

Oftalmopatía tiroidea posvacuna ARN contra SARS-CoV-2: reporte de un caso

Post-RNA vaccine SARS-CoV-2 thyroid ophthalmopathy: a case report

MAURICIO A. SALAZAR-MORENO*, WILFREDO A. RIVERA-MARTÍNEZ, DAVID ARISTIZÁBAL-COLORADO Y ALÍN ABREU-LOMBA

Facultad de Ciencias para la Salud, Departamento de Medicina Interna, Grupo de Investigación en Medicina Interna GIMI1, Programa de Medicina, Universidad Libre, Valle del Cauca, Cali, Colombia

RESUMEN

La oftalmopatía tiroidea es la manifestación extratiroidea más común en pacientes con enfermedad de Graves, pero es inusual en pacientes con eutiroidismo/hipotiroidismo. Presentamos el caso de una mujer de 63 años, quien tres días después de aplicarse la tercera dosis vacuna contra COVID-19 desarrolló dolor retroocular derecho, cefalea hemicraneal ipsilateral y dos meses más tarde, exoftalmos derecho. Al consultar cuatro meses después del inicio de síntomas en estudios se encontraba eutiroides, con parámetros inflamatorios elevados. La tomografía de órbitas comprobó exoftalmos de predominio derecho. Recibió manejo con metilprednisolona semanal hasta una dosis total de 4.5 gramos, revirtiendo síntomas y normalizando reactantes de inflamación.

Palabras clave: Enfermedad ocular. Oftalmopatía tiroidea. Hipotiroidismo. Vacuna contra COVID-19. SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Thyroid ophthalmopathy is an extra-thyroid manifestation most common in patients with Graves syndrome, but it is unusual in patients with euthyroidism/hypothyroidism. We present a case of a 63-year-old woman, who 3 days after getting the third COVID-19 vaccine dose, she developed right retro-ocular pain, hemicrania ipsilateral headache, two months later, right exophthalmos. After consulting 4 months after the symptoms appear, it was found euthyroid, with elevated inflammatory parameters. The orbital tomography proves exophthalmos with right prominence. She received methylprednisolone weekly until a total dose of 4.5 grams, reverting the symptoms and normalizing acute phase reactants.

Keywords: Eye diseases. Thyroid ophthalmopathy. Hypothyroidism. COVID-19 vaccine. SARS-CoV-2.

*Correspondencia:

Mauricio A. Salazar-Moreno
E-mail: danlosgeriatria@gmail.com

Fecha de recepción: 29-08-2022

Fecha de aceptación: 18-01-2023

DOI: 10.24875/RME.22000051

Disponible en internet: 17-02-2023

Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2023;10:94-9

2462-4144 / © 2023 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permalyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

En 2019 se describió el primer caso de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), afectando a millones de personas en todo el mundo¹. Se han reportado desórdenes tiroideos asociados con la COVID-19². El principal blanco del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), tiene alta expresión en la glándula tiroides, lo que sugiere su posible compromiso³. Se han reportado desórdenes autoinmunes (AI) en pacientes con COVID-19, sugiriendo que el propio virus o la respuesta del sistema inmunitario podrían ser un disparador en individuos predispuestos³. La oftalmopatía tiroidea (OT) es la manifestación extratiroidea más frecuente de la enfermedad de Graves (EG) y rara vez ocurre en pacientes con eutiroidismo/hipotiroidismo con tiroiditis crónica AI⁴. El aumento del volumen de músculos extraorbitarios y el crecimiento expansivo de tejido adiposo llevan a la típica protrusión de los ojos, característica en la OT⁵. Las vacunas contra la COVID-19 han sido bien toleradas, pero se han notado reacciones relacionadas con el sistema inmunitario, incluyendo tiroiditis autoinmune (TAI)⁶. Rubinstein reportó el primer caso de activación de OT en una paciente con historia de EGs relacionada temporalmente con la vacuna para COVID-19 BNT162b2 mRNA (Pfizer)⁷. En esta ocasión presentamos un caso similar de OT en relación temporal con la vacuna mRNA-1273 frente a COVID-19 (Moderna).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 63 años, mestiza, que consultó al servicio de endocrinología en marzo de 2022 porque tres días después la aplicación de la tercera dosis de la vacuna de tipo ARNm contra SARS-CoV-2 en noviembre de 2021 (Tabla 1) inició con dolor retroocular derecho, cefalea hemiraneal ipsilateral y desde enero exoftalmos derecho. Tenía diagnóstico de hipotiroidismo primario desde 2002 con anticuerpos anti-tiro peroxidasa [anti-TPO] positivos, antitiroglobulina y anti-receptor de hormona estimulante de la tiroides [TRab]

Tabla 1. Esquema de vacunación

Biológico	Dosis	Fecha	Fabricante	Lote
COVID-19	1	30/04/2021	AstraZeneca	CTMAV542
	2	23/07/2021	AstraZeneca	NM0163
	3	23/11/2021	Moderna	940068

COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019.

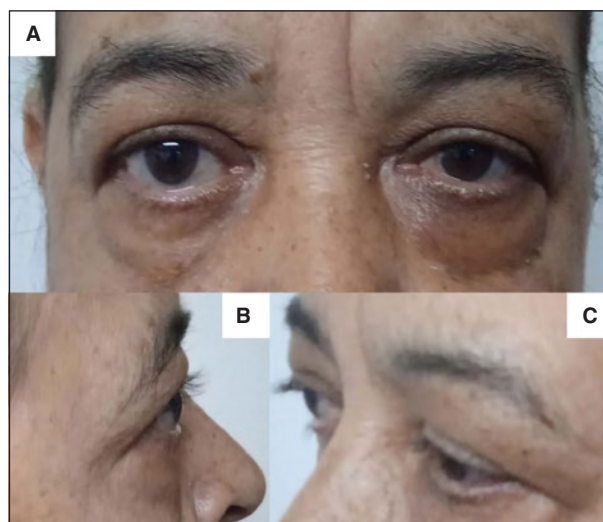


Figura 1. Exoftalmos bilateral con predominio en ojo derecho.

negativos; Hipertensión arterial, diabetes *mellitus* tipo 2, dislipidemia, coleditiasis, nefrolitiasis. Recibía manejo con levotiroxina 50 mcg cada día, losartán, amlodipino y atorvastatina; tenía historia de histerectomía, colecistectomía y litotripsia, sin otros antecedentes relevantes. Al examen físico se encontró un peso de 82 kg, talla de 156 cm, índice de masa corporal de 33.69 kg/m², tensión arterial de 140/80 mmHg, frecuencia cardíaca de 86 lpm, exoftalmos bilateral con predominio en ojo derecho (Fig. 1), sin otras alteraciones. Los exámenes de laboratorio reportaron pruebas de función tiroidea y perfil de lípidos normales, con reactantes de inflamación aguda elevados (Tabla 2). La ecografía de tiroides mostró un bocio difuso hipocaptante, sugestivo de hipotiroidismo por tiroiditis de Hashimoto, ya que los anticuerpos anti-receptor de hormona estimulante de la tiroides (TSH) eran previamente negativos y posteriormente se positizaron. La tomografía computarizada (TC) de órbitas confirmó el exoftalmos bilateral, asimétrico, con predominio derecho (Fig. 2). Fue valorada por oftalmología, quienes

Tabla 2. Exámenes de laboratorio

Examen	Resultado	Valor de referencia
TSH	1.71 μ UI/ml	0.54-4.07 μ UI/ml
T4L	1.38 ng/dl	0.92-1.53 ng/dl
T3L	2.10 pg/ml	2-4.4 pg/ml
Anti-TPO	64 UI/L	Menor a 35 UI/L
Anti-Tg	18 UI/ml	Menor a 40 UI/ml
TRab	6.8 U/L	Menor a 1.75 U/L
Ferritina	25 ng/ml	10-150 ng/ml
Glucemia en ayunas	76 mg/dl	60-100 mg/dl
Colesterol total	138 mg/dl	0-200 mg/dl
Triglicéridos	127 mg/dl	0-150 mg/dl
c-HDL	56 mg/dl	Mayor a 55 mg/dl
c-LDL	57 mg/dl	0-100 mg/dl
c-VLDL	25 mg/dl	0-30 mg/dl
VSG	10 mm/h	0-20 mm/h
PCR	18 mg/dl	Menor a 5 mg/dl

anti-Tg: anticuerpos anti-tiroglobulina; anti-TPO: anticuerpos antitiroperoxidasa; c-HDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; c-VLDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de muy baja densidad; PCR: proteína C reactiva; T3L: triyodotironina libre; T4L: tiroxina libre; TRab: anticuerpos antirreceptor de hormona estimulante de tiroides; TSH: hormona estimulante de tiroides; VSG: velocidad de sedimentación glomerular.

consideraron orbitopatía distiroidea moderada, con compromiso de tejidos blandos, exoftalmos de predominio derecho menor a 23 mm, retracción de 2 mm y no diplopía. En conjunto se indicó tratamiento con metilprednisolona endovenosa, 500 mg cada semana por 6 dosis y luego 250 mg cada semana por 6 dosis, pues se consideró OT activa debido a que la presentación clínica y el examen físico le confería un puntaje de actividad clínica (CAS [*Clinical Activity Score*]) ≥ 3 puntos y además a pesar de que la OT no amenazaba la visión de nuestra paciente, la enfermedad ocular tenía suficiente impacto sobre la vida diaria para justificar los riesgos de la inmunosupresión que usualmente incluye tener ≥ 2 de los siguientes: retracción de párpados ≥ 2 mm, compromiso moderado a severo de tejidos blandos, exoftalmos ≥ 3 mm por encima de lo normal para raza y género, y diplopía (constante o inconstante)⁸. Después de cuatro meses asistió a una valoración de control, asintomática, con función

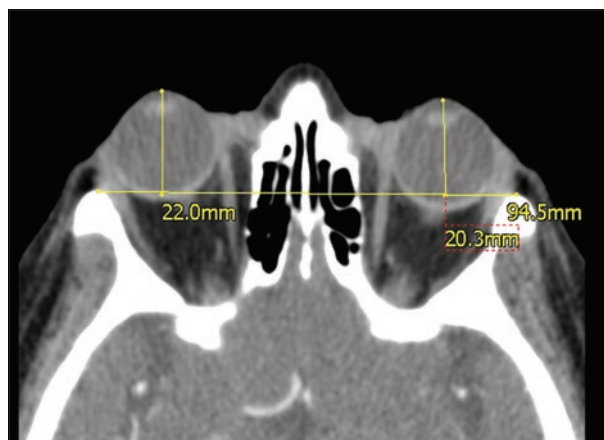


Figura 2. Tomografía de órbitas con contraste. Los globos oculares tienen forma, tamaño, densidad y contornos normales. La distancia córnea-línea intercantal externa es de 22.0 y 20.3 mm para los globos oculares derecho e izquierdo respectivamente. Los nervios ópticos y la musculatura extraocular tienen apariencia normal y simétrica. La grasa intraconal y extraconal presenta fino reticulado. Las estructuras óseas orbitarias tienen densidad y configuración normales. No hay focos de realce anormal con el medio de contraste, ni masas. Imagen compatible con exoftalmos bilateral, con ligero predominio derecho, hallazgos en relación con oftalmopatía distiroidea.

tiroidea y reactantes de inflamación aguda en rangos de normalidad. Se dejó el mismo esquema de tratamiento de sus medicamentos de base y se inició la reducción progresiva del corticosteroide hasta 5 mg al día de prednisolona.

DISCUSIÓN

Hasta agosto de 2022, globalmente hubo más de 600 millones de casos confirmados de COVID-19, incluidas 6.5 millones de muertes⁹. Un creciente cuerpo de investigación ha explorado la asociación entre COVID-19 y afecciones AI. Existen reportes de patologías endocrinas post-COVID-19 (p. ej., enfermedad tiroidea AI)¹⁰. Las infecciones virales han sido descritas como un factor de riesgo para desarrollar EGs, con casos reportados después de infección por SARS-CoV-2¹¹, y parecen ser el desencadenante más común para TAI, sumándose a virus como adenovirus, influenza, pape-ras, enterovirus y coxsackievirus causando tiroiditis subaguda (TSA)¹². Un estudio de cohorte sobre dis-función tiroidea en pacientes admitidos con COVID-19

encontró que la incidencia de tiroiditis durante la convalecencia fue rara¹³. La información sobre incidencia de OT es escasa, siendo mayor en mujeres (3.3-16/100.000 personas/año) vs. hombres (0.54-2.9/100.000 personas/año). La prevalencia estimada en diferentes países y grupos étnicos varía en un rango de 50 a 300/100.000 personas⁴. La OT se considera la enfermedad AI más común de las órbitas⁵, ocurre más frecuentemente en hipertiroidismo; siendo más frecuente en la EGs^{4,7}, tiroiditis de Hashimoto² y ocasionalmente en personas con eutiroidismo/hipotiroidismo con TAI crónica^{4,5}. Las vacunas contra COVID-19 son altamente protectoras^{7,9}. La evidencia mostró efectividad del 91.2, 98.1 y 65.7% para Pfizer-BioNTech, Moderna y CoronaVac, respectivamente⁹. La eficacia de protección contra infección y enfermedad sintomática disminuyen con el tiempo, de modo que se han requerido dosis de refuerzo¹⁴, como el que recibió la paciente del caso. Los potenciales efectos secundarios de la vacuna contra SARS-CoV-2 son poco frecuentes, han sido bien tolerados y se han relacionado con el sistema inmunológico, como trombocitopenia trombótica y miocarditis. En los relacionados con la tiroides, se han observado TSA, TAI aguda⁷ y algunos casos de EGs¹¹. La OT resulta de una interacción compleja entre factores de riesgo endógenos: edad, género⁴ y factores genéticos, con resultados contradictorios en cuanto a la asociación con el complejo mayor de histocompatibilidad, antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos, receptor de proteína tirosina fosfatasa tipo 22, interleucinas, polimorfismos intercelulares del gen de la molécula de adhesión 1, genes relacionados con adipogénesis, receptor de TSH y tiroglobulina. Por otro lado, al controlar factores exógenos se interviene positivamente el curso de la enfermedad; estos incluyen: tabaquismo, yodo radiactivo, disfunción tiroidea previa como hipertiroidismo, hipotiroidismo no controlado, aumento del estrés oxidativo, niveles altos de TRAb, y niveles altos de colesterol total y de colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL)⁴. De los factores de riesgo no modificables del caso, se trata de una mujer en la sexta década de la vida. A favor está la presentación usual de la OT, con la limitación de que no se realizaron estudios genéticos para confirmar una asociación causal. Entre los factores exógenos, la paciente tuvo hipotiroidismo primario con anti-TPO positivos, anti-Tg negativos y dislipidemia; controlados con tratamiento farmacológico, y la

elevación de los TRAb, previamente reportados como negativos. La OT es clínicamente significativa en el 30 al 50% de los pacientes y afecta la agudeza visual en el 5%². El curso clínico incluye hallazgos oculares, palpebrales y orbitarios (ojo seco, retracción palpebral, lagofthalmos, queratitis por exposición, estrabismo y exoftalmos)⁷. En un estudio de 23 pacientes con OT activa moderada a severa, edad promedio de 52 años al momento de la presentación, el promedio de duración fue de 6.2 meses, el 57% con función tiroidea estable y el 22% tenía comorbilidades médicas, el 8.7%, presentó neuropatía óptica, el 87% inflamación orbital aguda con un puntaje de actividad clínica de al menos 4/10, el 59% diplopía, el 70% proptosis significativa o retracción de los párpados y el 35% queratopatía por exposición¹⁵. La mayoría de los pacientes con OT tienen enfermedad bilateral, pero asimétrica en el 4-14% de los casos⁴, como en el que reportamos. La enfermedad unilateral también puede desarrollarse en el 9.34% de los casos. Las razones para la presentación asimétrica son desconocidas, pero podrían incluir diferencias en la anatomía ósea de la órbita o su vascularización. La OT unilateral o asimétrica ocasionalmente puede progresar a enfermedad bilateral⁴. El patrón de disfunción tiroidea es heterogéneo en pacientes con OT con hipertiroidismo, eutiroidismo (6 a 21%, dependiendo de los estudios) o hipotiroidismo, con bocio hipocaptante. El hecho de que varias enfermedades pueden alterar las hormonas tiroideas limita su relevancia clínica en el diagnóstico de OT⁵. A pesar de que la mujer en cuestión había recibido las dos primeras dosis de inmunización contra SARS-CoV-2 con la vacuna de AstraZeneca, no había manifestado ninguna alteración, sin embargo, igual que en el caso reportado por Rubinstein et al. en el cual una paciente desarrolló OT en la semana siguiente a la vacuna contra SARS-CoV-2, aunque lo consideraron como una coincidencia, argumentando que el 80% de las reactivaciones de OT en reportes previos de TAI posterior a la vacuna COVID-19 son de etiología desconocida o por estrés. Esto puede relacionarse con predisposición genética o con la fuerte respuesta inmunitaria generada por el biológico⁷. En el caso que reportamos hay una relación temporal, la OT apareció tres días después de la tercera dosis de vacuna contra SARS-CoV-2 de tipo ARNm (Moderna), por lo que también se plantea posible diagnóstico de síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA). Para cumplir los

criterios diagnósticos de ASIA definidos por Shoenfeld y Agmon-Levi^{11,16,17} es obligatorio cumplir dos criterios mayores o un criterio mayor con dos criterios menores¹⁷. Los criterios mayores incluyen: exposición a estímulos externos como procedimientos de vacunación e inmunización (entre otros) antes del inicio de los síntomas; presentación de uno de los siguientes (sin excluir otros síntomas): dolor muscular, debilidad, mialgia, miositis, artralgia o artritis, fatiga crónica, malestar y trastornos del sueño, manifestaciones neurológicas, déficits cognitivos, fiebre, sequedad de boca u otros síntomas de síndrome SICCA; la eliminación de los adyuvantes conduce a una recuperación total o parcial. Los criterios menores son: positividad para autoanticuerpos o anticuerpos dirigidos al adyuvante sospechoso; otras manifestaciones clínicas como fibromialgia, colon irritable...; predisposición genética (es decir, HLA DQB1, HLA DRB1...); desarrollo de alguna enfermedad AI o antecedentes familiares de enfermedad AI¹¹. Este caso cumple criterios para diagnóstico de ASIA: exposición a vacunación, relación temporal, sintomatología compatible y presencia de autoinmunidad con elevación de TRab^{11,16,17}. Debido a la relación temporal, hasta donde conocemos este podría ser el primer caso de OT en el contexto de vacuna contra SARS-CoV-2 con vacuna de Moderna. Los adyuvantes juegan un rol importante en las vacunas y medicamentos. Su habilidad para aumentar la inmunogenicidad de los ingredientes activos es necesaria para alcanzar la respuesta deseada con la vacunación y/o el uso de un medicamento. Las vacunas Pfizer/BioNTech y Moderna no especifican el uso de adyuvantes, probablemente son transportadas por nanopartículas lipídicas para preservar y mantener la estabilidad del ARN. Se debate si ellas tienen capacidad adyuvante, pero no están exentas de efectos adversos. Se ha planteado la hipótesis de la consecuencia de la desregulación de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, posterior a la exposición a un adyuvante. Las moléculas de ARN podrían realmente ejercer efectos inmunoestimulantes y podrían también estimular patrones de reconocimiento de patógenos del sistema inmunitario innato¹¹. Respecto a su fisiopatología, en el caso de predisposición genética y la acumulación de insultos ambientales, las células T van a ser excesivamente sensibilizadas al antígeno del receptor TSH, activando células B para producir y secretar autoanticuerpos frente al receptor TSH¹¹. Ese fenómeno

podría ser exaltado por adyuvantes en el contexto del ASIA posvacuna. La observación de que la mayoría de casos ocurre pocos días después de la vacunación, en un tiempo en el cual proteínas virales alcanzan su pico, podría soportar esta hipótesis¹¹. Vodjani et al. demostraron reactividad cruzada con antígenos humanos de anticuerpos frente proteína S y la nucleocápside del SARS-CoV-2¹⁸. Esto podría explicar en parte, las reacciones autoinmunes/inflamatorias producidas durante la infección por SARS-CoV-2 y también por las vacunas. Es posible que proteínas generadas debido a reacción cruzada de la vacuna con proteínas blanco tiroideas por el mimetismo molecular disparen autoinmunidad junto con una reacción inflamatoria en individuos predispuestos genéticamente^{11,18}. La patogénesis de la OT es consistente con reportes previos de estimulación inmunitaria posvacuna. Un efecto adyuvante podría ser un proceso fisiopatológico. Al igual que el SARS-CoV-2 puede provocar una «tormenta de citocinas» y una desregulación inmunitaria, la vacuna también puede hacerlo y puede desencadenar enfermedades AI e inflamatorias⁷. Otro posible proceso fisiopatológico de la vacuna es la inducción de aumento significativo de la viscosidad sanguínea, la cual se asocia con exoftalmos en un estadio estable del hipertiroidismo¹⁹. La vacunas Moderna y Pfizer/BioNTech usan codones de ARNm para las proteínas S del SARS-CoV-2²⁰. Coperchini et al. investigaron acerca de los efectos proinflamatorios del interferón gamma y el factor de necrosis tumoral alfa sobre la expresión de niveles ARNm de ECA2 en cultivos primarios de células tiroideas humanas²¹. Las opciones de tratamiento dependen de la extensión y actividad de la enfermedad⁷. En la etapa inflamatoria y dependiendo de la gravedad de la OT, se deben considerar: a) formas leves, dejar de fumar, restaurar y mantener el eutiroidismo e iniciar suplementación con selenio oral; b) formas moderadas y graves, iniciar tratamiento con corticosteroides intravenosos de primera línea, o corticosteroides orales, y c) formas graves con disminución de la agudeza visual, considerar descompresión orbitaria quirúrgica cuando la terapia con corticosteroides intravenosos ha fallado². Otras opciones terapéuticas podrían ser teprotumumab (Tepezza, Horizon Pharmaceuticals, Deerfield, IL) y radioterapia⁷. Un estudio *in vitro* reciente de fibroblastos orbitarios (FO) aislados de pacientes con OT evaluó el tratamiento con cloroquina e hidroxicloroquina, e informó una

inhibición dependiente de la dosis en la proliferación de FO, adipogénesis y producción de glucosaminoglicanos, por tanto, pueden ser un potencial tratamiento para OT², pero se necesitan más estudios.

CONCLUSIÓN

La OT es una manifestación infrecuente en eutiroidismo o diagnóstico previo de hipotiroidismo primario en tratamiento. Por otra parte, a pesar del amplio beneficio en supervivencia de la población mundial a la COVID-19, la vacunación se ha asociado a efectos adversos, dentro de ellos los que comprometen el eje tiroideo. Es necesaria la vigilancia de la función tiroidea y estar atentos a posibles complicaciones en el periodo posvacunación contra SARS-CoV-2.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265-9.
2. Caron P. Thyroid disorders and SARS-CoV-2 infection: From pathophysiological mechanism to patient management. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2020;81(5):507-10.
3. Lanzolla G, Marcocci C, Marinò M. Graves' disease and Graves' orbitopathy following COVID-19. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(9):2011-2.
4. Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Lai A, Tanda ML. Epidemiology, natural history, risk factors, and prevention of Graves' orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:615993.
5. Turck N, Eperon S, de Los Angeles Gracia M, Obéric A, Hamédani M. Thyroid-associated orbitopathy and biomarkers: Where we are and what we can hope for the future. *Dis Markers*. 2018;2018:7010196.
6. İremli BG, Şendur SN, Ünlütürk U. Three cases of subacute thyroiditis following SARS-CoV-2 vaccine: Postvaccination ASIA syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(9):2600-5.
7. Rubinstein TJ. Thyroid eye disease following COVID-19 vaccine in a patient with a history Graves' disease: A case report. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2021;37(6):e221-3.
8. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(4):G43-67.
9. Zheng C, Shao W, Chen X, Zhang B, Wang G, Zhang W. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2022;114:252-60.
10. Yazdanpanah N, Rezaei N. Autoimmune complications of COVID-19. *J Med Virol*. 2022;94:54-62.
11. Pujol A, Gómez LA, Gallegos C, Nicolau J, Sanchís P, González-Freire M, et al. 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;45(4):875-82.
12. Christensen J, O'Callaghan K, Sinclair H, Hawke K, Love A, Hajkovic K, et al. Risk factors, treatment and outcomes of subacute thyroiditis secondary to COVID-19: a systematic review. *Intern Med J*. 2022;52(4):522-9.
13. Lui DTW, Lee CH, Chow WS, Lee ACH, Tam AR, Fong CHY, et al. Insights from a prospective follow-up of thyroid function and autoimmunity among covid-19 survivors. *Endocrinol Metab*. 2021;36(3):582-9.
14. Koelle K, Martin MA, Antia R, Lopman B, Dean NE. The changing epidemiology of SARS-CoV-2. *Science*. 2022;375(6585):1116-21.
15. High-dose oral methylprednisolone for the management of severe active thyroid eye disease during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2020;36(4):418-9.
16. Gupta T, Gupta SK. Potential adjuvants for the development of a SARS-CoV-2 vaccine based on experimental results from similar coronaviruses. *Int Immunopharmacol*. 2020;86:106717.
17. Bragazzi NL, Hejly A, Watad A, Adawi M, Amital H, Shoenfeld Y. ASIA syndrome and endocrine autoimmune disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(1):101412.
18. Vojdani A, Vojdani E, Kharrazian D. Reaction of human monoclonal antibodies to SARS-CoV-2 proteins with tissue antigens: Implications for autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2021;11:617089.
19. Mungmunpuntantip R, Wiwanitkit V. Thyrotoxicosis after COVID-19 vaccination. *Endocrine*. 2022;75(1):22.
20. Soldevila B, Puig-Domingo M, Marazuela M. Basic mechanisms of SARS-CoV-2 infection. What endocrine systems could be implicated? *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(2):137-50.
21. Coperchini F, Ricci G, Croce L, Denegri M, Ruggiero R, Villani L, et al. Modulation of ACE-2 mRNA by inflammatory cytokines in human thyroid cells: a pilot study. *Endocrine*. 2021;74(3):638-45.