

Hipertiroidismo por enfermedad de Graves posterior a vacuna contra SARS-CoV-2: Reporte de 2 casos

Giuliana Lavagnino C.^{1*}, Johan Vivanco A.², Eugenia Carmona C.², Victoria Novik A.³

Graves' disease hyperthyroidism following SARS-CoV-2 vaccination: A two cases report

Resumen: Luego del inicio de las campañas de vacunación masiva contra la infección por COVID-19, se han publicado una serie de reportes que muestran la posible asociación entre la vacuna y alteraciones de la función tiroidea. Desde entonces, múltiples teorías han intentado explicar este hallazgo, en su mayoría de índole autoinmune. Dentro de estas destaca el síndrome autoinmune-autoinflamatorio secundario a adyuvantes (ASIA), que podría generar desórdenes tiroideos de novo o exacerbar los ya existentes. Presentamos dos casos de enfermedad de Graves Basedow posterior al uso de Coronavac. Ambas pacientes presentaron características similares a las descritas en la literatura y cumplen con los criterios de ASIA. No obstante, los beneficios de las vacunas superan los posibles riesgos asociados. **Palabras clave:** COVID-19; Enfermedad de graves; Reacción adversa a vacunas; Síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes; Tirotoxicosis; Vacunas COVID-19.

Abstract: After the beginning of COVID-19 vaccination campaigns, a number of reports have shown the potential association between vaccines and thyroid dysfunction. Since then several theories have tried to explain this finding, mostly autoinmune. One of them is the autoinmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants, that could trigger or exacerbate thyroid disease. We present two cases of Graves' disease post Coronavac vaccination. Both patients share similar features than cases published previously and meet criteria for ASIA syndrome. Nevertheless, the benefits of vaccination largely outweigh any adverse events associated.

Keywords: Autoinmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants; Adverse vaccine reactions; COVID-19; COVID-19 vaccines; Graves' disease; Thyrotoxicosis.

1. Becada medicina interna. Hospital Naval Almirante Nef, Universidad de Valparaíso, Viña del Mar, Chile.
2. Interna de medicina. Universidad Andrés Bello, Viña del Mar, Chile
3. Endocrinóloga. Facultad de Medicina Universidad de Valparaíso y Universidad Andrés Bello, Viña del Mar, Chile.

*Correspondencia:
Giuliana Pia Lavagnino Contreras /
glavagninoc@gmail.com
Becada medicina interna, Hospital Naval Almirante Nef, Universidad de Valparaíso Avenida Alessandri S/N, Viña del Mar, Chile.

Conflicto de interés: No existe conflicto de intereses en este manuscrito.

Fuentes de financiación: Recursos propios, no hubo apoyo financiero.

Recibido: 01-09-2022.
Aceptado: 18-11-2022.

Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), fue identificada a fines del 2019 y rápidamente declarada pandemia en marzo del 2020, manteniéndose vigente hasta la actualidad. Las alteraciones de la función tiroidea representaron una complicación extrapulmonar asociada. Múltiples teorías explicarían esta condición, desde un daño directo del virus a las células foliculares tiroideas, hasta manifestaciones autoinmunes explicadas por mimetismo molecular^{1,2}.

Luego del inicio de las campañas de vacunación masiva, se reportaron varios casos de alteraciones tiroideas posiblemente relacionadas a las vacunas contra la infección por SARS-CoV-2⁴. Las más frecuentemente descritas fueron la tiroiditis subaguda y la enfermedad de Graves Basedow (EGB)³.

CASO CLÍNICO

Se han postulado diferentes hipótesis para poder explicar lo anterior, destacando la del síndrome autoinmune-autoinflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA), donde se encuentran los fenómenos autoinmunes asociados a vacunas, posiblemente como consecuencia de una desregulación tanto del sistema inmune innato como adaptativo gatillado por dichas sustancias^{5,6,7}.

Presentamos dos casos de EGB posterior a la administración de una vacuna de virus inactivado (Coronavac) en mujeres jóvenes sin antecedentes de autoinmunidad.

Presentación de casos clínicos

Caso clínico 1

Mujer de 47 años, fumadora, que 4 días post primera dosis de Coronavac, inició cuadro de palpitaciones, insomnio y temblor. Al examen físico se objetivó taquicardia, piel sudorosa, bocio leve con asimetría tiroidea, sin nódulos y ausencia de signos oculares. Al laboratorio destacó una hormona tiroestimulante (TSH) menor de 0,01 uU/dL, triiodotironina (T3) 3,34 ug/dL (VN hasta 1.8), tiroxina libre (T4L) 12,3 ng/dL (VN hasta 10,9), anticuerpos anti tiroglobulina y anti peroxidasa tiroidea negativos, anticuerpos anti receptor de TSH (TRAb) 1,73 Ui/L (VN: 1,5) y pruebas hepáticas alteradas con un patrón mixto. Un cintigrama tiroideo mostró hipercaptación homogénea. Se inició Tiamazol y propranolol, con buena respuesta clínica y bioquímica, logrando al quinto mes de tratamiento, normalización de pruebas hepáticas, T3 y T4. Se consiguió suspender Tiamazol un año posterior al inicio de la terapia, sin recidiva en la actualidad.

Caso clínico 2

Mujer de 30 años sin antecedentes mórbidos, que a los 3 días post primera dosis de Coronavac inició cuadro de malestar general, palpitaciones y cefalea. Al examen físico se objetivó bocio de 45 g con soplo, sin signos oculares evidentes, salvo dudoso exoftalmo bilateral. Al laboratorio destacó una gonadotropina coriónica humana positiva, TSH <0,008 uIU/mL; T4 28,03 ug/dL (VN: hasta 14) y T3 4,77 ng/dL (VN: hasta 1,81). Como diagnósticos diferenciales se plantearon hipertiroidismo transitorio del primer trimestre del embarazo, tiroiditis subaguda o EGB. Dos semanas después, a las 12 semanas de embarazo, persistió con palpitaciones, TSH <0,005 uIU/mL, T4L 2,9 ng/dL (VN hasta 1,7), T3 3,75 ng/dL y TRAb 36,57 (VN <1,75). Por lo anterior, se inició Tiamazol, con el diagnóstico de EGB. Completó 38 semanas de embarazo con dosis elevadas de Tiamazol (40 mg). El recién nacido presentó hipertiroidismo transitorio con evolución favorable. A los 8 meses post parto seguía hipertiroidea, por lo que se optó por realizar una tiroidectomía total, por opción de la paciente.

Discusión

Las características de nuestros casos coinciden con los reportados en la literatura, que en su mayoría eran mujeres (74%) con una mediana de edad de 44 años. Por lo general existe el antecedente personal o familiar de patologías

autoinmunes, que no se encontraba en los casos presentados⁴.

Se ha descrito que los síntomas aparecen en un promedio de 10 días post administración de la vacuna con un rango que va desde los 0,5 a los 60 días, pero que en la mayoría de los casos ocurre entre el día 0 y 15⁴. En ambas pacientes, la sintomatología comenzó 3 días después de la exposición. Lo anterior, se podría explicar porque la proteína viral alcanza su peak a los pocos días de la vacunación, activando la respuesta inmune⁵.

Existen múltiples hipótesis que explicarían cómo la infección por SARS-CoV-2 puede generar desórdenes tiroideos. Se sabe que la proteína Spike (S) se une al receptor de angiotensina 2, el que se encuentra expresado en las células foliculares tiroideas, generando el consecuente daño directo sobre éstas^{1,2}.

Por otro lado, en casos más graves de COVID-19, se produce una cascada autoinmune desencadenada por la inflamación sistémica producida por el virus, caracterizada por una tormenta de citoquinas, que afectaría también a la glándula tiroidea⁸.

En cuanto a la vacuna, se cree que comparte mecanismos similares a los de la infección. Los efectos adversos más frecuentemente reportados son en relación con las vacunas basadas en mRNA y virus inactivado. Muchas de las vacunas basadas en mRNA codifican a la proteína S utilizándola como antígeno para desencadenar la respuesta inmune esperada. Se ha demostrado, por ejemplo, que las secuencias peptídicas de la proteína S son similares a las de las peroxidases tiroideas, generando reacción inmune a través de mimetismo molecular³.

Por otra parte, existe la teoría del síndrome ASIA, que corresponden a componentes de la vacuna que actúan como potenciadores de la respuesta inmune, pudiendo generar desórdenes tiroideos autoinmunes asociados en pacientes con predisposición genética. Esto se había descrito previamente con las vacunas contra virus papiloma humano e influenza^{5,6,7}.

Ambos casos clínicos expuestos cumplen los criterios de ASIA: correlación temporal entre la administración de la vacuna e inicio del cuadro clínico, sintomatología compatible y presencia de autoinmunidad^{6,7,9}.

Incluso existen estudios retrospectivos que demuestran que los títulos de TRAb aumentarían posterior a la administración de vacunas con virus inactivado¹⁰.

Conclusiones

La EGB en el contexto del ASIA puede ser un efecto adverso de la vacuna contra el COVID-19 y probablemente se encuentra subdiagnosticado. Por lo anterior, la notificación de efectos adversos post vacunas es un pilar fundamental en la farmacovigilancia y el posterior reconocimiento de estas patologías en futuros pacientes.

Sin embargo, el mecanismo patogénico exacto que explicaría la asociación entre las alteraciones tiroideas y las vacunas aún no está del todo establecido, faltando estudios para poder objetivarlo.

No obstante, los beneficios de las campañas de vacunación masiva en la reducción de la mortalidad por SARS-CoV-2 sobrepasan el posible riesgo de presentar efectos adversos tiroideos.

Referencias

1. Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, et al. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2021; 20: 102792.
2. Kanduc D, Shoenfeld Y. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 spike glycoprotein and mammalian proteomes: implications for the vaccine. *Immunol Res.* 2020; 68: 310-313.
3. Ruggeri RM, Giovanella L, Campenni A. SARS-CoV-2 vaccine may trigger thyroid autoimmunity: Real life experience and review of the literatura. *Journal of Endocrinological Investigation* 2022 Jul; 12: 1-7.
4. Caironi V, Pitoia F, Trimboli P. Thyroid Inconveniences with Vaccination Against SARS-CoV-2: The Size of the Matter. A Systematic Review. *Front. Endocrinol.* 2022; 13: 900964.
5. Watad A, David P, Brown S, et al. Autoimmune/ inflammatory syndrome induced by adjuvants and thyroid autoimmunity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017; 7: 150.
6. Pujol A, Gómez A, Gallegos C, Nicolau J, Sanchis P, González-Freire M, López-González A, Dotres K, Masmiquel L. Thyroid as a target of adjuvant autoimmunity/inflammatory syndrome due to mRNAbased SARS-CoV-2 vaccination: from Graves' disease to silent thyroiditis. *Journal of Endocrinological Investigation* 2022; 45: 875-882.
7. Vera-Lastra O, Ordínola A, Cruz MP, Medina G, Sanchez T, Jara L. Two Cases of Graves' Disease Following SARS-CoV-2 Vaccination: An Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants. *THYROID.* 2021; 31(9): 1436-1439.
8. Pla B, Merchante A, Maravall J, Abellán P, Pérez S, González M. Thyrotoxicosis following SARS-COV-2 vaccination: a case series and discusión. *Journal of Endocrinological Investigation.* 2022; 45: 1071-1077.
9. Lui DTW, Lee KK, Lee CH, Lee ACH, Hung IFN, Tan KCB. Development of Graves' Disease After SARS-CoV-2 mRNA Vaccination: A Case Report and Literature Review. *Front. Public Health.* 2021; 9: 778964.
10. Huang L, Rong Z, Xiong J, Ping Y, Huang H. Effect of Inactivated SARSCoV-2 Vaccines on TRAB in Graves' Disease. *Front. Endocrinol.* 13: 835880.