

Elenchi dei contenuti disponibili su [ScienceDirect](#)

Giornale internazionale delle malattie infettive

pagina iniziale della rivista: www.elsevier.com/individuaire/ijid

Comunicazione breve

Primo caso di studio post mortem in un paziente vaccinato contro SARS-CoV-2



Torsten Hansen [un](#),*, Ulf Titze [un](#), Nidhi Su Ann Kulamadayil-Heidenreich [B](#),
Sabine Glombitza [C](#), Johannes Josef Tebbe [B](#), Christoph Röcken [D](#), Birte Schulz [un](#),
Michael Weise [B](#), Ludwig Wilkens [C](#)

^{un} Istituto di Patologia, Ospedale Universitario OWL dell'Università di Bielefeld, Campus Lippe, Detmold, Germania^B Dipartimento di Medicina Interna, Gastroenterologia e Medicina Infettiva, Ospedale Universitario OWL dell'Università di Bielefeld, Campus Lippe, Detmold,

Germania

^C Istituto di Patologia,

KRH Hospital Nordstadt, Hannover, Germania

^D Istituto di Patologia

dell'Università dello Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Germania

ARTICOLO ion F oh

UNBSTRAT

Storia dell'articolo:

Ricevuto il 25 febbraio 2021

Ricevuto in forma rivista il 13 aprile 2021

Accettato il 14 aprile 2021

Parole chiave:

SARS-CoV-2

Vaccino

Autopsia

Istologia

RT-PCR

UNin uomo di 86 anni precedentemente asintomatico ha ricevuto il fi prima dose dell'mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccino. Morì 4 settimane dopo per insufficienza renale e respiratoria acuta. Sebbene non si sia presentato con alcuna specifica COVID-19 fi c sintomi, è risultato positivo al SARS-CoV-2 prima di morire. Il legame con l'antigene della proteina Spike (S1) ha mostrato signi fi livelli elevati per l'immunoglobulina (Ig) G, mentre il nucleocapside IgG/IgM non è stato suscitato. Broncopolmonite acuta e insufficienza tubulare sono stati assegnati come causa di morte all'autopsia; tuttavia, non abbiamo osservato alcuna caratteristica morfologica caratteristica di COVID-19. La mappatura molecolare post mortem mediante reazione a catena della polimerasi in tempo reale ha rivelato valori soglia del ciclo SARS-CoV-2 rilevanti in tutti gli organi esaminati (orofaringe, mucosa olfattiva, trachea, polmoni, cuore, rene e cervello) ad eccezione del fegato e del bulbo olfattivo. Questi risultati potrebbero suggerire che fi La prima vaccinazione induce immunogenicità ma non immunità sterile.

© 2021 L'autore(i). Pubblicato da Elsevier Ltd per conto della Società Internazionale per le Malattie Infettive. Questo è un articolo ad accesso aperto con licenza CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Noi rapporto Su un 86 anni maschio residente di una pensione casa che ha ricevuto vaccino contro SARS-CoV-2. medico passato l'anamnesi comprendeva ipertensione arteriosa sistemica, insufficienza venosa cronica fi cienza, demenza e carcinoma prostatico. Il 9 gennaio 2021, l'uomo ha ricevuto formulazioni di nanoparticelle lipidiche, nucleosidomodi fi ed RNA vaccino BNT162b2 in un 30 M dose gr. Quel giorno e nelle 2 settimane successive, non si presentò senza sintomi clinici ([Tabella 1](#)). Il giorno 18, è stato ricoverato in ospedale per un peggioramento della diarrea. Poiché non presentava alcun segno clinico di COVID-19, isolamento in una speci fi l'impostazione c non si è verificata. Test di laboratorio rivelato ipocromico anemia e aumento della reazione a catena della livelli. Il test dell'antigene e il polimerasi sierica della creatinina (PCR) per SARS-CoV-2 sono risultati negativi.

Sono state eseguite gastroscopia e colonscopia per indagare ulteriormente sulla causa della diarrea. La colonscopia, in particolare, ha dimostrato una lesione ulcerosa del colon sinistro ? exure, che era

istologicamente diagnosticata come colite ischemica. Analisi PCR su campioni biotici, seguendo un metodo precedentemente riportato ([Kaltschmidt et al., 2021](#)), è risultato negativo per SARS-CoV-2. Il trattamento è stato di supporto con mesalazina e sostituzione del ferro per via endovenosa. Successivamente, il paziente ' le condizioni di s si sono deteriorate sotto lo sviluppo dell'insufficienza renale fi cienza. Il giorno 24, un paziente nella stessa stanza d'ospedale del nostro caso è risultato positivo al SARS-CoV-2. Il giorno 25, il nostro paziente è risultato positivo al SARS-CoV-2 mediante PCR in tempo reale (RT-PCR), con un valore di soglia del ciclo basso (Ct) che indica un'elevata carica virale. In un'ulteriore analisi del campione di tampone, non sono emerse prove di varianti mutanti di SARS-CoV-2 B.1.1.7, B.1.351 o B.1.1.28.1. Nel loro insieme, sembra che il paziente sia stato infettato dal paziente nella sua stanza d'ospedale. Il nostro paziente ora presentava febbre e disturbi respiratori e l'auscultazione polmonare mostrava crepitii. Nonostante l'inizio della somministrazione di ossigeno supplementare (2 l al minuto) e della terapia antibiotica con ceftriaxone, il giorno successivo il paziente è deceduto per insufficienza renale e respiratoria acuta.

La valutazione dell'immunogenicità misurando l'immunoglobulina legante l'antigene (Ig) G della proteina spike (S1) nei campioni di siero ottenuti al giorno 25 ha mostrato una risposta anticorpale (8,7 U/ml, valore di riferimento <0,8 – 1,2 U/ml; Roche ECLIA TM), mentre (nucleocapside) NCP-

* Autore corrispondente presso: Istituto di Patologia, Ospedale universitario OWL dell'Università di Bielefeld, Campus Lippe, Röntgenstr. 18, D-32756 Detmold, Germania.
Indirizzo email: Torsten.Hansen@klinikum-lippe.de (T. Hansen).

Tabella 1
Riepilogo delle principali caratteristiche del paziente ' storia di s, sintomi clinici e laboratorio fi risultati, compreso il test SARS-CoV-2 (valori di riferimento indicati tra parentesi).

	Giorno 1	Giorno 15	Giorno 18	Giorno 19	Giorno 20	Giorno 23	Giorno 24	Giorno 25	Giorno 26
Evento principale	Vaccinazione	Collasso durante colazione	ricovero in ospedale; gastroscopia (lieve gastrite)	Addominale ultrasuoni, iniziando ferro per via endovenosa applicazione	Colonscopia (colite ischemica), iniziando mesalazina	renale acuta insuf fiienza, l'inizio della stanza d'ospedale ha una temperatura positiva al glucosio per via endovenosa, torace applicazione 2 test RT-PCR (Ct, 15) minimo in fi filtrate	Paziente nello stesso letto, disidratazione, polmone crepiti	Paziente sonnolento, Morte a causa di insufficienza renale acuta	
Principali sintomi clinici	Non rilevante sintomi registrati	Non più rilevante sintomi registrati	Diarrea	Anemia	Anemia	Auscultazione polmonare con ipernatremia eventuali segni patologici, auscultazione con ipernatremia			renale acuta e respiratorio fallimento
Temperatura (C)	Non registrato	Non registrato	36,4	Non registrato	Non registrato	36,8	36,2	38,8	Non registrato
Pressione sanguigna (mmHg)	Non registrato	130/70	187/83	Non registrato	Non registrato	180/80	166/73	160/80	Non registrato
Saturazione di ossigeno (SpO ₂)	Non registrato	Non registrato	97%	Non registrato	Non registrato	Non registrato	Non registrato	97% + 2 l O ₂	Non registrato
Test SARS-CoV-2	Nessun dato	Nessun dato	Test antigenico: negativo Test PCR: negativo	Nessun dato	Test PCR: negativo	Nessun dato	Nessun dato	RT-PCR-test: positivo (Ct, 20)	registrato Nessun dato
Conta leucocitaria (4 - 9/nl)	Nessun dato	Nessun dato	6,6	7,1	12,1	13,5		9,2	15,2
Conta piastrinica (140 - 400/nl)	Nessun dato	Nessun dato	267	263	262	254		9,2	196
Emoglobina (14,0 - 18,0 g/dl)	Nessun dato	Nessun dato	7,4	7,1	7,2	8,0		204	9,3
Lattato deidrogenasi (135 - 250 U/L)	Nessun dato	Nessun dato	179	165	Nessun dato	Nessun dato		8,6	439
Creatinina (0,7 - 1,2 mg/dl)	Nessun dato	Nessun dato	1,91	1,78	Nessun dato	2,04		Nessun dato	3,23
proteina C-reattiva (<0,5 mg/dl)	Nessun dato	Nessun dato	1,0	0,8	Nessun dato	2,0		2,17	8,8
Sodio (135 - 145 mmol/l)	Nessun dato	Nessun dato	138	138	Nessun dato	154	155	Nessun dato	156

RT-PCR, reazione a catena della polimerasi in tempo reale; Ct, soglia del ciclo.

IgG/IgM non è stato suscitato (<0,1 U/ml, valore di riferimento >1,0 U/ml; Roche ECLIA™). Questi risultati indicano che il paziente aveva già sviluppato un'immunogenicità rilevante attraverso la vaccinazione.

Lo studio post mortem ha rivelato broncopneumopatia acuta bilaterale monia con ascessi, a volte essere circondato da Non c'erano fi cocchi batterici (Figura 1). risultati di comunemente di ipertrofia manifestazioni descritte tis. Nel biventricolare polmonare associata a COVID-19 cuore abbiamo trovato 580 g) e (peso che abbiamo diagnosticato istologicamente, cardiomiopatia ischemica ati. Abbiamo rilevato amiloidosi del tipo transtiretina nel cuore e, in misura minore, nei polmoni. I reni hanno rivelato sia un danno cronico con arteriosclerosi che interstiziale fi brosis e insufficienza renale acuta con tubulo idropico degenerazione. L'esame del cervello ha rivelato la necrosi del tessuto a sinistra pseudocistico parietale, che è stata diagnosticata sed come una vecchia area di infarto.

Abbiamo condotto la mappatura molecolare di 9 diverso anatomico parti di formalina- fi paraffina fissa fi n-embedded tessuto come in precedenza descritto (Kaltschmidt et al., 2021). RNA è stato estratto da paraf fi n sezioni utilizzando Maxwell RSC (Promega, Madison, WI, USA). L'analisi multiplex RT-PCR ha mirato a 2 geni indipendenti del genoma SARS-CoV-2 (Kit Fluorotype SARS-CoV-2 plus; HAIN/ Bruker, Nehren, Germania): RNA polimerasi RNA-dipendente (Target 1) e nucleopeptide (Target 2). Il valore di cut-off negativo era Ct >45. Abbiamo esaminato 9 diversi campioni di tessuto per le vie note e rilevanti di diffusione del virus nel corpo umano (Figura 1). Per prevenire la contaminazione incrociata, ogni campione è stato direttamente incorporato in cassette di tessuto separate e separatamente fi sso in formalina tamponata con soluzione salina tamponata al 4%. Abbiamo dimostrato RNA virale in quasi tutti gli organi esaminati ad eccezione del fegato e

il bulbo olfattivo (Figura 1).

Uno studio autoptico dettagliato che includeva il ping del virus molecolare di un paziente vaccinato contro SARS-CoV-2 con un test PO sitive SARS-CoV-2 dopo la vaccinazione non era stato precedentemente stato segnalato, t o gli autori ' conoscenza. con vuoto noi suggeriamo st che un singolo ted trattamento di RNA BNT162b2, come re ? etto cine elici signi fi non posso immunologia nel segnalato picco p rotein- a base di valori sierici di IgG neutralizzanti. Dalla le settimane prima vaccinazione, attraverso la vaccinazione (giorno 1), la a breve prima morte (giorno 24), il paziente era libero da qualsiasi sintomi clinici tipicamente ascrivibile al COVID-19. Inoltre, le analisi del sangue non hanno mostrato un titolo IgM che si osserva generalmente 7 - 14 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi (Kim et al., 2020). Tuttavia, il paziente è risultato positivo al SARS-CoV-2. Sia il valore Ct misurato in tampone nasofaringeo sia i valori misurati in formalina- fi paraffina fissa fi i campioni autoptici non inseriti indicano la carica virale e suggeriscono la trasmissibilità. Perché il nostro paziente è morto circa 2 giorni dopo il suo fi primo risultato positivo del test SARS-CoV-2, supponiamo che i dati di mappatura molecolare siano ? agisce in una fase iniziale dell'infezione virale. Una fase iniziale dell'infezione potrebbe anche spiegare perché diverse regioni come il bulbo olfattivo e il fegato non erano (ancora) colpite dalla diffusione virale sistemica.

Finora non abbiamo osservato alcuna caratteristica morfologica caratteristica di COVID-19 riportata in studi autoptici morfologici completi (Schaller et al., 2020; Edler et al., 2020; Ackermann et al., 2020). Noi non abbiamo fatto fi nd eventuali segni tipici di danno alveolare diffuso nei polmoni, ma identifi ed estesa broncopolmonite acuta, possibilmente di origine batterica. Abbiamo concluso che il paziente è morto per broncopolmonite e insufficienza renale acuta.

I nostri fi i risultati sono in linea con le precedenti prove di modelli animali secondo cui l'immunizzazione contro SARS-CoV-2 mediante vaccinazione sembrava ridurre la gravità della patogenesi, in particolare per quanto riguarda le malattie polmonari gravi, mentre l'RNA virale persisteva nei tamponi nasali (Van Doremalen et al., 2020; Vogel et al., 2021). Recentemente, Amit et al. (2021) risultati pubblicati su uno studio clinico su

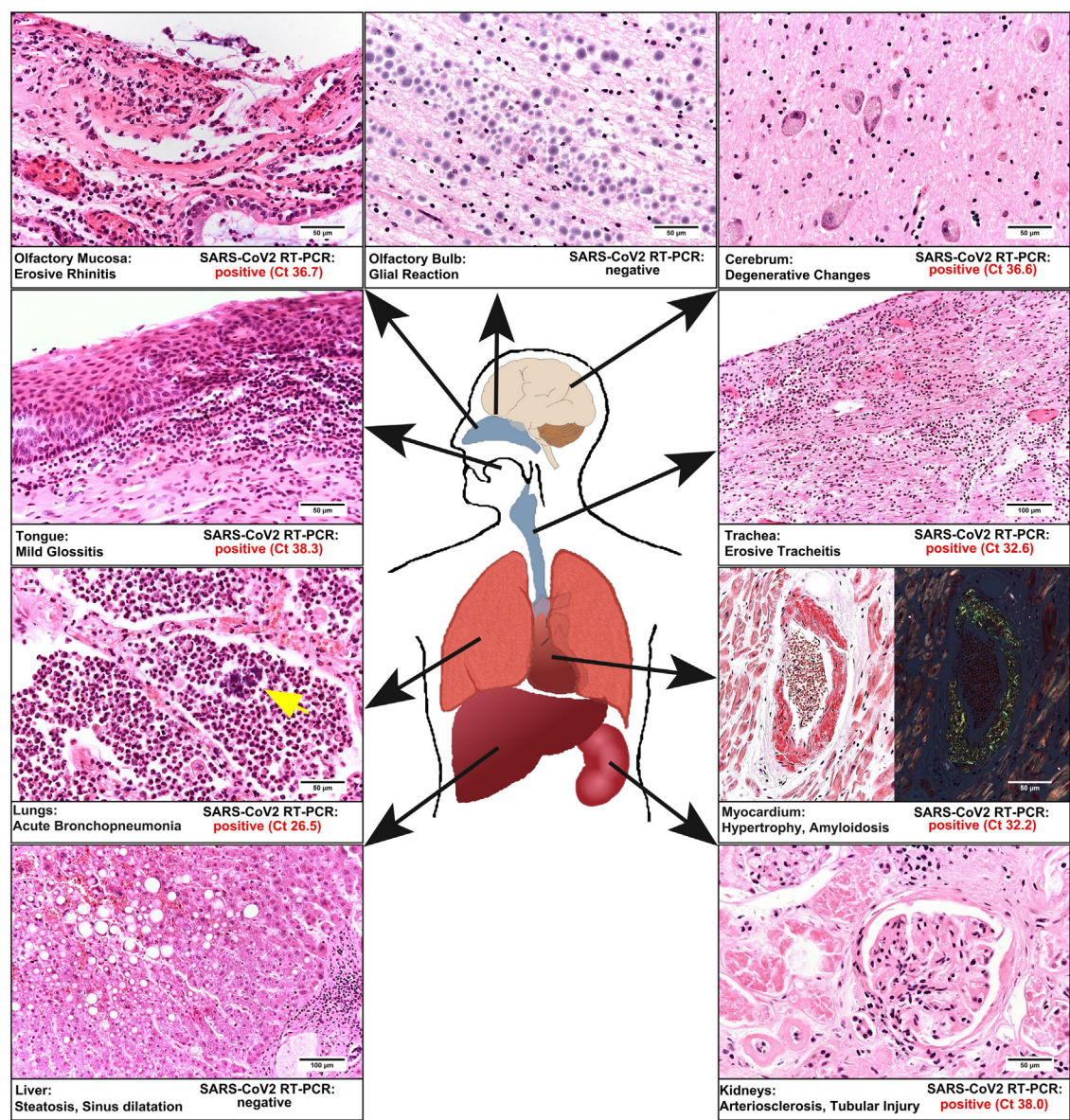


Figura 1. Sinossi del relativo istologico fi vengono presentati i risultati e i risultati della mappatura molecolare. L'istomorfologia è ottenuta mediante reazione standard di ematossilina ed eosina, ad eccezione del miocardio sul lato destro (colorazione con rosso Congo). Themagni fi cazione è indicata da barre. Si noti che nei polmoni abbiamo anche osservato colonie di cocci (freccia) nelle aree granulocitiche. Inoltre, i risultati della mappatura molecolare sono forniti come valori di soglia del ciclo valutati della reazione a catena della polimerasi in tempo reale per SARS-CoV-2. Si noti che solo nel bulbo olfattivo e nel fegato non è stato possibile rilevare SARS-CoV-2.

operatori sanitari che utilizzano il vaccino BNT162b2 che ha dimostrato sostanziali riduzioni precoci dei tassi nell'infezione da SARS-CoV-2 e in seguito sintomatici di COVID-19 alla somministrazione del fi prima dose di vaccino.

Per quanto riguarda i principali effetti avversi nei pazienti sottoposti a vaccinazione contro SARS-CoV-2, predominano gli effetti locali e raramente sono descritte reazioni sistemiche gravi (Yuan et al., 2020). Tuttavia, recenti segnalazioni di un aumento del rischio di coaguli di sangue, in particolare di trombosi del seno venoso cerebrale nel caso del vaccino Oxford-AstraZeneca (Mahase 2021), ha sollevato una questione di dibattito sulla sicurezza del vaccino COVID-19 in generale. È necessario eseguire un'analisi completa dei dati dell'autopsia per fornire ulteriori informazioni approfondimenti dettagliati sugli effetti avversi letali e qualsiasi deceduti associati alla vaccinazione.

In sintesi, i risultati del nostro caso autoptico con studiare in a paziente di fi prima dose di la vaccinazione contro l'immunogenicità SARS-CoV-2 può già essere indotta, essere mentre l'immunità sterile non è adeguatamente sviluppata.

Con ? cose di interesse

Gli autori non hanno alcuna pubblicità o fi finanze ? ic di interesse.

Approvazione etica

Questo caso di studio è stato condotto nel contesto del cittadino tedesco " Sconfiggi le pandemie " progetto, approvato dall'Associazione Medica della Westfalia-Lippe, Münster, Germania (Rif. 2020575-bS) e realizzato in conformità con i principi etici della Dichiarazione di Helsinki. Era disponibile il consenso informato del parente più prossimo.

Fonte di finanziamento

Non sono stati ricevuti finanziamenti da alcun individuo o organizzazione.

Ringraziamenti

Siamo grati per l'assistenza tecnica esperta di Ralf Bode e Nadine Weber (Ospedale Universitario di OWL dell'Università Bielefeld, Campus Lippe, Detmold).

Riferimento S

- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnelt M, Haverich UN, Welte T, Laenger F, et al. Endotelialiti vascolari polmonari, trombosi e angiogenesi in COVID-19. *N Engl J Med* 2020;383:120 – 8, [fai: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2015432](http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2015432).
- Amit S, Regev-Yochay G, Afek A, Kreiss Y, Leshem E. Riduzioni anticipate del tasso di SARS-Infezione da CoV2 e COVID-19 nei destinatari del vaccino BNT162b2. *Lancet* 2021;397(10277):875 – 7, [fai: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00448-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00448-7).
- Edler C, Schröder AS, Aepfelbacher M, Fitzek A, Heinemann A, Heinrich F, et al. Moribondo con infezione da SARS-CoV2 – uno studio autoptico dei primi 80 casi consecutivi ad Amburgo, in Germania. *Int J Legal Med* 2020;134:1275 – 84, [fai: http://dx.doi.org/10.1007/s00414-020-02336-7](http://dx.doi.org/10.1007/s00414-020-02336-7).
- Kaltschmidt B, Fitzek ADE, Schaedler J, Förster C, Kaltschmidt C, Hansen T, et al. Vasculopatia epatica e risposte rigenerative del fegato nei casi fatali di COVID-19. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; [doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2021.01.044](http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2021.01.044) In stampa.
- Kim DS, Rowland-Jones S, Gea-Mallorqui E. SARS-CoV-2 infezione: elezione protettiva di lunga durata o sterilizzare immunità? Implicazioni per le strategie vaccinali. *Front Immunol* 2020;11:571481, [doi: http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.571481](http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.571481).
- Mahase E. Covid-19: il vaccino AstraZeneca non è collegato a un aumento del rischio di sangue coagulanti, *fi n ds Agenzia Europea dei Medicinali*. *BMJ* 2021;372:n774, [doi: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n774](http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n774).
- Schaller T, Hirschtühl K, Burkhardt K, Braun G, Trepel M, Märkl B, et al. Post mortem esami di pazienti con COVID19. *JAMA* 2020;323:2518 – 20, [fai: http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.8907](http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.8907).
- Van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammersdorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. Il vaccino ChAdOx1 nCoV-19 previene la polmonite SARS-CoV-2 nei macachi rhesus. *Natura* 2020;586:578 – 82, [do: http://dx.doi.org/10.1016/2020.05.13.093195](http://dx.doi.org/10.1016/2020.05.13.093195).
- Vogel AB, Kanevsky I, Che Y, Swanson KA, Muik A, Vormehr M, et al. immunogenico I vaccini BNT162b proteggono i rhesusmacaques da SARS-CoV-2. *Natura* 2021;592(7853):283 – 9, [fai: http://dx.doi.org/10.1016/2020.12.11.421008](http://dx.doi.org/10.1016/2020.12.11.421008).
- Yuan P, Ai P, Liu Y, Ai Z, Wang Y, Cao W, et al. Sicurezza, tollerabilità e immunogenicità dei vaccini COVID19: una revisione sistematica e una meta-analisi. *medRxiv* 2020; [doi: http://dx.doi.org/10.1101/2020.11.03.20224998](http://dx.doi.org/10.1101/2020.11.03.20224998) Prestampa.