

A volte ritornano: recidiva di COVID-19 in paziente in emodialisi cronica. Case report

Case reports

Federica N. Vigotti¹, Simona Bianco¹, Victor Alfieri¹, Donatella Bilucaglia¹, Daria Motta¹, Angelo Pignataro¹, Marco Timbaldi¹, Elisa Torta¹, Giulio Cesano¹

1 Nefrologia e Dialisi, Ospedale Martini, ASL Città di Torino

Corrispondenza a:

Federica N. Vigotti
Nefrologia e Dialisi Ospedale Martini
via Tofane, 71
10141 Torino, Italia
E-mail: federicaneve.vigotti@ascittaditorino.it



Federica N. Vigotti

ABSTRACT

La pandemia COVID-19, causata da SARS-CoV-2, ha finora causato milioni di infezioni e morti in tutto il mondo. Dopo la guarigione è stata segnalata la possibilità di reinfezzarsi.

I pazienti in emodialisi sono ad alto rischio di contrarre infezione da SARS-CoV-2 e di sviluppare gravi complicanze. Inoltre, in essi è sinora solo parzialmente conosciuta la percentuale di sviluppo e la durata della risposta immune e anticorpale, trattandosi di una popolazione relativamente ipo-nergica. Questo potrebbe avere un ruolo nella eventuale suscettibilità alla reinfezione. Ad oggi sono stati segnalati in letteratura solo 3 casi di reinfezione da SARS-CoV-2 da ceppi antecedenti la variante Omicron in pazienti in emodialisi cronica. In essi la prima infezione è stata rilevata per screening, in assenza di sintomi, il che giustificerebbe una scarsa risposta immune, e non vi sono dati sul titolo anticorpale eventualmente sviluppato.

Riportiamo il caso di una recidiva di COVID-19 risalente al 2020 – prima infezione verosimilmente da ceppo di Wuhan; reinfezione verosimilmente da variante inglese (Alpha) a distanza di 7 mesi – in un paziente emodializzato con sintomi clinici, alterazioni ecografiche polmonari e positività al tampone nasofaringeo in entrambi gli episodi. Si segnala la negatività dei tamponi serati nel periodo intercorrente, che escludeva quindi una eventuale persistenza di positività, nonché la documentata mancanza di protezione anticorpale dopo la prima infezione al test sierologico.

Il ruolo della potenziale mancanza (o rapida perdita) della protezione immunitaria dopo esposizione a SARS-CoV-2 nei pazienti in emodialisi deve essere ancora meglio definito, anche nell'ottica delle vaccinazioni anti-COVID e dell'avvento della variante Omicron che appare eludere l'immunità indotta dai vaccini e dalle precedenti varianti. A tale scopo sono in corso studi multicentrici prospettici in diversi paesi europei.

Questo caso evidenzia anche la necessità di uno screening attento con tamponi nasofaringei nelle sale dialisi, anche dopo superamento dell'infezione e/o dopo vaccinazione.

PAROLE CHIAVE: SARS-CoV-2, COVID, emodialisi, recidiva COVID-19

Introduzione

L'infezione e la reinfezione da SARS-CoV-2: epidemiologia e meccanismi di risposta immune

La pandemia causata da SARS-CoV-2 ha finora causato oltre 270 milioni di infezioni e 5 milioni di morti in tutto il mondo [1]. Si tratta di una malattia virale estremamente contagiosa, sia nella forma "wild type" che nelle successive varianti emerse.

Dopo guarigione dalla COVID-19 la reinfezione è un evento possibile e documentato in letteratura, seppur raro prima dell'arrivo della variante Omicron: il rischio è stato difatti stimato allo 0,02% e il tasso di incidenza di reinfezione a 0,36 per 10.000 settimane-persona [2]. Il meccanismo della reinfezione da SARS-CoV-2 appare sostenuto dalla dimostrazione che non tutti gli individui infettati sviluppano una immunità protettiva, oppure possono perderla in un breve lasso di tempo, soprattutto in caso di forme di COVID-19 lievi-moderate nell'infezione primaria o stati di immunodepressione.

Le valutazioni relative allo sviluppo o meno di immunità sono state per lo più incentrate sulla quantificazione della presenza di anticorpi specifici nel siero, al loro titolo e alla loro durata nel tempo [3,4] seppure siano ben note problematiche di standardizzazione delle metodiche e di individuazione di cut off sierologici condivisi.

Con tutti i limiti suddetti, nella popolazione generale è stato stimato che dopo infezione da SARS-CoV-2 mediamente si verifica una sieroconversione IgM e IgG dopo circa una settimana dall'insorgenza dei sintomi. Il titolo anticorpale aumenta fino alla quarta settimana e si riduce successivamente; entro la settima settimana le IgM non vengono più rilevate nella maggior parte casi, mentre le IgG persistono più a lungo, anche se per un periodo di tempo ancora sconosciuto [5].

In merito al ruolo dell'immunità cellulo-mediata, anche nella infezione da SARS-CoV-2 le cellule T CD4+ appaiono cruciali nel network che conduce alla generazione di anticorpi neutralizzanti, e le cellule T CD8+ di memoria antigene-specifiche sono fondamentali per prevenire le reinfezioni. A dimostrazione di ciò, cellule T CD4+ e CD8+ specifiche sono state identificate nel sangue periferico rispettivamente del 100% e del 70% di pazienti da poco guariti da COVID-19 [6]. Tuttavia – dal momento che le analisi delle risposte immunitarie cellulari sono proceduralmente più complesse rispetto alle analisi anticorpali – esse sono state meno utilizzate su larga scala a scopo di dimostrare la presenza o meno dello sviluppo di immunità protettiva dopo infezione e/o dopo vaccinazione versus SARS-CoV-2, anche perché a complicare il quadro vi è la possibilità della presenza di cellule T di memoria cross-reattive derivanti da precedenti incontri con altri coronavirus, il cui ruolo funzionale non è affatto chiaro [7].

Indipendentemente dai diversi meccanismi alla base, ciò che è stato postulato anche dal punto di vista epidemiologico è che la protezione immunitaria vs SARS-CoV-2 sia transitoria e, particolarmente in alcune situazioni, labile. Tale assunto sta alla base dell'indicazione a procedere a vaccinazione anche negli individui che abbiano superato l'infezione naturale, nonché costituisce il razionale per la somministrazione – dopo ciclo vaccinale primario e/o infezione naturale – di dosi vaccinali addizionali e booster.

La pandemia COVID-19 nella popolazione dialitica

Per quanto riguarda nello specifico la popolazione dialitica, la pandemia di COVID-19 ha avuto un impatto particolarmente importante: nei pazienti in dialisi è stato infatti dimostrato un maggior rischio di contagio rispetto alla popolazione generale (favorito dagli spostamenti ripetuti, dalla permanenza protratta in ambienti comuni e dai frequenti accessi ospedalieri) ed un tasso di mortalità assai più elevato (oltre 1/3 di decessi nei pazienti infettati) [8,9,10].

Questo eccesso di mortalità riscontrato nei dializzati è verosimilmente correlato anche all'elevato tasso in questa specifica popolazione di comorbidità quali diabete, ipertensione, pregresso uso di farmaci immunodepressori etc. Tali fattori di rischio rendono questi pazienti più fragili rispetto alle probabilità a priori di poter avere un decorso negativo, sia in generale che specifico della patologia COVID-19.

Un'altra motivazione che sta alla base di questa maggiore suscettibilità ad ammalarsi e a sviluppare forme gravi è legata all'effetto deleterio che l'uremia ha sul sistema immunitario: i pazienti uremici sono difatti noti per essere ipo-energetici, sia sul versante dell'immunità innata (deplezione e disfunzione delle cellule dendritiche, alterazione della degranolazione e delle capacità fagocitarie dei PMN) che su quello dell'immunità adattativa (precoce "ageing" immunologico, alterazione del microambiente citochinico, scarso rinnovo del comparto T e B cell con aumentata apoptosi delle cellule memoria) [11,12,13]. A conferma di questa senescenza immunitaria precoce, recenti studi hanno dimostrato un accelerato accorciamento dei telomeri leucocitari nei pazienti emodializzati [14].

Inoltre, al di là dell'uremia in senso stretto, un importante ruolo nella demodulazione immunitaria dei pazienti dializzati può essere attribuito anche allo stato di flogosi e attivazione infiammatoria cronica. Esso appare legato alla MIA syndrome [15], al contatto con le membrane artificiali, alle soluzioni dializzanti, a tutto ciò che – pur nell'aumentata biocompatibilità raggiunta grazie ai progressi della tecnica [16,17] – rende il paziente dializzato un paziente cronicamente infiammato, e pertanto maggiormente soggetto alla "cytokine storm" così cruciale nella COVID-19 [18].

Si deve tenere in conto anche il fatto che i pazienti dializzati abbiano una risposta spesso insoddisfacente nei confronti degli stimoli vaccinali, come per esempio è stato dimostrato per la vaccinazione anti HBV [19,20].

Per tutte le motivazioni suddette, nel corso della pianificazione della campagna vaccinale anti-COVID gli individui sottoposti a trattamento dialitico sono stati considerati "super fragili", ottenendo quindi la priorità sia rispetto al ciclo vaccinale primario che per le dosi booster e/o addizionali [21].

I dati riguardanti la percentuale di sviluppo e la durata della risposta immune sia ai vaccini che all'infezione primaria da SARS-CoV-2 sono solo parzialmente conosciute nei dializzati, e non è altrettanto chiaro se la loro nota ipo-energia o meglio dissinergia immunitaria possa giocare un ruolo non solo nelle probabilità di contrarre l'infezione, ma anche nella suscettibilità alla reinfezione, nonché quale parte abbia in esso la dimostrazione dell'aver sviluppato o meno un titolo anticorpale specifico.

A nostra conoscenza ad oggi sono stati segnalati in letteratura solo 3 casi di reinfezione sospetta da SARS-CoV-2 da ceppi antecedenti la variante Omicron in pazienti con ESRD sottoposti a emodialisi cronica [22,23]; in tutti e 3 i casi la prima infezione è stata documentata per screening, in assenza di sintomi (fattore rilevante, poiché pare che l'infezione asintomatica causi una risposta immune inferiore) [24].

Descriviamo qui il caso di una recidiva di COVID-19 risalente al 2020 – prima infezione verosimilmente da ceppo di Wuhan; reinfezione verosimilmente da variante inglese (Alpha) – in un paziente emodializzato il quale ha avuto sintomi clinici e alterazioni laboratoristiche ed ecografiche polmonari in entrambi gli episodi. Essi si sono verificati a distanza di 7 mesi, con conferma di positività per SARS-CoV-2 al tampone nasofaringeo con RT-PCR in entrambi gli episodi e negatività dei tamponi seriali nel periodo intercorrente tra le due infezioni, escludendo quindi una eventuale persistenza di malattia tra i due episodi. Inoltre, è stata documentata l'assenza di protezione anticorpale dopo la prima infezione al test sierologico, comparsa invece dopo il secondo episodio, seppure a basso titolo.

Il caso

Un paziente di sesso maschile di 89 anni in emodialisi trisettimanale da 1 anno, con anamnesi di ipertensione e insufficienza renale cronica “end stage” da nefropatia proteinurica di origine sconosciuta, ha segnalato in data 3 aprile 2020 la comparsa nelle 24 ore precedenti di nausea, ipoessia, mialgia e tosse senza distress respiratorio. È stato sottoposto il giorno stesso a tampone rinofaringeo per SARS-CoV-2, ed è risultato positivo all’analisi in RT-PCR. Oltre alla patologia renale aveva una storia medica di ipertensione, diabete di lieve entità in trattamento con linagliptin e presenza in anamnesi di una linfocitosi B monoclonale a tipo leucemia linfatica cronica (considerata clinicamente irrilevante dagli ematologi, e pertanto non in follow up specialistico) con lieve trombocitopenia.

Al momento della positività era in buone condizioni cliniche, pressione arteriosa 140/60 mmHg, frequenza cardiaca 65 bpm, saturazione di ossigeno 99% in aria ambiente, temperatura corporea normale. L’obiettività polmonare non era significativa.

Il paziente è stato immediatamente posto in isolamento domiciliare e sottoposto a trattamento dialitico in sala contumacia dedicata con trasporto individuale, come da protocollo del nostro centro dialisi per i pazienti positivi. Nell’ambito della sorveglianza clinica riservata ai pazienti emodializzati affetti da COVID-19 è stato sottoposto a:

- panel di ematochimici, che ha mostrato globuli bianchi normali (7.000/mm³ con neutrofili 50%, linfociti 37%), anemia compatibile con ESRD con emoglobina 11 g/dL e trombocitopenia cronica nota 105.000/mm³. I marker infiammatori erano moderatamente elevati (Proteina C-reattiva 9,8 mg/dL, D-dimero 16.450 ng/mL, LDH 422 UI/L, IL-6 21,8 pg/mL e Ferritina 520 ng/mL);
- controllo ecografico polmonare e calcolo del LUS score. Si tratta di una tecnica bedside non invasiva per la diagnostica di diversi quadri polmonari molto utilizzata nell’ambito della medicina d’urgenza [25,26]. Viene applicata una valutazione a 12 zone in cui ciascun emitorace è virtualmente suddiviso in tre aree longitudinali (anteriore, laterale e posteriore) e ognuna di queste è ulteriormente suddivisa in due ulteriori zone, superiore e inferiore. Ogni zona viene esaminata mediante sonda convex a media frequenza con un piano di scansione sia coincidente con gli spazi intercostali che trasversale. Vengono valutati la linea pleurica (aspetto e movimento), il parenchima (artefatti e immagini tissutali) e il contenuto pleurico (spazio virtuale, gas o fluido). In particolare, per quanto riguarda la sindrome interstiziale tipica della malattia COVID-19, il coinvolgimento viene espresso da un punteggio che esprime diversi livelli di severità da 0 (normale) a 3 (severo) che sono applicati a ognuna delle 12 zone e che possono essere sommati per definire un LUS score generale (minimo 0, massimo 36) [27]. Il paziente aveva alcune linee B isolate in due sezioni, con un punteggio LUS score di 2.

Come da protocollo di trattamento adottato nella cosiddetta “prima ondata” di COVID-19 il paziente è stato quindi sottoposto a terapia con idrossiclorochina 200 mg/die ed eparina a basso peso molecolare a dose profilattica aggiustata per ESRD per 10 giorni. Si è osservato un buon decorso clinico con la gestione ambulatoriale, senza necessità di ricovero ospedaliero. Il paziente si è infatti ripreso rapidamente dai sintomi, ed è risultato negativo a ripetuti tamponi il 21/4, 28/4, 11/9, 20/10 e 3/11/2020.

In data 17/11/2020 a fine dialisi ha riportato un episodio ipotensivo con transitoria perdita di coscienza seguita da brividi, febbricola, subcianosi ungueale senza desaturazione e tosse senza dispnea.

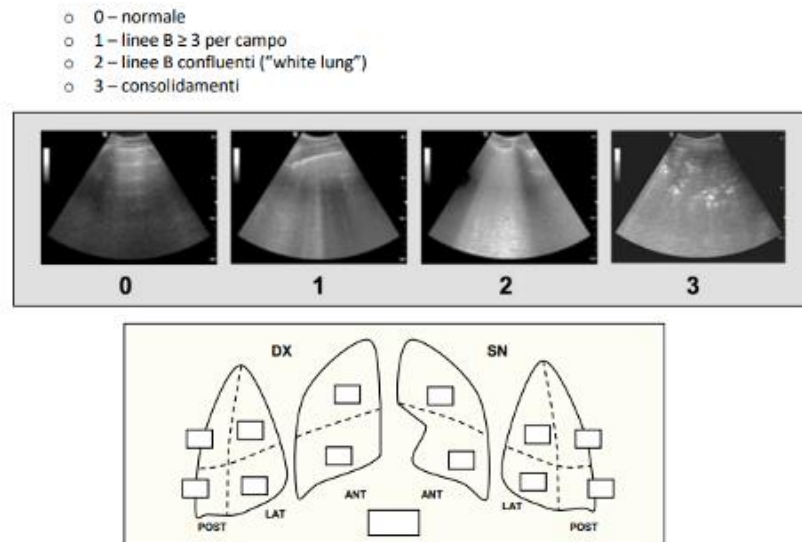


Figura 1: Immagine tratta da Cibinel GA, Paglia S, Magnacavallo A, et al. [27]

È stato pertanto eseguito un altro tampone nasofaringeo RT-PCR per SARS-CoV-2, risultato nuovamente positivo dopo 7 mesi dalle precedenti manifestazioni di COVID-19, in un periodo di elevata circolazione della cosiddetta "variante inglese" (Alpha).

Al momento della seconda positività il paziente era in buone condizioni cliniche, con una saturazione di ossigeno del 97% in aria ambiente. Gli esami di laboratorio hanno rivelato una normale conta leucocitaria (6.590/mm³ con neutrofili 53%, linfociti 32,5%), lieve anemia emoglobina 9 g/dL e trombocitopenia 84.000/mm³. I marker infiammatori sono risultati meno elevati rispetto al primo episodio (proteina C-reattiva 0,7 mg/dL, D-dimero 7.907 ng/mL, LDH 272 UI/L, IL-6 11,8 pg/mL e Ferritina 1211 ng/mL), e l'esame ecografico polmonare ha mostrato un punteggio LUS score di 4, lievemente superiore rispetto al primo episodio.

Il paziente è stato quindi trattato con sintomatici come paracetamolo e copertura antibiotica con amoxicillina/clavulanato, come da indicazioni relative alla gestione clinica della "seconda ondata". Anche nel caso della reinfezione non ha necessitato di ricovero ospedaliero.

In occasione del riscontro della seconda positività, nel sospetto di una mancata risposta alla infezione primaria (o ad una rapida perdita della protezione immunitaria) è stata effettuata la misurazione degli anticorpi contro la spike protein di SARS-CoV-2 (S1/S2) mediante immunodosaggio in chemiluminescenza indiretta: essa ha dimostrato una completa assenza di anticorpi (IgG e IgM entrambi negativi).

In data 2/12/2020 – dopo 15 giorni dalla reinfezione – si è riscontrata la comparsa di una iniziale risposta anticorpale vs S1/S2, seppure a basso titolo: IgM negative; IgG 26 UA/mL (test positivo >15).

Il paziente si è rapidamente ripreso dai sintomi, ed è risultato negativo al tampone nasofaringeo di controllo in data 9/12/2020.

Si è poi monitorato il titolo anticorpale a distanza, riscontrando un ulteriore aumento delle IgG anti S1/S2 a 41,6 UA/ml il 17/02/21 (a 3 mesi dalla reinfezione).

In data 7/6/21 e 28/6/21 è stato sottoposto a vaccinazione con Comirnaty Pfizer, senza complicanze.

Paziente uomo, 89 anni, età dialitica 12 mesi	Sintomi clinici	Score ecografico polmonare (LUS)	PaO ₂ /FIO ₂	PCR (mg/dL)	IL-6 (ng/mL)	Ddimero (ng/mL)	Durata malattia (tamponi pos → neg)
1 ^a episodio (apr 2020)	Tosse, mialgia, nausea	2	300	9,8	21,8	16.454	28 gg
2 ^a episodio (nov 2020)	Febbricola, tosse, astenia	4	620	0,7	11,8	7.907	23 gg

Tabella I: Quadro clinico, laboratoristico e strumentale nei due episodi

	IgM (UA/mL; cut off>15)	IgG (UA/mL; cut off>15)
Dopo 7 mesi dal 1 ^a episodio	neg	neg
Dopo 15 gg dal 2 ^a episodio	neg	pos (26)
Dopo 3 mesi dal 2 ^a episodio	neg	pos (41,6)

Tabella II: Andamento sierologia nei due episodi

Discussione

La risposta immunitaria a SARS-CoV-2 nella popolazione dialitica

È stato recentemente ipotizzato che la ridotta protezione immunitaria nei confronti specificamente di SARS-CoV-2 nella popolazione dialitica sia dovuta proprio ad una risposta T difettosa e alla mancata generazione di titoli anticorpali neutralizzanti, così come evidenziato in uno studio francese dopo due dosi di vaccino a mRNA [28].

La relativa anergia del paziente dializzato e quindi la sua relativa difficoltà a montare una risposta immunitaria adeguata potrebbe condizionare una maggiore suscettibilità non solo ad infettarsi, ma anche a reinfettarsi, rispetto alla popolazione generale.

Infatti, ciò che pare evidenziarsi in letteratura è che una robusta risposta immunitaria iniziale – sia umorale che cellulo-mediata – sembra proteggere più a lungo dal rischio di reinfezione [29]; nello stesso tempo l'invecchiamento (sia anagrafico che – come nel caso dei pazienti dializzati – biologico) determina un impairment immunitario in particolare sul versante adattativo, con maggior suscettibilità e sviluppo di malattia COVID-19 più grave [30].

Al momento i dati relativi specificamente all'efficacia clinica dello sviluppo e della durata di una risposta immunitaria – cellulare e/o anticorpale, indotta da infezione contratta o da vaccinazione – versus SARS-CoV-2 nei dializzati, e quale ruolo essa possa avere nello sviluppo di forma più o meno gravi di COVID-19, sono ancora in via di acquisizione. In particolare, non vi sono ancora esiti di ampi trial con end-point clinici in merito [35].

Tuttavia, in letteratura sono presenti (e in incremento) diversi lavori che – avendo valutato la risposta immune sia alla vaccinazione che all'infezione nei dializzati – possono fornire un panorama e consentire di formulare alcune ipotesi.

In merito alla risposta dopo infezione, uno studio inglese ha valutato i titoli anticorpali specifici per SARS-CoV-2 6 mesi dopo l'infezione in pazienti dializzati, riscontrando che l'85% dei pazienti con sierconversione dopo l'infezione aveva ancora anticorpi specifici per SARS-CoV-2, ma il cui titolo significativamente diminuiva nel tempo [38].

In merito alla risposta dopo vaccinazione, in alcuni lavori viene segnalata una risposta nei dializzati ai vaccini a mRNA (mRNA-1273 and BNT162b2) ragguardevole, pari al 97% [34].

Parrebbe invece inferiore nella popolazione dializzata la risposta ai vaccini adenovirus-based, come AZD1222 [37]. Tuttavia, questa buona risposta immune – umorale e cellulare – conseguente al vaccino nei dializzati non appare durevole: essa pare infatti diminuire 4 mesi dopo completamento del ciclo vaccinale primario e perdersi del tutto nel 17,1% (razionale sul quale la popolazione dializzata è stata ritenuta prioritaria per la somministrazione delle dosi booster) [36].

Tutti questi lavori si basano su dati antecedenti alla comparsa della variante Omicron, la quale parrebbe eludere ulteriormente la risposta immune sia da infezione naturale dei pregressi ceppi che da vaccinazione anche con dosi booster; in tal senso, sarà interessante capire se e come la popolazione dializzata si discosterà dal tasso di reinfezione da variante Omicron rispetto alla popolazione generale.

In tale ottica appaiono assai importanti i risultati in itinere che arriveranno da due studi osservazionali prospettici europei, l'italiano COVID-VAX (Studio di coorte su efficacia e sicurezza della vaccinazione anti COVID-19 nelle persone in dialisi) promosso da SIN e ISS e il francese ROMANOV (Response of Hemodialyzed Patients to COVID-19 Vaccination) in merito all'incidenza e gravità della malattia COVID-19 in pazienti dializzati anche in base al loro stato di vaccinazione e al ruolo delle "terze" e "quarte" dosi vaccinali nell'aumento di effettori immunitari in questa peculiare popolazione [28,31].

Peculiarità del nostro caso rispetto agli altri casi di reinfezione in emodializzati in letteratura

A nostra conoscenza ad oggi sono stati segnalati in letteratura solo 3 casi di sospetta reinfezione da SARS-CoV-2 in pazienti con ESRD sottoposti a emodialisi cronica da ceppi antecedenti la variante Omicron [22,23]; in tutti e 3 i casi la prima infezione è stata documentata per screening, in assenza di sintomi (fattore che potrebbe giustificare lo sviluppo di una scarsa risposta immune dopo l'infezione primaria).

In uno dei tre casi il tampone molecolare in occasione del primo episodio è addirittura risultato negativo, e la prima infezione è stata supposta solo sulla base della sierologia, lasciando aperto il quesito se si trattasse realmente di una reinfezione o invece di una problematica di cross reazione del test per rilevare le IgG, come giustamente sottolineato dagli autori [22]. Negli altri due casi invece la documentata negatività dei tamponi tra un episodio e l'altro sembrerebbe confermare che si sia trattato effettivamente di una reinfezione, anche se in entrambi i casi vi è stato solo 1 tampone negativo tra i due episodi, e tutti ben conosciamo la possibilità di avere un tampone negativo e poi nuovamente uno positivo a breve distanza, come riscontrato più volte nella "prima ondata" quando il protocollo di guarigione prevedeva l'effettuazione doppio tampone negativo. Inoltre, in uno di questi due casi mancano completamente dati relativi alla sierologia [23].

Rispetto al nostro caso, in nessuno dei 3 casi riportati in letteratura sono stati svolti esami strumentali in entrambi gli episodi e pertanto non è noto se vi fosse un coinvolgimento polmonare o meno nel primo evento (anche se l'asintomaticità dei pazienti lascia supporre di no) e non sono noti dati ematochimici che possano fornire informazioni riguardo al livello di attivazione citochinica avvenuto.

Il tempo intercorso tra primo e secondo episodio in tutti e tre i casi precedentemente riportati risulta al massimo di 2 mesi, mentre nel nostro caso esso risulta di 7 mesi. Tale latenza temporale, unita ai ripetuti tamponi negativi tra i due episodi (ben 5), conferma in maniera inequivocabile che, nel nostro paziente, si sia trattato di una reale reinfezione a distanza.

Caratteristiche paziente	Sintomi clinici (1 ^a episodio/ 2 ^a episodio)	Tampone molecolare (1 ^a episodio/ 2 ^a episodio)	Sierologia IgG (1 ^a episodio/ 2 ^a episodio)	Tempo intercorso tra 1 ^a e 2 ^a episodio	Tamponi negativi tra i 2 episodi (n°)
Uomo, 51 aa	Nessuno/ Febbre, dispnea, desaturazione	Neg/Pos	Pos/Pos	2 mesi	No
Uomo, 70 aa	Nessuno/ Tosse, dispnea, mialgie	Pos/Pos	Non disponibile/ Pos	1 mese	Si (1)
Donna, 55 aa	Nessuno/ Febbricola, mialgie	Pos/Pos	Non disponibile/Non disponibile	2 mesi	Si (1)

Tabella III: Caratteristiche degli altri casi di reinfezione da SARS-CoV-2 in pazienti in dialisi cronica segnalati in letteratura

Allo stato attuale pertanto il caso da noi riportato appare l'unico in letteratura relativo ad un paziente in emodialisi con reinfezione documentata in RT-PCR mediante tampone nasofaringeo risalente al 2020, ossia antecedente ai vaccini e alla variante Omicron. La prima infezione verosimilmente è stata determinata dal ceppo originale di Wuhan, mentre la reinfezione si è verificata a causa della variante inglese (Alpha). I ripetuti controlli intermedi negativi, l'evidenza di interessamento polmonare all'ecografia e le alterazioni in senso flogistico agli ematochimici in entrambi gli episodi, nonché l'assenza di risposta anticorpale dopo il primo episodio e la comparsa della stessa dopo il secondo episodio, costituiscono elementi di interesse di questo caso.

Il ruolo dell'ecografia polmonare (LUS) nei pazienti dializzati affetti da COVID-19

Considerando le suddette problematiche connesse alla morbilità e mortalità da COVID-19 nei pazienti in dialisi, nonché la possibilità che i sintomi possano essere in fase iniziale lievi o confondersi con altre problematiche (es. dispnea da sovraccarico), appare opportuno che nei pazienti infetti vi siano mezzi diagnostici opportuni per quantificare l'entità del coinvolgimento respiratorio e differenziare precocemente coloro gestibili ambulatorialmente da quelli meritevoli di ricovero. In particolare, sarebbero consigliabili strategie di stratificazione del rischio e di definizione diagnostica pratiche, sensibili, affidabili, ripetibili e possibilmente utilizzabili al letto del paziente (onde evitare spostamenti in radiologia con rischio di diffusione del virus), e possibilmente prive di radiazioni ionizzanti. In quest'ottica, presso il nostro centro dialisi abbiamo attuato nelle prime due ondate pandemiche – prima dell'avvento dei vaccini anti-COVID – una sorveglianza specifica dedicata ai pazienti ambulatoriali positivi per SARS-CoV-2, integrando al monitoraggio clinico e al panel di esami ematochimici l'applicazione dell'ecografia polmonare (LUS) secondo l'apposito score.

Monitoraggio clinico	Esami ematochimici	Esami strumentali
Temperatura corporea, PA, FC, saturazione dell'ossigeno, rilevamento sintomatologia specifica	Emocromo con formula, proteina C reattiva, IL-6, LDH, ferritina, coagulazione completa, EGA arteriosa se sintomi respiratori	Ecografia polmonare con calcolo LUS score

Tabella IV: Protocollo sorveglianza 1° livello sala dialisi COVID pazienti ambulatoriali – prime due ondate pandemiche

Un LUS score all'ingresso superiore a 8-10 costituiva elemento di allarme, in particolare in associazione a alterazioni ematochimiche come linfopenia, PCR >2x e IL-6 >4x, anche in assenza di alterazioni della saturazione. I pazienti con tali caratteristiche venivano considerati per il ricovero ospedaliero.

La LUS prima della pandemia COVID-19 veniva effettuata di routine presso il nostro centro per la definizione del peso ideale dialitico in abbinamento alla valutazione del diametro e della collapsabilità della vena cava inferiore, ma ha trovato una sua applicazione peculiare nei pazienti dializzati affetti da COVID-19, trattandosi come già detto di un esame molto affidabile ed utilizzato in ambito urgentistico [25,26,27].

Per quanto riguarda nello specifico i pazienti in dialisi, l'esame viene effettuato a inizio della seduta dialitica, mediante ecografo dedicato ai pazienti positivi. Le immagini ecografiche della polmonite da COVID-19 mostrano un tipico aspetto bilaterale caratterizzato da linee B multiple o confluenti con aree risparmiatae, linea pleurica ispessita e irregolare e rari consolidamenti subpleurici; tali peculiarità, integrate con la valutazione della vena cava inferiore in termini di diametro e collapsabilità inspiratoria, consentono di effettuare una diagnostica differenziale con le linee B da sovraccarico di volume.

L'approccio ultrasonografico polmonare al paziente dializzato positivo per SARS-CoV-2 appare quindi assai utile per la stratificazione e la gestione dei pazienti, in parallelo con quanto evidenziato nelle casistiche di medicina d'urgenza, ed è stato adottato anche in altri centri dialisi, come segnalato da alcune esperienze della letteratura [32].

Il ruolo dello screening con tampone nasofaringeo nelle sale dialisi

Le sale dialisi possono essere potenzialmente sede di focolai/cluster e per tale motivo i pazienti devono essere adeguatamente protetti con l'utilizzo dei dispositivi di protezione individuale (DPI). Rispetto allo screening periodico con tamponi nasofaringei, in letteratura le posizioni variano tra l'indicazione ad un periodico controllo a tappeto in tutti i pazienti all'effettuazione dell'esame solo nei sintomatici, così come variano i cut-off ritenuti indicati rispetto alla temperatura corporea al triage, la distanza ottimale tra i pazienti, e quando concludere l'isolamento dei positivi (e se applicare differenze nelle tempistiche e nella gestione tra vaccinati e non) [33].

Presso il nostro centro dialisi, in base anche all'esperienza di COVID-hospital durata 9 mesi e avendo sottoposto da inizio pandemia a trattamento dialitico più di 80 pazienti positivi, attuiamo:

- trattamento in sala dialisi contumaciale per i positivi, sia vaccinati che non. In questi pazienti, in presenza di sintomi, effettuiamo sorveglianza mediante panel di ematochimici e ecografia polmonare (LUS). Rientro in sala dialisi solo dopo documentazione di tampone molecolare negativo secondo le tempistiche determinate dalle indicazioni ministeriali;
- effettuazione immediata di tampone molecolare e trattamento in sala dialisi grigia dei sintomatici e degli asintomatici entrati in contatto con positivi, per una durata stabilita secondo le indicazioni ministeriali relative alla quarantena (differenziata pertanto tra vaccinati con booster, vaccinati solo parzialmente e non vaccinati). Tale approccio si applica anche ai pazienti guariti da precedente COVID-19;
- screening periodico di tutti i pazienti mediante tamponi molecolari o antigenici di terza/quarta generazione, con cadenza differenziata e modulabile a seconda dello status vaccinale e della fase epidemiologica;
- utilizzo costante per tutti i pazienti dei DPI (forniti dal centro dialisi stesso), misurazione della temperatura corporea e rilevamento di eventuali sintomi sentinella in tutte le sedute di dialisi;
- controllo sierologico nei pazienti in lista attiva trapianto dopo guarigione dall'infezione. Non sono programmati controlli sierologici di routine negli altri casi.

Conclusioni

A nostra conoscenza questo è il 4° caso riportato in letteratura di recidiva di COVID-19 in un paziente con ESRD sottoposto a emodialisi cronica da ceppi antecedenti la variante Omicron.

La peculiarità del nostro caso rispetto a quelli segnalati in precedenza sta nella presenza di sintomi e alterazioni ecografiche polmonari ed ematochimiche in entrambi gli episodi, nella documentata assenza di risposta sierologica dopo il primo episodio, e nella ripetuta negatività dei tamponi intermedi nel tempo che esclude una persistenza di malattia.

In uno scenario di pandemia, rispetto alla quale i meccanismi patogenetici e immunologici che stanno alla base delle dinamiche della suscettibilità all'infezione da SARS-CoV-2 e della severità della malattia COVID-19 non sono stati ancora del tutto chiariti, il ruolo della rapida perdita o mancanza di sviluppo della protezione anticorpale e più in generale immunitaria dopo infezione e/o dopo vaccinazione nei pazienti in dialisi, e il suo impatto clinico, deve essere ulteriormente indagato.

Ciò appare particolarmente importante in una popolazione fragile e ipo-energica come quella dializzata, anche per definire le strategie gestionali attuali e future.

Questo caso evidenzia a nostro parere anche la necessità di mantenere uno screening attento mediante tamponi nasofaringei per la ricerca di SARS-CoV-2 nelle sale dialisi, anche nei pazienti che abbiano superato l'infezione e/o siano stati vaccinati, nonché la prosecuzione attenta delle precauzioni di barriera e del distanziamento.

Sono in corso studi clinici multicentrici di numerosità ampia in diverse nazioni europee, come il COVID-VAX in Italia e il ROMANOV in Francia, i quali auspicabilmente dovrebbero poter aumentare la comprensione di tali questioni ancora aperte, soprattutto in merito alle dinamiche infettive post vaccinazione e post infezione.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organisation. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/> (ultimo accesso 05/01/2022).
2. Laith J, Abu-Raddad, et al. Assessment of the risk of SARS-CoV-2 reinfection in an intense re-exposure setting. *Clin Infect Dis* 2021 Dec 14; 73(7):e1830–40. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1846>
3. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *2021; 591(7851):639-44.* <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03207-w>
4. Ibarondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, Elliott J, Hofmann C, Hausner MA, et al. Rapid decay of anti-SARS-CoV-2 antibodies in persons with mild Covid- 19. *N Engl J Med* 2020; 383:1085-87. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2025179>
5. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA* 2020; 323(22):2249-51. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8259>
6. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell* 2020; 181(7):1489-501. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015>
7. Lipsitch M, Grad YH, Sette A, Crotty S. Cross-reactive memory T cells and herd immunity to SARS-CoV-2. *Nat Rev Immunol* 2020; 20(11):709-13. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00460-4>
8. Hsu C, et al. COVID-19 in dialysis patients: outlasting and outsmarting a pandemic. *Kidney Int* 2020 Dec; 98(6):1402-04. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.005>
9. Xiong F, et al. Clinical Characteristics of and Medical Interventions for COVID-19 in Hemodialysis Patients in Wuhan, China. *J Am Soc Nephrol* 2020 Jul; 31(7):1387-97. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020030354>
10. Quintaliani G, et al; Italian Society of Nephrology COVID-19 Research Group. Exposure to novel coronavirus in patients on renal replacement therapy during the exponential phase of COVID-19 pandemic: survey of the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol* 2020 Aug; 33(4):725-36. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00794-1>
11. Vaziri ND et al. Effect of uremia on structure and function of immune system. *J Ren Nutr* 2012 Jan; 22(1):149-56. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2011.10.020>
12. Betjes M. Uremia-Associated Ageing of the Thymus and Adaptive Immune Responses, *Toxins (Basel)* 2020 Apr 3; 12(4):224. <https://doi.org/10.3390/toxins12040224>
13. Kato S, Chmielewski M, Honda H, Pecoits-Filho R, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 Sep; 3(5):1526-33. <https://doi.org/10.2215/CJN.00950208>
14. Wang Y, Chen S, Feng S, et al. Telomere shortening in patients on long-term hemodialysis. *Chronic Dis Transl Med* 2021; 7(4):266-75. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2021.07.003>
15. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulter F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55:1899-911. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00422.x>
16. Ward RA. Do clinical outcomes in chronic hemodialysis depend on the choice of a dialyzer? *Semin Dial* 2011 Jan-Feb; 24(1):65-71. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2010.00807.x>
17. Abdelrasoul A, Westphalen H, Saadati S, Shoker A. Hemodialysis biocompatibility mathematical models to predict the inflammatory biomarkers released in dialysis patients based on hemodialysis membrane characteristics and clinical practices. *Sci Rep* 2021; 11(1):23080. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01660-1>
18. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med* 2020; 383(23):2255-73. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2026131>
19. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G. Meta-analysis: the effect of age on immunological response to hepatitis B vaccine in end-stage renal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 Nov 15 ;20(10):1053-62. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02264.x>
20. Haddiya I. Current knowledge of vaccinations in chronic kidney disease patients. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2020; 13:179-185. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32801834/>
21. International Society of Nephrology. Priority COVID-19 Vaccination for Dialysis Patients. <https://www.theisn.org/blog/2021/02/15/priority-covid-19-vaccination-for-dialysis-patients/> (ultimo accesso 05/01/2022).
22. Munoz Mendoza J, Alcaide ML. COVID-19 in a patient with end-stage renal disease on chronic in-center hemodialysis after evidence of SARS-CoV-2 IgG antibodies. Reinfection or inaccuracy of antibody testing. *IDCases* 2020; 22:e00943. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00943>
23. Krishna VN, Ahmad M, Overton ET, Jain G. Recurrent COVID-19 in Hemodialysis: A Case Report of 2 Possible Reinfections. *Kidney Med* 2021 May-Jun; 3(3):447-50. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2021.02.004>

24. Lei Q, Li Y, Hou HY, et al. Antibody dynamics to SARS-CoV-2 in asymptomatic COVID-19 infections. *Allergy* 2021; 76(2):551-61. <https://doi.org/10.1111/all.14622>
25. Peng Q, Wang X, Zhang L. and Chinese Critical Care Ultrasound Study Group. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic. *Intensive Care Med* 2020; 46:849-50. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05996-6>
26. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Buonsenso D, et al. Proposal for international standardization of the use of lung ultrasound for COVID-19 patients; a simple, quantitative, reproducible method. *J Ultrasound Med* 2020 Mar 30; 39(7):1413-19. <https://doi.org/10.1002/jum.15285>
27. Cibinel GA, Paglia S, Magnacavallo A, et al. Prima linea Covid-19. Ecografia in urgenza. https://www.simeu.it/w/download/get/0/Rapporto%20Prima%20Linea_Covid-19_ecografia.pdf/download/articoli/4031 (ultimo accesso 05/01/2022).
28. Espi M, Charmetant X, Barba T, Mathieu C, Pelletier C, et al. A prospective observational study for justification, safety, and efficacy of a third dose of mRNA vaccine in patients receiving maintenance hemodialysis. *Kidney Int* 2021 Nov 29; 101(2):390-402. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.10.040>
29. Havervall S, Ng H, Jernbom Falk A, Greilert-Norin N, et al. Robust humoral and cellular immune responses and low risk for reinfection at least 8 months following asymptomatic to mild COVID-19. *J Intern Med* 2022 Jan; 291(1):72-80. <https://doi.org/10.1111/joim.13387>
30. Rydzynski Moderbacher C, Ramirez SI, Dan JM, et al. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell* 2020; 183(4):996-1012. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.038>
31. Menniti Ippolito F, Messa P. Studio di coorte su efficacia e sicurezza della vaccinazione anti COVID-19 nelle persone in dialisi. <https://sinality.org/wp-content/uploads/2021/01/Studio-vaccino-in-Dialisi-.pdf> (ultimo accesso 05/01/2022).
32. Allinovi M, Laudicina S, Dallari L, Gianassi I, Dervishi E, Biagini M, Cirami L. Lung ultrasound may help in the differential diagnosis of suspected oligosymptomatic COVID-19 patients on hemodialysis: A case report. *Hemodial Int* 2021 Oct; 25(4):E48-52. <https://doi.org/10.1111/hdi.12958>
33. Alfano G, Ferrari A, Magistrone R, Fontana F, Cappelli G, Basile C. The frail world of haemodialysis patients in the COVID-19 pandemic era: a systematic scoping review. *J Nephrol* 2021; 34(5):1387-403. <https://doi.org/10.1007/s40620-021-01136-5>
34. Broseta JJ, Rodríguez-Espinosa D, Rodríguez N, et al. Humoral and Cellular Responses to mRNA-1273 and BNT162b2 SARS-CoV-2 Vaccines Administered to Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2021 Oct; 78(4):571-81. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.06.002>
35. Wilde B, Korth J, Jahn M, et al. COVID-19 vaccination in patients receiving dialysis. *Nat Rev Nephrol* 2021; 17:788-89. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00499-z>
36. Dulovic A, et al. Diminishing immune responses against variants of concern in dialysis patients four months after SARS-CoV-2 mRNA vaccination. Preprint at medRxiv 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.08.16.21262115>
37. Carr EJ, et al. Neutralising antibodies after COVID-19 vaccination in UK haemodialysis patients. *Lancet* 2021; 398:1038-41. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01854-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01854-7)
38. Clarke CL, et al. Longevity of SARS-CoV-2 immune responses in hemodialysis patients and protection against reinfection. *Kidney Int* 2021; 99:1470-77. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.03.009>