

### # 39. Sars-cov-2 : infezione, reinfezione , riattivazione ?

- Shi Y. et al . 2020 COVID-19 infection: The perspectives on immune responses. *Cell Death and Differentiation*, (5), 1451–1454. 10.1038/s41418-020-0530-3 [
- Zhu N. et al (2020) A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*, (8), 727–733. 10.1056/NEJMoa200101
- Wang W. et al. (2020). Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*, (18), 1843–1844. 10.1001/jama.2020.3786
- Ye J. et al (2007). Molecular pathology in the lungs of severe acute respiratory syndrome patients. *The American Journal of Pathology*, (2), 538–545. 10.2353/ajpath.2007.060469
- Xiao A. T et al (2020). False-negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: Rather than recurrence. *Journal of Medical Virology*. 10.1002/jmv.25855
- Arteaga-Livias K. Et al (2020). The dilemmas of the classification of SARS-CoV-2 infection without clinical manifestations: Asymptomatic or presymptomatic. *Journal of the Formosan Medical Association*, (7), 1237–1238.
- Victor Okhuese A. (2020). Estimation of the probability of reinfection with COVID-19 by the susceptible-exposed-infectious-removed-undetectable-susceptible model. *JMIR Public Health and Surveillance*, (2), e19097 10.2196/19097

Sappiamo che non tutte le persone esposte a SARS-CoV-2 sono infette, che non tutti i pazienti infetti mostrano sintomi e che non tutti i sintomi manifestano gravi malattie respiratorie. Per circa l'80% dei pazienti COVID-19 positivi la malattia è lieve, essendo per lo più limitata alle vie aeree superiori e conduttive. Sebbene in media circa il **15%** dei casi confermati passi alla fase grave, tuttavia per i pazienti di età superiore ai 65 anni, la possibilità di una progressione è notevolmente più alta (Shi 2020). Anche se attualmente, il numero di persone guarite da COVID-19 supera la metà dei casi totali di infezione da SARS-CoV-2, nonostante questa dinamica positiva, la *reinfezione e/o riattivazione* nei pazienti guariti rappresenta un potenziale pericolo, poiché i pazienti *guariti / dimessi* si mescolano alla loro comunità rappresentando una potenziale fonte inconsapevole di contagio. Alcuni dei pazienti *guariti/dimessi* sebbene negativi al tampone (falsi negativi ?) hanno mostrato di possedere una carica residua di RNA virale considerevole che persiste per un periodo compreso tra **10 e 27 giorni** dopo la dimissione e sebbene la durata media della diffusione virale fosse di **20 giorni**, in alcuni casi di **37 giorni** (Zhou et al., 2020). Recentemente si ritiene che la situazione possa essere anche peggiore, poiché in alcuni pazienti COVID-19, la durata della diffusione dell'RNA SARS-Cov- 2 potrebbe prolungarsi abbondantemente oltre i **30 giorni**, con una durata media di **53 giorni** fino ad un massimo di **83 giorni** ( Wang, et al., 2020 ). Lo studio di Ye ha fissato a **9,1%** il numero dei pazienti con COVID-19 dimessi che hanno mostrato di poter andare incontro a riattivazione (Ye et al., 2020). Un ulteriore studio ha rivelato che il **14,5%** dei pazienti con COVID-19 dimessi con PCR negativa ha avuto un successivo test PCR positivo per SARS-CoV-2 (Yuan et al., 2020 ), mentre ancora un altro studio riporta che il numero di tali pazienti ricorrenti può raggiungere il **21,4%** (Xiao et al., 2020 ). Sebbene la PCR non sia in grado di distinguere tra “virus infettivo” e “acido nucleico non infettivo” dello stesso virus, tuttavia un PCR positiva nei pazienti *guariti dimessi* o (anche dei non sopravvissuti) rappresenta l'unico criterio diagnostico realistico attualmente disponibile. Il dato che le cariche virali nei casi *presintomatici e asintomatici* siano simili a quelle dei casi *sintomatici*, suggerisce che forse la trasmissione può avvenire durante il periodo di incubazione (Arteaga-Livias et al., 2020 ). Per far fronte al problema della *riattivazione e/o reinfezione*, la China National Health Commission (National Health Commission) ha proposto quattro criteri per decidere la dimissione di quelli che sembrano guariti: (a) nessuna febbre per almeno 3 giorni; (b) miglioramento significativo dei sintomi respiratori; (c) miglioramento sostanziale delle anomalie radiologiche alla tomografia computerizzata (TC) del torace o ai raggi X; e (d) due risultati RT-PCR negativi consecutivi dell'acido nucleico SARS-CoV-19 (almeno con un intervallo di 24 ore). Puntualmente questi perfettamente in sintonia con le linee guida dell'OMS sulla gestione clinica, secondo cui un paziente COVID-19 può essere dimesso dall'ospedale dopo due risultati PCR negativi consecutivi ad almeno 24 ore di distanza l'uno dall'altro in un paziente clinicamente guarito ( [https:// www. ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-guidance-discharge-and-ending-isolation](https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-guidance-discharge-and-ending-isolation)). Tuttavia, nonostante rispondano ai quattro criteri, alcuni pazienti continuano a essere ancora positivi qualche tempo dopo la dimissione, il che può essere causato da una clearance virale incompleta, un campionamento errato, falsi negativi e / o falsi positivi alla RT- PCR. La presenza di un potenziale relativamente alto per il paziente COVID-19 dimesso di sviluppare *reinfezione/riattivazione* indica anche come una risposta immunitaria che correla con l'eliminazione del virus può essere difficile da ottenere, almeno in alcuni pazienti. Poiché la reinfezione è improbabile, in base alle

rigorose misure di quarantena, che richiedono un isolamento aggiuntivo di 14 giorni e l'osservazione medica dopo la dimissione, è necessario isolare ulteriormente i pazienti con risultati RT-PCR positivi ricorrenti e continuare il trattamento fino a quando non vengono soddisfatti nuovamente i criteri di dimissione. Non esiste una metodologia disponibile che permetta di differenziare o distinguere tra i pazienti guariti perché hanno raggiunta un'immunità protettiva e i pazienti "guariti" che non l'hanno raggiunta. Teoricamente quei pazienti che hanno sviluppato risposte immunitarie più robuste con formazione di cellule T CD8 + di memoria e cellule T CD4 + helper sarebbero i più attrezzati a difendersi da una nuova esposizione a SARS-CoV-2. Attraverso il modello SEIRUS (Susceptible-Exposed-Infectious-Removed-Undetectable-Susceptible) che valuta la probabilità di reinfezione negli individui guariti si è giunti alla conclusione che in assenza di una vaccinazione efficace, la frazione della popolazione infetta continuerà ad aumentare in tutto il mondo, mentre il tasso di recupero continuerà ad aumentare lentamente ma costantemente, per un lungo periodo di tempo mentre il tasso di mortalità aumenterà. SEIRUS attraverso un algoritmo determina il rapporto tra il tasso di infezione e il tasso di recupero indica inoltre che il tasso di reinfezione all'interno della popolazione guarita scenderà a zero nel tempo man mano che il virus verrà eliminato clinicamente dal sistema della popolazione guarita (Victor Okhueze, 2020). Sebbene esista la possibilità che alcuni casi di recidiva possano effettivamente essere attribuiti a un'infezione persistente, in cui il risultato della PCR era falsamente negativo alla dimissione, permane la crescente preoccupazione che i pazienti che si sono ripresi dal COVID-19, possano essere a rischio di reinfezione o riattivazione. Quali sono le ragioni della ricomparsa dell'RNA di SARS-CoV-2 in alcuni pazienti guariti da COVID-19 e quali sono i meccanismi di tale reinfezione, riattivazione e ricaduta? Questi pazienti con COVID-19 reinfettati/riattivati/recidivati sono realmente infettivi? Come dovrebbero essere gestiti questi pazienti guariti che sono stati ritestati positivi per SARS-CoV-2? Ed ancora in vaccini in allestimento contro SARS-CoV-2 funzioneranno su tali pazienti COVID-19 reinfettati, recidivati o riattivati? Una possibile spiegazione è contenuta nella sinossi (Un virus è "semplicemente una cattiva notizia racchiusa nelle proteine")