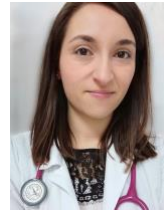


La possibile relazione fra vaccinazione anti COVID-19 e glomerulopatia: uno spunto di riflessione per il nefrologo

In Depth Review

Manuela Rizzo¹, Antonella Marino², Anna Sannino², Valentina Urciuoli², Ivana Capuano², Antonio Pisani²

1 Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, Università degli Studi di Salerno, Salerno, Italia
2 Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli, Italia



Manuela Rizzo

Corrispondenza a:

Manuela Rizzo
Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria
Università degli Studi di Salerno
Via Salvatore Allende, 43
84081, Baronissi (Salerno), Italia
E-mail: manuelarizzo@live.it

ABSTRACT

Per contrastare la pandemia da SARS-CoV-2, a partire da dicembre 2020, in tutto il mondo sono stati lanciati programmi di vaccinazione di massa. La velocità con la quale sono stati sviluppati i nuovi vaccini anti COVID-19 è notevole, e sebbene i dati provenienti dai trial clinici e dagli studi di farmacovigilanza mostrino un accettabile profilo di sicurezza a breve termine, per definire complessivamente la sicurezza sarà necessaria la sorveglianza a lungo termine della popolazione vaccinata. Una possibile relazione fra vaccinazione anti COVID-19 e insorgenza di malattie immuno-mediate, fra cui molti tipi di glomerulopatia, già postulata per altri tipi di vaccino, è stata invocata in seguito all'osservazione di casi insorti subito dopo la vaccinazione in assenza di note condizioni scatenanti. Il nostro gruppo ha condotto una revisione sistematica di questi case report. Ciò che emerge è che le malattie glomerulari più frequentemente associate alla vaccinazione anti COVID-19 sono la nefropatia da IgA e la glomerulopatia a lesioni minime. I casi di nefropatia da IgA sono quasi esclusivamente rappresentati da episodi di ematuria a decorso clinico autolimitante, insorti a poche ore dalla somministrazione della seconda dose. Al contrario, la glomerulopatia a lesioni minime compare da pochi giorni fino a ventotto giorni (in media dieci) dopo la somministrazione di prima o seconda dose, e sono ugualmente rappresentati casi di insorgenza *de novo* e recidiva. I vaccini associati sono quasi esclusivamente quelli a RNA; ciò potrebbe banalmente riflettere il loro più ampio uso, tuttavia, questi vaccini sembrano determinare una stimolazione più vigorosa dell'immunità cellulare.

PAROLE CHIAVE: vaccinazione anti COVID-19, glomerulopatia, nefropatie immuno-mediate

Introduzione

La malattia da Coronavirus 2019 (COVID-19), una grave polmonite virale primaria che ha già causato più di 46 milioni di casi confermati e più di 1,2 milioni di morti nel mondo, ha determinato una delle crisi più devastanti della storia degli ultimi anni. Essa è causata da SARS-CoV-2, un nuovo virus della famiglia Coronaviridae che, dopo essere emerso a Wuhan, Hubei, in Cina a dicembre 2019, si è rapidamente diffuso in tutto il mondo. Nonostante la ricerca di un farmaco efficace nel prevenire o curare l'infezione da SARS-CoV-2 sia stata la priorità assoluta per tutta la comunità scientifica, nessun tipo di intervento si è dimostrato risolutivo. Le attuali indicazioni AIFA sui farmaci utilizzabili per il trattamento del COVID-19 differenziano la gestione dei soggetti non in ossigenoterapia trattati a domicilio e la gestione in setting ospedaliero. Nei pazienti trattati a domicilio, oltre alla terapia sintomatica con paracetamolo o FANS, può dimostrarsi utile l'utilizzo precoce di anticorpi monoclonali e antivirali in soggetti sintomatici a maggior rischio di progressione. Lo standard di cura per i soggetti ospedalizzati in ossigenoterapia convenzionale è invece rappresentato da corticosteroidi ed eparina, riservando l'uso di anticorpi monoclonali e antivirali a casi selezionati. Tuttavia, nei casi di pazienti in ossigenoterapia ad alti flussi o in ventilazione meccanica, la gestione è ancora di supporto. Perciò, a partire da dicembre 2020, sono stati lanciati globalmente programmi di vaccinazione di massa. Ventisei sono attualmente i vaccini autorizzati da almeno un'agenzia regolatrice, e i più utilizzati durante il primo anno di campagna vaccinale sono stati i vaccini a RNA (fra cui Pfizer e Moderna) e i vaccini a vettore virale (fra cui AstraZeneca e Johnson&Johnson). Studi condotti su popolazioni che hanno già praticato la vaccinazione confermano che i vaccini anti COVID-19 sono estremamente efficaci nel proteggere da SARS-CoV-2, sebbene non eliminino del tutto il rischio di infezione. Di conseguenza, i casi, le ospedalizzazioni e le morti relative al COVID-19 si sono fortemente ridotti nei Paesi che hanno raggiunto una copertura vaccinale adeguata. In soggetti immunocompetenti, l'immunizzazione si ottiene generalmente due settimane dopo il completamento del ciclo vaccinale primario, che consiste in una o due dosi a seconda dello specifico vaccino utilizzato. Ciononostante, un'ulteriore somministrazione di vaccino al termine del ciclo vaccinale primario (dose booster, richiamo) si è rivelata necessaria per mantenere nel tempo o ripristinare un idoneo livello di risposta immunitaria nella popolazione vaccinata. In relazione all'andamento della pandemia COVID-19, dosi booster successive potrebbero essere regolamentate. L'efficienza con la quale sono stati sviluppati i nuovi vaccini anti COVID-19, favorita dall'urgenza clinica e dagli enormi incentivi economici, è notevole se si pensa che il tempo necessario per mettere a punto un vaccino, a partire dagli studi pre-clinici fino al vero e proprio lancio sul mercato, può arrivare anche a 15 anni [1]. Sebbene i dati provenienti dai trial clinici e dagli studi di farmacovigilanza mostrino un accettabile profilo di sicurezza a breve termine, per definire complessivamente la sicurezza dei vaccini anti COVID-19 saranno necessari studi aggiuntivi e dati relativi alla sorveglianza della popolazione vaccinata a lungo termine [2]. Fra le domande a cui la comunità scientifica sarà chiamata a rispondere, una possibile relazione fra la vaccinazione di massa anti COVID-19 e l'insorgenza di malattie immuno-mediate è forse una delle più interessanti. La letteratura comprende numerosi articoli che corroborano o confutano l'ipotesi che la vaccinazione in generale possa innescare un'immunopatia. Tuttavia, mentre questa possibile associazione è supportata solamente da modelli teorici e case report, diversi studi hanno ridimensionato il ruolo dei vaccini come causa rilevante di malattie immuno-mediate. Ad ogni modo, sappiamo che lo sviluppo di una patologia immuno-mediata è una combinazione di genetica e fattori ambientali, in cui un trigger può essere rappresentato da una forte stimolazione del sistema immunitario, come ad esempio un'infezione e, appunto, una vaccinazione. Perciò, non è totalmente da escludere l'eventualità che un sottogruppo geneticamente predisposto possa risultare a più alto rischio di sviluppare tali patologie in seguito alla vaccinazione, senza però causare un aumento dell'incidenza complessiva [3]. Sebbene rare, esistono anche testimonianze che ricollegano specificamente

l'insorgenza di malattia renale immuno-mediata, ed in particolare glomerulare, con molti tipi di vaccino [4]. Allo stesso modo, dall'inizio della campagna di vaccinazione di massa anti COVID-19, stiamo assistendo a casi in cui lo sviluppo di manifestazioni autoimmuni in generale (come porpora trombotica trombocitopenica, malattie epatiche autoimmuni, sindrome di Guillain-Barré, artrite reumatoide) [5], nonché di malattia glomerulare su base immuno-mediata, avviene subito dopo la vaccinazione, e, sebbene non sia possibile stabilire una relazione causale, esiste una correlazione temporale in assenza di altre condizioni scatenanti la malattia [6]. Il nostro gruppo ha recentemente condotto una revisione sistematica dei case report relativi alla possibile associazione fra vaccinazione anti COVID-19 e l'insorgenza di glomerulopatia *de novo* o recidivante.

Materiali e metodi

Sono stati consultati tutti i case report di insorgenza di glomerulopatia in seguito a vaccinazione anti COVID-19 pubblicati fino al 10 dicembre 2021, estrapolando da ciascuna fonte informazioni circa caratteristiche demografiche (sesso ed età), comorbidità, tipo di vaccino, tipo di dose (prima, seconda, booster), tempo di comparsa delle manifestazioni, tipo di manifestazioni, trattamento ed evoluzione.

Risultati

Al tempo della scrittura di questo articolo, sono stati pubblicati 69 case report di glomerulopatia *de novo* o recidivante in seguito a vaccinazione anti COVID-19. La nefropatia da IgA (IgA Nephropathy, IgAN) (N=23) è la malattia glomerulare più frequentemente osservata, seguita dalla glomerulopatia a lesioni minime (Minimal Change Disease, MCD) (N=21) e dalle vasculiti (N=11). Gli altri casi (N=14) sono rappresentati da nefrite da anticorpi anti-membrana basale glomerulare (N=5), nefropatia membranosa (N=4), crisi renale sclerodermica, nefrite lupica, microangiopatia trombotica, nefrite da IgG4 e glomerulosclerosi focale e segmentale. Le Tabelle I, II e III sintetizzano e mettono a confronto i dati emersi relativamente ai casi di IgAN e MCD, le due glomerulopatie maggiormente rappresentate.

	IgAN	MCD
Casi (N; % sul totale dei casi)	23, 33,3 *	21; 30,4 ***
<i>De novo</i> (N; %)	6; 26	11; 52,4
Recidive (N; %)	17; 74 **	10; 47,6
Età (media ± deviazione standard; intervallo)	37,2 ±15,7; [13-67]	50,4 ±19,6; [19-83]
Maschi (N; %)	14; 60,9	11; 52,4
Femmine (N; %)	9; 39,1	10; 47,6
Pfizer (N; %)	8; 34,8	11; 52,4
Moderna (N; %)	15; 65,2	4; 19
AstraZeneca (N; %)	0; 0	4; 19
Johnson&Johnson (N; %)	0; 0	1; 4,8
Altro (N; %)	0; 0	1; 4,8
Prima dose (N; %)	4; 17,4	15; 71,4
Seconda dose (N; %)	19; 82,6	6; 28,6
Associazione temporale in giorni (media; intervallo)	2,9; [1,30] §	9,7; [1-28]
Riferimento bibliografico	7-16	16-31
* include un caso di recidiva di IgAN nello stesso paziente sia dopo la prima che dopo la seconda dose		
** alcuni casi da considerare recidiva anche se classificati come <i>de novo</i> , perché permettono una diagnosi certa di IgAN in pazienti che avevano storia clinica e/o lesioni istologiche compatibili con malattia pregressa		
*** include un caso di recidiva di MCD nello stesso paziente sia dopo la prima che dopo la seconda dose		
§ dato influenzato dalla presenza di un singolo valore outlier di 30, mentre la maggior parte dei casi insorge dopo 1 o 2 giorni		

Tabella I: Sintesi dei case report di IgAN e MCD glomerulopatia dopo vaccinazione anti COVID-19

Riferimento bibliografico	De novo o recidiva	Età	Sesso	Se diagnosi già nota, clinica prima della vaccinazione	Se diagnosi già nota, terapia in atto prima della vaccinazione	Tipo di vaccino	N° dose	Associazione temporale in giorni	Presentazione	(Re) Biopsia	Modifiche terapia	Evoluzione	
1	Negrea [7]	Recidiva	38	F	Proteinuria non nefrosica, eGFR conservato	RAASI	Moderna	2	1	Ematuria macroscopica e aumento di proteinuria	No	No	Risoluzione spontanea in 3 giorni
2	Negrea [7]	Recidiva	38	F	Proteinuria non nefrosica, eGFR conservato	RAASI	Moderna	2	1	Ematuria macroscopica	No	No	Risoluzione spontanea in 5 giorni
3	Rahim [8]	Recidiva	52	F	Proteinuria non nefrosica, eGFR conservato	RAASI	Pfizer	2	1	Ematuria macroscopica e aumento di proteinuria	No	No	Risoluzione spontanea in 5 giorni
4	Tan [9]	Verosimile recidiva *	41	F	NA	NA	Pfizer	2	1	Insorgenza di ipertensione arteriosa e proteinuria non nefrosica de novo	Si	No	Risoluzione spontanea
5	Perrin [10]	Recidiva	22	M	Proteinuria non nefrosica, eGFR lievemente ridotto	RAASI	Moderna	1	2	Ematuria macroscopica e aumento di proteinuria	No	No	Risoluzione spontanea
6	Perrin [10]	Recidiva	22	M	Proteinuria non nefrosica, eGFR lievemente ridotto	RAASI	Moderna	2	2	Ematuria macroscopica e aumento di proteinuria	No	No	Risoluzione spontanea
7	Perrin [10]	Recidiva	41	F	Paziente portatore di trapianto renale	Steroidi, tacrolimus e micofenolato	Pfizer	1	2	Ematuria macroscopica, AKI	No	No	Risoluzione spontanea
8	Perrin [10]	Recidiva	27	F	Paziente in emodialisi	RAASI	Pfizer	2	2	Ematuria macroscopica	No	No	Risoluzione spontanea
9	Andregg [11]	De novo	39	M	NA	NA	Moderna	2	1	Insorgenza di ematuria macroscopica, proteinuria non nefrosica e AKI	Si	Cortisone ad alte dosi e ciclofosfamide	Miglioramento di proteinuria e AKI dopo una settimana
10	Kudose [12]	Verosimile recidiva *	50	F	NA	NA	Moderna	2	2	Ematuria macroscopica, peggioramento proteinuria e AKI su eGFR precedentemente ridotto	Si	ND	Risoluzione di macroematuria dopo 5 giorni
11	Kudose [12]	Verosimile recidiva *	19	M	NA	NA	Moderna	2	2	Ematuria macroscopica e AKI su eGFR precedentemente ridotto	Si	ND	Risoluzione di macroematuria dopo 2 giorni
12	Park [13]	Recidiva	22	F	ND	Nessuna	Moderna	2	2	Macroematuria, peggioramento proteinuria, AKI	No	No	Dopo un mese, microematuria rientrata ai valori baseline
13	Park [13]	De novo	39	F	NA	NA	Moderna	2	2	Insorgenza di ematuria macroscopica e proteinuria non nefrosica	No	No	Dopo un mese, microematuria e proteinuria rientrate ai valori baseline
14	Park [13]	Verosimile recidiva *	50	M	NA	NA	Moderna	2	1	Ematuria macroscopica, peggioramento proteinuria e AKI su eGFR precedentemente ridotto	Si	RAASI	Dopo un mese, microematuria e proteinuria in miglioramento, creatinemia in miglioramento ma al di sopra di valori baseline
15	Park [13]	Verosimile recidiva *	67	M	NA	NA	Moderna	2	30	Ematuria macroscopica, peggioramento proteinuria e AKI su eGFR precedentemente ridotto	No	Steroidi	Dopo un mese, microematuria e proteinuria in miglioramento, creatinemia in miglioramento ma al di sopra di valori baseline
16	Hanna [14]	Recidiva	13	M	Microematuria e proteinuria non nefrosica	RAASI	Pfizer	2	1	Macroematuria e AKI	No	No	Risoluzione spontanea dopo una settimana
17	Hanna [14]	Verosimile recidiva *	17	M	NA	NA	Pfizer	2	1	Macroematuria e AKI	Si	Boli di steroidi	Scomparsa della macroematuria, miglioramento della creatinemia
18	Abramson [15]	De novo	30	M	NA	NA	Moderna	2	1	Macroematuria e proteinuria non nefrosica	Si	RAASI	Scomparsa della macroematuria, miglioramento della proteinuria
19	Klomjit [16]	De novo	38	M	NA	NA	Pfizer	2	2	Macroematuria	ND	ND	ND
20	Klomjit [16]	De novo	44	M	NA	NA	Moderna	1	2	AKI	ND	Steroidi ad alte dosi	ND
21	Klomjit [16]	De novo	66	M	NA	NA	Moderna	1	2	Macroematuria	ND	Steroidi	ND
22	Klomjit [16]	Verosimile recidiva *	62	M	NA	NA	Pfizer	2	6	AKI	ND	ND	ND
23	Klomjit [16]	Recidiva	19	M	ND	RAASI	Moderna	2	1	Macroematuria	ND	No	ND

*prima diagnosi biotipica di IgAN in pazienti che avevano storia clinica e/o lesioni istologiche compatibili con malattia progressa

Tabella II: Sintesi dei case report di IgAN dopo vaccinazione anti COVID-19

Riferimento bibliografico	De novo o recidiva	Età	Sesso	Se diagnosi già nota, clinica prima della vaccinazione	Se diagnosi già nota, terapia in atto prima della vaccinazione	Tipo di vaccino	N° dose	Associazione temporale in giorni	Presentazione	(Re) Biopsia	Modifiche terapia	Evoluzione	
1	Lebedev [17]	De novo	50	M	NA	NA	Pfizer	1	4	Insorgenza di sindrome nefrosica e AKI	SI	Steroidi	Graduale normalizzazione della funzione renale
2	Kervella [18]	Recidiva	34	F	Proteinuria non nefrosica	Steroidi 0,4 mg/kg (paziente steroido-dipendente)	Pfizer	1	10	Sindrome nefrosica	No	Aumento steroidi a 0,5 mg/kg	Miglioramento proteinuria
3	Kervella [18]	Recidiva	34	F	Proteinuria non nefrosica	Steroidi 0,5 mg/kg (paziente steroido-dipendente)	Pfizer	2	Pochi giorni	Sindrome nefrosica	No	Aumento steroidi a 1 mg/kg	Remissione completa
4	Maas [19]	De novo	Primi 80	M	NA	NA	Pfizer	1	7	Sindrome nefrosica e AKI	SI	Steroidi	Miglioramento proteinuria a 10 giorni
5	Komaba [20]	Recidiva	Metà 60	M	Remissione clinica	Nessuna	Pfizer	1	8	Proteinuria nefrosica	No	Steroidi e ciclosporina	Scomparsa della proteinuria dopo 2 settimane
6	Holzworth [21]	De novo	63	F	NA	NA	Moderna	1	>7	Sindrome nefrosica e AKI	SI	Boli di steroidi seguiti da steroidi per os, RAASI	ND
7	Schwotzer [22]	Recidiva	22	M	Remissione clinica	Steroidi (paziente steroido-dipendente) e tacrolimus	Pfizer	1	1,5	Sindrome nefrosica	No	Aumento steroidi	Remissione dopo 17 giorni dalle modifiche terapeutiche
8	Morlidge [23]	Recidiva	30	M	Remissione	Nessuna	Astra-Zeneca	1	2	Peggioramento proteinuria	No	Steroidi	Remissione completa dopo 10 giorni dalle modifiche terapeutiche
9	Morlidge [23]	Recidiva	40	F	ND	Steroidi e Tacrolimus	Astra-Zeneca	1	1	Sindrome nefrosica	No	Aumento steroidi	Remissione completa dopo 2 settimane dalle modifiche terapeutiche
10	Wejers [24]	De novo	61	F	NA	NA	Pfizer	1	1	Sindrome nefrosica e AKI	SI	Steroidi, emodialisi	Interruzione emodialisi dopo 3 settimane
11	Mancianti [25]	Recidiva	39	M	Remissione clinica	ND	Pfizer	1	3	Sindrome nefrosica e AKI	SI	Steroidi	Remissione completa
12	Leclerc [26]	De novo	71	M	NA	NA	Astra-Zeneca	1	1	Sindrome nefrosica e AKI	SI	Boli di steroidi seguiti da steroidi per os, emodialisi	Interruzione emodialisi dopo 38 giorni
13	Dirim [27]	De novo	65	M	NA	NA	Sinovac	1	7	Sindrome nefrosica	SI	Steroidi	Remissione dopo 12 giorni di terapia
14	Anupama [28]	De novo	19	F	NA	NA	Astra-Zeneca	1	8	Sindrome nefrosica	SI	Steroidi	Remissione completa
15	Salem [29]	Recidiva	33	F	Remissione clinica	ND	Moderna	2	21	Proteinuria nefrosica	SI	ND	ND
16	Salem [29]	De novo	41	F	NA	NA	Pfizer	2	5	Proteinuria nefrosica e microematuria	SI	ND	ND
17	Salem [29]	Recidiva	34	F	ND	ND	Pfizer	2	28	Proteinuria nefrosica	SI	ND	ND
18	Lim [30]	De novo	51	M	NA	NA	J&J	1	7	Sindrome nefrosica e AKI	SI	Steroidi ad alte dosi	Normalizzazione della funzione renale e della proteinuria 3 settimane dopo l'inizio della terapia
19	Kobayashi [31]	De novo	75	M	NA	NA	Pfizer	2	<7	Sindrome nefrosica	SI	Boli di steroidi seguiti da steroidi per os	Remissione completa dopo 35 giorni di terapia
20	Klomjit [16]	De novo	83	M	NA	NA	Moderna	2	4	AKI	SI	Steroidi ad alte dosi	ND
21	Klomjit [16]	Recidiva	67	F	Remissione clinica	Steroidi	Moderna	1	3	Sindrome nefrosica	No	Steroidi ad alte dosi e rituximab	ND

Tabella III: Sintesi dei case report di MCD dopo vaccinazione anti COVID-19

Discussione

Con le evidenti limitazioni derivanti dalla scarsità delle osservazioni, è comunque possibile ricavare interessanti spunti di riflessione.

Innanzitutto, i casi di malattia glomerulare insorta post-vaccinazione sono quasi esclusivamente associati a vaccini a RNA. Questo dato così evidente va però interpretato con cautela, perché, banalmente, ciò potrebbe riflettere il loro più ampio uso. Tuttavia, se confrontati con i vaccini tradizionali, i vaccini a RNA sembrano determinare una stimolazione più vigorosa dell'immunità cellulare mediata da linfociti T CD8+ e CD4+, con maggiore produzione di chemochine e citochine. Curiosamente la IgAN, la malattia glomerulare più frequentemente osservata in seguito a vaccinazione anti COVID-19, non era stata precedentemente associata ad altri tipi di vaccino.

Un'altra interessante osservazione è che IgAN e MCD sembrano correlare con la vaccinazione in maniera diversa fra loro. Infatti, i casi di IgAN sono quasi esclusivamente rappresentati da episodi di ematuria a decorso clinico più spesso autolimitante, insorti a poche ore dalla somministrazione della seconda dose. A questo proposito, va notato che anche alcuni casi di IgAN apparentemente *de novo* sono da considerarsi recidive, perché hanno permesso una diagnosi bioptica di IgAN in pazienti che già avevano storia clinica e/o lesioni istologiche compatibili con malattia pregressa. Per quanto riguarda la MCD, questa compare da pochi giorni fino a ventotto giorni (in media dieci) dopo la somministrazione della prima o seconda dose, e sono ugualmente rappresentati casi di insorgenza *de novo* e recidiva. Fra i pazienti con diagnosi nota di MCD che hanno sviluppato recidiva, sono descritti sia casi in cui la malattia era in remissione, sia casi di remissione parziale e/o malattia corticodipendente. Ad ogni modo, anche in questo caso, dopo opportuna terapia (steroidica, talvolta associata ad immunosoppressore) la prognosi è stata più spesso favorevole anche in casi insorti con insufficienza renale terminale con ricorso ad emodialisi.

Le differenti modalità di presentazione di IgAN e MCD in risposta alla vaccinazione anti-COVID suggeriscono una sostanziale diversità fra i meccanismi responsabili delle due glomerulopatie. In particolare, la IgAN potrebbe essere determinata principalmente dalla risposta anticorpo-mediata, mentre il danno alla base della MCD potrebbe essere dovuto alla risposta cellulare. È verosimile che soggetti geneticamente predisposti a produrre varianti poco glicosilate di IgA1 possano produrre IgA o IgG specifiche contro queste varianti in risposta alla prima dose del vaccino; dopo la seconda dose, questi anticorpi sarebbero rapidamente rilasciati in grande quantità determinando formazione di immunocomplessi con grande affinità per il mesangio e sviluppo di IgAN. Al contrario, il meccanismo alla base della MCD in seguito a vaccinazione potrebbe essere il danno podocitario dovuto a disregolazione dell'immunità cellulare.

Conclusioni

I casi che mettono in relazione i vaccini COVID-19 con l'insorgenza di malattia glomerulare *de novo* o recidivante, anche se crescenti, sono infinitamente più bassi rispetto ai casi in cui la vaccinazione decorre senza complicanze, e l'ipotetica evenienza di una malattia glomerulare correlata ai vaccini è comunque più rara non solo del rischio accertato di contrarre il COVID-19, ma anche di avere una glomerulopatia in seguito al COVID-19. Va sottolineato, inoltre, che la discussione relativa ad eventuali eventi avversi relativi all'utilizzo dei vaccini deve iniziare contestualizzando questi eventi in un quadro più ampio, che consideri anche l'innegabile beneficio che la vaccinazione determina, e ciò è ancora più imprescindibile nel contesto della pandemia COVID-19, in cui la vaccinazione di massa è al momento l'unico strumento realmente efficace a ridurre il peso della malattia nel mondo. Per tutti questi motivi è fondamentale procedere con la vaccinazione anti COVID-19 nei pazienti con glomerulopatia.

Le malattie glomerulari più frequentemente associate alla vaccinazione anti COVID-19 nei case report attualmente disponibili sono la nefropatia da IgA e la glomerulopatia a lesioni minime, e i vaccini utilizzati sono quasi esclusivamente quelli a RNA. Sebbene i vaccini a RNA causino teoricamente una attivazione immunitaria più vigorosa degli altri vaccini, una associazione definitiva con le malattie immuno-mediate non può essere dedotta, soprattutto considerando che sono anche i vaccini più utilizzati in assoluto durante la pandemia COVID-19.

La possibilità che possa esserci una relazione causale fra vaccinazione anti COVID-19 e insorgenza di malattia glomerulare *de novo* o recidivante è quindi ancora da confermare. Se sarà comprovata una correlazione, andranno approfonditi i relativi meccanismi patogenetici, che potrebbero essere diversi per ciascuna specifica glomerulopatia (rapida risposta anticorpo-mediata per IgAN già note che recidivano a poche ore dalla seconda dose con prognosi benigna; immunità cellulare per MCD che insorgono *de novo* o recidivano mediamente 10 giorni dopo la prima o la seconda dose).

BIBLIOGRAFIA

1. Tau N, Yahav D, Shepshelovich D. Vaccine safety – is the SARS-CoV-2 vaccine any different? *Hum Vaccin Immunother* 2021 May 4; 17(5):1322-25. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1829414>
2. Wu Q, Dudley MZ, Chen X, Bai X, Dong K, Zhuang T, Salmon D, Yu H. Evaluation of the safety profile of COVID-19 vaccines: a rapid review. *BMC Med* 2021 Jul 28; 19(1):173. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02059-5>
3. Vial T, Descotes J. Autoimmune diseases and vaccinations. *Eur J Dermatol* 2004 Mar-Apr; 14(2):86-90. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15196997/>
4. Patel C, Shah HH. Vaccine-associated kidney diseases: A narrative review of the literature. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2019 Sep-Oct; 30(5):1002-09. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.270254>
5. Chen Y, Xu Z, Wang P, Li XM, Shuai ZW, Ye DQ, Pan HF. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology* 2021 Dec 27. <https://doi.org/10.1111/imm.13443>
6. Bomback AS, Kudose S, D'Agati VD. De novo and relapsing glomerular diseases after COVID-19 vaccination: what do we know so far? *Am J Kidney Dis* 2021; 78(4):477-80. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.06.004>
7. Negrea L, Rovin BH. Gross hematuria following vaccination for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in 2 patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2021 Jun; 99(6):1487. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.03.002>
8. Rahim SEG, Lin JT, Wang JC. A case of gross hematuria and IgA nephropathy flare-up following SARS-CoV-2 vaccination. *Kidney Int* 2021; 100(1):238. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.04.024>
9. Tan HZ, Tan RY, Choo JCJ, et al. Is COVID-19 vaccination unmasking glomerulonephritis? *Kidney Int* 2021 Aug; 100(2):469-71. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.009>
10. Perrin P, Bassand X, Benotmane I, Bouvier N. Gross hematuria following SARS-CoV-2 vaccination in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2021 Aug; 100(2):466-68. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.022>
11. Anderegg MA, Liu M, Saganas C, et al. De novo vasculitis after mRNA-1273 (Moderna) vaccination. *Kidney Int* 2021; 100(2):474-76. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.016>
12. Kudose S, Friedman P, Albajrami O, D'Agati VD. Histologic Correlates of Gross Hematuria Following Moderna COVID-19 Vaccine in Patients with IgA Nephropathy. *Kidney Int* 2021; Aug;100(2):468-69. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.06.011>
13. Park K, Miyake S, Tai C, Tseng M, Andeen NK, Kung VL. Letter regarding: "A Case of Gross Hematuria and IgA Nephropathy Flare-Up Following SARS-CoV-2 Vaccination". *Kidney Int Rep* 2021 Aug; 6(8):2246-47. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.06.007>
14. Hanna C, Herrera Hernandez LP, Bu L, et al. IgA nephropathy presenting as macroscopic hematuria in 2 pediatric patients after receiving the Pfizer COVID-19 vaccine. *Kidney Int* 2021; 100(3):705-06. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.06.032>
15. Abramson M, Mon-Wei Yu S, Campbell KN, Chung M, Salem F. IgA Nephropathy After SARS-CoV-2 Vaccination. *Kidney Med* 2021 Sep-Oct; 3(5):860-63. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2021.05.002>
16. Klomjit N, Alexander MP, Fervenza FC, et al. COVID-19 Vaccination and Glomerulonephritis. *Kidney Int Rep* 2021; 6(12):2969-78. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.09.008>
17. Lebedev L, Sapojnikov M, Wechsler A, Varadi-Levi R, Zamir D, Tobar A, Levin-Iaina N, Fytlovich S, Yagil Y. Minimal Change Disease Following the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *Am J Kidney Dis* 2021 Jul; 78(1):142-45. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.03.010>
18. Kervella D, Jacquemont L, Chapelet-Debout A, Deltombe C, Ville S. Minimal change disease relapse following SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *Kidney Int* 2021 Aug; 100(2):457-58. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.04.033>
19. Maas RJ, Gianotten S, van der Meijden WAG. An Additional Case of Minimal Change Disease Following the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *Am J Kidney Dis* 2021 Aug; 78(2):312. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.05.003>
20. Komaba H, Wada T, Fukagawa M. Relapse of Minimal Change Disease Following the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *Am J Kidney Dis* 2021 Sep; 78(3):469-70. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.05.006>
21. Holzworth A, Couchot P, Cruz-Knight W, Brucculeri M. Minimal change disease following the Moderna mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *Kidney Int* 2021; 100(2):463-64. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.007>
22. Schwotzer N, Kissling S, Fakhouri F. Letter regarding "Minimal change disease relapse following SARS-CoV-2 mRNA vaccine". *Kidney Int* 2021 Aug; 100(2):458-59. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.006>
23. Morlidge C, El-Kateb S, Jeevaratnam P, Thompson B. Relapse of minimal change disease following the AstraZeneca COVID-19 vaccine. *Kidney Int* 2021; 100(2):459. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.06.005>

24. Weijers J, Alvarez C, Hermans MMH. Post-vaccinal minimal change disease. *Kidney Int* 2021 Aug; 100(2):459-61. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.06.004>
25. Mancianti N, Guarnieri A, Tripodi S, Salvo DP, Garosi G. Minimal change disease following vaccination for SARS-CoV-2. *J Nephrol* 2021 Aug; 34(4):1039-40. <https://doi.org/10.1007/s40620-021-01091-1>
26. Leclerc S, Royal V, Lamarche C, et al. Minimal Change Disease With Severe Acute Kidney Injury Following the Oxford-AstraZeneca COVID-19 Vaccine: A case report. *Am J Kidney Dis* 2021; 78(4):607-10. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.06.008>
27. Burak Dirim A, Safak S, et al. Minimal change disease following vaccination with CoronaVac. *Clin Kidney J* 2021; 14(10):2268-69. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab123>
28. Anupama YJ, Patel RGN, Vankalakunti M. Nephrotic Syndrome Following ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine Against SARS-CoV-2. *Kidney Int Rep* 2021; 6(8):2248. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.06.024>
29. Salem F, Rein JL, Yu SM, et al. Report of Three Cases of Minimal Change Disease Following the Second Dose of mRNA SARS-CoV-2 COVID-19 Vaccine. *Kidney Intl Rep* 2021 Sep; 6(9):2523-524. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.07.017>
30. Lim JH, Han MH, Kim YJ, Kim MS, Jung HY, Choi JY, Cho JH, Kim CD, Kim YL, Park SH. New-onset Nephrotic Syndrome after Janssen COVID-19 Vaccination: a Case Report and Literature Review. *J Korean Med Sci* 2021 Aug 2; 36(30):e218. <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e218>
31. Kobayashi S, Fugo K, Yamazaki K, Terawaki H. Minimal change disease soon after Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination. *Clin Kidney J* 2021; 14(12):2606-07. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab156>
32. Sekar A, Campbell R, Tabbara J, Rastogi P. ANCA glomerulonephritis after the Moderna COVID-19 vaccination. *Kidney Int* 2021 Aug; 100(2):473-74. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.017>
33. Gillion V, Jadoul M, Demoulin N, Aydin S, Devresse A. Granulomatous vasculitis after the AstraZeneca anti-SARS-CoV-2 vaccine. *Kidney Int* 2021; 100:706-07. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.06.033>
34. Obeid M, Fenwick C, Pantaleo G. Reactivation of IgA vasculitis after COVID-19 vaccination. *Lancet Rheumatol* 2021; 3(9):e617. [https://doi.org/10.1016/s2665-9913\(21\)00211-3](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(21)00211-3)
35. Shakoort MT, Birkenbach MP, Lynch M. ANCA-Associated Vasculitis Following Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *Am J Kidney Dis* 2021 Oct; 78(4):611-13. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.06.016>
36. Dube GK, Benvenuto LJ, Batal I. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-Associated glomerulonephritis following the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *Kidney Int. Rep.* 2021; 6(12):3087-89. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.08.012>
37. Prema J, Muthukumar A, Haridas N, Fernando E, Seshadri J, Kurien AA. Two Cases of Double-Positive Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody and Antiglomerular Basement Membrane Disease After BBV152/Covaxin Vaccination. *Kidney Int Rep.* 2021 Dec; 6(12):3090-91. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.10.004>
38. Aydin MF, Yildiz A, Oruç A, et al. Relapse of primary membranous nephropathy after inactivated SARS-CoV-2 virus vaccination. *Kidney Int* 2021; 100(2):464-65. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.001>
39. Sacker A, Kung V, Andeen N. Anti-GBM nephritis with mesangial IgA deposits after SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Kidney Int.* 2021 Aug; 100(2):471-72. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.06.006>
40. Nagai K, Iwase M, Ueda A. A case of anti-GBM nephritis following centipede bites and COVID-19 vaccination. *CEN Case Rep* 2021 Sep 15; 1-5. <https://doi.org/10.1007/s13730-021-00646-2>
41. Oniszczyk J, Pagot E, Limal N, Hüe S, Audard V, Moktefi A, El Karoui K. Scleroderma renal crisis following mRNA vaccination against SARS-CoV-2. *Kidney Int* 2021 Oct; 100(4):40-941. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.07.018>
42. Tuschen K, Bräsen JH, Schmitz J, Visedyky M, Weidemann A. Relapse of class V lupus nephritis after vaccination with COVID-19 mRNA vaccine. *Kidney Int* 2021 Oct; 100(4):941-44. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.07.019>
43. De Fabritiis M, Angelini ML, Fabbrizio B, et al. Renal Thrombotic Microangiopathy in Concurrent COVID-19 Vaccination and Infection. *Pathogens* 2021; 10(8):1045. <https://doi.org/10.3390/pathogens10081045>
44. Masset C, Kervella D, Kandel-Aznar C, Fantou A, Blanco G, Hamidou M. Relapse of IgG4-related nephritis following mRNA COVID-19 vaccine. *Kidney Int* 2021 Aug; 100(2):465-66. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.06.002>