

## CASO CLÍNICO

# Tiroiditis subaguda posterior a la administración de la vacuna COVID-19. Presentación de tres Casos Clínicos

Alejandra Lanás<sup>1,2\*</sup>, Francisco Cordero<sup>1,2</sup>, Ángela Garrido<sup>3</sup>, Lissel Wes<sup>3</sup>, María Pía Cid<sup>4</sup>, Claudia Cortes<sup>4</sup>.

## Subacute thyroiditis following COVID-19 vaccine administration. Presentation of three Clinical Cases

**Resumen:** La tiroiditis subaguda (TSA) es un trastorno inflamatorio autolimitado de la glándula tiroidea. Es más común en mujeres y se caracteriza por dolor cervical, síntomas inflamatorios sistémicos y disfunción tiroidea. La TSA se ha asociado a una infección viral previa, generalmente respiratoria o enteral. Múltiples virus se han relacionado con TSA. Desde mayo de 2020 se reportaron casos de TSA relacionados con la infección por SARS-CoV-2. Describimos 3 casos de SAT después de la vacuna COVID-19. Dos casos fueron inoculados con vacuna SARS-CoV-2 inactivada (CoronaVac) y uno con vacuna de ARNm Pfizer-BioNTech. Los síntomas clínicos comenzaron pocas semanas después de la inoculación. Presentaron dolor cervical anterior, fiebre, astenia y tirotoxicosis transitoria. En todos los casos la evolución fue favorable. Hasta donde sabemos, estos son los primeros casos de SAT posteriores a la vacuna COVID-19 descritos en Chile. Palabras clave: COVID-19; Tiroiditis; Tiroiditis subaguda.

1. Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Santiago, Chile.
2. Clínica Dávila. Santiago, Chile.
3. Hospital Barros Luco. Universidad de Santiago. Santiago, Chile.
4. Hospital Clínico San Borja Arriarán y Facultad de Medicina Universidad de Chile. Santiago, Chile.

**Abstract:** Subacute thyroiditis (SAT) is a self-limited inflammatory disorder of the thyroid gland. The disease is more common in women and is characterized by neck pain, systemic symptoms, and thyroid dysfunction. SAT It has been associated with viral, respiratory or enteral infection. Multiple viruses had been related to SAT. Since May 2020, cases of SAT related to SARS-CoV-2 infection were reported. We describe 3 cases of SAT following COVID-19 vaccine. Two cases were inoculated with inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) and one with mRNA vaccine Pfizer-BioNTech. The clinical symptoms began few weeks after inoculation. They presented with neck pain, fever, general malaise and transient thyrotoxicosis. All cases recovered spontaneously. To our knowledge, these are the first cases of SAT following COVID-19 vaccine described in Chile. Keywords: COVID-19; Subacute thyroiditis; Thyroiditis.

\*Correspondencia:  
Alejandra Lanás  
alanas@hcuch.cl

### Introducción

La tiroiditis subaguda (TSA), también llamada tiroiditis granulomatosa o tiroiditis de Quervain, es un trastorno inflamatorio autolimitado de la glándula tiroidea<sup>1,2</sup>. Esta patología es más común en mujeres y se caracteriza por dolor cervical, fiebre, astenia y disfunción tiroidea<sup>1,2</sup>. Comienza con una fase de tirotoxicosis inicial, debido a la liberación de hormona tiroidea preformada de las células foliculares tiroideas dañadas, seguida de una fase hipotiroidea que suele durar entre uno a tres meses<sup>2</sup>. La mayoría de los pacientes regresan al eutiroidismo espontáneamente y la recurrencia es rara<sup>3</sup>.

Recibido: 12-07-2023.  
Aceptado: 17-08-2023.

El diagnóstico de TSA generalmente se basa en el cuadro clínicos; no obstante, los exámenes de laboratorio y las imágenes tienen un rol en apoyar el diagnóstico. En la fase aguda, son comunes la elevación de la velocidad de eritrosedimentación (VHS), la proteína C reactiva (PCR) y el recuento de glóbulos blancos elevados. Los anticuerpos contra el receptor de TSH (TRAb) están ausentes. Durante la fase inicial, la captación de yodo se encuentra reducida o ausente, mientras que la ecografía tiroidea muestra áreas hipoeoicas asociadas con una vascularización baja<sup>1,2</sup>.

La TSA se ha asociado a la presencia de una infección viral previa<sup>4</sup>. Se han descrito múltiples virus implicados. Los más frecuentemente relacionados son influenza, adenovirus, coxsackie, Epstein-Barr y citomegalovirus<sup>4</sup>. Se cree que la respuesta inmune celular puede jugar un papel importante en la patogénesis de esta condición<sup>5</sup>.

En marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud declaró a la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) como una pandemia. El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus<sup>2</sup> (SARS-CoV-2), es causado por, un virus de ARN que pertenece a la familia coronaviridae<sup>6</sup>. Diversas anomalías tiroideas se han relacionado con la COVID-19<sup>7</sup>. En mayo de 2020 se notificó el primer caso de TSA relacionado con la infección por SARS-CoV-2<sup>8</sup>. En los meses siguientes se notificaron nuevos casos de TSA posterior a COVID-19<sup>9,10</sup>. En los casos descritos el cuadro clínico característico de hipersensibilidad tiroidea y tirotoxicosis, aparecieron pocas semanas después del inicio de los síntomas respiratorios. Aunque no se puede asegurar la causalidad, el patrón temporal sugirió un vínculo causal entre la infección por SARS-CoV-2 y TSA.

Desde febrero de 2021 se realizó en Chile una campaña nacional de vacunación para prevenir el COVID-19<sup>11</sup>. El programa nacional de vacunación inicialmente incluía las vacunas CoronaVac y BNT162b2, posteriormente se agregaron las vacunas ChAdOx1 nCoV-19 y Ad5-nCoV recombinante. En agosto de 2021, momento el cual observamos estos casos, se habían administrado 24,8 millones de dosis de vacunas, lo que corresponde al 80% de la población objetivo efectivamente inmunizada. El 78% de las vacunas recibidas en esquemas completos son con la vacuna CoronaVac<sup>12</sup>.

## **Presentamos tres casos clínicos de SAT tras la vacunación contra el COVID-19**

Casos Clínicos

### **Caso 1**

Mujer de 36 años, previamente sana. Consultó tres semanas después de la primera dosis de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (CoronaVac) con dolor cervical intenso, fiebre y palpitaciones. En el examen físico estaba taquicárdica y presentaba dolor a la palpación tiroidea. Dentro de los exámenes destaca TSH suprimida con T4 libre y T3 elevadas (Tabla 1). La PCR estaba elevada y el recuento de leucocitos era normal. Los anticuerpos anti tiroperoxidasa (TPOAb) y antireceptor de TSH (TRAb) fueron negativos. La ecografía tiroidea mostró múltiples áreas hipoeoicas difusas. La captación tiroidea de yodo radiactivo fue del 0,6% a las 24 horas (normal 7-26%). Se

diagnosticó TSA y se indicó antiinflamatorios no esteroidales. La paciente presenta escasa respuesta por lo cual se indica prednisona, presentado una buena respuesta posterior. Después de cuatro semanas estaba hipotiroidea y se inició levotiroxina debido a los síntomas asociados. Dos meses después se suspende levotiroxina y permanece eutiroidea.

### **Caso 2**

Varón de 71 años con antecedentes de dislipidemia y nódulo tiroideo. Su último control médico había sido hace 3 meses, estando eutiroideo y presentaba en la ecografía tiroidea un nódulo sospecha. Consulta por dolor cervical intenso irradiado a la mandíbula, asociado a fiebre y astenia. Tres semanas antes había recibido la segunda dosis de CoronaVac. En el examen físico, la tiroides estaba aumentada de tamaño de forma difusa y con sensibilidad difusa. La TSH estaba suprimida con T4I y T3 normales (Tabla 1). TPOAb y TRAb fueron negativos. VHS, PCR estaban elevadas y presentaba leucocitosis. Se diagnosticó TSA y el paciente inició tratamiento sintomático. Ante la escasa respuesta a antiinflamatorios no esteroidales se indica prednisona con buena respuesta, con resolución de los síntomas luego de 2 días. Dos meses después se encuentra asintomático, con parámetros inflamatorios normales y eutiroideo.

### **Caso 3**

Mujer de 35 años, sin antecedentes mórbidos, que consulta por cervicalgia, malestar general y mialgias. Cuatro semanas antes había recibido la primera dosis de la vacuna BNT162b2. Al examen físico presentaba temblor de manos y dolor intenso a la palpación tiroidea. En los exámenes de laboratorio, TSH estaba baja con T4 y T3 normales (Tabla 1). TPOAb y TRAb fueron negativos. La PCR estaba elevada y el recuento de glóbulos blancos normal. La ecografía tiroidea mostró múltiples áreas hipoeoicas difusas. La captación tiroidea de yodo radiactivo fue del 0,5% a las 24 horas. Se realizó el diagnóstico de TSA. Se indicó naproxeno con escasa respuesta, por lo que posteriormente se cambió a prednisona. Seis semanas después evoluciona con hipotiroidismo y por sintomatología severa asociada se decide el inicio de levotiroxina.

## **Discusión**

Presentamos tres casos clínicos de TSA posterior a la administración de la vacuna contra el COVID-19. Ninguno de los pacientes tenía disfunción tiroidea previa. Todos los casos cursaron con características clínicas clásicas de TSA, dolor cervical anterior, síntomas inflamatorios sistémicos y tirotoxicosis transitoria, los cuales se iniciaron 3 a 4 semanas después de la inoculación. Los exámenes complementarios apoyaron este diagnóstico.

Desde el comienzo de la pandemia de COVID-19, varios artículos han descrito el impacto de COVID-19 en la tiroides<sup>7,13</sup>. Los coronavirus son virus de ARN. El genoma del SARS-CoV-2 codifica 11 marcos de lectura abiertos (ORF). ORF2 codifica la glicoproteína de la superficie de la espiga, la proteína de entrada viral y el determinante antigénico clave, que se une

## CASO CLÍNICO

**Tabla 1.** Características clínicas y de laboratorio al momento del diagnóstico de Tiroiditis Subaguda.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad (años)	36	71	35
Sexo	Mujer	Hombre	Mujer
Vacuna	CoronaVac	CoronaVac	BNT162b2
Tiempo de presentación	3 semanas posterior a la primera dosis	3 semanas posterior a segunda dosis	4 semanas posterior a la primera dosis
TSH (mIU/L)	0.03	0.07	0.1
T4L (ng/dL)	2.73	1.22	1.2
PCR (mg/L)	38	14	12.7

TSH= Tirotropina (Normal 0.45-5 mIU/L)

T4L= T4 libre (Normal 0.8-1.6 ng/dL)

PCR= Proteína C reactiva (Normal 0-5 mg/L)

a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) del huésped<sup>14</sup>. ACE2 se encuentra en los neumocitos en las vías respiratorias y también en los órganos endocrinos, incluida la tiroides<sup>13</sup>.

En marzo 2020 se describen el primer caso de TSA post COVID-19. Desde esa fecha hay decenas de casos publicados<sup>8,9,10,13</sup>. En la mayoría de estos casos, los síntomas clínicos de TSA aparecieron unas semanas después del inicio de los síntomas respiratorios. En la mayoría de los casos descritos la asociación se ha hecho en base a la relación temporal y no siempre existe confirmación serológica. Existen pocos casos con confirmación anatómo-patológica y/o partículas virales en el tejido tiroideo<sup>8,9,10,13,15</sup>.

La patogenia de la TSA no se comprende por completo, pero se ha asociado con infecciones virales en individuos genéticamente predispuestos<sup>4</sup>. Los más frecuentemente relacionados son influenza, adenovirus, coxsackie, Epstein-Barr y citomegalovirus<sup>4</sup>. Se presume que la lesión tiroidea es el resultado del reconocimiento cruzado de antígenos virales y de células huésped por parte de células T citotóxicas<sup>5</sup>.

Ha habido informes anteriores que relacionan TSA con la vacuna inactivada contra la influenza<sup>16,17,18</sup>. También hay un informe después de la vacunación contra la hepatitis B<sup>19</sup>. Recientemente se ha informado TSA después de la administración de la vacuna COVID-19<sup>20,21,22,23</sup>. De manera

similar a lo que sucedió en nuestros casos, los pacientes presentaron tirotoxicosis y clínica clásica de TSA poco tiempo después de la administración de la vacuna COVID-19.

En nuestros casos, dos fueron inmunizados con vacuna CoronaVac y uno con BNT162b2 (Pfizer-BioNTech). También en los otros casos recientemente descritos se habían administrado diferentes tipos de vacunas<sup>20,21,22,23</sup>. Esto podría indicar que no es un efecto adverso del tipo de vacuna en sí, sino de la respuesta inmunomediada generada contra el virus. Aunque la fisiopatología no está clara, podemos plantear la hipótesis de que la respuesta inmunitaria después de la vacunación podría desencadenar el reconocimiento cruzado de células T entre antígenos de células virales.

También se han descrito nuevas presentaciones de la enfermedad de Graves tras la vacunación<sup>24</sup>. Esta evidencia también orienta que las vacunas contra el COVID-19 pueden desencadenar una respuesta inmune y provocar trastornos de la tiroides.

En ninguno de los casos se realizó PCR para SARs-CoV-2 y tampoco se realizaron estudios serológicos. Aunque ninguno de ellos presentó síntomas de infección por SARs-CoV-2 en las semanas precedentes, no podemos descartar una infección asintomática previa por este u otro virus. Entendemos que esto es una limitación y no podemos asegurar la causalidad en estos casos, pero la temporalidad de los hechos sugiere una posible asociación.

### Conclusión

Describimos tres casos bien documentados de TSA después de la vacuna COVID-19. Aunque no podemos asegurar que la vacuna contra la COVID-19 tenga un papel etiológico en estos casos, dada la secuencia temporal sugiere un nexo causal. Creemos que los médicos deben ser conscientes de esta posible asociación.

### Referencias

1. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med.* 2003; 348(26): 2646-2655.
2. Samuels MH. Subacute, Silent, and Postpartum Thyroiditis. *Med Clin North Am.* 2012; 96(2): 223-233.
3. Fatourehchi V, Aniszewski JP, Fatourehchi GZE, Atkinson EJ, Jacobsen SJ. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(5): 2100-2105.
4. Desailoud R, Hober D. Viruses and thyroiditis: An update. *Virology.* 2009; 6: 5.
5. Kojima M, Nakamura S, Oyama T, Sugihara S, Sakata N, Masawa N. Cellular composition of subacute thyroiditis. An immunohistochemical study of six cases. *Pathol Res Pract.* 2002; 198(12): 833-837.
6. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382(18): 1708-1720.
7. Speer G, Somogyi P. Thyroid complications of sars and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Endocr J.* 2021; 68(2): 129-136.
8. Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgrò D, Santini F, Latrofa F. Subacute thyroiditis after Sars-COV-2 infection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(7): 2367-2370.
9. Álvarez Martín MC, Del Peso Gilzans C. HLA. Tiroiditis subaguda De Quervain tras infección por SARS-CoV-2. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2020; 2(Dec): 30244-30245.
10. Ruggeri RM, Campenni A, Siracusa M, Frazzetto G, Gullo D. Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-COV-2: An endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic. *Hormones.* 2021; 20(1): 219-221.

11. Jara A, Undurraga EA, González C, et al. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. *N Engl J Med.* 2021; 1-11. <https://deis.minsal.cl/>
12. Chen W, Tian Y, Li Z, Zhu J, Wei T, Lei J. Potential Interaction between SARS-CoV-2 and Thyroid: A Review. *Endocrinol (United States).* 2021; 162(3): 1-13. doi:10.1210/endo/bqab004
13. Tregoning JS, Brown ES, Cheeseman HM, et al. Vaccines for COVID-19. *Clin Exp Immunol.* 2020; 202(2): 162-192. doi:10.1111/cei.13517
14. Pujol A, Gómez LA, Gallegos C, Nicolau J, Sanchis P, González-Freire M, López-González ÁA, Dotres K, Masmiquel L. Thyroid as a target of adjuvant autoimmunity/inflammatory syndrome due to mRNA-based SARS-CoV2 vaccination: from Graves' disease to silent thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 2022 Apr; 45(4): 875-882. doi: 10.1007/s40618-021-01707-0.
15. Altay FA, Güz G, Altay M. Subacute thyroiditis following seasonal influenza vaccination. *Hum Vaccines Immunother.* 2016; 12(4): 1033-1034. doi:10.1080/21645515.2015.1117716
16. Girgis CM, Russo RR, Benson K. Subacute thyroiditis following the H1N1 vaccine. *J Endocrinol Invest.* 2010; 33(7): 506. doi:10.1007/BF03346633
17. Passah A, Arora S, Damle NA, Reddy KS, Khandelwal D, Aggarwal S. Occurrence of Subacute Thyroiditis following Influenza Vaccination. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018 Sep-Oct; 22(5): 713-714. doi: 10.4103/ijem.IJEM\_237\_18. Erratum in: *Indian J Endocrinol Metab.* 2018 Nov-Dec; 22(6): 867. PMID: 30294587; PMCID: PMC6166570.
18. Toft J, Larsen S, Toft H. Subacute thyroiditis after hepatitis B vaccination. *Endocr J* 1998; 45: 135; PMID: 9625459
19. İremli BG, Şendur SN, Ünlütürk U. Three Cases of Subacute Thyroiditis Following SARS-CoV-2 Vaccine: Post-vaccination ASIA Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 May 27; dgab373. doi: 10.1210/clinem/dgab373.
20. Şahin Tekin M, Şaylısoy S, Yorulmaz G. Subacute thyroiditis following COVID-19 vaccination in a 67-year-old male patient: A case report. *Hum Vaccin Immunother.* 2021 Jul 1: 1-3. doi: 10.1080/21645515.2021.1947102.
21. Oyibo SO. Subacute Thyroiditis After Receiving the Adenovirus-Vectored Vaccine for Coronavirus Disease (COVID-19). *Cureus.* 2021 Jun 29; 13(6): e16045. doi: 10.7759/cureus.16045. PMID: 34235030; PMCID: PMC8242270.
22. Schimmel J, Alba EL, Chen A, Russell M, Srinath R. Letter to the Editor: Thyroiditis and Thyrotoxicosis After the SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. *Thyroid.* 2021 May 24. doi: 10.1089/thy.2021.0184.
23. Vera-Lastra O, Ordinola Navarro A, Cruz Domiguez MP, Medina G, Sánchez Valadez TI, Jara LJ. Two Cases of Graves' Disease Following SARS-CoV-2 Vaccination: An Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants. *Thyroid.* 2021 May 3. doi: 10.1089/thy.2021.0142.