



UNITI SI
RIPARTE

Impiego dei test sierologici nell'infezione da SARS-CoV-2, agente patogeno della malattia nota come COVID-19

Ipotizzi ancora non validata da un clinic

Si prega contattare Pietro Stopponi

info@unitisiriparte.it

www.unitisiriparte.it



UNITI SI
RIPARTE

Impiego dei test sierologici nell'infezione da SARS-CoV-2, agente patogeno della malattia nota come COVID-19

La sintesi di anticorpi in caso di infezione virale si rende rilevabile in genere dopo 2 settimane dal momento del contagio, benchè ciò possa dipendere sia da variabili individuali che dalla sensibilità del test impiegato.

Nella pagina seguente sono riassunte le coordinate cronologiche dell'infezione da SARS-CoV-2 in riferimento al momento del contagio ed all'esordio della sintomatologia; sono rappresentati i tempi di positività del test molecolare ("Tamponi") e dei test anticorpali.

Come si può osservare il test molecolare (tamponi), atto ad identificare la presenza del virus SARS-CoV-2 attraverso l'identificazione di tre distinte porzioni del genoma virale, si positivizza in media al 5° giorno successivo al contagio (la maggior parte dei casi esordisce fra il 3° ed il 7° giorno dal contagio), e rimane positivo per un tempo mediano di 20 giorni, con un range che va da 8 a 37 giorni. rimangono rilevabili nel plasma.



UNITI SI
RIPARTE

Studi pur grossolani di quantificazione della carica virale sembrano indicare che quest'ultima è maggiore nelle fasi iniziali della sintomatologia (quando questa è ancora lieve, al contrario della SARS e della MERS) e tende a ridursi nel tempo fino appunto a negativizzarsi. Questa peculiarità appare verosimilmente correlabile all'elevata contagiosità dell'infezione nelle fasi iniziali, pauci od asintomatiche, mentre nel caso di SARS e MERS la maggiore contagiosità si ha nei casi conclamati e gravi.

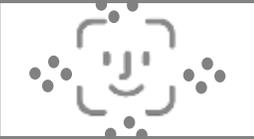
La risposta anticorpale in media diventa rilevabile 10 giorni dopo l'esordio clinico per le IgM e 12 giorni per le IgG. Il limite nei tempi di osservazione degli studi fin qui pubblicati non ci consente di sapere per quanto tempo gli anticorpi. Nella figura successiva sono inoltre rappresentate le percentuali di positività anticorpale in funzione del tempo trascorso dall'esordio clinico, e la relazione temporale fra il titolo anticorpale e la positività al test molecolare (Tampone).

Si noti che i dati relativi agli anticorpi totali (Ab) non sono disponibili in tutte le versioni dei test anticorpali.

Benchè graficamente si possa notare un momento in cui il test molecolare si negativizza ma persistono gli anticorpi, occorre ricordarci che si tratta di valori rappresentativi di una casistica (valori mediani) e che nel singolo individuo questo momento può variare significativamente.



UNITI SI
RIPARTE



Definizione di Caso adottata:

- 1) Febbre e/o sintomi respiratori;
- 2) alterazioni radiografiche del torace;
- 3) tampone positivo per SARS-CoV-2.

Bin Lou, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since the exposure and post symptoms onset
Preprint by medRxiv, March 26th, 2020

Esordio dei Sintomi

Mediana = 5 giorni

Range (IQ) = 2 – 10 giorni*

* In altri report mediana = 4 giorni,
range = 2 – 7 giorni

Contagio

SINTOMI / SEGNI

Positività RNA SARS-CoV-2 (tampone): mediana = 20 giorni, range da 8 a 37 giorni

0 5 10 15 20 25 30 35 40 giorni

IgM

+ 10 giorni
dall'esordio

94.2 % + al 37° giorno
post-esposizione

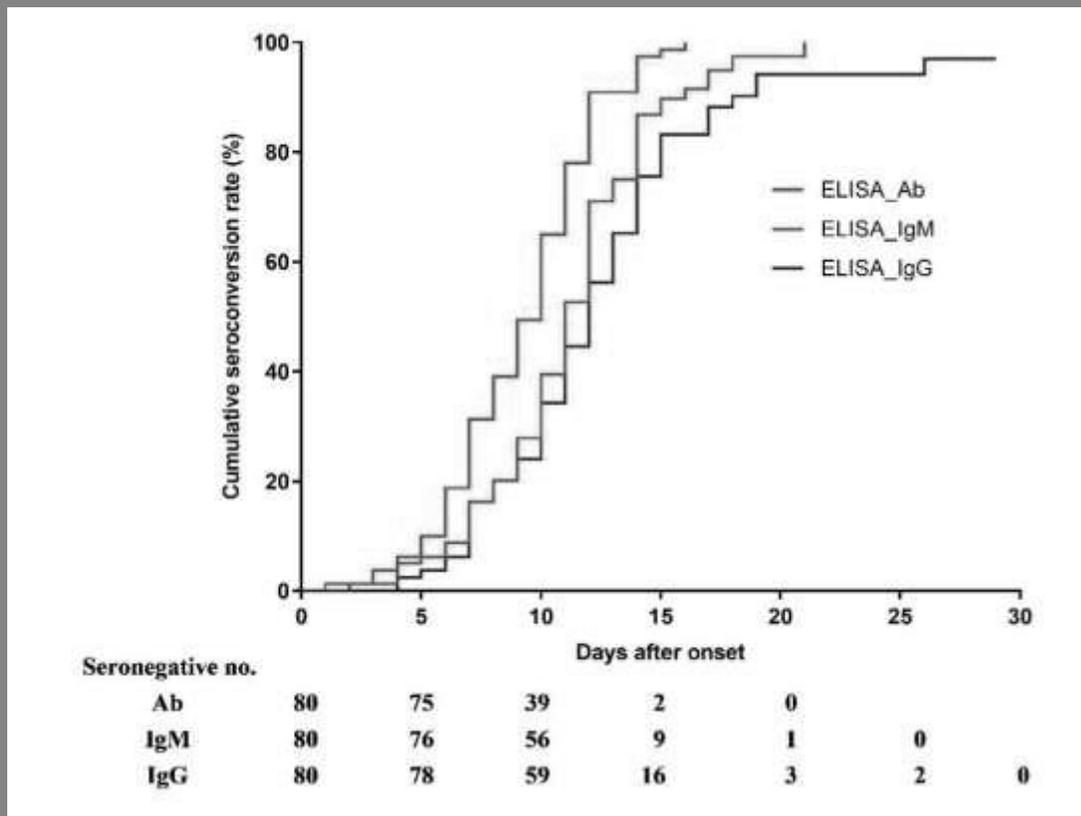
IgG

+12 giorni
dall'esordio

96.7 % + al 37° giorno
post-esposizione

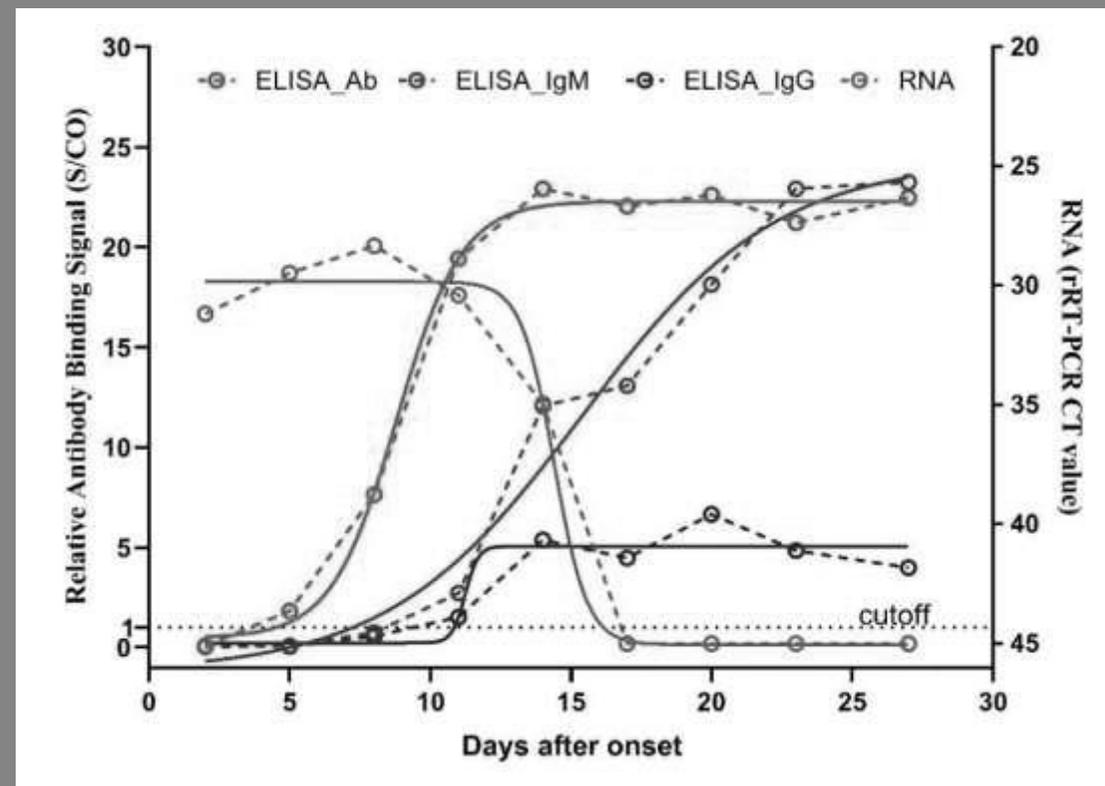


UNITI SI
RIPARTE



Cronologia della positivizzazione anticorpale rispetto all'esordio clinico.

Ab = anticorpi totali



Cronologia media della positivizzazione anticorpale e del titolo rispetto all'esordio clinico, in relazione alla positività del tampone.



UNITI SI
RIPARTE

Presenza o Assenza degli anticorpi

L'impiego dei test anticorpali ci testimonia quindi l'avvenuta immunizzazione dell'individuo. Le IgM sono classicamente definite come gli anticorpi della fase precoce, ed anche in questo caso sembrano di fatto apparire prima. Il tempo della loro scomparsa non è al momento noto, e poco ci serve adesso; ci servirà tra qualche tempo se vorremo effettuare una sorveglianza retrospettiva. In realtà al momento possiamo contare su un dato unico, ovvero assenza o presenza di anticorpi, benchè potremmo trovarci nelle circostanze in cui sono positive le IgM ma ancora negative le IgG. Va considerata comunque la positività anticorpale (raramente potrebbe trattarsi di un falso positivo per quanto ne sappiamo dei test disponibili).



UNITI SI
RIPARTE

Assenza di anticorpi:

1) se soggetto ***non sintomatico***, lo si può considerare non infetto oppure contagiato da pochi giorni e non ancora portatore di un titolo di anticorpi che va oltre la soglia di sensibilità del test. Ovviamente se si tratta di un contatto di caso o casi accertati sarà opportuna una strategia di isolamento con la riserva di riconsiderarlo per la ripetizione del test anticorpale e/o l'effettuazione di un tampone (magari da riservare al caso che nel frattempo sia diventato sintomatico);

2) se soggetto ***sintomatico*** è il caso di sottoporlo al tampone. Se il tampone è positivo l'assenza di anticorpi ci indica che siamo ancora in quella finestra temporale (circa 10 giorni) che separa la positività del tampone dalla positività anticorpale. Si tratta quindi di un caso di infezione accertata e come tale sarà gestita in funzione delle coordinate cliniche e logistiche. Se il tampone è negativo sarà opportuna comunque una strategia di isolamento se il soggetto è stato a contatto con un caso accertato nelle ultime due settimane, benchè la stragrande maggioranza dei casi tende ad esordire entro una settimana. Se le risorse lo permettono può essere ripetuto un test anticorpale dopo qualche giorno e/o la ripetizione dello stesso tampone. Trattandosi di soggetto sintomatico occorrerà evidentemente stabilire comunque come gestirlo, possibilmente a domicilio e comunque in isolamento e non a contatto con pazienti COVID-19.



UNITI SI
RIPARTE

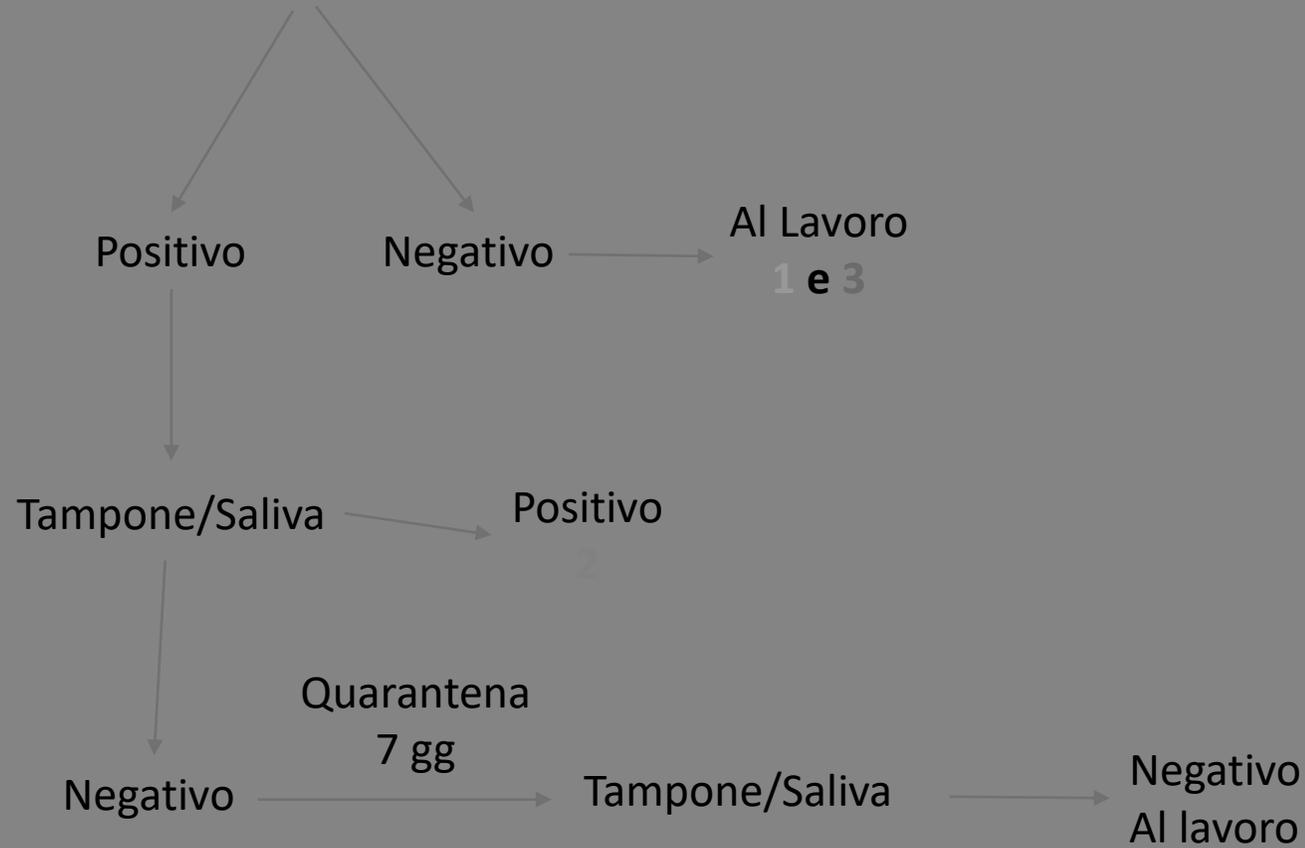
Presenza di Anticorpi:

- 1) Se soggetto **asintomatico** trattasi comunque di infezione da SARS-CoV-2, ed il soggetto va posto in isolamento. Ciò a meno che non si possa anche effettuare un tampone. Se il tampone è positivo, trattandosi di soggetto asintomatico, se ne dispone possibilmente l'isolamento domiciliare e Lo si arruola in un opportuno registro delle persone da seguire. Se il tampone è negativo potrebbe verosimilmente trattarsi di un'infezione già superata (controllo anamnestico e verifica degli eventuali precedenti sintomatologici delle ultime settimane) e quindi, secondo gli attuali orientamenti occorrerebbe effettuare a breve distanza di tempo un secondo tampone prima di considerarlo guarito. Occorrerà altresì, in funzione evidentemente anche delle risorse disponibili, individuare Suoi contatti significativi precedenti ai quali estendere le procedure in oggetto. Da discutere se dopo il secondo tampone negativo il soggetto debba comunque passare una quarantena di 14 giorni.
- 2) Se soggetto **sintomatico**, l'attendibilità del test anticorpale ci consente di far diagnosi anche senza il tampone. In funzione delle condizioni cliniche e logistiche verrà stabilito quali iniziative prendere (permanenza in isolamento o ricovero). Anche in questo caso occorrerà individuare Suoi contatti significativi precedenti, in quanto evidentemente il soggetto ha trascorso diversi giorni non in isolamento. Trattandosi di soggetto sintomatico con positività anticorpale, l'effettuazione del tampone in fase diagnostica può essere, come detto, omessa, ma sarà necessaria successivamente per stabilirne la guarigione.

Possibilità di fare pochi tamponi

Setting: Lavoratore in lockdown da più di un mese (SENZA SINTOMI)

Day 0 TEST IgG/IgM



1) Retest dopo 7 gg IgG/IgM (test rapido e altro test sierologico)

2) Quarantena/presa in cura dal SSN

3) Retest dopo 21 gg IgG/IgM (test rapido e altro test sierologico)

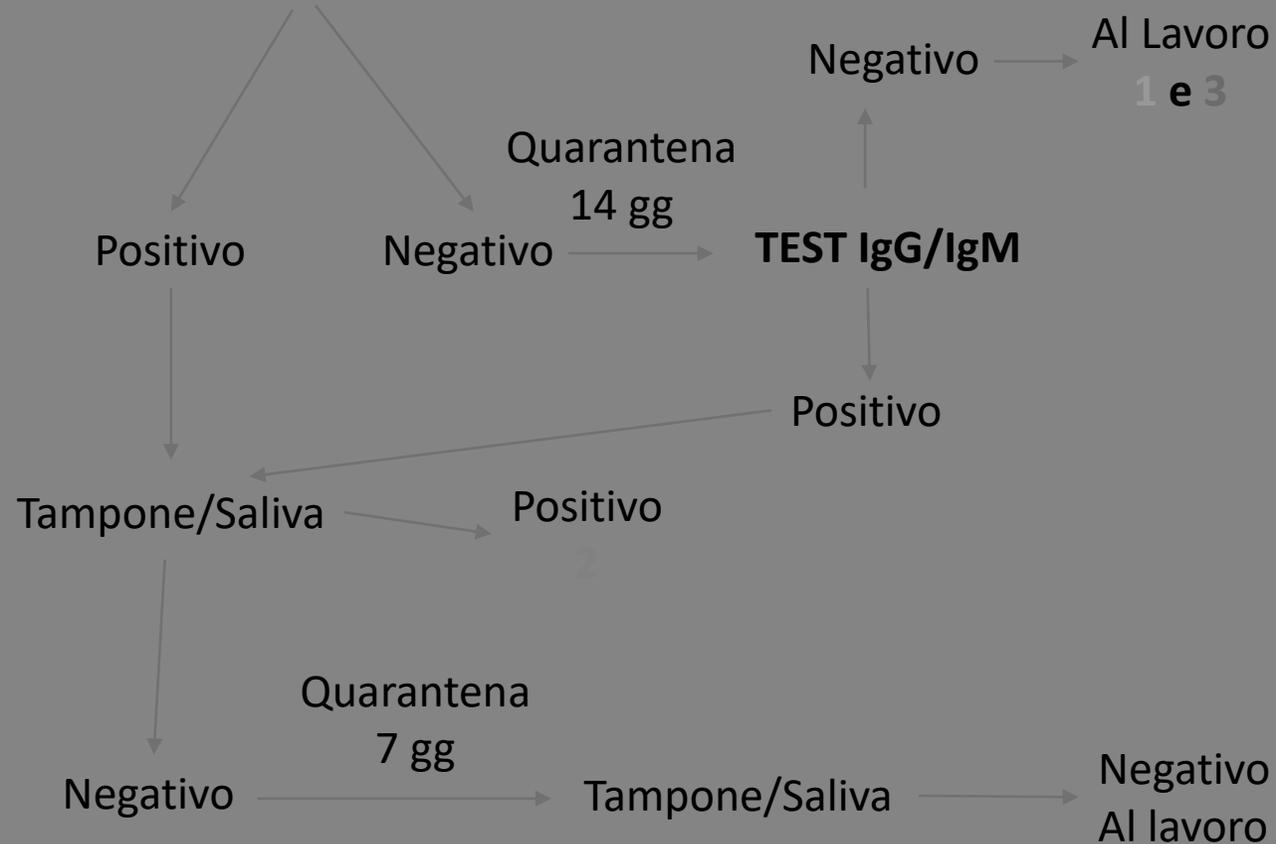


UNITI SI
RIPARTE

Possibilità di fare pochi tamponi

Setting: Lavoratore in lockdown da più di un mese (CON SINTOMI)

Sintomi < 14 gg Day 0 TEST IgG/IgM



1) Retest dopo 7 gg IgG/IgM (test rapido e altro test sierologico)

2) Quarantena/presa in cura dal SSN

3) Retest dopo 21 gg IgG/IgM (test rapido e altro test sierologico)

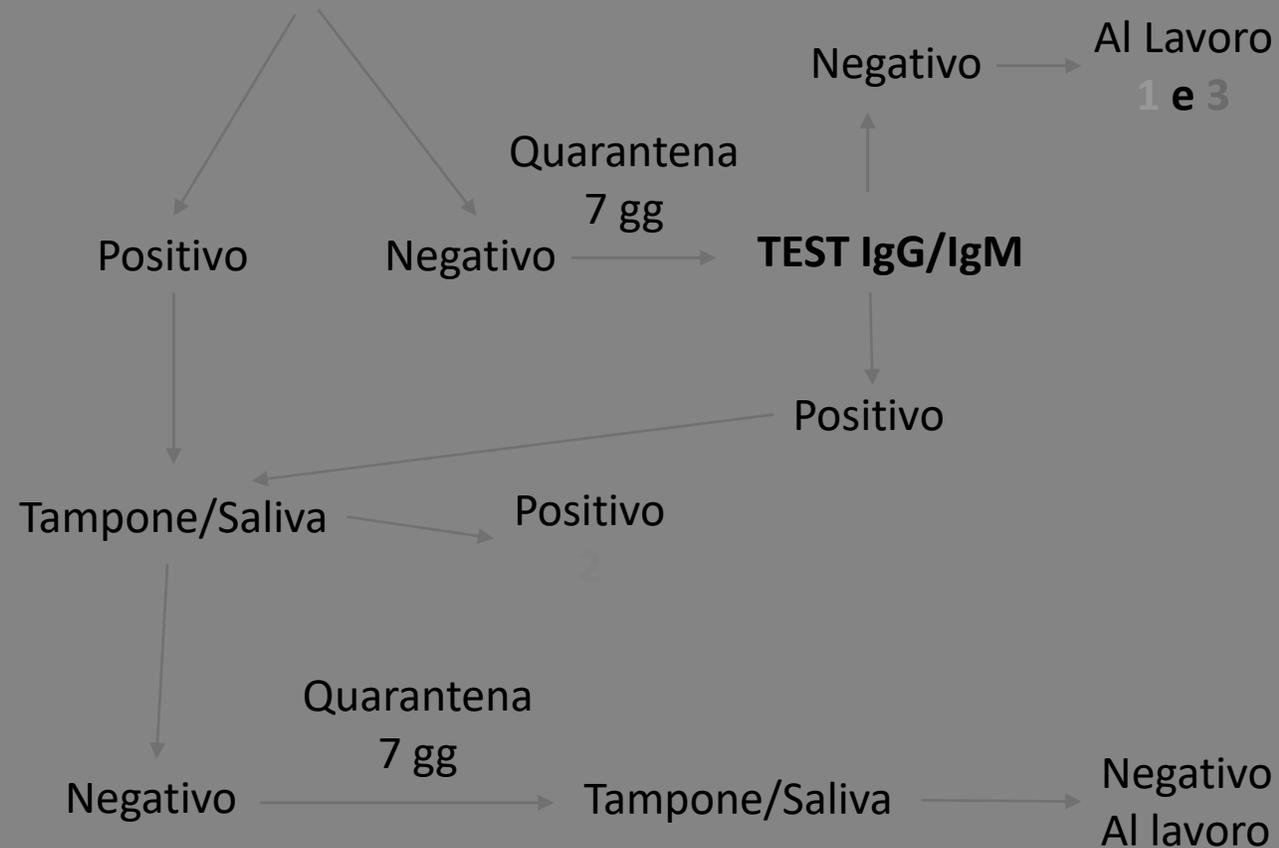


UNITI SI
RIPARTE

Possibilità di fare pochi tamponi

Setting: Lavoratore in lockdown da più di un mese (CON SINTOMI)

Sintomi > 14 gg Day 0 TEST IgG/IgM



1) Retest dopo 7 gg IgG/IgM (test rapido e altro test sierologico)

2) Quarantena/presa in cura dal SSN

3) Retest dopo 21 gg IgG/IgM (test rapido e altro test sierologico)

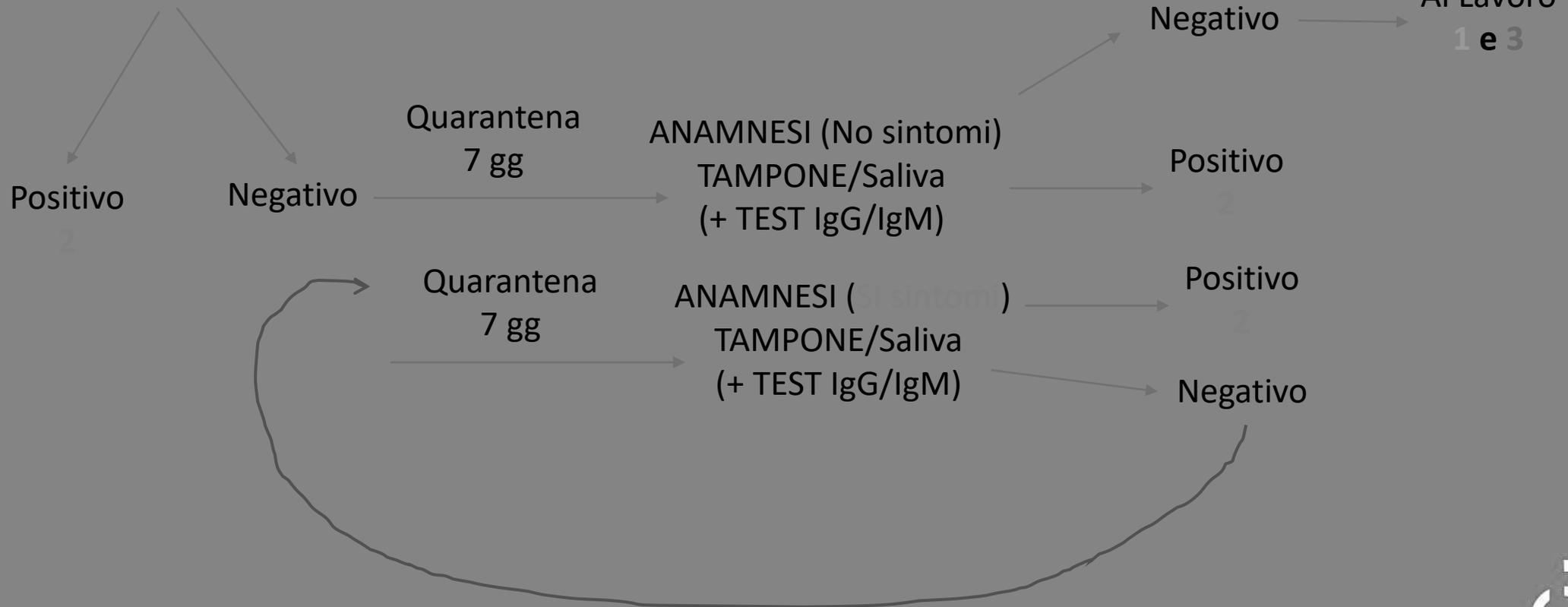


UNITI SI
RIPARTE

Possibilità di fare tanti tamponi

Setting: Lavoratore in lockdown da più di un mese (SENZA SINTOMI)

Day 0 TAMPONE/Saliva (+ TEST IgG/IgM)



1) Retest dopo 7 gg IgG/IgM (test rapido e altro test sierologico)

2) Quarantena/presa in cura dal SSN

3) Retest dopo 21 gg IgG/IgM (test rapido e altro test sierologico)

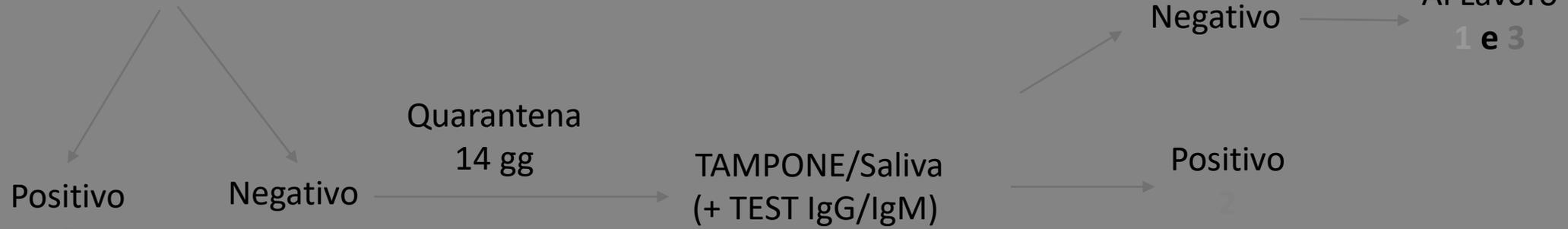


UNITI SI
RIPARTE

Possibilità di fare tanti tamponi

Setting: Lavoratore in lockdown da più di un mese (CON SINTOMI)

Day 0 TAMPONE/Saliva (+ TEST IgG/IgM)



1) Retest dopo 7 gg IgG/IgM (test rapido e altro test sierologico)

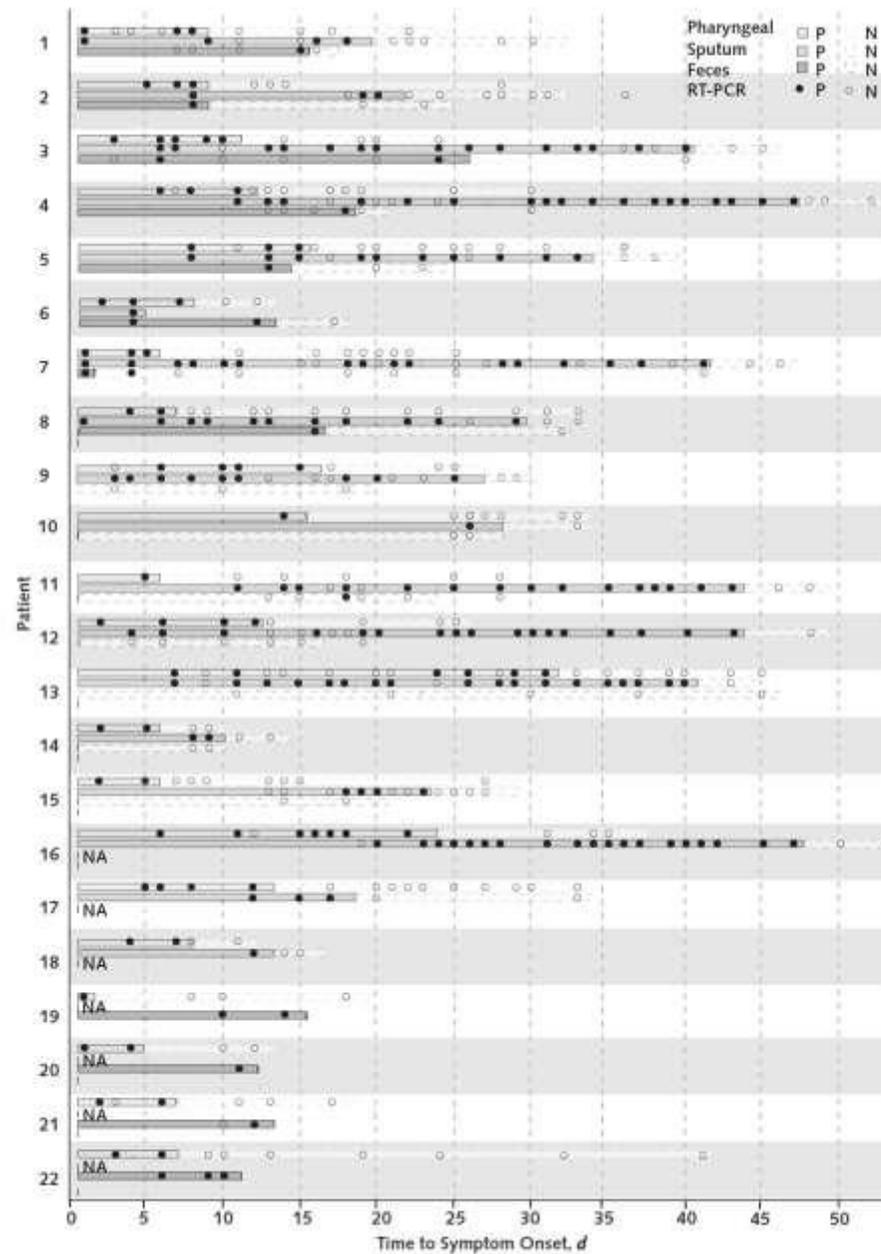
2) Quarantena/presa in cura dal SSN

3) Retest dopo 21 gg IgG/IgM (test rapido e altro test sierologico)



**UNITI SI
RIPARTE**

Figure. Results of nucleic acid testing in 22 patients with confirmed COVID-19 infection, by timing of symptom onset.



Infection was confirmed by RT-qPCR assay of pharyngeal swabs, sputum samples, and feces samples. Day 0 is the day of symptom onset for each patient. Patient P2 had RT-qPCR-positive sputum samples after negative pharyngeal samples (although not paired within 24 hours); he was discharged from the hospital on the basis of sequential negative samples. N = negative; NA = not available; P = positive; RT-qPCR = real-time quantitative fluorescence polymerase chain reaction.

Annals of Internal Medicine

OBSERVATION: BRIEF RESEARCH REPORT

SARS-CoV-2-Positive Sputum and Feces After Conversion of Pharyngeal Samples in Patients With COVID-19

In these patients, sputum and feces remained positive for SARS-CoV2 on RT-qPCR up to 39 and 13 days, respectively, after the obtained pharyngeal samples were negative.

Max observed in saliva, 48 days from symptom onset

- Quesiti aperti da questo lavoro
 - Circa 60 giorni dall'infezione PCR positive e IgG? (nessun dato disponibile)
 - Quale la reale capacità infettante dopo 30-48 gg? (nessun dato disponibile)
 - Se si resta in isolamento almeno 49 gg (7 settimane) c'è una ragionevole certezza di non avere più virus nella saliva?

Scenario con alta quantita' di tamponi (PCR) - schema non validato

CASI	SINTOMI	SINTOMI	SIEROLO	NOTA	AZIONI MEDICO	TAMPONE	AZIONI/DECISIONI	ALERT	Possibile	RETESTING	ASL
SENZA SINTOMI											
1	no	no	no	certezza rischio infettivo sconosciuto	effettuare tampone	no	rientro a lavoro con precauzione	Essendo maggiormente a rischio l'uso della APP è fortemente consigliato	immediato con precauzione	dopo 1 -3 settimana	no
2	no	no	pos	rischio infettivo alto (la persona puo' essere all'inizio o superato)	effettuare tampone	neg	Isolamento di almeno 7 gg	No alert	1 settimana	dopo 1 settimana	no
3	no	no	pos	rischio infettivo altissimo	effettuare tampone	pos	Isolamento di almeno 14/21 giorni	Infezione non recente - necessario tracking di almeno 2 settimane dei potenziali contatti	2/3 settimane	ogni 2 settimane	contattare per trattamento
restesting	no	no	neg 2 volta	no rischio infettivo	effettuare tampone	neg	rientro a lavoro	No alert	immediato	dopo 1 e 3 settimana	no
CON SINTOMI meno di 14 gg											
4		si	neg	certezza rischio infettivo sconosciuto	effettuare tampone		Consigliato Isolamento di almeno 14 gg	Essendo maggiormente a rischio l'uso della APP è fortemente consigliato	Consigliato 2 settimana	dopo 2 settimana	no
5		si	pos	rischio infettivo alto (la persona puo' essere all'inizio o superato)	effettuare tampone	neg	Isolamento di almeno 7/14 gg	No alert	1/2 settimana	dopo 1 settimana	no
6		si	pos	rischio infettivo alto	effettuare tampone	pos	Isolamento di almeno 14/21 giorni	Infezione recente - necessario tracking di almeno 1 settimane dei potenziali contatti	2/3 settimane	ogni 2 settimane	contattare per trattamento
restesting		no	neg 2 volta	no rischio infettivo	effettuare tampone		rientro a lavoro	No alert	immediato	dopo 1 e 3 settimana	no
restesting		si/no	neg 2 volta	no rischio infettivo	effettuare tampone	neg	rientro a lavoro	No alert	immediato	dopo 1 e 3 settimana	no
CON SINTOMI piu' di 14 gg											
7	si		neg	certezza rischio infettivo sconosciuto	effettuare tampone		Consigliato Isolamento di almeno 7 gg	Essendo maggiormente a rischio l'uso della APP è fortemente consigliato	Consigliato 1 settimana	dopo 1 settimana	no
8	si		pos	rischio infettivo alto (la persona puo' essere all'inizio o superato)	effettuare tampone	neg	Isolamento di almeno 7 gg	No alert	almeno 1 settimana	dopo 1 settimana	no
9	si		pos	rischio infettivo alto	effettuare tampone	pos	Isolamento di almeno 14 giorni	Infezione non recente - necessario tracking di almeno 2 settimane dei potenziali contatti	2 settimane	ogni 2 settimane	contattare per trattamento
restesting	no		neg 2 volta	no rischio infettivo	effettuare tampone		rientro a lavoro	No alert	immediato	dopo 1 e 3 settimana	no
restesting	si/no		neg 2 volta	no rischio infettivo	effettuare tampone	neg	rientro a lavoro	No alert	immediato	dopo 1 e 3 settimana	no

Scenario con scarsa quantita' di tamponi (PCR) - schema non validato

CASI	SINTOMI >14	SINTOMI <14	SIEROLOGICO	NOTA	AZIONI MEDICO	TAMPONE	AZIONI/DECISIONI AZIENDA	ALERT	Possibile rientro in azienda	RETESTING	ASL
SENZA SINTOMI											
1	no	no	no	certezza rischio infettivo sconosciuto	nessuna		rientro a lavoro con precauzione	Essendo maggiormente a rischio l'uso della APP è fortemente consigliato	immediato con precauzione	dopo 1 -3 settimana	no
2	no	no	pos	rischio infettivo alto (la persona puo' essere all'inizio o	effettuare tampone	neg	Isolamento di almeno 7 gg	No alert	1 settimana	dopo 1 -3 settimana	no
3	no	no	pos	rischio infettivo altissimo	effettuare tampone	pos	Isolamento di almeno 14/21 giorni	Infezione non recente - necessario tracking di almeno 2 settimane dei potenziali contatti	2/3 settimane	ogni 2 settimane	contattare per trattamento
restesting	no	no	neg 2 volta	no rischio infettivo	non effettuare tampone	neg	rientro a lavoro	No alert	immediato	dopo 1 e 3 settimana	no
CON SINTOMI meno di 14 gg											
4		si	neg	certezza rischio infettivo sconosciuto	non effettuare tampone		Consigliato Isolamento di almeno 14 gg	Essendo maggiormente a rischio l'uso della APP è fortemente consigliato	Consigliato 2 settimana	dopo 2 settimana	no
5		si	pos	rischio infettivo alto (la persona puo' essere all'inizio o	effettuare tampone	neg	Isolamento di almeno 7/14 gg	No alert	1/2 settimana	dopo 1 settimana	no
6		si	pos	rischio infettivo alto	effettuare tampone	pos	Isolamento di almeno 14/21 giorni	Infezione recente - necessario tracking di almeno 1 settimane dei potenziali contatti	2/3 settimane	ogni 2 settimane	contattare per trattamento
restesting		no	neg 2 volta	no rischio infettivo	non effettuare tampone		rientro a lavoro	No alert	immediato	dopo 1 e 3 settimana	no
restesting		si/no	neg 2 volta	no rischio infettivo	effettuare tampone	neg	rientro a lavoro	No alert	immediato	dopo 1 e 3 settimana	no
CON SINTOMI piu' di 14 gg											
7	si		neg	certezza rischio infettivo sconosciuto	non effettuare tampone		Consigliato Isolamento di almeno 7 gg	Essendo maggiormente a rischio l'uso della APP è fortemente consigliato	Consigliato 1 settimana	dopo 1 settimana	no
8	si		pos	rischio infettivo alto (la persona puo' essere all'inizio o	effettuare tampone	neg	Isolamento di almeno 7 gg	No alert	almeno 1 settimana	dopo 1 settimana	no
9	si		pos	rischio infettivo alto	effettuare tampone	pos	Isolamento di almeno 14 giorni	Infezione non recente - necessario tracking di almeno 2 settimane dei potenziali contatti	2 settimane	ogni 2 settimane	contattare per trattamento
restesting	no		neg 2 volta	no rischio infettivo	non effettuare tampone		rientro a lavoro	No alert	immediato	dopo 1 e 3 settimana	no
restesting	si/no		neg 2 volta	no rischio infettivo	effettuare tampone	neg	rientro a lavoro	No alert	immediato	dopo 1 e 3 settimana	no