

COVID o non COVID? Questo è il dilemma

COVID or not COVID? This is the dilemma

Rosastella Principe, Stephane Nkwenze-Kwenze, Eleonora Frollano,
Ernesto Maria Di Biase, Alessio Grieco, Simone Guerrini

Pneumologia COVID, Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, Roma

Segnaliamo un caso di COVID-19 diagnosticato con acido ribonucleico (RNA) SARS-CoV-2 positivo da un test su tampone oro/rinofaringeo dopo esser stato dichiarato negativo e dimesso dal centro COVID di Roma 3.

Caso clinico

Una donna di 50 anni veniva ricoverata presso l'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Spallanzani in data 7 marzo 2020 per febbre resistente a paracetamolo e dispnea presenti da 2 settimane. Sottoposta a TC torace con riscontro di quadro radiologico suggestivo per infezione da COVID-19 (multiple aree bilaterali di aumentata densità parenchimale di tipo vetro smerigliato associate ad aree di maggior consolidazione parenchimale) veniva impostata terapia con antivirali (lopinavir/ritonavir), idrossiclorochina e ossigeno a basso flusso. In data 22 marzo 2020 la paziente veniva trasferita presso il centro COVID 3 ICC in condizioni discrete, con dispnea per sforzi lievi in aria ambiente e un *Modified Early Warning Score* (MEWS) 1 all'ingresso. La paziente veniva poi dimessa a domicilio in data 3 aprile 2020 dopo due tamponi negativi (30 marzo 2020 e 1 aprile 2020) con la diagnosi di "Polmonite interstiziale bilaterale SARS-CoV-2 respiratoria ipossica di tipo I" con MEWS 0. In data 4 aprile, per ripresa della dispnea, tosse persistente e rialzo pressorio, la paziente si presentava volontariamente presso il Pronto Soccorso dell'Ospedale San Camillo-Forlanini di Roma. All'ingresso veniva eseguita immediatamente una tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) del torace, le cui immagini riportavano molteplici opacità a vetro smerigliato irregolari bilateralmente nelle zone subpleuriche (Fig. 1).

All'ammissione l'esame obiettivo rivelava normali segni vitali con una saturazione di ossigeno del 98% respirando in aria ambiente. L'auscultazione

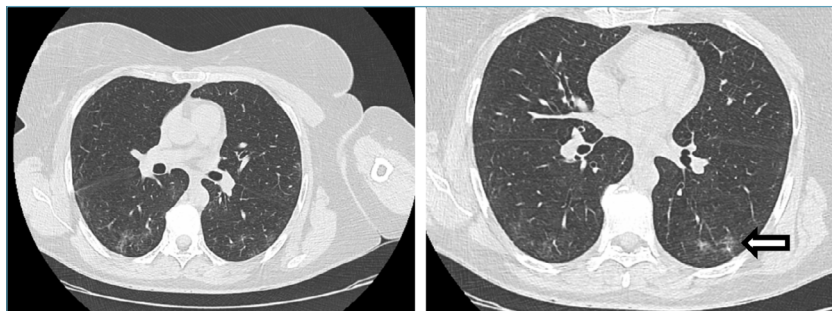


Figura 1. Immagini HRCT del torace del 5 aprile 2020 mostrano molteplici opacità a vetro smerigliato bilaterali nelle zone subpleuriche.

Ricevuto il 6-5-2020
Accettato il 9-7-2020

Corrispondenza

Rosastella Principe
UOSD DH Pneumologico ed Interstiziopatie
Polmonari, Azienda Ospedaliera S. Camillo-
Forlanini
Cir. Gianicolense 87, 00152 Roma
rprincipe@scamilloforlanini.rm.it

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Principe R, Nkwenze-Kwenze S, Frollano E, et al. COVID o non COVID? Questo è il dilemma. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2020;35:123-125. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-A029>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

polmonare non rilevava rumori patologici. L'emogasanalisi arteriosa non indicava anomalie, con pressione parziale di ossigeno (PaO₂) di 105 mmHg, equilibrio acido-base nella norma e un indice di ossigenazione di P/F 557 mmHg. Gli esami ematici di routine, la funzionalità epatica, la funzionalità renale, gli enzimi miocardici, gli elettroliti e la procalcitonina sierica erano nella norma. Il test antigene per l'influenza A e B era negativo.

Test IgM per influenza A e B, parainfluenza, virus respiratorio sinciziale (RSV), adenovirus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Rickettsia burnetii* e *Legionella pneumophila* erano negativi, test HIV 1 e 2 negativi. Il 5 aprile 2020 la Microbiologia dell'Ospedale San Camillo-Forlanini confermava che il test per SARS-CoV-2 su tampone oro/rinofaringeo della paziente eseguito mediante RT-PCR (*Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction*) era positivo. Secondo i criteri diagnostici dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) veniva confermata come paziente COVID-19 e trasferita nel nostro reparto.

I sintomi respiratori della paziente durante il ricovero erano migliorati, la temperatura corporea si era mantenuta costantemente normale dopo il trattamento sintomatico e la terapia empirica secondo il protocollo interno che prevedeva, come proseguo della precedente terapia, la somministrazione di idrossiclorochina 200 mg, 1 cp x 2 e azitromicina 500 mg 1 cp per i successivi 3 giorni, metilprednisolone 25 mg per 3 giorni, poi 1/2 cp per 5 giorni, poi 1/5 per 5 giorni e quindi sospesi. La successione dei controlli su tampone oro/rinofaringeo è illustrata dalla Tabella I.

Discussione

Il Direttore Generale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato il 30 gennaio 2020 che lo scoppio di COVID-19 costituisce un'emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale. Lo spettro di questa malattia varia da sintomi lievi a condizioni pericolose per la vita in cui è possibile osservare una rapida progressione verso la sindrome da *distress* respiratorio acuto (ARDS) e/o insufficienza della funzione multiorgano.

Secondo un sondaggio epidemiologico la popolazione generale è sensibile all'infezione da SARS-CoV-2, le cui principali vie di trasmissione sono le goccioline respiratorie e il contatto ¹. Attualmente i pazienti COVID-19 rimangono la fonte primaria di infezione; tuttavia anche gli asintomatici e i soggetti nel periodo di incubazione possono essere infettivi ²; pertanto il riconoscimento, la quarantena e il trattamento dei pazienti confermati sono di fondamentale importanza. Le persone con test per RNA SARS-CoV-2 positivo da campioni prelevati dalle vie respiratorie sono probabilmente una fonte infettiva di COVID-19. Secondo le linee guida in Cina, i pazienti devono essere isolati fino a quando due test per RNA SARS-CoV-2 consecutivi su campioni di vie respiratorie non sono entrambi negativi, con un intervallo di almeno 24 ore tra i 2 test ³. Nel caso riportato la paziente ha presentato una situazione incoerente: a seguito di due test su tampone oro/rinofaringeo per RNA SARS-CoV-2 risultati consecutivamente negativi (il 1 aprile e il 4 aprile), un altro test eseguito il 5 aprile è risultato positivo, mentre la paziente mostrava un miglioramento dei sintomi respiratori ed era costantemente apiretica. Il test su tampone oro/rinofaringeo è risultato essere positivo anche a 50 giorni dall'inizio dei sintomi. Nessuna ricerca ha ancora stabilito con precisione il periodo di contagiosità del virus COVID-19; oltre ai pazienti e ai portatori asintomatici, anche quelli in convalescenza possono essere ritenuti infettivi? L'RNA SARS-CoV-2 proveniente da campioni di vie respiratorie può essere rilevato persistentemente o recidivamente nel corso della malattia da COVID-19. Inoltre, l'enzima 2 di conversione dell'angiotensina (ACE2), identificato come recettore di ingresso del SARS-CoV-2 nella cellula, è altamente espresso nei polmoni piuttosto che nel tratto respiratorio superiore ⁴. Il risultato del test per RNA SARS-CoV-2 dipende probabilmente dalla carica virale del campione e pertanto, nel caso di test effettuati da tamponi orofaringei o rinofaringei, potrebbero risultare falsi negativi influenzati dal sito da cui è stato prelevato il campione, dall'esperienza dell'operatore e dalla quantità effettiva di virus. Il lavaggio broncoalveolare (BAL) è considerato come *gold standard*, ma con un rischio

Tabella I. La dinamica al test del tampone oro/rinofaringeo dell'RNA SARS-CoV-2.

Data	07-03	30-04	01-04	05-04	22-04
Giorni dopo l'inizio dei sintomi	15° giorno	28° giorno	30° giorno	33° giorno	50° giorno
SARS-CoV-2 RNA (copie/mL)	Positivo	Negativo	Negativo	IgM e IgG positivi (test rapido) e tampone positivo	Positivo
Temperatura corporea	38°	Normale	Normale	Normale	Normale

SARS-CoV-2: Coronavirus 2 da sindrome respiratoria acuta grave; RNA: acido ribonucleico.

di esposizione elevato. Oltre ai campioni di cui sopra, l'RNA SARS-CoV-2 può essere rilevato nell'espettorato, nel sangue o nelle feci di un paziente mediante saggio RT-PCR⁵. Eseguire test multipli e raccogliere campioni diversi sarebbe un approccio più efficace per massimizzare la sensibilità; anche la combinazione del test RNA SARS-CoV-2 con altri metodi investigativi, come la ricerca di un antigene specifico o il dosaggio di anticorpo IgM, potrebbero aumentare la sensibilità diagnostica. La nostra paziente è risultata positiva al test RT-PCR per SARS-CoV-2 50 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi e un periodo così lungo rappresenta in letteratura un caso originale. Si è indagato molto sui falsi negativi risultati da tamponi effettuati nel periodo di comparsa dei sintomi; tuttavia anche nel periodo di convalescenza può verificarsi lo stesso problema. Poiché la nostra paziente era stata dimessa solo da 2 giorni ed era in auto-isolamento, riteniamo improbabile che la positività dell'RNA al *follow-up* sia dovuta ad una reinfezione. Al fine di ridurre il rischio di trasmissione, suggeriamo che:

1. per ridurre il tasso di falsi negativi è consigliabile eseguire tamponi sia naso-faringei che oro-faringei per l'analisi dell'RNA SARS-CoV-2 e considerare più test, più campioni e più metodi;
2. sebbene i campioni respiratori abbiano il massimo della resa, il virus può essere rilevato in altri campioni, tra cui feci e sangue⁶;
3. i pazienti in convalescenza devono essere regolarmente testati per la valutazione dell'infettività e tutti i pazienti dimessi dovrebbero essere messi in quarantena domiciliare per almeno 14 giorni. Nel nostro caso inoltre abbiamo osservato che, nonostante la presenza di IgG rilevata tramite test rapido il 5 aprile, 15 giorni dopo (20 aprile) persisteva ancora la positività al tampone. Da chiedersi quanto è importante in questi soggetti la comparsa delle IgG e il loro ruolo nel conferire l'immunità. Sebbene la nostra osservazione si limiti ad un caso isolato, altri

casi sono già stati segnalati dalla letteratura⁷. Sono pertanto necessari studi prospettici più ampi e a lungo termine per comprendere meglio tali risultati al fine di ridurre una potenziale fonte di infezione da COVID-19.

Si ringraziano per la collaborazione: Gabriele Bartoli, Pierluigi Brocchieri, Silvia Condò, Loreta Di Michele, Giovanni Galluccio, Paola Neri, Domenico Nervini, Giorgia Amira Osman, Claudio Perrone, Nicola Perrone, Armanda Propati, Alfredo Sebastiani e Mauro Signora.

Bibliografia

- 1 Woo CJF, Shuofeng Y, Kin-Hang K, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020;395:514-23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
- 2 RotheC, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med* 2020;382:970-1. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
- 3 General Office of National Health Commission, General Office of State TCM Administration. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia, 2020. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/09/content_5476407.htm
- 4 Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395:565-74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- 5 Gruppo di Lavoro ISS Diagnostica e sorveglianza microbiologica COVID-19: aspetti di analisi molecolare e sierologica. Raccomandazioni per il corretto prelievo, conservazione e analisi sul tampone oro/rino-faringeo per la diagnosi di COVID-19. Versione del 17 aprile 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità 2020.
- 6 Gruppo di Studio ISS COVID-19 - Aggiornamento Scientifico. COVID Contents n. 1 del 9 aprile 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. <https://doi.org/10.36170/COVID-CONT120>
- 7 Lan L, Xu D, Ye G, et al. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19. *JAMA* 2020;323:1502-3. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2783>