

Enfermedad de Graves después de la vacunación de ARNm COVID-19, con la presencia de anticuerpos autoinmunes incluso un año después

por  Fuminori Nakamura¹ ,  toru awaya^{1,*} ,  Masahiro Ohira² ,  Yoshinari Enomoto¹ ,  masao moroi¹ y  Masato Nakamura¹

¹ Departamento de Medicina Cardiovascular, Centro Médico Ohashi de la Universidad de Toho, 2-22-36 Ohashi, Meguro-ku, Tokio 153-8515, Japón

² Departamento de Diabetes, Metabolismo y Endocrinología, Centro Médico Ohashi de la Universidad de Toho, Tokio 153-8515, Japón
* Autor a quien debe dirigirse la correspondencia.

Vacunas 2023 , 11 (5), 934; <https://doi.org/10.3390/vaccines11050934>

Recibido: 20 de marzo de 2023 / Revisado: 17 de abril de 2023 / Aceptado: 30 de abril de 2023 / Publicado: 3 mayo 2023

(Este artículo pertenece al Número Especial SARS-CoV-2: Inmune Tolerancia y Enfermedades Autoinmunes después de la Vacunación contra el COVID-19 y sus Eventos Adversos Relacionados)

Descargar

Examinar figuras

Informes de revisión

Versiones Notas

Abstracto

Un hombre de 45 años que había recibido su segunda vacuna de ARNm COVID-19 una semana antes fue presentado al departamento de emergencias con molestias en el pecho. Por lo tanto, sospechamos miocarditis posvacunal; sin embargo, el paciente no mostró signos de miocarditis. Después de 2 semanas, volvió a visitar el hospital quejándose de palpitaciones, temblores en las manos y pérdida de peso. El paciente presentaba niveles elevados de tiroxina libre (FT4) (6,42 ng/dL), niveles bajos de hormona estimulante de la tiroides (TSH) (<0,01 µUI/mL) y niveles elevados de anticuerpos contra el receptor de TSH (17,5 UI/L), y se le diagnosticó Graves ' enfermedad. Se administró tiamazol y los niveles de FT4 del paciente se normalizaron después de 30 días. Un año después, la T4L del paciente está estable; sin embargo, sus anticuerpos contra el receptor de TSH no se han vuelto negativos y el tiamazol ha continuado.

Palabras clave: ASIA ; reactividad cruzada ; enfermedad de Graves ; Vacunación de ARNm COVID-19

1. Introducción

Desde el inicio de la pandemia de COVID-19, muchas personas se han infectado y han muerto en todo el mundo. Hasta abril de 2023, se han notificado a la Organización Mundial de la Salud 763 740 140 casos confirmados y 6 908 554 muertes en todo el mundo [1].

En tales circunstancias, aunque la vacuna de ARNm de COVID-19 se desarrolló y administró en todo el mundo, se han informado varios efectos adversos, incluidas enfermedades cardiovasculares como el síndrome coronario agudo (SCA) y la miocarditis [2, 3, 4] e hipertiroidismo, **incluido el síndrome de Graves** . enfermedad, orbitopatía de Graves, tiroiditis subaguda y tiroiditis silenciosa [5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 , 11 , 12 , 13 , 14].

Los casos esperados de enfermedad de Graves en 2021 aumentaron notablemente en comparación con 2017-2019. Dos tercios de los pacientes tenían antecedentes de vacunación en los 90 días anteriores al inicio de los síntomas [11]. En trabajadores de la salud, se ha informado un aumento gradual en la media de anticuerpos contra el receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) (TRAb) en respuesta a la vacunación frecuente [14].

La enfermedad de Graves es un trastorno causado por autoanticuerpos contra el receptor de TSH en la tiroides. A diferencia de la mayoría de los autoanticuerpos, que son inhibidores, este es estimulante, lo que resulta en una síntesis excesiva y la secreción de T4 y T3.

La causa principal de la enfermedad de Graves después de la vacunación contra el COVID-19 está relacionada con la autoinmunidad, que se explica por el síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA) y la reactividad cruzada entre el tejido tiroideo, incluida la peroxidasa tiroidea (TPO) y el pico de SARS-COV2 proteína [5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15]. La vacuna de ARNm contiene adyuvantes como nanopartículas lipídicas (LNP) que pueden desencadenar ASIA [16 , 17].

Los informes de resultados posteriores al tratamiento para la enfermedad de Graves relacionada con la vacuna son limitados. Aquí, informamos un caso de enfermedad de Graves de nuevo inicio después de recibir la vacuna COVID-19.

2. Presentación del caso

Varón de 45 años que acude a consulta externa por molestias torácicas y es derivado al hospital por sospecha de miocarditis postvacunal. No tenía alergias ni antecedentes familiares ni antecedentes de enfermedades autoinmunes, incluida la enfermedad de la tiroides. El paciente recibió su segunda vacuna de ARNm COVID-19 (Moderna) una semana antes del inicio de los síntomas. En el electrocardiograma (ECG) se observó una taquicardia sinusal (116 lpm) sin cambios en el segmento ST-T (**Figura 1B**). El examen de sangre y un ecocardiograma transtorácico no mostraron signos de miocarditis. Después de dos semanas, volvió al hospital quejándose de palpitaciones, temblores en las manos y pérdida de peso. La enfermedad de Graves se diagnosticó con base en mediciones de triyodotironina libre alta (FT3) (27,5 pg/mL), tiroxina libre alta (FT4) (6,42 ng/dL), TSH baja (<0,01 µUI/mL) y TRAb alta (17,5 UI/L) niveles. Una ecografía tiroidea demostró inflamación difusa de la glándula tiroides y una imagen hipoecoica interna desigual que sugería un bocio difuso compatible con la enfermedad de Graves (**Figura 1A**) [18 , 19]. Dos años antes, los análisis de sangre mostraron una función tiroidea normal (TSH 1,07 UI/L, FT4 1,31 ng/dL) (**Figura 1B**). Un mes después de la administración de tiamazol (30 mg/día) y bisoprolol (2,5 mg/día), los niveles de FT3 y FT4 mejoraron a 4,3 pg/mL y 0,95 ng/dL, respectivamente. Los síntomas y la frecuencia cardíaca del paciente también se normalizaron (**Figura 1B**). Cuatro meses después del tratamiento, TRAb aumentó transitoriamente de 17,5 a 30,9 UI/L a pesar del control adecuado de la función tiroidea (**Figura 1B**). Después de un año, las dosis de tiamazol y bisoprolol se redujeron de 30 mg a 7,5 mg y de 2,5 mg a 0,625 mg, respectivamente. Los niveles de TSH de 3,5 µUI/ml, FT3 de 3,2 pg/ml y FT4 de

1,1 ng/dl se estabilizaron y TRAb disminuyó de 17,5 a 6,3 UI/l (el nivel máximo fue de 30,9 UI/l después de cuatro meses), sin embargo, no se negativizó (**Figura 1 B**).

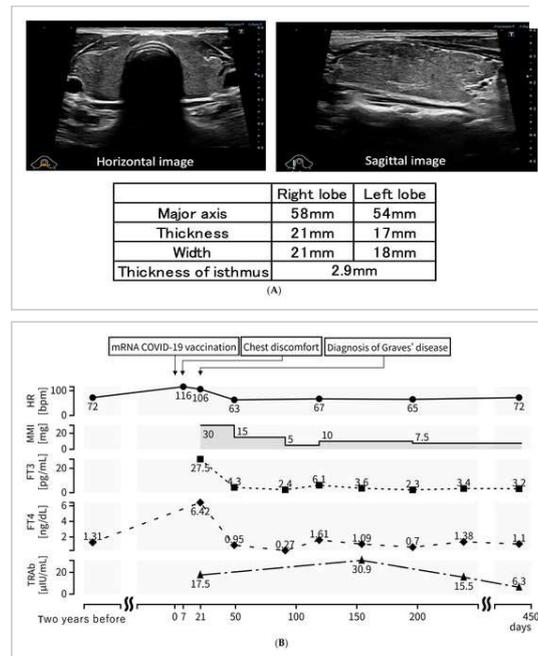


Figura 1. (**A**) La ecografía tiroidea demuestra tumefacción difusa de la glándula tiroidea y una imagen hipoecoica interna irregular sugestiva de bocio difuso; (**B**) TRAb estaba en niveles altos en el momento del diagnóstico (17,5 UI/L), y el nivel máximo fue de 30,9 UI/L después de cuatro meses. Los niveles de HR, TSH, FT3, FT4 y TRAb han mejorado desde que se administró tiamazol; sin embargo, TRAb aún no se ha vuelto negativo (6.3 IU/L) después de un año. FC: frecuencia cardiaca; MMI: tiamazol; TSH: hormona estimulante de la tiroidea; FT3: triyodotironina libre; FT4: tiroxina libre; TRAb: Anticuerpo receptor de TSH.

3. Discusión

En este caso, reportamos un caso de sospecha de enfermedad de Graves por vacunación COVID-19 con buena respuesta a tiamazol, pero TRAb sigue positivo un año después. Aunque se ha informado sobre la enfermedad de Graves después de la vacunación contra el COVID-19 [5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 , 11 , 12 , 13 , 14], pocos informes han presentado datos sobre la fase crónica de la enfermedad de Graves después de la vacunación.

Hay dos tipos de TRAb, incluido el anticuerpo bloqueador de la estimulación de TSH (TSBAb) y el anticuerpo estimulante de la tiroidea (TSAAb), y el TRAb es positivo incluso cuando el primero es positivo [20], y el TSBAb causa hipotiroidismo y atrofia tiroidea [21]. En este caso, TSBAb se consideró negativo debido a hipertiroidismo y ausencia de atrofia tiroidea en la ecografía (**Figura 1 A**).

El caso que nos ocupa es un varón de 45 años al que se le diagnosticó la enfermedad de Graves tras su segunda vacunación. Un estudio reciente indica que entre los pacientes con enfermedad de Graves de inicio reciente, aquellos con inicio dentro de las cuatro semanas posteriores a la vacunación con COVID-19 eran mayores (edad promedio de 51 años frente a 35 años) y más propensos a ser hombres (40,0 % frente a 13,6 %). Además, la incidencia de la enfermedad de Graves después de la vacunación fue del 25 % para la primera dosis, del 65 % para la segunda y del 10 % para la tercera, según datos de enero a diciembre de 2021 [12]. La edad, el sexo y el número de vacunas en este caso fueron consistentes con los resultados del estudio, por lo que se trata de un caso con características típicas. Además, el número de casos previstos de enfermedad de Graves en 2021 ha aumentado notablemente en comparación con 2017-2019. Un total de 44/66 (66,7%) tenían antecedentes de vacunación en los 90 días previos al inicio de los síntomas [11].

Con respecto al tratamiento de la enfermedad de Graves después de la vacunación, la respuesta terapéutica inicial se informó como buena, con un 40% de pacientes que eran TRAb negativos (TRAb \leq 1,75 UI/L) después de 3 meses. Se ha especulado que el proceso autoinmune inducido por la vacuna en estos pacientes puede ser transitorio o autocurativo [12]. Sin embargo, TRAb aumentó transitoriamente de 17,5 a 30,9 UI/L en el presente caso y permaneció elevado un año después a pesar del control adecuado de la función tiroidea. Por lo tanto, esto difiere del informe anterior (**Figura 1 B**).

Un TRAb alto (>12 UI/L) en el momento del diagnóstico y/o un TRAb positivo (>1,5 UI/L) al suspender el tratamiento se han asociado con una alta probabilidad de recaída. En particular, se ha informado que muchas recurrencias ocurren dentro de los 2 años y, por lo tanto, se debe prestar especial atención durante este período [22]. Huang et al. también informó una disminución en TRAb en el grupo tratado adecuadamente en comparación con el grupo tratado inadecuadamente [23]. Por lo tanto, aunque el efecto terapéutico inicial fue muy favorable en este caso, la interrupción del tratamiento debe completarse con precaución. Además, la tendencia de las mediciones de TRAb puede ser informativa en el curso de la enfermedad de Graves después de la vacunación.

La causa principal de la enfermedad de Graves después de la vacunación contra el COVID-19 está relacionada con la autoinmunidad, incluido el TRAb [5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 , 11 , 12 , 13 , 14]. Se ha informado anteriormente que ASIA causa enfermedades autoinmunes después de la vacunación contra el virus del papiloma, la influenza y el virus de la hepatitis B (**Figura 2 A**). Si bien los adyuvantes son componentes de la vacuna para activar el sistema inmunitario, pueden causar ASIA. La sal de aluminio es un adyuvante común que se usa con frecuencia en las vacunas, como para el virus del papiloma, el virus de la hepatitis B y las vacunas antineumocócicas conjugadas [5 , 6 , 13 , 14 , 15]. La vacuna de ARNm contiene adyuvantes como nanopartículas lipídicas (LNP), que producen citocinas inflamatorias, incluidas la interleucina (IL)-1 β y la IL-6, y pueden desencadenar ASIA [16 , 17]. Los LNP liberan un exceso de IL-1 β (22x) e IL-6 (\geq 12) mientras producen más anticuerpos que AddaVax (un adyuvante similar a MF59) [16]. Además, los tejidos tiroideos tienen expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) [5]. La proteína Spike producida por la vacuna de ARNm de COVID-19 se une a ACE2 e induce la regulación a la baja de ACE2, lo que provoca la liberación de IL-1 β e IL-6 [24]. La propia proteína espiga también induce IL-1 β e IL-6 [25]. IL-1 β e IL-6 pueden inducir enfermedades autoinmunes debido a la activación

de las células T colaboradoras 17 y la supresión de las células T reguladoras [10 , 26]. También ha habido informes sobre la susceptibilidad genética al síndrome ASIA, incluidos los portadores del haplotipo HLA DRB1 [15].

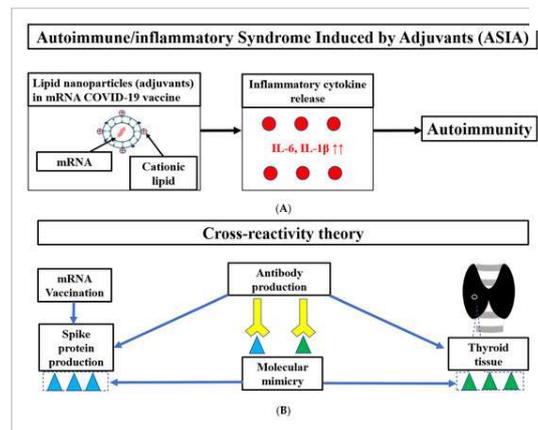


Figura 2. Los posibles mecanismos que incluyen ASIA (A) y la teoría de la reactividad cruzada (B) de la enfermedad de Graves después de la vacunación con ARNm en este caso. ARNm, ARN mensajero; IL, interleucina.

Otra causa de autoinmunidad se explica por la teoría de la reactividad cruzada (Figura 2 B). Existe una homología de secuencia de aminoácidos (mimetismo molecular) entre la TPO y la proteína espiga del SARS-COV2 [9 , 10]. Por lo tanto, la reactividad cruzada entre el tejido tiroideo y la proteína espiga producida por la vacuna de ARNm puede producir anticuerpos contra el antígeno tiroideo. Además, se informó un aumento gradual en el TRAb medio en respuesta a la vacunación frecuente con ARNm en trabajadores de la salud japoneses [14]. Esto puede ser el resultado de la reactividad cruzada con el tejido tiroideo causada por la alta producción de proteína espiga debido a la vacunación frecuente. Aunque la TPO no se midió en el presente caso, puede ser más efectivo medir la TPO además de TRAb en la enfermedad de Graves posterior a la vacuna.

Además, recientemente se ha sugerido una relación entre las células B asociadas a la edad (ABC) y la autoinmunidad después de la vacunación con ARNm [27]. Los ABC se expanden continuamente con la edad e inducen la secreción de IL-4/IL-10 y la inducción de Th17, que están asociadas con enfermedades autoinmunes. El receptor tipo Toll (TLR)-7 y TLR-9 aumentan la actividad de ABC [28]. TLR-7/8 y TLR-9 son estimulados por vacunas de ARNm y ADN [27]. Por lo tanto, los ABC activados por vacunas pueden estar involucrados en la autoinmunidad [6 , 27 , 28]. Según se informa, la vacunación frecuente con ARNm aumenta la IgG4, y las IL-4/IL-10 están involucradas en el cambio de clase a IgG4 [29]. IgG4 participa en la autoinmunidad, la inflamación y la fibrosis [30]. Pancreatitis autoinmune relacionada con IgG4 [31], enfermedad pulmonar relacionada con IgG4 [32] y recaída de nefritis relacionada con IgG4 [33] después de la vacunación con ARNm. Además, a diferencia de IgG1 e IgG3, IgG4 tiene una función efectora baja y poca actividad antiviral [29].

Se han informado enfermedades autoinmunes relacionadas con la vacuna distintas de la enfermedad de Graves, incluido el síndrome de Guillain-Barré, neuromielitis óptica, trombocitopenia trombótica inducida por la vacuna, enfermedad hepática autoinmune, púrpura trombocitopénica inmune, nefropatía por IgA, nefritis por IgG4, lupus eritematoso sistémico, poliartritis autoinmune, artritis reumatoide, diabetes mellitus tipo 1 y vasculitis [4 , 6 , 10].

Los factores de riesgo para la enfermedad de Grave incluyen la predisposición genética y las interacciones entre factores endógenos (estrógenos, inactivación de X y microquimerismo) y ambientales (tabaquismo, exceso de yodo, selenio, deficiencia de vitamina D y exposición ocupacional al agente naranja) [34]. La predisposición genética del antígeno leucocitario humano (HLA) B* 35, HLA C* 04 y HLA-A* 11 se ha implicado en la tiroiditis subaguda inducida por la vacuna contra el SARS-CoV-2 [13]. Incluso en pacientes con antecedentes de enfermedad de Graves, se ha informado recurrencia de la enfermedad de Graves después de la vacunación con COVID-19. Se requiere especial precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad de Graves [7 , 13]. El paciente no tenía antecedentes familiares ni antecedentes de enfermedad autoinmune, incluida la enfermedad de la tiroides y ningún otro factor endógeno o ambiental o infecciones. Los síntomas de palpitaciones, pérdida de peso y temblores en las manos se presentaron después de la segunda vacunación. Teniendo en cuenta la falta de factores de riesgo y la aparición de los síntomas después de la vacunación, la asociación entre el empeoramiento del hipertiroidismo y la vacunación fue muy sugerida.

La enfermedad de Graves es una reacción adversa rara en comparación con el SCA y la miocarditis [2 , 7]; por lo tanto, puede estar infradiagnosticado. Este caso también fue remitido a nuestro hospital por sospecha de miocarditis por molestias torácicas tras la vacunación contra la COVID-19. Además, la crisis tiroidea también puede causar miocardiopatía de takotsubo y arritmias fatales, lo que puede complicar aún más la diferenciación de la enfermedad cardiovascular relacionada con la vacuna. El inicio de los síntomas posteriores a la vacunación de la enfermedad de Graves fue de 2 a 20 días [5]. Por el contrario, los casos de SCA y miocarditis posteriores a la vacunación desarrollaron síntomas, y las medianas fueron de 1 y 3 días, respectivamente [3]. Se han informado diagnósticos diferenciales de malestar torácico posterior a la vacunación [4]. Se debe considerar el hipertiroidismo cuando un paciente presenta taquicardia sinusal, sin cambio de ST en un ECG y niveles normales de troponina después de la vacunación con ARNm COVID-19. Los pacientes mayores con hipertiroidismo después de la vacunación pueden presentar fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y orbitopatía de Graves, que requieren un cuidado especial [13]. Incluso si la respuesta al tratamiento de la enfermedad de Graves post-vacuna es buena, es importante monitorear el progreso de TRAb.

4. Conclusiones

Presentamos un paciente varón con enfermedad de Graves con presencia de TRAb incluso un año después de la vacunación con ARNm. En caso de malestar torácico posterior a la vacunación contra el COVID-19, se recomienda evaluar FT4 y TSH además de troponina ante la posibilidad de enfermedad tiroidea. En general, la enfermedad de Graves es más común en mujeres y en personas con antecedentes de enfermedad autoinmune. Sin embargo, la enfermedad de Graves posterior a la vacuna se ha informado en hombres sin antecedentes de enfermedad autoinmune (como en el presente caso) y requiere precaución. Se desconocen los datos a largo plazo sobre la enfermedad de Graves posterior a la vacuna y requieren un seguimiento cuidadoso.