Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K, Piccardo A, Trimboli P. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev Endocr Metab Disord* 2020;1-13.
 - 12) Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty* 2020;9(1):45.
 - 13) Diniz GP, Senger N, Carneiro-Ramos MS, Santos RAS, Barreto-Chaves MLM. Cardiac ACE2/angiotensin 1-7/Mas receptor axis is activated in thyroid hormone-induced cardiac hypertrophy. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2016;10(4):192-202.
 - 14) Davis PJ, Lin HY, Hercbergs A, Keating KA, Mousa SA. Coronaviruses and integrin $\alpha\beta 3$: does thyroid hormone modify the relationship? *Endocr Res* 2020;45(3):210-5.
 - 15) Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020;368:m1091.
 - 16) 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):e3742-6.
 - 17) Inaba H, Aizawa T. Coronavirus disease 2019 and the thyroid - progress and perspectives. *Front Endocrinol* 2021;12:708333.
 - 18) Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000;87(5):e1-9.
 - 19) Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181(2):271-80.
 - 20) Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* 2020;181(2):281-92.
 - 21) Glowacka I, Bertram S, Müller MA, Allen P, Soilleux E, Pfefferle S, et al. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *J Virol* 2011;85(9):4122-34.
 - 22) Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020;367(6483):1260-3.
 - 23) Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res* 2020;176:104742.
 - 24) Xiao L, Sakagami H, Miwa N. ACE2: the key molecule for understanding the pathophysiology of severe and critical conditions of COVID-19: demon or angel? *Viruses* 2020;12(5):491.
 - 25) Guo Y, Korteweg C, McNutt MA, Gu J. Pathogenetic mechanisms of severe acute respiratory syndrome. *Virus Res* 2008;133(1):4-12.
 - 26) Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497-506.
 - 27) Gorini F, Bianchi F, Iervasi G. COVID-19 and thyroid: progress and prospects. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(18):6630.
 - 28) Gavriatopoulou M, Korompoki E, Fotiou D, Ntanasis-Stathopoulos I, Psaltopoulou T, Kastritis E, et al. Organ-specific manifestations of COVID-19 infection. *Clin Exp Med* 2020;20(4):493-506.
 - 29) Lazartigues E, Qadir MMF, Mauvais-Jarvis F. Endocrine significance of SARS-CoV-2's reliance on ACE2. *Endocrinology* 2020;161(9):bqaa108.
 - 30) De Vito P, Incerpi S, Pedersen JZ, Luly P, Davis FB, Davis PJ. Thyroid hormones as modulators of immune activities at the cellular level. *Thyroid* 2011;21(8):879-90.
 - 31) Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease, and autoimmunity. *Endocr Rev* 1993;14(1):107-20.
 - 32) Qi J, Zhou Y, Hua J, Zhang L, Bian J, Liu B, et al. The scRNA-seq expression profiling of the receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 reveals human organs susceptible to SARS-CoV-2 infection. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(1):284.
 - 33) Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbanjo IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*

- 2020;181(5):1016-35.
- 34) Sigrist CJA, Bridge A, Le Mercier P. A potential role for integrins in host cell entry by SARS-CoV-2. *Antiviral Res* 2020;177:104759.
 - 35) Davis PJ, Goglia F, Leonard JL. Nongenomic actions of thyroid hormone. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12(2):111-21.
 - 36) Bakhshandeh B, Sorboni SG, Javanmard AR, Mottaghi SS, Mehrabi M, Sorouri F. Variants in ACE2; potential influences on virus infection and COVID-19 severity. *Infect Genet Evol* 2021;90:104773.
 - 37) 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.
 - 38) Hanley B, Naresh KN, Roufousse C, Nicholson AG, Weir J, Cooke GS, et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe* 2020;1(6):e245-53.
 - 39) Yao XH, Ty L. Histopathological study of new coronavirus pneumonia (COVID-19) in three patients. *Chin J Pathol* 2020;49.
 - 40) Tabary M, Khanmohammadi S, Araghi F, Dadkhahfar S, Tavangar SM. Pathologic features of COVID-19: a concise review. *Pathol Res Pract* 2020;216(9):153097.
 - 41) Bradley BT, Maioli H, Johnston R, Chaudhry I, Fink SL, Xu H, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet* 2020;396(10247):320-32.
 - 42) Wang W, Ye YX, Yao H, Li H, Sun L, Wang A, et al. Evaluation and observation of serum thyroid hormone and parathyroid hormone in patients with severe acute respiratory syndrome. *J Chin Antituberculous Assoc* 2003;25:232-4.
 - 43) Wei L, Sun S, Xu C, Zhang J, Xu Y, Zhu H, et al. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Hum Pathol* 2007;38(1):95-102.
 - 44) Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003;348(26):2646-55.
 - 45) Desaillood R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virol J* 2009;6:5.
 - 46) 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.
 - 47) Aemaz Ur Rehman M, Farooq H, Mohsin Ali M, Ebaad Ur Rehman M, Anwar Dar Q, Hussain A. The association of subacute thyroiditis with COVID-19: a systematic review. *SN Compr Clin Med* 2021;3:1515-1527.
 - 48) Croce L, Gangemi D, Ancona G, Liboà F, Bendotti G, Minelli L, et al. The cytokine storm and thyroid hormone changes in COVID-19. *J Endocrinol Invest* 2021;44(5):891-904.
 - 49) Wang W, Su X, Ding Y, Fan W, Zhou W, Su J, et al. Thyroid function abnormalities in COVID-19 patients. *Front Endocrinol* 2021;11:623792.
 - 50) Mizuno S, Inaba H, Kobayashi K, Kubo K, Ito S, Hirobata T, et al. A case of postpartum thyroiditis following SARS-CoV-2 infection. *Endocr J* 2021;68(3):371-4.
 - 51) Inaba H, De Groot LJ, Akamizu T. Thyrotropin receptor epitope and human leukocyte antigen in Graves' disease. *Front Endocrinol* 2016;7:120.
 - 52) Wang W, Zhang W, Zhang J, He J, Zhu F. Distribution of HLA allele frequencies in 82 Chinese individuals with coronavirus disease-2019 (Covid-19). *HLA* 2020;96(2):194-6.
 - 53) Novelli A, Andreani M, Biancolella M, Liberatoscioli L, Passarelli C, Colona VL, et al. HLA allele frequencies and susceptibility to COVID-19 in a group of 99 Italian patients. *HLA* 2020;96(5):610-4.
 - 54) Liu Z, Li J, Chen D, Gao R, Zeng W, Chen S, et al. Dynamic interleukin-6 level changes as a prognostic indicator in patients with COVID-19. *Front Pharmacol* 2020;11:1093.
 - 55) Caron P. Thyroid disorders and SARS-CoV-2 infection: from pathophysiological mechanism to patient management. *Ann Endocrinol* 2020;81(5):507-10.
 - 56) Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine storm in COVID-19: the current evidence and treatment strategies. *Front Immunol* 2020;11:1708.
 - 57) Han H, Ma Q, Li C, Liu R, Zhao L, Wang W, et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect* 2020;9(1):1123-30.
 - 58) Chen W, Tian Y, Li Z, Zhu J, Wei T, Lei J. Potential interaction between SARS-CoV-2 and thyroid: a review. *Endocrinology* 2021;162(3):bqab004.
 - 59) Hariyanto TI, Kurniawan A. Thyroid disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2020;14(5):1429-30.
 - 60) 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 Endocrinol Invest* 2020;43(10):1527-8.
 - 61) Muller I, Cannavaro D, Dazzi D, Covelli D, Mantovani G, Muscatello A, et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8(9):739-41.
 - 62) Tee LY, Harjanto S, Rosario BH. COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis. *Singapore Med J* 2021;62(5):265.
 - 63) Persani L, Brabant G, Dattani M, Bonomi M, Feldt-Rasmussen U, Fliers E, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines on the diagnosis and management of central hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2018;7(5):225-37.
 - 64) Chen M, Zhou W, Xu W. Thyroid function analysis in 50 patients with COVID-19: a retrospective study. *Thyroid* 2021;31(1):8-11.
 - 65) de Vries EM, Fliers E, Boelen A. The molecular basis of the non-thyroidal illness syndrome. *J Endocrinol* 2015;225(3):R67-81.
 - 66) Van den Berghe G. Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces. *Thyroid* 2014;24(10):1456-65.
 - 67) Pantos C, Kostopanagiotou G, Armaganidis A, Trikas A, Tseti I, Mourouzis I. Triiodothyronine for the treatment of critically ill patients with COVID-19 infection: a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2020;21(1):573.
 - 68) Lui DTW, Lee CH, Chow WS, Lee ACH, Tam AR, Fong CHY, et al. Thyroid dysfunction in relation to immune profile, disease status, and outcome in 191 patients with

- COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(2):e926-35.
- 69) Khoo B, Tan T, Clarke SA, Mills EG, Patel B, Modi M, et al. Thyroid function before, during and after COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(2):e803-11.
- 70) Kothandaraman N, Rengaraj A, Xue B, Yew WS, Velan SS, Karnani N, et al. COVID-19 endocrinopathy with hindsight from SARS. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2021;320(1):E139-50.
- 71) van Gerwen M, Alsen M, Little C, Barlow J, Naymagon L, Tremblay D, et al. Outcomes of patients with hypothyroidism and COVID-19: a retrospective cohort study. *Front Endocrinol* 2020;11:565.
- 72) Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z, et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: a multicenter study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov* 2020;10(6):783-91.
- 73) Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, et al. COVID-19 and Cancer Consortium. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet* 2020;395(10241):1907-18.
- 74) Smulever A, Abelleira E, Bueno F, Pitoia F. Thyroid cancer in the Era of COVID-19. *Endocrine* 2020;70(1):1-5.
- 75) Filippi AR, Russi E, Magrini SM, Corvò R. Covid-19 outbreak in northern Italy: first practical indications for radiotherapy departments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;107(3):597-9.
- 76) Boelaert K, Visser WE, Taylor PN, Moran C, Léger J, Persani L. Endocrinology in the time of COVID-19: management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2020;183(1):G33-9.