

<https://doi.org/10.59674/pbk5>

# NIEDOCZYNNOŚĆ NADNERCZY I PROCESY AUTOIMMUNOLOGICZNE W PRZEBIEGU COVID-19

ADRENAL INSUFFICIENCY AND AUTOIMMUNE  
PROCESSES IN THE COURSE OF COVID-19

Michał GRZEJDA<sup>1</sup>, Marta DZIECIAŃKOWSKA<sup>1</sup>, Karolina MIZERA<sup>1</sup>,  
Zuzanna AURAST<sup>1</sup>, Aleksandra FIGAS<sup>1</sup>, Maciej OWECKI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Studenckie Koło Naukowe Zdrowia Publicznego,  
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu  
<sup>2</sup>Zakład Zdrowia Publicznego,  
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

*Streszczenie:* SARS-CoV-2 jest przyczyną choroby koronawirusowej (COVID-19). Od początku pandemii zauważono negatywny wpływ SARS-CoV-2 nie tylko na układ oddechowy, ale również na układy sercowo-naczyniowy, pokarmowy czy endokryny. Jednym z narządów, którego pracę zaburza SARS-CoV-2 są nadnercza. Przez mimikrę molekularną SARS-CoV-2 przyczynia się do wywołania procesów autoimmunologicznych. Wykazano również, że wirus ten zaburza funkcjonowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. Dodatkowo, może on przyczyniać się do zawału i krwotoku nadnerczy. Wyżej wymienione mechanizmy mogą prowadzić do niewydolności kory nadnerczy albo przyczynić się do zaostrzenia już istniejącej choroby. Konieczne są jednak dalsze badania i obserwacje większej liczby chorych, aby ustalić dokładną rolę, jaką odgrywa SARS-CoV-2 w indukowaniu autoimmunologicznej niewydolności kory nadnerczy.

*Słowa kluczowe:* COVID-19, autoimmunizacja, niewydolność nadnerczy, sterydoterapia

*Summary:* SARS-CoV-2 is the cause of coronavirus disease (COVID-19). Since the beginning of the pandemic, negative effects of SARS-CoV-2 have been noted not only on the respiratory system, but also on the cardiovascular, digestive or endocrine systems. One of the organs affected by SARS-CoV-2 is the adrenal glands. Through molecular mimicry, SARS-CoV-2 contributes to inducing autoimmune processes. The virus has been shown to disrupt the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. In addition, it can contribute to adrenal infarction and hemorrhage. The above-mentioned mechanisms may either lead to adrenal insufficiency or contribute to the exacerbation of already existing disease. However, further studies and observations of a larger number of patients are needed to determine the exact role that SARS-CoV-2 plays in inducing autoimmune adrenal insufficiency.

*Keywords:* COVID-19, autoimmunity, adrenal insufficiency, steroid therapy

## WSTĘP

Choroba koronawirusowa (COVID-19) to choroba zakaźna wywoływana przez koronawirusa zespołu ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej typu 2 (SARS-CoV-2) [1]. Początkowo, w 2019 roku, większość zakażonych pacjentów miała głównie dolegliwości płucne, jednak z czasem zaobserwowano, że SARS-CoV-2 może wywoływać wiele objawów klinicznych również poza układem oddechowym, m.in. ze strony układu nerwowego, sercowo-naczyniowego czy wydalniczego [2, 3]. Zaobserwowano również, że objawy kliniczne, formy odpowiedzi autoimmunologicznej oraz patomechanizmy obecne w przebiegu COVID-19 wykazują podobieństwa do tych występujących w przebiegu chorób autoimmunologicznych [4].

Pacjenci z chorobami układu endokrynnego, m.in. z niedoczynnością kory nadnerczy (NKN), stanowią szczególną grupę ryzyka zachorowania na COVID-19. U osób z NKN zakażenie COVID-19 może prowadzić do zaostrzenia choroby, a nawet wystąpienia przełomu nadnerczowego [3]. Wynika to z tego, że SARS-CoV-2 zaburza funkcjonowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (OPPN), może powodować zawał lub krwotok do nadnerczy oraz mieć udział w wystąpieniu pocovidowej autoimmunologicznej niedoczynności kory nadnerczy [5].

## SARS-CoV2 A ZABURZENIA AUTOIMMUNOLOGICZNE

SARS-CoV-2 jest przedstawicielem rodziny koronawirusów, które charakteryzują się jednoniciowym genomem RNA (ssRNA) oraz otoczką o kulistej morfologii. Wirus może dokonywać inwazji do wnętrza komórki gospodarza poprzez wiązanie się z receptorem enzymu konwertującego angiotensynę 2 (ACE2) za pomocą domeny wiążącej receptor (RBD) zlokalizowanej w podjednostce S1 białka S [6].

U części pacjentów z COVID-19 występują jedynie łagodne objawy grypopodobne, takie jak: gorączka, osłabienie, ból głowy czy suchy kaszel. W części zarejestrowanych przypadków symptomy kliniczne są znacznie poważniejsze i objawiać się mogą m.in. dusznością i hipokseją, a nawet sepsą i uszkodzeniem wielonarządowym.

U niektórych pacjentów z COVID-19 zaobserwowano podwyższone poziomy autoprzeciwciał (m.in., ANA, ANCA, APL) we krwi. Skłoniło to naukowców do dalszych badań w kierunku powiązania chorób autoimmunologicznych z infekcją SARS-CoV-2. [4]

Wykazano podobieństwo między COVID-19 a chorobami autoimmunologicznymi na wielu płaszczyznach. Mogą manifestować się one różnorodną wielonarządową odpowiedzią, powodując objawy ze strony układu sercowo-naczy-

niowego, pokarmowego, moczowego, neurologicznego, a także endokrynnego [7]. Ponadto za uszkodzenie narządów w obu przypadkach odpowiada nieadekwatna, ogólnoustrojowa odpowiedź immunologiczna, spowodowana najczęściej nadmierną produkcją cytokin i chemokin prozapalnych, w tym interleukina IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-18, CXCL10 i CCL2 (tzw. burza cytokinowa) [8]. Wykazano, że poziom ekspresji niektórych z tych cytokin, takich jak IL-1, IL-6, IL-10 i IL-18, jest związany z ciężkością choroby [4].

Molekularne mechanizmy wiążące procesy autoagresji z infekcją SARS-CoV-2 są niezwykle skomplikowane i nie do końca poznane, ale mogą między innymi wiązać się ze zjawiskiem mimikry molekularnej. Zjawisko to polega na podobieństwie między antygenami występującymi u mikroorganizmów z antygenami w organizmie człowieka [9]. Jednym z przykładów jest mimikra pomiędzy SARS-CoV-2 a trzema białkami: DAB1, AIFM i SURF1, które są obecne w ludzkim kompleksie pre-Böttinger (preBötC) pnia mózgu. Opisany mechanizm może przyczyniać się do występowania niewydolności oddechowej u pacjentów z COVID-19 [8]. Ponadto Marino Gammazza i wsp. w przeprowadzonych badaniach porównali białka wirusowe z ludzkimi chaperonami molekularnymi. Wykazano, że chaperony, głównie białka szoku cieplnego, mogą uczestniczyć w zjawiskach mimikry molekularnej po zakażeniu SARS-CoV-2 [7]. Z kolei badanie Lucchese and Flo i wsp. wykazało, że peptydy wbudowane w epitopy SARS-CoV-2 mają taką samą sekwencję z ludzkimi białkami szoku cieplnego, które są związane z zespołem Guillaina-Barrego i innymi chorobami autoimmunologicznymi [10]. Te badania, jak i wiele innych obserwacji, świadczą o wpływie infekcji SARS-CoV-2 na układ odpornościowy i ryzyko rozwoju chorób autoimmunologicznych.

## **ZABURZENIA OSI PODWZGÓRZE-PRZYSADKA-NADNERCZA**

OPPN kontroluje wydzielanie kortyzolu w odpowiedzi na światło, stres i inne czynniki, m.in. reakcje ze strony układu autonomicznego. Współdziałanie układów endokrynnego, sercowo-naczyniowego i immunologicznego warunkuje prawidłową odpowiedź immunologiczną i reakcję zapalną na patogeny. Zaburzenia OPPN pod postacią ośrodkowej niedoczynności kory nadnerczy (ONKN) przebiegają z niedoborem kortyzolu, wynikającym z zaburzeń wydzielania hormonu uwalniającego kortykotropinę (CRH) i adrenokortykotropiny (ACTH). Zwykle przebiega skąpoobjawowo, ale zawsze wymaga zdiagnozowania i włączenia terapii substytucyjnej glikokortykosteroidami (GKS) [11]. Niewydolność OPPN może przyczynić się również do opóźnienia odpowiedzi immunologicznej przeciwko infekcjom wirusowym [12, 13].

Powikłania endokrynologiczne po przebyciu COVID-19 u dotychczas zdrowych pacjentów mogą występować jako wczesne i późne. Jedną z hipotez dotyczących etiologii tych zaburzeń jest obecność receptorów ACE2 i TMPRSS2 na powierzchni komórek podwzgórza, przysadki i kory nadnerczy, z którymi wiąże się wirus SARS-CoV-2 [14-16]. Jednakże w badaniu Paul i wsp. przedstawiono związek dotyczący tropizmu wirusa na komórki kory nadnerczy przy braku bezpośredniego wpływu infekcji SARS-CoV-2 na podwzgórze i przysadkę [12]. Wykazano również, że SARS-CoV-2 produkuje wirusowe sekwencje aminokwasów, homologiczne do sekwencji ACTH. Ze względu na zgodność tych sekwencji, przeciwciała produkowane przez organizm do walki z wirusem niszczą także ACTH gospodarza, przyczyniając się w ten sposób do wywołania wtórnej niedoczynności kory nadnerczy (WNKN) [5].

W literaturze opisywane są przypadki niewydolności OPPN zarówno w fazie ostrej COVID-19, jak i u pacjentów po przebyciu zakażenia COVID-19. Sheikh i wsp. opisał przypadek 44-letniej pacjentki zakażonej wirusem SARS-Cov-2, u której w 12. dobie hospitalizacji wystąpiły zawroty głowy, mdłości, hipotensja oraz poliuria do 6L/dobę. Rozpoznano ONKN potwierdzoną testem z ACTH, z towarzyszącą moczówką prostą. Pacjentka otrzymała doustnie hydrokortyzon i desmopresynę z dobrym efektem terapeutycznym [17].

Z kolei w badaniu Alzahrani i wsp. grupie 28 pacjentów zakażonych COVID-19 zmierzono podczas hospitalizacji poranny poziom kortyzolu, ACTH i siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S) i oceniono korelację między stężeniami hormonów a ciężkością choroby. Autorzy zakładali wystąpienie istotnego wzrostu poziomu kortyzolu podczas ostrej fazy choroby oraz wzmożoną odpowiedź ze strony OPPN. Zaobserwowano jednak upośledzenie funkcji hormonalnej nadnerczy u zakażonych pacjentów, co więcej, u znacznej części z nich poziomy ACTH i kortyzolu w surowicy odpowiadały ONKN. Nie wykazano natomiast jednoznacznie, czy zmiany wynikały z bezpośredniego działania wirusa na podwzgórze, przysadkę, czy pośrednio, z odpowiedzi humoralnej i wyrzutu inhibitorów cytokin [18].

Zaburzenia czynności przysadki i podwzgórza mogą wynikać z obecności przeciwciał skierowanych przeciwko komórkom tych narządów, co badał Gonen i wsp. W swoich badaniach potwierdzili w teście stymulacji niską dawką ACTH, że w grupie 49 pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 u 8,2% z nich rozwinęła się NKN, a tylko u 4,1% badanych w okresie 6 miesięcy NKN ustąpiła. Obecność przeciwciał przeciwprzysadkowych (APA) i przeciwpodwzgórzowych (AHA) u części pacjentów z WNKN może sugerować autoimmunologiczny mechanizm oraz może posłużyć jako czynnik predykcyjny w rozwoju choroby [19].

Opisano także niewydolność OPPN jako powikłanie po przebyciu (w odstępie minimum 3 miesięcy) zakażenia COVID-19. U tych osób częstość występowania niewydolności OPPN potwierdzona testem stymulacji ACTH wynosiła

16,2%. Z kolei w teście stymulacji glukagonem, tylko 9,3 % pacjentów wykazało nieadekwatną odpowiedź. W związku z tym, u 9-16,2% pacjentów wykazano nieprawidłowy wyrzut kortyzolu sugerujący NKN. U ok. 10% pacjentów ONKN przebiegała bezobjawowo [15]. Jednymi z czynników występowania objawów po COVID-19 są zaburzenia funkcji OPPN. Hamazaki i wsp. opisali przypadek 23-letniej pacjentki, która zgłaszała od 2 miesięcy osłabienie, mdłości, utratę masy ciała i gorączkę, bez obciążonego wywiadu chorobowego, oprócz zakażenia COVID-19 o lekkim przebiegu 3 miesiące wcześniej. W badaniach laboratoryjnych wykazano obniżony poziom ACTH (4.9 pg/mL), a poziom porannego kortyzolu wynosił 8.2 mcg/dL. Badanie rezonansu magnetycznego przysadki nie pokazało w jej obrębie żadnych zmian guzowatych lub cech ostrego krwawienia. Wykonano test tolerancji insuliny, w którym zaobserwowano nieadekwatną odpowiedź ACTH i kortyzolu na wyindukowaną w teście hipoglikemię. W celu oceny odpowiedzi przysadki na hormony podwzgórza użyto testu stymulacji CRH, TRH i GnRH. Tylko w przypadku testu z CRH wykazano nieadekwatny wzrost poziomu ACTH i kortyzolu, co pozwoliło rozpoznać ONKN [20].

Efekty zaburzeń funkcji OPPN u pacjentów zakażonych wirusem SARS-CoV2 lub po przebyciu COVID-19 wymagają dalszych obserwacji na większych grupach chorych oraz usystematyzowania postępowania leczniczego, aby wyjaśnić rolę procesów autoimmunologicznych w funkcjonowaniu przysadki w ostrych i przewlekłych fazach COVID-19.

## PIERWOTNA NIEDOCZYNNOŚĆ NADNERCZY

Najczęstszą przyczyną uszkodzenia kory nadnerczy jest choroba autoimmunologiczna, choć mogą też być uszkodzane w wyniku wielu zakażeń drobnoustrojami chorobotwórczymi. Warunkiem wystąpienia objawów pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy (PNKN) – choroby Addisona – jest zniszczenie komórek kory nadnerczy osiągające co najmniej 90%. Udowodniono, że niektóre z patogenów, w tym wirus cytomegalii (CMV) lub *Mycobacterium tuberculosis*, bezpośrednio przyczyniają się właśnie do powstania pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy [21].

Tak jak w przypadku podwzgórza i przysadki, w badaniach sekwencjonowania RNA i immunohistochemii udowodniono na powierzchni komórek nadnerczy obecność receptorów ACE2 i TMPRSS2, z którymi wiąże się wirus SARS-CoV-2. Wysoką ekspresję białka ACE2 wykryto w komórkach zrębu, a także małych naczyniach włosowatych nadnerczy i korze nadnerczy. Ekspresja białka TMPRSS2 występuje natomiast głównie w komórkach kory nadnerczy. Inne białka, które mogą również ułatwiać wychwytywanie komórkowy SARS-CoV-2, to neuropilina-1, lektyny typu C, furyny oraz receptor Scarb1 (SR-B1). SARS-CoV-2 może również wnikać do komórek drogą endosomalną [21, 22].

Obecność wyżej wymienionych białek może przyczyniać się do podatności kory nadnerczy na uszkodzenie podczas infekcji SARS-CoV-2. Udowodniono, że czynność nadnerczy podczas COVID-19 w większości przypadków jest zachowana. W grupie badanych stwierdzono niewielką liczbę komórek zakażonych SARS-CoV-2 i nieliczne przypadki ciężkich uszkodzeń komórek kory nadnerczy. Sugeruje to, że bezpośrednie działanie cytotatyczne SARS-CoV-2 na komórki kory nadnerczy nie jest głównym czynnikiem wywołującym niedoczynność nadnerczy [21]. Opisano natomiast przypadki PNKN po zakażeniu SARS-CoV-2, wywołane przez krwotok bądź niedokrwienie nadnerczy, związane z zaburzeniami krzepnięcia, jakie wywołuje ten wirus (stan nadkrzepliwości) oraz niedoczynność na podłożu autoimmunologicznym [23, 24].

### MECHANIZM NACZYNIOWY

U około 30% pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 rozwija się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Nadnercza są obficie unaczynione i wyjątkowo podatne na uszkodzenia naczyń, które są najczęściej potwierdzanym powikłaniem COVID-19 w tych narządach [21]. W badaniach histopatologicznych analizowano pobrane tkanki pacjentów zmarłych w wyniku COVID-19 i udowodniono obecność złożeń fibryny oraz licznych mikrozakrzepów w naczyniach włosowatych nadnerczy [25]. Podczas rutynowych badań tomografii komputerowej u pacjentów z COVID-19 w stanie krytycznym wykazano występowanie zarówno jednostronnego, jak i obustronnego ostrego zawału nadnerczy (23% pacjentów) [21, 26]. Ponadto opisano, że krwotoki i zawały nadnerczy występują w zakażeniach COVID-19 zarówno o ciężkim, jak i łagodnym przebiegu. Na podstawie przypadków klinicznych udowodniono, że opisane powikłania naczyniowe mogą prowadzić do wywołania nowopowstałej PNKN, jak i powodować zaostrzenia istniejącej już wcześniej choroby tego narządu [2, 21].

### MECHANIZM AUTOIMMUNOLOGICZNY

Badacze wykazują także wpływ SARS-CoV-2 na rozwój autoimmunologicznej NKN (ANKN). W literaturze opisywane są przypadki pacjentów z nowo wykrytą NKN, po infekcji COVID-19, u których obecne są przeciwciała przeciwko 21-hydroksylazie, co sugeruje autoimmunologiczne podłoże NKN. W większości przypadków pacjenci posiadają historię chorób autoimmunologicznych, a rozpoznaniu ANKN towarzyszy rozpoznanie autoimmunologicznej choroby tarczycy [6, 27-29].

Ze względu na długi okres bezobjawowy i przewlekły przebieg ANKN ciężko jednoznacznie wskazać mechanizm jej powstania i rolę jaką odgrywa w nim SARS-CoV-2. Możliwe jest, że pacjenci z pocovidową ANKN posiadali przeciwciała prze-

ciwko 21-hydroksylazie już przed infekcją COVID-19 i proces autoimmunologicznego niszczenia kory nadnerczy trwał, a infekcja jedynie go przyspieszyła i nasiliła, nie wywołała. Konieczne są więc dalsze badania i obserwacje chorych, aby móc wyciągnąć konkretne wnioski [6, 27, 28].

## LECZENIE GLIKOKORTYKOSTEROIDAMI

GKS są szeroko stosowane ze względu na swoje działanie przeciwzapalne i dlatego znalazły zastosowanie w leczeniu ciężkich postaci COVID-19 [30].

GKS stymulują syntezę i uwalnianie białek przeciwzapalnych, a hamują działanie białek prozapalnych. W cytoplazmie większości komórek znajduje się specyficzny receptor glikokortykoidowy (GR). GKS poprzez wiązanie się z nim odłączają od tego receptora Hsp70, Hsp90 i immunofiliny. Aktywowany po przejściu do jądra komórkowego GR wycisza ekspresję genów prozapalnych przez inhibicję acetylotransferazy histonów i aktywację deacetylazy histonów. W wyniku kolejnych procesów dochodzi do promowania produkcji aneksyny 1, a tym samym hamowania ekspresji fosfolipazy A2. W efekcie tego następuje redukcja stanu zapalnego oraz fagocytoza apoptotycznych neutrofilów. GKS zapobiegają rekrutacji limfocytów poprzez obniżenie produkcji białek ostrej fazy i chemokin. Hamują dojrzewanie, proliferację i różnicowanie wszystkich podtypów limfocytów. Zmniejszają liczbę monocytów/makrofagów, eozynofilów, bazofilów i komórek dendrytycznych, natomiast podnoszą liczbę neutrofilów uwalnianych ze szpiku kostnego, a także zwiększają uwalnianie kom. dendrytycznych oraz IL-10 i TGF- $\beta$ . Redukują błonową ekspresję MHC klasy II i receptorów Fc oraz ograniczają prezentację antygenów limfocytom T. GKS zapobiegają proliferacji i uwolnieniu immunoglobulin oraz aktywacji limfocytów B. Na drodze apoptozy usuwają komórki zrębu grasicy i limfocyty T. Zmieniają polaryzację limfocytów T w kierunku przeciwzapalnym Th2 i T-reg, zapobiegając polaryzacji do prozapalnych Th1 i Th17. Wskutek tego GKS zmniejszają produkcję cytokin prozapalnych IL-2, IL-4, IL-5, IL-13 i IFN [31].

Wewnątrzkomórkowy szlak sygnałowy dla GKS jest mocno związany z cyklem reprodukcyjnym SARS-CoV-2. Ten wirus indukuje zmiany w komórkach gospodarza, pierwotnie poprzez stymulowanie replikacji tych komórek. Opisany koronawirus powoduje również modulowanie reakcji wewnątrzkomórkowych GR z ligandami. Dzięki temu można uzyskać efekt terapeutyczny jako wynik zastosowania GKS w ciężkim przebiegu COVID-19 [30].

W badaniu Thakura i wsp. opisano redukcję śmiertelności wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu ciężkiego przebiegu infekcji COVID-19, u których wprowadzono terapię steroidami. Nie zaobserwowano istotnych różnic w zależności od wysokości dawek GKS. Wykazano natomiast istotną redukcję śmiertelności wśród pacjentów leczonych GKS w porównaniu z nieleczonymi [32].

Zbieżne efekty opisano w badaniu Andreakosa i wsp. Podawanie deksametazonu dożylnie lub doustnie w dawce 6 mg na dobę przez 10 dni zredukowało śmiertelność pacjentów z COVID-19 wentylowanych mechanicznie. Ponadto terapia GKS, redukując zjawisko burzy cytokinowej, powoduje m.in. skrócenie czasu zależności pacjenta od respiratora. Z drugiej strony opisano ryzyko wystąpienia powikłań ze względu na wydłużenie czasu wydalania wirusa z komórek gospodarza [33]. Długotrwała terapia GKS może prowadzić do przedłużonego COVID-19, a prozakrzepowy wpływ GKS również wiąże się z wyższym ryzykiem śmiertelności. Długotrwałe stosowanie GKS w przebiegu COVID-19, zgodnie z obecnym stanem wiedzy, nie zapobiega wystąpieniu możliwych powikłań [34].

Stosowanie GKS w przebiegu COVID-19, tak jak w przypadku innych chorób, wiąże się z występowaniem skutków ubocznych będących efektem hiperkortyzolemii. Z drugiej strony podaż sterydów egzogennych hamuje działanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza i może doprowadzić do jatrogennej niewydolności kory nadnerczy. Duże dawki GKS podawane niezgodnie z dobowym rytmem wydzielania kortyzolu zwiększają ryzyko wystąpienia wyindukowanej leczeniem hipokortyzolemii. Co więcej, inne leki stosowane w przebiegu COVID-19, jak na przykład rytonawir, wydłużają czas półtrwania GKS, potęgując ich działanie hamujące na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza. Niestety nie opisano częstości występowania posterooidowej niedoczynności kory nadnerczy u pacjentów leczonych GKS w przebiegu COVID-19. Dodatkową trudność w podaniu statystyk stanowi fakt, iż sama infekcja SARS-CoV-2 może spowodować wystąpienie niedoczynności kory nadnerczy u pacjenta bez niedoboru kortyzolu przed zakażeniem [35].

## PODSUMOWANIE

SARS-CoV-2 przyczynia się do wywołania lub zaostrzenia procesów autoimmunologicznych w organizmach osób zakażonych. Zarówno w trakcie, jak i po przejściu COVID-19 wykrywane są u pacjentów autoprzeciwciała, m.in. APA, AHA, czy przeciwciała przeciwko 21-hydroksylazie. Opisuje się mechanizmy, takie jak mimikra molekularna, przez które dochodzi do autoimmunizacji. Wpływa to na zaburzenie pracy wielu układów i narządów – w tym nadnerczy. Niedoczynność nadnerczy wywoływana jest przez bezpośrednie uszkodzenie tego narządu oraz zaburzenia funkcji OPPN regulującej jego pracę [5, 19]. Dodatkowo z racji bogatego unaczynienia nadnercza są szczególnie podatne na powikłania zakrzepowo zatorowe i krwotoczne, które pojawiają się w przebiegu COVID-19. W związku z tymi mechanizmami infekcja SARS-CoV-2 może wyindukować u pacjenta nowo powstałą NKN lub doprowadzić do zaostrzenia już istniejącej



choroby [1]. Z tego powodu zaleca się, aby pacjenci z NKN w przypadku infekcji SARS-CoV-2 znajdowali się pod stałą kontrolą endokrynologiczną [36]. Konieczne są jednak dalsze badania w celu ustalenia dokładnej roli, jaką odgrywa SARS-CoV-2 w indukowaniu ANKN [5]. Należy również pamiętać, że zawsze w przypadku różnicowania NKN po infekcji COVID-19 trzeba brać pod uwagę WNKN wyindukowaną leczeniem zakażenia dużymi dawkami GKS [25].

## LITERATURA

- [1] Machado IFR, Menezes IQ, Figueiredo SR, Coelho FMA, Terrabuio DRB, Ramos DV, Fagundes GFC, Maciel AAW, Latronico AC, Fragoso MCBV, Cancado ELR, Mendonca BB, Almeida MQ. "Primary Adrenal Insufficiency Due to Bilateral Adrenal Infarction in COVID-19" *J Clin Endocrinol Metab.* 2022; **107**: 394-400. doi: 10.1210/clinem/dgab557.
- [2] Hashim M, Athar S, Gaba WH. "New onset adrenal insufficiency in a patient with COVID-19" *BMJ Case Rep.* 2021; **14**: e237690. doi: 10.1136/bcr-2020-237690.
- [3] Moroti R, Badiu C. "Endocrine effects of COVID 19: Difficulties in the management of endocrine disorders from individual to societies" *Acta Endocrinol.* 2020; **16**: 74-77. doi: 10.4183/aeb.2020.74.
- [4] Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. "COVID-19 and autoimmune diseases" *Curr Opin Rheumatol.* 2021; **33**: 155-162. doi: 10.1097/BOR.0000000000000776.
- [5] Sánchez J, Cohen M, Zapater JL, Eisenberg Y. "Primary Adrenal Insufficiency After COVID-19 Infection" *AACE Clin Case Rep.* 2022; **8**: 51-53. doi: 10.1016/j.aace.2021.11.001.
- [6] Hopfer H, Herzig MC, Gosert R, Menter T, Hench J, Tzankov A, Hirsch HH, Miller SE. "Hunting coronavirus by transmission electron microscopy – a guide to SARS-CoV-2-associated ultrastructural pathology in COVID-19 tissues" *Histopathology.* 2021; **78**: 358-370. doi: 10.1111/his.14264.
- [7] Marino Gammazza A, Légaré S, Lo Bosco G, Fucarino A, Angileri F, Conway de Macario E, Macario AJ, Cappello F. "Human molecular chaperones share with SARS-CoV-2 antigenic epitopes potentially capable of eliciting autoimmunity against endothelial cells: possible role of molecular mimicry in COVID-19" *Cell Stress Chaperones.* 2020; **25**: 737-741. doi: 10.1007/s12192-020-01148-3.
- [8] Simon K, Rorat M, Janocha-Litwin J, Pazgan-Simon M. "Zakażenie SARS-CoV-2 : etiopatogeneza , obraz kliniczny , aktualne możliwości postępowania terapeutycznego – doświadczenia własne" *Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego.* 2021; **6**: 38-42.
- [9] Lis J, Jarzab A, Witkowska D. "Rola mimikry molekularnej w etiologii schorzeń o charakterze autoimmunizacyjnym Molecular mimicry in the etiology of autoimmune diseases" *Postępy Hig Med. Dosw.* 2012; **66**: 475-491. doi: 10.5604/17322693.1003484
- [10] Lucchese G, Flöel A. "SARS-CoV-2 and Guillain-Barré syndrome: molecular mimicry with human heat shock proteins as potential pathogenic mechanism" *Cell Stress Chaperones.* 2020; **25**: 731-735. doi: 10.1007/s12192-020-01145-6.
- [11] Bitencourt MR, Batista RL, Biscotto I, Carvalho LR. "Central adrenal insufficiency: who, when, and how? From the evidence to the controversies-an exploratory review" *Arch Endocrinol Metab.* 2022; **66**: 541-550. doi: 10.20945/2359-3997000000493.
- [12] Paul T, Ledderose S, Bartsch H *et al.* "Adrenal tropism of SARS-CoV-2 and adrenal findings in a post-mortem case series of patients with severe fatal COVID-19" *Nat Commun.* 2022; **13**: 1589. doi: 10.1038/s41467-022-29145-3.
- [13] Vassiliadi DA, Vassiliou AG, Ilias I, Tsagarakis S, Kotanidou A, Dimopoulou I. "Pituitary-Adrenal Responses and Glucocorticoid Receptor Expression in Critically Ill Patients with COVID-19" *Int J Mol Sci.* 2021; **22**: 11473. doi: 10.3390/ijms222111473.

- [14] Jensterle M, Herman R, Janež A, Mahmeed WA, Al-Rasadi K, Al-Alawi K, Banach M, Banerjee Y, Ceriello A, Cesur M, Cosentino F, Galia M, Goh SY, Kalra S, Kempler P, Lessan N, Lotufo P, Papanas N, Rizvi AA, Santos RD, Stoian AP, Toth PP, Viswanathan V, Rizzo M. "The Relationship between COVID-19 and Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis: A Large Spectrum from Glucocorticoid Insufficiency to Excess—The CAPISCO International Expert Panel" *Int J Mol Sci*, 2022; **23**: 7326. doi: 10.3390/ijms23137326.
- [15] Urhan E, Karaca Z, Unuvar GK, Gundogan K, Unluhizarci K. "Investigation of pituitary functions after acute coronavirus disease 2019" *Endocr J*, 2022; **69**: 649-658. doi: 10.1507/endocrj.EJ21-0531.
- [16] Ong WY, Satish RL, Herr DR. "ACE2, Circumventricular Organs and the Hypothalamus, and COVID-19" *Neuromolecular Med*, 2022; **24**: 363-373. doi: 10.1007/s12017-022-08706-1.
- [17] Sheikh AB, Javaid MA, Sheikh AAE, Shekhar R. "Central adrenal insufficiency and diabetes insipidus as potential endocrine manifestations of COVID-19 infection: a case report" *Pan Afr Med J*, 2021; **38**: 222. doi: 10.11604/pamj.2021.38.222.28243.
- [18] Alzahrani AS, Mukhtar N, Aljomaiah A, Aljamei H, Bakhsh A, Alsudani N, Elsayed T, Alrashidi N, Fadel R, Alqahtani E, Raef H, Butt MI, Sulaiman O. "The Impact of COVID-19 Viral Infection on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis" *Endocr Pract*. 2021; **27**: 83-89. doi: 10.1016/j.eprac.2020.10.014.
- [19] Gonen MS, De Bellis A, Durcan E, Bellastella G, Cirillo P, Scappaticcio L, Longo M, Bircan BE, Sahin S, Sulu C, Ozkaya HM, Konukoglu D, Kartufan FF, Kelestimur F. "Assessment of Neuroendocrine Changes and Hypothalamo-Pituitary Autoimmunity in Patients with COVID-19" *Horm Metab Res*. 2021; **54**: 153-161. doi: 10.1055/a-1764-1260.
- [20] Hamazaki K, Nishigaki T, Kuramoto N, Oh K, Konishi H. "Secondary Adrenal Insufficiency After COVID-19 Diagnosed by Insulin Tolerance Test and Corticotropin-Releasing Hormone Test" *Cureus*, 2022; **14**: e23021. doi: 10.7759/cureus.23021.
- [21] Kanczkowski W, Gaba WH, Krone N, Varga Z, Beuschlein F, Hantel C, Andoniadou C, Bornstein SR. "Adrenal Gland Function and Dysfunction during COVID-19" *Horm Metab Res*. 2022; **54**: 532-539. doi: 10.1055/a-1873-2150.
- [22] Chifu I, Detomas M, Dischinger U, Kimpel O, Megerle F, Hahner S, Fassnacht M, Altieri B. "Management of Patients With Glucocorticoid-Related Diseases and COVID-19" *Front. Endocrinol*. 2021; **12**: 705214. doi: 10.3389/fendo.2021.705214.
- [23] Kumar R, Guruparan T, Siddiqi S, Sheth R, Jacyna M, Naghibi M, Vrentzou E. "Case Report a case of adrenal infarction in a patient with COVID 19 infection" *BJR Case Rep*. 2020; **6**: 20200075. doi: 10.1259/bjrcr.20200075.
- [24] Heidarpour M, Vakhshoori M, Abbasi S, Shafie D, Rezaei N. "Adrenal insufficiency in coronavirus disease 2019: A case report" *J Med Case Rep*. 2020; **14**: 134. doi: 10.1186/s13256-020-02461-2.
- [25] Kanczkowski W, Beuschlein F, Bornstein SR. "Is there a role for the adrenal glands in long COVID?" *Nat Rev Endocrinol*. 2022; **18**: 451-452. doi: 10.1038/s41574-022-00700-8.
- [26] Leyendecker P, Ritter S, Riou M, Wackenthaler A, Meziani F, Roy C, Ohana M. "Acute adrenal infarction as an incidental CT finding and a potential prognosis factor in severe SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort analysis on 219 patients" *Eur Radiol*. 2021; **31**: 895-900. doi: 10.1007/s00330-020-07226-5.
- [27] Flokas ME, Bustamante VH, Kanakatti Shankar R. "New-Onset Primary Adrenal Insufficiency and Autoimmune Hypothyroidism in a Pediatric Patient Presenting with MIS-C" *Horm Res Paediatr*. 2022; **95**: 397-401. doi: 10.1159/000525227.
- [28] Beshay L, Wei K, Yang Q. "Newly diagnosed autoimmune Addison's disease in a patient with COVID-19 with autoimmune disseminated encephalomyelitis" *BMJ Case Rep*. 2022; **15**: e250749. doi: 10.1136/bcr-2022-250749.
- [29] Bhattarai P, Allen H, Aggarwal A, Madden D, Dalton K. "Unmasking of Addison's disease in COVID-19" *SAGE Open Med Case Rep*. 2021; **9**: 1-4. doi: 10.1177/2050313X211027758.

- [30] Kino T, Burd I, Segars JH. "Dexamethasone for severe covid-19: How does it work at cellular and molecular levels?" *Int J Mol Sci.* 2021; **22**: 6764. doi: 10.3390/ijms22136764.
- [31] Annane D. "Corticosteroids for COVID-19" *J Intensive Med.* 2021; **1**: 14-25. doi: 10.1016/j.jointm.2021.01.002.
- [32] Thakur M, Datusalia AK, Kumar A. "Use of steroids in COVID-19 patients: A meta-analysis" *Eur J Pharmacol.* 2022; **914**: 174579. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174579.
- [33] Andreakos E, Papadaki M, Serhan CN. "Dexamethasone, pro-resolving lipid mediators and resolution of inflammation in COVID-19" *Allergy.* 2021; **76**: 626-628. doi: 10.1111/all.14595.
- [34] Mishra GP, Mulani J. "Corticosteroids for COVID-19: the search for an optimum duration of therapy" *Lancet Respir Med.* 2021; **9**: e8. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30530-0.
- [35] Ferràu F, Ceccato F, Cannavò S, Scaroni C. "What we have to know about corticosteroids use during Sars-Cov-2 infection" *J Endocrinol Invest.* 2021; **44**: 693-701. doi: 10.1007/s40618-020-01384-5.
- [36] Sabbadin C, Betterle C, Scaroni C, Ceccato F. "Frequently Asked Questions in Patients With Adrenal Insufficiency in the Time of COVID-19" *Front Endocrinol.* 2021; **12**: 805647. doi: 10.3389/fendo.2021.805647.

*Redaktor prowadzący – Maciej Zabel*

*Otrzymano: 30.05.2023*

*Przyjęto: 13.06.2023*

*Maciej Owecki*

*ul. Rokietnicka 4, 60-806 Poznań*

*e-mail: mowecki@ump.edu.pl*

*tel.: 61 658 42 75*

