Reinfezione da SARS-CoV-2

Data 03 febbraio 2021
Categoria infettivologia

Reinfezione da SARS-CoV-2

Diverse pubblicazioni hanno descritto casi di reinfezione da SARS-CoV-2 con RT-PCR positiva dopo test negativi e convalescenza clinica o sintomi ricorrenti compatibili con COVID-19. Questi casi sono stati descritti in un arco di tempo fino a 90 giorni dalla malattia. Il decorso clinico della malattia tra i pazienti COVID-19 ospedalizzati potrebbe essere prolungato nei pazienti con malattia grave e critica. La durata mediana del ricovero in ospedale in una vasta serie dalla Cina era di 22 giorni tra i sopravvissuti, con spargimento virale in media di 20 giorni e fino a 37 giorni.
In altri rapporti la diffusione virale da campioni delle vie respiratorie superiori è stata rilevata fino a 12 settimane. Secondo il CDC la PCR positiva durante un periodo di tempo di 90 giorni rappresenta probabilmente un prolungamento del Covid piuttosto che una reinfezione. Tuttavia, il virus in grado di replicarsi è stato rilevato solo raramente fino a 10-20 giorni, e per lo più nei casi di COVID-19 grave sebbene siano stati riportati tempi anche più lunghi per i pazienti immunocompromessi. Occorre notare che il gold standard per la diagnosi è la RT-PCR su tampone naso-faringeo che potrebbe essere un falso negativo in caso di guarigione ma anche un falso positivo in caso di reinfezione specialmente in zone a bassa incidenza.
Una revisione sistematica di dicembre 2020, dopo aver analizzato 31 studi, conclude che la reinfezione è possibile ma i risultati positivi del test PCR potrebbero essere dovuti a diverse variabili, come il tipo di raccolta dei campioni e gli errori tecnici associati a ciascun componente del test con tampone, i metodi utilizzati prima di dimettere i pazienti, la diffusione virale prolungata e l'infezione da SARS-CoV-2 mutato. Pertanto, non dovrebbe essere sempre considerato come una reinfezione o riattivazione della malattia.
Tra il 14 maggio e il 1 giugno 2020 a Wuhan tutti i residenti della città di età pari o superiore a sei anni (9.899.828 il 92,9%) sono stai controllati con RT_PCR per il SARS-CoV-2. Non sono stati identificati nuovi casi sintomatici ma solo 300 casi asintomatici (0,303/10.000). Non ci sono stati test positivi tra 1.174 contatti stretti di casi asintomatici. Su 34.424 pazienti COVID-19 precedentemente guariti 107 sono risultati nuovamente positivi (0,31%, IC 95% 0,423-0,574%) ma le colture di virus erano negative per tutti i casi asintomatici positivi e ripositivi, indicando l'assenza di "virus vitale". Tutti i casi positivi asintomatici, i casi di reinfezione e i loro contatti stretti sono stati isolati per almeno 2 settimane fino a quando i risultati del test RT-PCR sono stati negativi. Nessuno dei casi positivi rilevati e i loro contatti stretti sono diventati sintomatici o confermati con COVID-19 durante il periodo di isolamento.
SIREN è il più grande studio sulla reinfezione da SARS-CoV-2 finanziato con fondi pubblici nel Regno Unito. I partecipanti, appartenenti al personale sanitario, furono testati regolarmente con PCR SARS-CoV-2 e il test degli anticorpi (ogni 2-4 settimane) e completato questionari quindicinali sui sintomi e l'esposizione. Un caso di reinfezione possibile fu definito come la presenza di due PCR positivi a 90 o più giorni di distanza con dati genomici disponibili o almeno un caso positivo agli anticorpi con una nuova PCR positiva quattro settimane dopo il primo risultato positivo per gli anticorpi. Per caso probabile furono richiesti dati sierologici quantitativi e/o dati genomici virali da campioni di conferma. Tra il 18 giugno e il 9 novembre 2020, 44 reinfezioni (15, 34% sintomatiche, 2 probabili, 42 possibili) furono rilevate nella coorte positiva al basale di 6.614 partecipanti. L'incidenza cumulativa di probabile, sintomatico e tutte le reinfezioni nella coorte positiva fu 0,3, 2,3 e 6,7 ogni 1.000 partecipanti). L'odds ratio aggiustato era 0,17 per tutte le reinfezioni (IC 95% 0,13-0,24) rispetto alle infezioni primarie confermate dalla PCR. L'intervallo mediano tra l'infezione primaria e la reinfezione è stato di oltre 160 giorni.
Anche lo studio longitudinale su operatori sanitari sieropositivi dell'Ospedale universitario di Oxford seguiti per 31 settimane ha mostrato, attraverso monitoraggio con RT-PCR, che il tasso di reinfezione è molto basso.
Conclusione. Una reinfezione da Coronavirus è un dato di fatto ma una reinfezione da SARS-CoV-2, seppur possibile, non è stata ancora chiarita con certezza. Sia il CDC americano che l'ECDC europeo stanno studiando un protocollo per la definizione di reinfezione.
Un possibile percorso e problematiche da considerare potrebbero essere quelle suggerite dal ECDC:

Falsa positività: sebbene la probabilità sia piccola, la possibilità di un test RT-PCR SARS-CoV-2 falso positivo dovrebbe essere considerato ed escluso. In ambienti a bassa prevalenza, il valore predittivo positivo di un test può essere addirittura inferiore in test con buona sensibilità e specificità. I test possono anche essere falsi positivi a causa di contaminazione o errore umano durante la raccolta, il trasporto o l'analisi del campione.

Periodo di tempo: il periodo di tempo trascorso dal primo episodio può essere un'informazione importante quando si considera una potenziale reinfezione. Un lasso di tempo più lungo sarebbe correlato al declino dell'immunità e ai livelli di anticorpi bassi, quindi probabilmente aumentando la probabilità di una seconda infezione. Se il tempo trascorso tra uno di questi test negativi di conferma e un successivo test PCR positivo è breve è più probabile trattarsi di un prolungamento della prima infezione che di una vera reinfezione.

Identificazione del virus: un altro aspetto da considerare è che i risultati della RT-PCR possono rimanere a lungo positivi a causa del rilevamento di frammenti di RNA virale, anche se un virus vitale non è presente.
La coltura del virus può essere utilizzata per verificare se la positività prolungata alla PCR è solo il risultato di RNA virale non vitale o il risultato di diffusione persistente e infettiva dell'RNA virale. Se la coltura è negativa l'RNA virale rilevato dalla RT_PCR sono pezzi di RNA non vitale. Se il virus vitale viene identificato attraverso la coltura, ulteriori indagini

sono necessarie per valutare se il virus vitale del secondo episodio è effettivamente il risultato di un'infezione secondaria di un diverso ceppo virale.

La quantificazione della carica virale attraverso la soglia del ciclo (CT) di una PCR potrebbe essere utilizzata come misura indiretta per il virus vitale, poiché si è visto che è correlato al rilevamento del virus vitale.
Sequenza/analisi filogenetica: il sequenziamento dell'intero genoma del virus può essere di aiuto per valutare se il secondo episodio è causato da una variante del virus diversa dal primo.

Mentre gli studiosi cercano di trovare la risposta a questa domanda altre attendono una risposta.
Quanto sono comuni le reinfezioni da SARS-CoV-2?
Cosa si sa del ruolo della reinfezione nella trasmissione del virus?

ClementinoStefanetti

Bibliografia
Definitions for coronavirus disease 2019 reinfection, relapse and PCR re-positivity. Clinical Microbiology and Infection. December 04, 2020

Reinfection risk of novel coronavirus (COVID-19): A systematic ?review of current evidence. World J Virol. 2020 Dec 15; 9(5):79–90.

Post-lockdown SARS-CoV-2 nucleic acid screening in nearly ten million residents of Wuhan, China. Nature Communications volume 11, Article number: 5917, 2020

Do antibody positive healthcare workers have lower SARS-CoV-2 infection rates than antibody negative healthcare workers? Large multi-centre prospective cohort study (the SIREN study), England: June to November 2020. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2021.01.13.21249642; this version posted January 15, 2021

Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. December 23, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2034545

Reinfection with SARS-CoV-2: considerations for public health response
ECDC. 21 September 2020. www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threat-assessment-brief-reinfection-sars-cov-2

Common Investigation Protocol for Investigating Suspected SARS-CoV-2 Reinfection. Updated Oct. 27, 2020. www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/reinfection.html