

La risposta immunitaria al SARS-CoV-2 dei residenti di Borgosesia



REPORT FINALE

23 giugno 2020

A cura di:
Nicola Piu
Tiziana Cena
Antonio Isabella
Maicol Andrea Rossi
Chiara Airoldi
Fulvia Milano
Virginia Silano
Antonella Barale
Silvio Borrè
Daniela Alessi
Fabrizio Faggiano

A cura di:

Nicola Piu, Tiziana Cena, Antonio Isabella, Maicol Andrea Rossi, Chiara Airoldi, Fulvia Milano, Virginia Silano, Antonella Barale, Silvio Borrè, Daniela Alessi, Fabrizio Faggiano

In collaborazione con la Fondazione Valsesia e il Comune di Borgosesia:

Laura Cerra, Emanuela Buonanno, Gualtiero Canova, Daniela De Nicola, Davide Franchi, Piera Goio, Chiara Guglielmetti, Dorino Locca, Enrico Montefiori, Renzo Raggio, Barbara Saccagno, Paolo Tiramani, Enrico Vanoli, Stefano Vantaggiato.

Un ringraziamento speciale per Pier Luigi Loro Piana per il supporto.

La risposta immunitaria al SARS-CoV-2 dei residenti di Borgosesia

Rapporto del Servizio Osservatorio Epidemiologico a Direzione Universitaria dell'ASL di Vercelli

24 giugno 2020

Introduzione

La pandemia da virus Sars-Cov-2, che ha avuto origine in Cina a fine 2019, ha portato ad oggi 8.860.331 contagi e 465.740 vittime in tutto il mondo (fonte: Organizzazione Mondiale della Sanità - OMS).

Data l'elevata contagiosità e la gravità dei sintomi sviluppati, soprattutto da adulti e anziani, i Paesi coinvolti hanno reagito mettendo in atto strategie di contenimento che consentissero di contrastare la diffusione del virus e prevenire il sovraccarico dei reparti di degenza ospedaliera, in particolare della terapia intensiva.

In linea generale queste misure si sono basate sulle indicazioni diffuse dall'OMS e hanno previsto l'isolamento dei casi, la quarantena dei contatti e il distanziamento sociale dell'intera popolazione. In particolare in Italia, dall'inizio dell'epidemia (fine febbraio 2020) si è attuata graduale sospensione di numerosi servizi tra cui scuole, uffici pubblici e attività commerciali e produttive non strettamente essenziali. L'implementazione di queste stringenti misure di contenimento ha portato a una rilevante riduzione dei contagi, tanto da permettere, dall'inizio del mese di maggio, una graduale ripresa delle attività economiche e sociali.

In questa fase di progressivo ritorno alla normalità, stimare in maniera accurata la popolazione che è venuta in contatto con il virus, ed è presumibilmente immune all'infezione, e individuare tempestivamente potenziali fonti di contagio, rappresentano tasselli essenziali del monitoraggio dell'emergenza, specialmente in territori particolarmente colpiti come il Nord Italia.

In questo contesto l'Asl di Vercelli ha colto l'opportunità di condurre uno screening della popolazione residente del Comune di Borgosesia, con il supporto e la collaborazione della Fondazione Valsesia, al fine di studiare la prevalenza dell'immunità al virus Sars-CoV-2.

Obiettivo

Descrivere la prevalenza della risposta immunitaria all'infezione da SARS-CoV-2 nella popolazione di Borgosesia.

Materiali e metodi

Conduzione dello studio e test

Lo screening si è svolto nelle giornate del 23 e 24 maggio. Tutti i residenti nel Comune di Borgosesia di età superiore a 18 anni sono stati informati, attraverso i principali mezzi di comunicazione, della possibilità di effettuare il test rapido per la ricerca di immunoglobuline di tipo M (IgM) e G (IgG) anti SARS-CoV-2, presentandosi su base volontaria nei due centri predisposti, scaglionati in ordine alfabetico secondo una tabella oraria predefinita.

I centri messi a disposizione dal Comune sono stati il “Centro Sportivo Milanaccio” e il “Pala Loro Piana”.

Prima dell’esecuzione del test i partecipanti hanno firmato un consenso scritto per il trattamento dei dati sensibili. Successivamente hanno compilato un questionario messo a punto dall’Università del Piemonte Orientale e somministrato ad opera dei volontari della Fondazione Valsesia, per la raccolta di informazioni anagrafiche e anamnestiche; infine hanno avuto accesso all’area adibita all’esecuzione dei test.

Il protocollo è stato approvato dal Comitato Etico di Alessandria con parere n° AsIVC.SOEpid.20.01 del 22/05/2020.

Il test utilizzato è il COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Cassette, di Prima Lab SA. Si tratta di un dispositivo immunocromatografico qualitativo che, applicato ad una goccia di sangue, rileva l’eventuale presenza di anticorpi IgG e IgM contro il SARS-CoV-2 e fornisce una risposta in circa 10 minuti. La validità del test è la seguente (fonte: documentazione informativa fornita da Prima Lab SA):

- IgM: sensibilità: 85.0% (95%CI 62.1 - 96.8); specificità: 96.0% (95%CI 86.3-99.5)
- IgG: sensibilità: 100% (95%CI 86.0 - 100); specificità: 98.0% (95%CI 89.4-99.9)

In relazione al variare della prevalenza dell’infezione, e quindi della presenza di IgM, i possibili scenari sono rappresentati dal seguente grafico, dal quale si deduce che il test (linea nera piena) sovrastima la prevalenza vera di IgM fino ad una proporzione di positivi del 20% circa, e la sottostima al di sopra di tale limite (Figura 1).

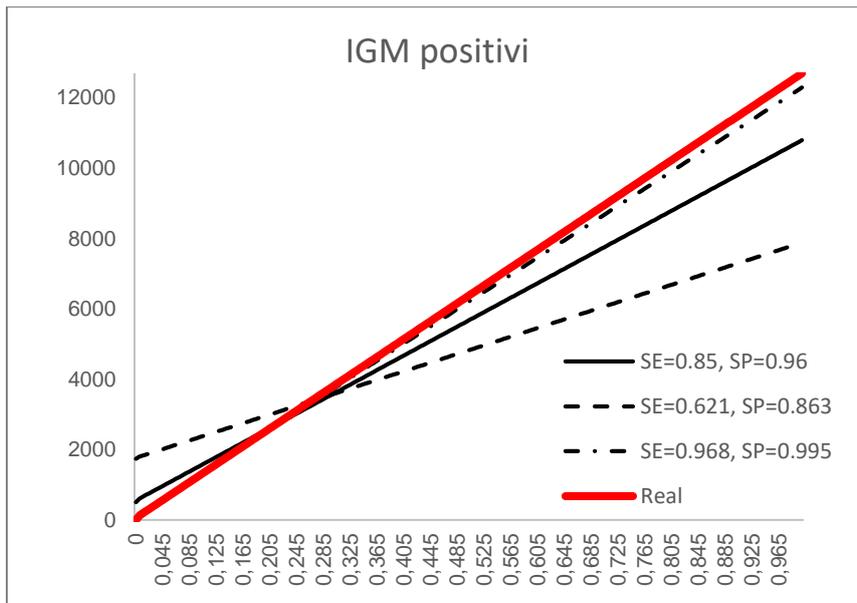


Figura 1: confronto fra prevalenza reale e stimata dal test per le IgM.

In relazione alle IgG, tenendo conto che il test è più sensibile e specifico, la sua performance è nettamente migliore, e la retta della prevalenza vera è sostanzialmente sovrapposta a quella stimata dal test (Figura 2)

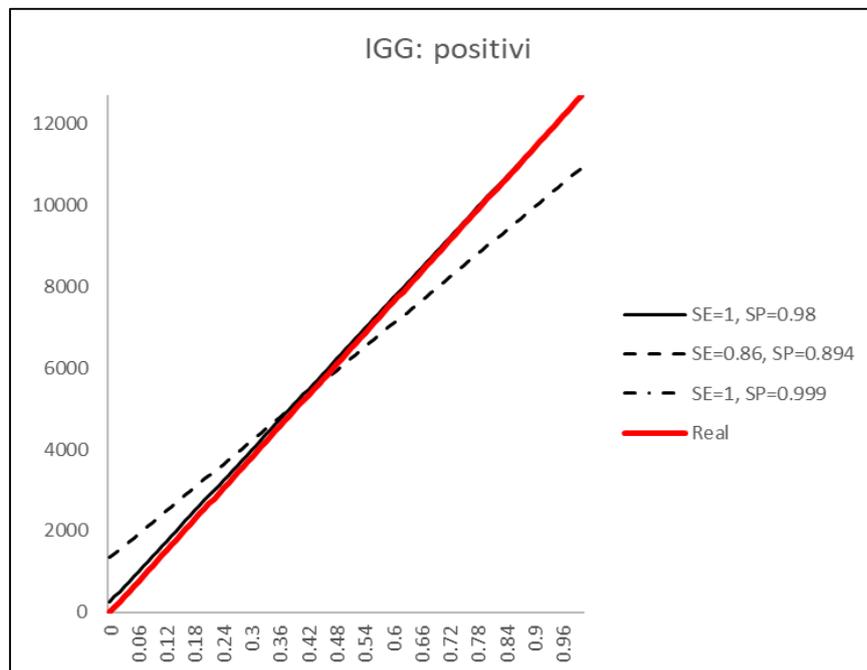


Figura 2: confronto fra prevalenza reale e stimata dal test per le IgG.

Il risultato qualitativo del test è stato letto e refertato da un medico della ASL VC dopo 10 minuti dall'esecuzione.

Ai casi positivi alle IgM o alle IgG (o a entrambe) è stata offerta la possibilità di effettuare un tampone diagnostico, eseguito da parte del personale ASLVC.

Questa procedura si discosta da quella descritta nel protocollo, che prevedeva il tampone solo ai positivi alle IgM. Infatti, dopo la prima giornata, ci si è resi conto che il test aveva una performance molto bassa sulle IgM, che quindi sono state ritenute inaffidabili. Contemporaneamente, la Regione Piemonte aveva pubblicato un documento in cui si raccomandava appunto di testare con il tampone tutti i soggetti positivi alle IgG.

Inoltre, un campione di soggetti con positività alle IgG è stato sottoposto a un test sierologico (DiaSorin) su sangue periferico, per effettuare un confronto fra i tre tipi di test (rapido, tampone e sierologico).

Risultati

Popolazione in studio

I partecipanti totali sono stati 4987, pari al 45.5% dei residenti nella fascia di età in esame (18+).

Nella tabella 1 è descritto il campione di soggetti aderenti allo studio, stratificato per sesso ed età (classi di età quinquennali), confrontato con il numero dei residenti nel corrispondente strato di popolazione.

Si può notare come i partecipanti siano equamente ripartiti tra le classi di età, fatta eccezione per le persone tra i 60-75 anni, per le quali la proporzione di partecipanti supera il 50%, e per i soggetti più anziani (età > 80 anni), tra i quali si è registrata una minore partecipazione. In generale si può notare una maggiore partecipazione delle donne rispetto agli uomini nelle classi di età più giovane (fino ai 75 anni) e viceversa nelle classi più anziane.

Tabella 1. distribuzione degli aderenti allo screening rispetto ai residenti nel Comune di Borgosesia (fonte ISTAT)

Età (anni)	Maschi			Femmine			totale		
	Aderenti	Residenti	%	Aderenti	Residenti	%	Aderenti	Residenti	%
18-19	48	121	39.7	48	93	51.6	96	214	44.8
20-24	108	269	40.1	119	252	47.2	227	521	43.6
25-29	79	268	29.5	130	268	48.5	209	536	39.0
30-34	108	275	39.3	124	273	45.4	232	548	42.3
35-39	118	281	42.0	149	307	48.5	267	588	45.4
40-44	133	386	34.5	198	399	49.6	331	785	42.2
45-49	193	479	40.3	207	479	43.2	400	958	41.8
50-54	211	547	38.6	272	531	51.2	483	1078	44.8
55-59	231	497	46.5	269	522	51.5	500	1019	49.1
60-64	221	431	51.3	251	498	50.4	472	929	50.8
65-69	237	388	61.1	248	433	57.3	485	821	59.1
70-74	204	381	53.5	246	446	55.2	450	827	54.4
75-79	163	320	50.9	202	447	45.2	365	767	47.6
80-84	108	268	40.3	133	378	35.2	241	646	37.3
85-89	41	133	30.8	49	318	15.4	90	451	20.0
90+	13	64	20.3	17	212	8.0	30	276	10.9
Totale	2216	4987	44.4	2662	5763	46.2	4878*	10964	44.5

* 109/4987 (2.2%) dati missing

Risultati del test sierologico rapido

Dei 4987 partecipanti sottoposti al test rapido, 36 sono risultati positivi solo alle IgM, 201 solo alle IgG, mentre per 8 si è riscontrata una positività per entrambe le classi anticorpali.

Nella tabella 2 è riportato il numero dei positivi totali per le immunoglobuline considerate e la prevalenza rispetto al campione di soggetti testati. La prevalenza di cittadini di Borgosesia positivi alle IgG è del 4.2%, mentre è più bassa per le IgM, non superando l'1%.

esito test	N	Prevalenza (%)
IgM + *	44	0.9
IgG + **	209	4.2
IgG+ e IgM+	8	0.2
Negativo	4742	95.1

*: comprese IgG+
 **: comprese IgM+

Tabella 2 - Risultati del test rapido

Tra i 4987 partecipanti allo screening, 1158 hanno segnalato una pregressa sintomatologia: nella tabella 3 si può notare come la proporzione di persone che hanno indicato di avere avuto, nei mesi precedenti all'esecuzione del test, almeno uno tra i sintomi indicati nel questionario (febbre, tosse, mal di gola/raffreddore, malessere, dolori ossei, ageusia/anosmia, cefalea, difficoltà respiratorie), sia 2,2 volte superiore tra i positivi al test IgG, (48.8% vs 22.1% - tabella 3a); considerando invece solo i 243 soggetti con sintomi maggiormente correlati alla COVID-19 (febbre più almeno uno tra tosse e ageusia/anosmia), i positivi alle IgG hanno 3,5 volte la probabilità di aver dichiarato sintomi (tabella 3b) rispetto ai negativi.

3a – Qualunque sintomo				3b – sintomi suggestivi di COVID-19			
IgG	Soggetti che hanno riferito sintomi		Totale	IgG	Soggetti che hanno riferito sintomi		Totale
	N	%			N	%	
POSITIVO	102	48.8	209	POSITIVO	32	15.3	209
NEGATIVO	1056	22.1	4778	NEGATIVO	211	4.41	4778
Totale	1158	23.2	4987	Totale	243	4.9	4987

Tabella 3 – Dichiarazione di sintomatologia a seconda della positività alle IgG

Tali differenze non sono invece riscontrabili per i soggetti con positività alle IgM (tabella 4).

4a – tutti i sintomi				4b – sintomi suggestivi di COVID-19			
IgM	Soggetti che hanno riferito sintomi		Totale	IgM	Soggetti che hanno riferito sintomi		Totale
	N	%			N	%	
POSITIVO	11	25.0	44	POSITIVO	2	4.5	44
NEGATIVO	1147	23.2	4943	NEGATIVO	241	4.9	4943
Totale	1158	23.2	4987	Totale	243	4.9	4987

Tabella 4 – Sintomatologia per positività alle IgM

La tabella 5 descrive la sieroprevalenza degli anticorpi per sesso ed età. Per quanto riguarda le IgG, il numero di positivi è maggiore tra le persone nella fascia di età più alta (più di 60 anni), sia per i maschi (5.2% vs 3.4%), sia per le femmine (5.0% vs 3.5%) e la prevalenza mostra valori simili nei due sessi, mentre per le IgM la minore prevalenza si ha tra i maschi nella fascia di età più giovane (18-59 anni).

sezzo	età (anni)	N totale soggetti	IgG+	%	IgM+	%
M	18-59	1229	42	3.4	6	0.5
	60+	987	51	5.2	10	1.0
F	18-59	1516	53	3.5	17	1.1
	60+	1146	57	5.0	10	0.9
missing		109	6	5.5	1	0.9
Totale		4987	209	4.2	44	0.9

Tabella 5 – Sieroprevalenza degli anticorpi per sesso ed età

La tabella 6 mostra la sieroprevalenza stratificata per livello di istruzione: si osserva un valore più elevato di anticorpi IgG e IgM tra le persone con titolo di studio più basso.

Titolo di studio	N totale soggetti	IgG +	%	IgM +	%
Elementari	732	41	5.6	10	1.4
Medie	1611	72	4.5	15	0.9
Superiori	1830	61	3.3	13	0.7
Laurea	730	24	3.2	3	0.4
Missing	84	11	13.1	3	3.6
Totale	4987	209	4.2	44	0.9

Tabella 6 – Sieroprevalenza degli anticorpi per istruzione

Dei 245 soggetti risultati positivi alla ricerca di immunoglobuline di classe G o M, 209 (85.3%) sono stati sottoposti a tampone faringeo. I rimanenti non hanno eseguito il test per esplicito rifiuto o perché risultati irreperibili. In totale, 24 (11.5%) sono risultati positivi. In tabella 7 è riportata la proporzione di tamponi positivi sul totale dei tamponi che sono stati eseguiti ai soggetti a cui è stata riscontrata una positività al test rapido (IgG o IgM).

Test tampone	Esito test rapido		
	IgG+* (N=209)	IgM+** (N=44)	IgM+/IgG+ (N=8)
Eseguito	175 (83.7%) ^a	39 (88.6%) ^a	5 (62.5%) ^a
Esito Positivo	23 (13.2%) ^b	3 (7.6%) ^b	2 (40.0%) ^b

a: percentuale dei tamponi eseguiti sul totale dei soggetti positivi
b: percentuale dei tamponi con esito positivo sul totale dei tamponi eseguiti
*: comprese IgG+
**: comprese IgM+

Tabella 7 – Positività al tampone fra i soggetti con IgM + e IgG +

Per i 209 soggetti positivi alle IgG sottoposti a tampone è stata inoltre valutata la presenza di sintomatologia pregressa, sia per tutti i sintomi (Tabella 8a), sia per i sintomi maggiormente correlati alla COVID-19 (Tabella 8b).

Esito Test tampone	IgG+* (N=209)		totale
	riferita sintomatologia pregressa N (%)	non riferita sintomatologia pregressa N (%)	
Positivo	18 (21.2)	5 (5.6)	23
Negativo	67 (78.8)	85 (94.4)	152
totale	85	90	175

Tabella 8a – esito del test tampone per sintomatologia riferita per i soggetti IgG+

Esito Test tampone	IgG+* (N=209)		totale
	riferita sintomatologia pregressa N (%)	non riferita sintomatologia pregressa N (%)	
Positivo	6 (34.6)	17 (11.4)	23
Negativo	20 (76.9)	132 (88.6)	152
totale	26	149	175

Tabella 8b – esito del test tampone per sintomatologia riferita per i soggetti IgG+

52 su 209 soggetti (24.9%) risultati positivi alle IgG con il test rapido su sangue capillare, sono stati testati anche con un test sierologico su sangue venoso. I risultati sono mostrati in Tabella 9.

esito test sierologico	IgG+ N (%)
POSITIVO	48 (92)
NEGATIVO	4 (8)
Totale	52

Tabella 9 – Verifica della positività al test rapido IgG con test sierologico

Conclusioni

Il progetto *La risposta immunitaria al SARS-CoV-2 dei residenti di Borgosesia* ha prodotto due risultati importanti:

i) il 4,2% della popolazione di Borgosesia, testata alla fine di maggio 2020, era già entrata in contatto con il virus del COVID-19. Per il momento sono ancora poco numerosi gli studi con cui confrontare questo risultato, per cui è difficile dare un giudizio comparativo circa la dimensione di questo risultato. Ad esempio in Sicilia durante il mese di maggio sono stati effettuati dei test sierologici sulla popolazione maggiormente esposta, soprattutto personale sanitario, con una prevalenza riscontrata del 5% circa (1). A Santa Clara, California, è stata riscontrata una prevalenza simile (2,5%) all'inizio di aprile, all'inizio della epidemia negli USA. Ovviamente la prevalenza di soggetti positivi alle IgG dipende dal tempo trascorso dall'inizio dell'epidemia, oltre che dal livello di circolazione del virus. Presto avremo i risultati delle sierologie del personale sanitario piemontese, oltre che dell'indagine nazionale gestita dall'ISTAT, e potremo rispondere a questa domanda. Ciò che possiamo dire oggi è che, sulla base dei risultati di validità del test rapido comunicati dall'azienda produttrice, ci possiamo aspettare che questi dati siano sufficientemente affidabili.

Resta il fatto però che, alla fine di maggio 2020, il 95,8% della popolazione era ancora suscettibile all'infezione, quindi con un rischio simile di sviluppare un nuovo focolaio rispetto al mese di gennaio.

ii) Fra i positivi alla sierologia, 24 soggetti sono risultati positivi anche al tampone nasofaringeo, e sono stati sottoposti alle misure cautelari (isolamento fiduciario). Fra questi, 5 hanno dichiarato di non aver avuto alcun sintomo in precedenza, casi asintomatici, senza alcuna possibilità di identificazione se non con operazioni di screening come quella presentata in questo rapporto.

Isolare i 24 nuovi casi per il tempo necessario alla negativizzazione dei tamponi, potrebbe essere stata una azione utile ad interrompere una catena di contagi che avrebbe potuto scatenare un nuovo focolaio e portare alla ospedalizzazione di alcune persone, con le sofferenze e i costi conseguenti. Questo rappresenta probabilmente il migliore successo complessivo dell'intervento.

Riferimenti bibliografici

1. Spica G. Test sierologici, primi risultati: cinque su cento sono positivi. Repubblica Palermo 20 maggio 2020
2. Bendavid E, Mulaney B, Sood N et al. COVID-19 Antibody Seroprevalence in Santa Clara County, California. In press
3. Lahner E, Dilaghi E, Prestigiacomo C et al. Prevalence of Sars-Cov-2 Infection in Health Workers (HWs) and Diagnostic Test Performance: The Experience of a Teaching Hospital in Central Italy. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17. doi: 10.3390/ijerph17124417