

24Settembre

Il mistero degli incendi senza fumo: la trasmissione SARS-CoV-2 senza sintomi e l'enigma degli asintomatici e presintomatici

*Siamo tutti malati in un modo o nell'altro:
diciamo salute quando non riscontriamo sintomi di malattie.
Salute è un termine relativo.*
Thomas Eliot

Mi verrebbe da chiedere al fondatore del "naturismo" Herbert M. Shelton che riteneva i cosiddetti sintomi della malattia come manifestazioni di un principio intrinseco dell'organismo per ripristinare una funzione sana e resistere agli agenti e alle influenze offensive, la sua opinione sui malati asintomatici inconsapevoli.

Sintomatici e pre sintomatici

La sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ha un periodo di incubazione potenzialmente lungo e si diffonde opportunisticamente tra coloro che non sono consapevoli di essere infetti. I *casì asintomatici* di COVID-19 sono quelli che non sviluppano sintomi per tutta la durata dell'infezione, mentre *i casì presintomatici* sviluppano i sintomi più tardi, nel corso dell'infezione, ma entrambi costituiscono fattori cruciali della trasmissione. In entrambi la *trasmissione senza sintomi* pone sfide cruciali per determinare la sequenza temporale infettiva e i rischi delle le potenziali esposizioni.

All'inizio della pandemia COVID-19, la maggior parte della trasmissione proveniva da casi non documentati, questo suggerisce che la diffusione fosse dovuta a *persone asintomatiche* o che soffrivano di una malattia in *una forma così lieve* da non essere riconosciuta come COVID-19 .

La reale insorgenza e la capacità di trasmissione delle infezioni asintomatiche e presintomatiche sono difficili da valutare. A causa di test di sorveglianza insufficienti (test indipendentemente dai sintomi), casi presintomatici persi al follow-up e sintomi lievi non riconosciuti, i casi asintomatici sono spesso sottostimati o classificati erroneamente. È praticamente impossibile rilevare tali casi senza uno *screening di sorveglianza continuo* della comunità, o senza un'efficace tracciabilità e test dei contatti.

Oltre all'attuazione di misure di controllo generali e spesso vaghe, i test di sorveglianza sono stati effettuati principalmente su popolazioni mirate come le strutture di assistenza a lunga degenza. Solo alcuni settori, come lo sport e l'intrattenimento professionali, hanno implementato test asintomatici, ma tali dati non sono disponibili pubblicamente e questi gruppi non rappresentano la comunità nel suo insieme.

La prevalenza dei casi asintomatici non è stabilita con precisione.

I primi studi hanno riportato come i casi asintomatici rappresentavano dal **30 all'80%** delle infezioni, ma dati più recenti indicano un tasso di casi asintomatici compreso tra il **17 e il 30%**). Una recente revisione sistematica di studi che riportano diagnosi di SARS-CoV-2 mediante qRT-PCR test e follow-up dei sintomi ha rilevato che la percentuale di infezioni asintomatiche era del **20%** . Al momento non è possibile determinare *il tasso di individui presintomatici* a causa dell'eterogeneità tra gli studi disponibili

Un loro limite è nella misurazione dello stato asintomatico e del bias di selezione. Spesso, le grandi epidemie causate da trasmissione *asintomatica o presintomatica* sono limitate a popolazioni o circostanze specifiche, come nelle strutture infermieristiche qualificate o nelle strutture di assistenza a lungo termine, dove vengono effettuati i test di sorveglianza. Poiché si tratta di ambienti clinici ad alto rischio, non sorprende che la trasmissione senza sintomi sia stata rilevata più frequentemente che in ambienti non clinici, come ristoranti o uffici, che non hanno accesso a test o a personale medico qualificato.

Prevalenza, rischio e tracciamento

La *prevalenza sconosciuta* delle infezioni asintomatiche da SARS-CoV-2 rende le strategie di controllo e mitigazione della malattia intrinsecamente impegnative.

Oltre a valutare la prevalenza delle infezioni asintomatiche, è fondamentale determinarne anche *il rischio* di trasmissione secondaria, mentre il *tracciamento dei contatti* si basa sull'identificazione del caso, che generalmente comporta il test di persone con sintomi.

Questa dipendenza dai test basati sui sintomi, soprattutto all'inizio della pandemia, è stata complicata anche dalla comprensione limitata dell'intera gamma di sintomi di COVID-19. La mancanza di test di sorveglianza rende estremamente difficile l'analisi dei tassi di *attacco secondario* (la percentuale di casi che derivano da una persona infetta all'interno di un gruppo definito) per i casi asintomatici. Nel COVID-19 sintomatico, l'infettività inizia 2 giorni prima dell'insorgenza dei sintomi e per diversi giorni dopo, con diffusione virale ridotta o non rilevabile entro la prima settimana dall'insorgenza dei sintomi.

La cinetica di diffusione virale per il COVID-19 asintomatico non è ancora ben compresa.

All'inizio dell'infezione, gli individui hanno cariche virali simili indipendentemente dall'eventuale gravità dei sintomi, ma i casi asintomatici hanno titoli più bassi al *picco di replicazione*, una *clearance virale* più rapida e quindi, un periodo infettivo più breve.

Misurare il vero impatto delle infezioni asintomatiche sulla trasmissione può essere una fonte di confusione. I dati sui casi *asintomatici e presintomatici* che hanno avuto contatti stretti ma non hanno provocato la trasmissione sono limitati. Alcuni studi hanno rilevato che i casi asintomatici avevano il **42%** in meno di probabilità di trasmettere il virus e hanno osservato tassi di attacco secondario inferiori, mentre altri hanno notato che, indipendentemente da un periodo infettivo più breve, esiste una trasmissibilità simile per quelli con COVID-19 *presintomatico o asintomatico* nei primi giorni di infezione.

Trasmissione presintomatica

Gli studi sulla *trasmissione presintomatica* suggeriscono che sono probabili tassi di attacco secondario più elevati rispetto ai casi asintomatici. Inoltre, le analisi dei dati di tracciamento dei contatti hanno indicato che almeno il **65%** della trasmissione avviene prima dell'insorgenza dei sintomi. Un altro studio ha rilevato che solo il **12,6%** dei casi derivava da una trasmissione senza sintomi. Queste marcate discrepanze possono essere spiegate da diversi fattori, tra cui l'errata classificazione dei casi a cui non è stato dato seguito, ma anche dal fatto che molti sono identificati come risultato di contesti specifici, come eventi di superdiffusione sulle navi da crociera o nelle interazioni sociali che si traducono in indagini rigorose e potrebbe non essere rappresentativo dei tipici eventi di trasmissione.

Capacità di trasmissione

Determinare la vera capacità di trasmissione dei casi *asintomatici e presintomatici* è intrinsecamente complesso, ma le lacune nelle conoscenze non dovrebbero impedire di

riconoscere il loro ruolo nella diffusione della SARS-CoV-2. Quelli con sintomi sembrano avere tassi di attacco secondario più alti, ma questi casi hanno anche maggiori probabilità di presentarsi per i test e praticare l'isolamento a causa di malattie evidenti. Le sfide per la salute pubblica e la prevenzione delle infezioni si affidano a coloro che non presentano sintomi per l'auto-quarantena e implementano una serie di interventi, come mascheramento, distanza sociale, ventilazione e igiene delle mani. Tuttavia, l'enfasi sul grado di contagiosità *piuttosto che la consapevolezza* che le persone senza sintomi sono generalmente contagiose riduce la minaccia per la salute pubblica rappresentata dalle infezioni asintomatiche e presintomatiche e la necessità di una sorveglianza e di interventi continui basati sulla comunità.

Approcci metodologici standard

L'epidemia del 2003 del relativo SARS-CoV è stata contenuta utilizzando approcci epidemiologici standard per isolare i casi e tracciare e mettere in quarantena i contatti. Questo è risultato efficace perché i pazienti contagiosi potevano essere facilmente identificati attraverso lo screening della temperatura e dei sintomi. Una distinzione importante da SARS-CoV è la diffusione virale di SARS-CoV-2 in assenza di sintomi clinici osservabili.

A differenza di SARS-CoV, le cariche virali di SARS-CoV-2 sono più elevate all'insorgenza dei sintomi e fino a una settimana dopo dato che suggerisce un sostanziale spargimento presintomatico. Pertanto, le persone sono probabilmente contagiose per un periodo relativamente lungo e quando non sono consapevoli di essere state infettate o esposte.

Anche la *dose minima infettiva* richiesta per la trasmissione non è nota e probabilmente varia a seconda dell'esposizione e della suscettibilità individuali. Sebbene la carica virale diminuisca nel corso dell'infezione, il momento esatto in cui qualcuno smette di essere contagioso non è chiaro, ma probabilmente si verifica *entro 10 giorni dall'infezione* nella maggior parte dei casi, a condizione che i sintomi si risolvano.

I test attualmente disponibili forniscono una chiarezza limitata sulla probabilità che una persona sia contagiosa sulla base dei carichi virali stimati.

Anche se le persone che hanno completamente recuperato da COVID-19 possono continuare a far RNA virale e test positivo da qRT-PCR in assenza di recuperabile infettive SARS-CoV-2, come valutato dalla cultura, questi casi non sono stati associati a nuovi cluster di trasmissione

qRT-PCR rileva l'RNA virale ma non le particelle virali infettive. Le soglie del ciclo PCR possono essere utilizzate per stimare la carica virale nei tamponi nasali, ma non sempre sono direttamente correlate alla quantità di virus infettivo diffuso nelle particelle respiratorie. Queste particelle sono altamente eterogenee a seconda di vari fattori, incluso il punto in cui le cellule del tratto respiratorio secernono virus infettivo, frequenza respiratoria e sintomi come la tosse.

Non tutte le particelle espirate contengono virus infettivo e la quantità di tempo in cui il virus rimane infettivo dopo l'esalazione nelle particelle respiratorie può variare sostanzialmente a seconda delle condizioni ambientali come temperatura e umidità, nonché della quantità di particelle infettive che vengono rilasciate. I test che misurano il titolo infettivo devono essere eseguiti nel contenimento del livello di biosicurezza 3 (BSL-3), quindi questo non può essere misurato di routine in contesti clinici. Inoltre, **qRT-PCR e test antigenici rapidi** possono essere eseguiti in ore o minuti, rispetto a diversi giorni per determinare il titolo infettivo. Le cariche virali determinate dalla **qRT-PCR** sono, nella migliore delle ipotesi, una misura grezza dell'effettiva diffusione del virus infettivo, quindi sono necessarie ulteriori ricerche per stabilire le cariche virali nei casi asintomatici e presintomatici.

Conclusione

La trasmissione senza sintomi contribuisce in modo critico alla diffusione senza sosta di SARS-CoV-2 e presenta una notevole sfida per la prevenzione delle infezioni. Sebbene gli *individui asintomatici* sembrano contagiosi per un periodo di tempo più breve e possono rappresentare un rischio di trasmissione inferiore, rappresentano comunque un rischio sostanziale per la salute pubblica poiché è più probabile che siano fuori nella comunità.

L'enigma vaccinazione

Non è chiaro se e come la vaccinazione è in grado di influenzare il numero di casi asintomatici, sebbene i dati preliminari sembrano suggerire che l'immunizzazione di massa ridurrà l'infezione complessiva, riducendo così la trasmissione. Per i casi *presintomatici*, la ricerca ha dimostrato che la diffusione virale è massima appena prima e per alcuni giorni dopo l'inizio dei sintomi, condizione che rappresenta un momento critico per garantire che le persone che potrebbero non rendersi conto di essere state esposte rimangano a casa il più possibile e pratichino gli sforzi di riduzione del rischio quando si trovano nella comunità. Fino a quando non ci sarà un'implementazione diffusa di una solida sorveglianza e di misure epidemiologiche che ci permettano di spegnere questi incendi senza fumo, la pandemia di COVID-19 non potrà essere completamente estinta.

Un fiammifero può appiccare un incendio, ma quando l'incendio è in corso per fermarlo non serve spegnere il fiammifero. Il problema non è più il fiammifero. È il fuoco. (Michael Chricton)

A chi legge:

Questo report nasce dai dati di **Angela Rasmussen** virologa presso la *Vaccine and Infectious Disease Organization dell'Università del Saskatchewan* (Canada) e di **Saskia Popescu** epidemiologa esperta di prevenzione delle infezioni a *Phoenix*, in Arizona. Molti dei dati e le references relative sono recuperabili da *Science* del 19 marzo 2021 (•DOI: [10.1126/science.abf9569](https://doi.org/10.1126/science.abf9569):)