

DOI: 10.59715/pntj.mp.1.1.4

## Bệnh Covid-19 và tuyến giáp

Lê Tuyết Hoa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

### Tóm tắt

Nhiễm SARS-COV-2 hiện đang là vấn đề sức khỏe nghiêm trọng trên thế giới. COVID-19 gây tổn thương nhiều cơ quan, nổi bật nhất là hệ hô hấp. Từ 2002, bệnh lý tuyến giáp đã được biết đến trong đợt bùng phát SARS-COV. Hai năm qua đã có nhiều báo cáo ghi nhận tuyến giáp bị tổn hại trong và sau khi nhiễm SARS-COV-2. Bài viết trình bày tóm tắt các bằng chứng thay đổi chức năng tuyến và bệnh lý tuyến giáp ở BN COVID-19, liên hệ bệnh sinh giữa nhiễm Coronavirus và bệnh tuyến giáp.

**Từ khóa:** COVID-19, bệnh tuyến giáp, SARS-COV-2

### Abstract

#### COVID-19 and the Thyroid

SARS-COV-2 infection is currently a tremendous global health problem. COVID-19 causes considerable damage to a wide range of vital organs most prominently the respiratory system. Thyroid problems have been reported in the SARS-COV outbreak in 2002. Recently, clinical evidence for thyroidal insults during and after COVID-19 has been accumulated. The paper presents the reported evidence of alteration in thyroid function associated with SARS-COV-2 infection and the relating pathogenesis.

**Key words:** COVID-19, thyroid disease, SARS-COV-2

**Ngày nhận bài:**

25/11/2021

**Ngày phản biện:**

16/12/2021

**Ngày đăng bài:**

20/01/2022

**Tác giả liên hệ:**

Lê Tuyết Hoa

**Email:**

letuyethoa@gmail.com

**ĐT:** 0913156131

### 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đại dịch COVID-19 đang lan rộng khắp thế giới, gây tử vong cao không chỉ do suy hô hấp mà còn những biến chứng khác như trụ tim mạch và đông máu nội mạch rải rác. Bệnh còn đi kèm với những bệnh tự miễn khác như hội chứng Guillain-Barre, thiếu máu tán huyết tự miễn và xuất huyết giảm tiểu cầu tự miễn. Hai năm qua đã có nhiều báo cáo về những bệnh nhân COVID-19 bị rối loạn chức năng tuyến giáp và bệnh tuyến giáp đi kèm.

### 2. TỔNG QUAN

#### 1. Nhiễm độc giáp

Muller ghi nhận cường giáp (CG) rõ ở 15% bệnh nhân (BN) nhập sản sóc đặc biệt vì COVID-19 [1], so với 2% ở BN điều trị khoa

thông thường; nhưng nghiên cứu này định nghĩa cường giáp khi TSH < 0.28 mU/L và /hoặc FT4 > 21.9 pmol/L và BN nằm tại sản sóc đặc biệt được đo TSH nhiều lần hơn BN không nhập sản sóc đặc biệt (có thể gây sai lệch). Lania và cộng sự ghi nhận CG ở 10.8% trên 72 BN COVID không nhập ICU [2]. Trong số các BN CG rõ có 32% rung nhĩ 16% bị huyết khối tắc mạch. Người bệnh COVID-19 bị cường giáp tử vong nội viện cao hơn, nằm viện lâu hơn BN COVID-19 mà chức năng tuyến giáp (CNTG) bình thường. Nhiễm độc giáp xuất hiện ở BN COVID-19, có thể góp phần đưa đến kết cục xấu hơn. Mateu-Salat cũng báo cáo hai ca bệnh Graves liên quan đến COVID-19 [3], một BN đã ổn định bệnh Graves hơn 30 năm và người

còn lại chưa từng có bệnh tuyến giáp. Như vậy COVID-19 không chỉ khởi phát mà còn làm tái phát bệnh Graves [3], [4].

Viêm tuyến giáp bán cấp (VGBC, De Quervain thyroiditis) là bệnh lý viêm. Tuyến giáp thường rất đau, BN sốt, mệt và tim nhanh; tăng CRP và tốc độ máu lắng; trên siêu âm thấy nhiều vùng echo kém rải rác khu trú trong tuyến. Tuyến bị hoại tử do chính virus hoặc tiền trình viêm hậu virus [5]. Bệnh tự giới hạn trong vòng 3 tháng. Nhiều virus gây VGBC, liên quan đến giải phóng kháng nguyên (tế bào bị hoại tử hoặc chết theo chương trình), làm thay đổi kháng nguyên chính, do phóng thích proinflammatory cytokine và chemokine, trình diện HLA-DR lạc chỗ và kích hoạt thụ thể Toll-Like Receptor (TLR) [6]. Đã có 13 trường hợp VGBC kèm với COVID-19 được báo cáo trong đó hơn 50% đến từ Ý. Bệnh nhân có tuổi từ 18-69, hầu hết là nữ. Khởi phát VGBC từ 7 tuần trước và 7 tuần sau khi chẩn đoán COVID-19 [7]. Vì vậy sốt không thể giúp phân biệt, mà dựa vào đau tuyến giáp để chẩn đoán, có hay không kèm với nhiễm độc giáp. Mặc khác, triệu chứng đau cổ dễ nhầm với đau họng của Covid-19. Khi nhịp tim vẫn còn nhanh dù triệu chứng bệnh COVID-19 đã cải thiện và không tìm thấy bất kỳ lý do tim mạch nào, cần nghĩ đến VGBC liên quan đến COVID-19.

Có 3 ca VGBC [8],[9],[10] chẩn đoán cùng lúc có triệu chứng nhiễm SARS-CoV-2 lúc nhập viện. Bệnh COVID-19 ở các BN này đều nhẹ 8/9 BN. 6 BN (65%) phục hồi VGBC sau khi khỏi bệnh COVID-19 từ 17 - 40 ngày sau nhiễm SARS-COV-2. CRP rất cao ở tất cả BN. Triệu chứng lâm sàng là bướu giáp, mệt, đánh trống ngực, vã mồ hôi, mất ngủ lo lắng, run, sụt cân, chỉ một BN bị rung nhĩ [10]. Kháng thể TR-Ab, TPOAb âm tính ở tất cả BN và thyroglobulin antibodies (TgAb) dương tính ở 2/9 BN. Xạ hình tuyến giáp ở tất cả BN đều có hình ảnh cường giáp phá hủy. Như vậy VGBC do COVID-19 giống với do virus khác. Kháng viêm steroid và non-steroid vẫn là thuốc điều trị hiệu quả. Có 2 BN bị suy giáp sau đó [10].

Viêm giáp thể yên lặng cũng gặp trên BN COVID-19. Lania báo cáo 20.2% (58/287) người bệnh COVID-19 nhập khoa không phải săn sóc đặc biệt có nhiễm độc giáp mà không đau cổ, được chẩn đoán viêm giáp thể yên lặng [2] với 31 BN bị cường giáp rõ. Sự tương quan nghịch giữa TSH và mức IL-6 ủng hộ giả thuyết tổn thương tuyến giáp qua cơ chế viêm.

Chỉ 9 BN được đo TPOAb, TgAb, TRAb, đều âm tính. BN COVID-19 nhập viện có giảm mạnh lympho bào nên không tạo được tế bào khổng lồ ở tuyến giáp, do vậy không có kéo nang tuyến giáp nên không gây đau cổ. Bệnh thường gặp ở nam có thể do khác biệt tín hiệu miễn dịch khác nhau (ACE2 ở tuyến giáp) theo giới.

## 2. Hội chứng bình giáp liên quan đến bệnh nặng

Tuy nhiên những báo cáo về nhiễm độc giáp ở BN COVID-19 không hằng định. Chen và Khoo không ghi nhận rối loạn chức năng tuyến giáp đáng kể trên lâm sàng. Trên 50 BN Trung Quốc bị COVID-19, Chen chỉ ghi nhận giảm TSH, T4 và T3 hằng định mà không có biểu hiện lâm sàng [11]. Khoo báo cáo 621 BN nhập viện có đủ xét nghiệm tuyến giáp trong đó 334 BN COVID-19 (tuổi 66.1) không ai dùng steroids trước khi bệnh, trong đó 40 BN (12%) nhập ICU và 95 BN (28.4%) tử vong [12]. Hầu hết đều có chức năng giáp bình thường (86.5%), không ai cường giáp rõ (định nghĩa khi TSH < 0.30 and FT4 > 23.0) và chỉ 0.6% bị suy giáp. Tỷ lệ này không khác nhau giữa người có test COVID-19 dương tính hay âm tính, giữa BN nhập ICU hay không ICU, còn sống hay tử vong [12].

Khoo ghi nhận sự tương quan ngược giữa cortisol huyết thanh và TSH có ý nghĩa thống kê ( $r = -0.25, p < 0.001$ ), nhưng không tương quan với FT4; tương quan yếu giữa CRP với TSH ( $R = -0.19, P < 0.001$ ) và với FT4 ( $R = 0.15, P = 0.006$ ). Nhưng TSH phục hồi sau khi khỏi COVID-19. Theo dõi 55 BN COVID-19 còn sống trong thời gian trung vị 79 ngày (52-108 ngày) có 47 BN bình giáp, chỉ 2 BN bị giảm nhẹ TSH và FT4 bình thường (cường giáp dưới lâm sàng), 4 BN FT4 thấp TSH bình thường (suy giáp thứ phát) và 2 BN TSH tăng nhẹ và FT4 bình thường (suy giáp dưới lâm sàng), không có trường hợp nào cường giáp. Nhìn chung 50 BN có trung vị của TSH nền (trước khi bị COVID-19) là 1.59 mU/L (1.03-2.21 mU/L), lúc nhập viện vì COVID-19 là 1.05 mU/L (0.56-1.62 mU/L) và trong lúc theo dõi 1.45 mU/L (0.98-2.22 mU/L) (Friedman rank sum test,  $P = 0.009$ ). TSH khác biệt có ý nghĩa giữa giá trị nền trước nhập viện với lúc nhập viện (paired Wilcoxon signed rank test  $P = 0.004$ ), giữa TSH nhập viện - TSH theo dõi ( $P = 0.034$ ), nhưng như nhau giữa TSH trước nhập viện và TSH trong thời gian theo

đôi. Không có khác biệt FT4: FT4 nền là 14.07 pmol/L (4.74 pmol/L), FT4 nhập viện 12.41 pmol/L (2.00 pmol/L), và FT4 theo dõi 12.61 pmol/L (2.44 pmol/L) ( $p = 0.23$ ) [12]. Như vậy rối loạn CNTG rõ không phải là đặc trưng ở BN COVID-19 cấp dù chúng ta thấy giảm đáng kể có ý nghĩa FT4 và TSH khi nhập viện, dù mức giảm khá nhỏ và không làm thay đổi điều trị. Việc theo dõi CNTG thường xuyên ở BN COVID-19 vì vậy không được WHO khuyến cáo trừ khi có chỉ định chuyên biệt.

Kết quả của nghiên cứu gợi ý nhiều BN COVID-19 có chức năng tuyến giáp bình thường liên quan đến bệnh nặng (hội chứng euthyroid sickness syndrome). Đặc trưng của hội chứng là giảm T3/FT3, tăng rT3, không tăng TSH; Bệnh càng nặng, càng lâu, càng tăng nguy cơ giảm sản xuất TSH, FT4, FT3. TSH bị ức chế do tăng các cytokines tiền viêm như interleukin-6. Cortisol cũng ức chế bài tiết TSH ngay ở nồng độ sinh lý [13]. Nhiễm SARS-COV-2 làm tăng cortisol nên ức chế TSH. Lý giải thứ ba là SARS-CoV-2 tác động trực tiếp lên tế bào hướng giáp (thyrotrophs) vì thụ thể ACE2 gắn với protein gai của virus trình diện ở tuyến yên [14]. Y văn cho rằng toàn bộ trục hạ đồi - tuyến yên - tuyến giáp có thể là mục tiêu tổn thương của SARS-CoV-2.

### 3. Suy giáp

Nhiều năm trước, một vài nghiên cứu đã báo cáo RLCN tuyến giáp ở BN nhiễm SARS. Mức TSH, T3 and T4 ở BN SARS-CoV thấp hơn nhóm chứng nhiều [15], tương quan thuận giữa mức độ nặng của SARS và nồng độ T3. Leow ghi nhận 6.7% BN SARS bị suy giáp (SG) sau khi đã hồi phục 3 tháng [16], gồm 3 suy giáp trung ương, 1 suy giáp nguyên phát do viêm giáp lympho bào. Suy giáp trung ương hồi phục dần ở 3 BN sau 3 - 9 tháng, còn BN suy giáp nguyên phát thì vĩnh viễn. Trên BN COVID-19, Lania ghi nhận 15/287 (5.2%) BN bị SG nguyên phát, trong đó 90% là SG dưới lâm sàng, 10% SG rõ. Tử vong nội viện ở BN suy giáp cao hơn bình giáp [2]. Giống như CG, dù ở mức độ nhẹ hơn, SG vẫn góp phần đưa đến kết cục xấu cho BN COVID-19. Có bằng chứng SG nguyên phát xảy ra trong và sau bị COVID-19. Hai BN COVID-19 bị SG do viêm giáp tự miễn phải nhập ICU. Hai BN này vẫn tiếp tục SG sau xuất viện [1]. Suy giáp trung ương thứ phát do nhiễm SARS-CoV-2 gây tổn thương hạ đồi hay tuyến yên ít được mô

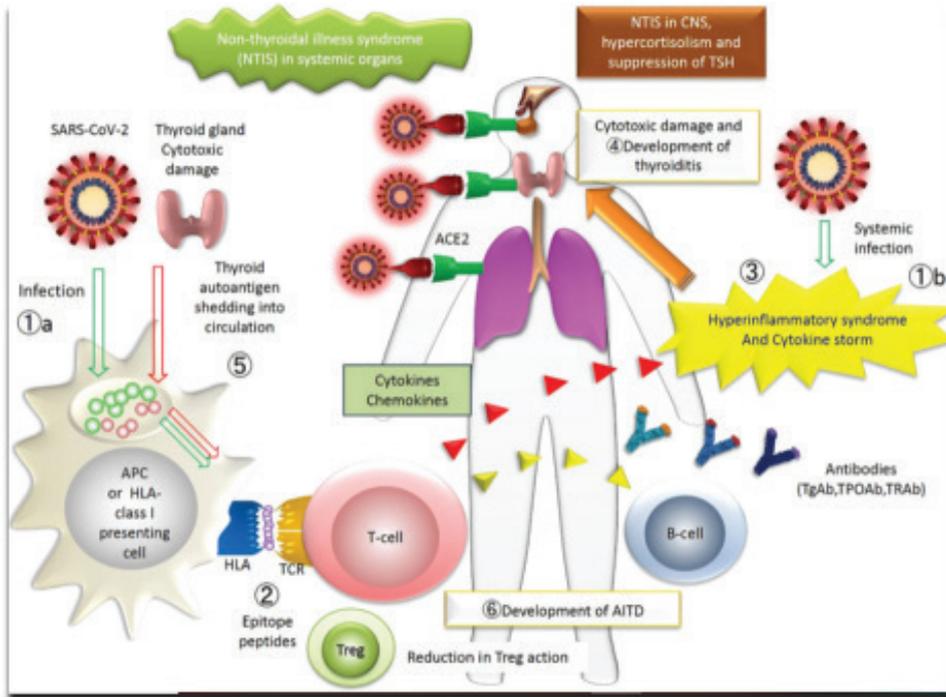
tả. Chen báo cáo SG trung ương chiếm 2-6% (1-3/50 BN) ở BN COVID-19 nhập viện, với FT4 thấp và TSH thấp/bình thường nhưng hormone trở lại bình thường sau khi hết bệnh COVID-19 [11].

### 4. Sinh bệnh học

Nhiễm SARS-COV-2 tác động trực tiếp đến một số tuyến nội tiết trong đó có tuyến giáp. Thụ thể ACE2 mà SARS-COV-2 sử dụng để đi vào tế bào lại có rất nhiều ở tuyến giáp [17]. Ở BN tử vong do nhiễm SARS-COV (một coronavirus) ghi nhận có chết theo chương trình tế bào nang và tế bào cận nang tuyến giáp [18], không thấy virus hiện diện ở tuyến giáp [19]. Ngoài ra còn thấy virus hiện diện tại tuyến yên [19], cùng với hiện tượng giảm nhuộm TSH ở thùy trước tuyến yên [20]. Như vậy trục hạ đồi - tuyến yên - tuyến giáp rất có thể bị rối loạn ở người bệnh COVID-19.

SARS-COV-1 và SARS-COV-2 dùng ACE2 gắn với protease serine 2 xuyên màng (TMPRSS2) như một phức bộ phân tử chính để vào tế bào. ACE2 và TMPRSS2 trình diện rất nhiều ở tuyến giáp và ở phổi [21]. Ở tuyến giáp, mức trình diện ACE2 đi kèm với những tín hiệu miễn dịch (là CD8 + T cells, đáp ứng interferon, B cells, và natural killer (NK) cells), giúp chúng ta hiểu được đáp ứng miễn dịch khác nhau nên biểu hiện lâm sàng liên quan đến tuyến giáp cũng khác nhau. Các proteins cấu trúc của màng bào tương giúp cho SARS-COV-2 xâm nhập tế bào đại diện là các integrins. ACE2 gắn vào integrin để điều hòa dòng thác chuyển tín hiệu chèn vật liệu di truyền vào tế bào người [22]. Ở đây T4 điều hòa trình diện của các gene đối với các protein tạo nên integrins và tăng tiếp nhận của các integrins [23]

Chỉ có hai nghiên cứu công bố mô học của tuyến giáp ở BN SARS-COV-2 [24],[25]. Các BN đều thâm nhiễm lymph bào ở mô kẽ và võ tế bào biểu mô nang tuyến (ý nghĩa của những thay đổi mô học với CNTG trên BN COVID-19 không chắc chắn). Wei ghi nhận ở 5 BN chết vì SARS có tổn thương khá nhiều biểu mô nang tuyến và tế bào cận nang [18]. Những thay đổi này là sự chết theo chương trình, vì không có thâm nhiễm viêm không có hoại tử tế bào. Calcitonin ức chế ly giải xương và tăng tích tụ Ca trong xương. Sự hoại tử đầu xương đùi ở BN SARS và COVID-19 có lẽ do tổn thương tế bào cận nang [18].



Hình 1. Tổn thương tuyến giáp trong bệnh COVID-19 liên quan đến hệ miễn dịch. Hình trình bày những biến cố xảy ra ở BN có bệnh tuyến giáp kèm với bệnh COVID-19. Số thứ tự đánh dấu chuỗi trình tự các biến cố. SARS-COV-2 gây nhiễm các cơ quan thông qua miễn dịch mắc phải (1a) và miễn dịch tự nhiên (1b). Peptide kháng nguyên SARS-COV-2 (epitope peptide) trình diện trên bề mặt các HLA và tế bào T nhận diện các epitope này - 2. Hội chứng tăng viêm và cơn bão cytokine. - (3). Tuyến giáp bị tổn thương do tế bào miễn dịch - (4). Tự kháng nguyên tuyến giáp rơi vào tuần hoàn trình diện trên HLA - (5). Cuối cùng, phát triển bệnh tuyến giáp tự miễn là hậu quả của tiến trình bệnh mới hoặc kích hoạt bệnh tiềm ẩn sẵn có. APC (antigen-presenting cells): các tế bào trình diện kháng nguyên; TCR (T-cell receptor): thụ thể tế bào T, tế bào T bao gồm tế bào T gây độc tế bào và tế bào T đáp ứng với kích thích; AITD (autoimmune thyroid disease): bệnh tuyến giáp tự miễn. “Nguồn: Inaba H 2021” [7].

### 5. Vấn đề chăm sóc trong đại dịch đối với người bệnh đã được chẩn đoán bệnh tuyến giáp

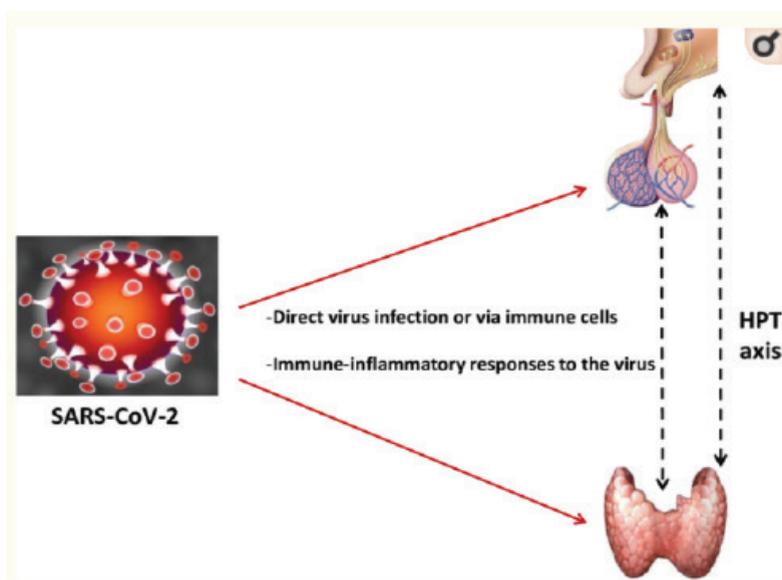
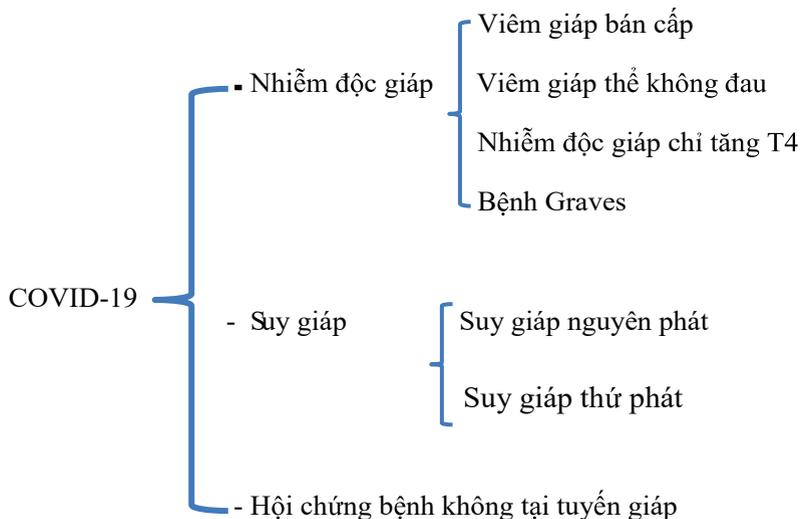
Đại dịch COVID-19 làm đổi thay điều trị thường qui bệnh nhân bệnh tuyến giáp ngoại trú (kể cả ung thư giáp) do giãn cách làm đứt gãy quá trình điều trị các tình huống khẩn cấp và thiếu cung ứng thuốc điều trị. Telemedicine cần được tận dụng tích cực trong điều trị bệnh tuyến giáp.

Vì nguy cơ lây nhiễm SARS-COV-2 khi khám bệnh trực tiếp nên mức cung cấp dịch vụ chẩn đoán chăm sóc và điều trị bệnh tuyến giáp thay đổi giữa các vùng miền tùy vào tỉ lệ lây truyền ở các địa phương và khả năng ứng phó của hệ thống y tế. Mặc khác, đại dịch gây ra rất nhiều rối loạn cảm xúc ở BN

ung thư tuyến giáp bất kể mức độ nặng của bệnh, càng gia tăng nhu cầu chăm sóc y tế ở dân số này.

### 3. KẾT LUẬN

Về lý thuyết, SARS-COV-2 đều liên quan đến nhiều cơ quan sinh tồn trong giai đoạn virus huyết; trong đó tuyến giáp và trục hạ đồi - tuyến yên - tuyến giáp cần được lưu ý trong quá trình điều trị BN COVID-19. Kết quả từ nhiều nghiên cứu cho thấy cân nhắc chỉ định theo dõi chức năng tuyến giáp trong giai đoạn cấp và khi khỏi bệnh COVID-19, đồng thời xem xét chỉ định điều trị. Tuy nhiên dữ liệu về điều trị nhiễm độc giáp và hội chứng bệnh không do tuyến giáp ở những BN COVID-19 nhập viện hiện chưa đầy đủ.



Hình 2. Các bệnh lý tuyến giáp liên quan đến COVID-19 (hình trên) và cơ chế sinh bệnh học (hình dưới). Có hai giả thuyết bệnh học: (1) Virus tác động đến tuyến yên tuyến giáp một cách trực tiếp hoặc thông qua tế bào miễn dịch, và (2) đáp ứng viêm - miễn dịch của cơ thể đối với virus. (HPT axis: trục hạ đồi tuyến yên - tuyến giáp) “Nguồn: Scappaticio L (2020)” [15]

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Muller I, Cannavaro D, Dazzi D Sars Cov-2 related atypical thyroiditis. Lancet Diabetes Endocrinol (2020);8:739-741
2. LaniaA, SandriMT, CelliniM. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: The THYCOV Study. Eur J Endocrinol (2020);183:381-387
3. 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):1527-1528
4. Marazuela M, Giustina A, Puig-Domingo M. Endocrine and metabolic aspects of the COVID-19 pandemic. Rev Endocr Metab Disord(2020),1-13. 10.1007/s11154-020-09569-2
5. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. N Engl J Med (2003);

- 348(26):2646-2655
6. Desaillood R, Hober D. Viruses and thyroiditis: An update. *Virol J* (2009);6:5. Published 2009 Jan 12. 10.1186/1743-422X-6-5
  7. Inaba H, Aizawa T Coronavirus Disease 2019 and the Thyroid - Progress and Perspectives. *Front Endocrinol* (2021);published 24 June 2021 doi:/10.3389/fendo.2021.708333
  8. Asfuroglu Kalkan E, Ates I. A case of subacute thyroiditis associated with Covid-19 infection. *J Endocrinol Invest* (2020);43(8):1173-1174
  9. Mattar SAM, Koh SJQ, Rama Chandran S. Cherng BPZ. Subacute thyroiditis associated with COVID-19. *BMJ Case Rep* (2020);13(8):e237336
  10. Brancatella A, Ricci D, Cappellani D. Is subacute thyroiditis an underestimated manifestation of SARS-CoV-2 infection? Insights from a case series. *J Clin Endocrinol Metab* (2020);105:dga537. doi:10.1210/clinem/dga537
  11. Chen M, Zhou W, Xu W. Thyroid function analysis in 50 patients with COVID-19: a retrospective study. [Published online ahead of print July 10, 2020.] *Thyroid* (2020). doi: 10.1089/thy.2020.0363
  12. Khoo B, Tan T, Clarke SA. Thyroid function before, during, and after COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*(2021)106(2):e803-e811 doi: 10.1210/clinem/dga830
  13. Samuels MH. Effects of variations in physiological cortisol levels on thyrotropin secretion in subjects with adrenal insufficiency: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* (2008);85(4):1388-1393
  14. Lazartigues E, Qadir MMF, Mauvais-Jarvis F. Endocrine significance of SARS-CoV-2's reliance on ACE2. *Endocrinology*(2020);161(9):bqaa108
  15. Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K. Impact of Covid-19 on the Thyroid gland: an update. *Rev Endocrinol Metab Disord* (2020);1-13 doi: 10.1007/s11154-020-09615-z.
  16. Leow MK, Kwek DS, Ng AW. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS) *Clin Endocrinol (Oxf)* (2005);63(2):197-202
  17. Li H, Liu SM, Yu XH, Tang SL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents* (2020);55(5):105951.
  18. Wei L, Sun S, Xu CH. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Hum Pathol* (2007);38(1):95-102
  19. Ding Y, He L, Zhang Q. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis virus transmission pathways. *J Pathol*(2004);203(2):622-630
  20. Wei L, Sun S, Zhang J. Endocrine cells of the adenohypophysis in severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biochem Cell Biol*(2010);88(4):723-730
  21. 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. doi: 10.1186/s40249-020-00662-x.
  22. Sigrist CJ, Bridge A, Le Mercier P. A potential role for integrins in host cell entry by SARS-CoV-2. *Antiviral Res*(2020);177:104759
  23. Davis PJ, Lin HY, Hercbergs A. Coronaviruses and integrin  $\alpha\beta 3$ : does thyroid hormone modify the relationship? *Endocr Res*(2020);45(3):210-5
  24. Yao XH, TYL, ZCH. Histopathological study of new coronavirus pneumonia (COVID-19) in three patients. *Chin J Pathol* (2020);49. 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193
  25. Hanley B, Naresh K, Roufousse C. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe* (2020) Published August 20. 10.1016/S2666-5247(20)30115-4