

COVID-19 News

Intervista al Prof. Francesco Carinci

I test sierologici rapidi per COVID



Francesco Carinci, MD
Full Professor of Dentistry
Department of Morphology, Surgery and Experimental Medicine
University of Ferrara

1. Ci può illustrare da cosa nasce il suo interesse nella biondentistry e da quanto tempo si occupa di questo campo?

Mi sono avvicinato a problematiche molecolari applicate alla ricerca specifiche del settore odontostomatologico già dagli anni '90 quando, insieme miei collaboratori, iniziammo uno studio sulle cause genetiche della cheilo-gnato-palatoschisi. Nel tempo abbiamo affrontato diverse tematiche e circa 10 anni fa abbiamo iniziato a focalizzare la nostra attenzione sulla possibilità diagnostiche applicate all'odontoiatria.

La biologia molecolare, grazie agli sviluppi scientifici e tecnologici, è divenuta un imprescindibile strumento diagnostico per la medicina e progressivamente per l'odontoiatria (Bio-Dentistry). Pensiamo per esempio all'analisi del genoma tramite l'utilizzo delle cellule della mucosa orale o l'analisi di varie forme viventi (virus, batteri, miceti, protozoi) presenti nella saliva o nel fluido crevicolare. Alcune di esse sono potenzialmente patogeno per il distretto stomatognatico altre per differenti organi ed apparati. Esempio noto è la relazione fra *Viridans* ed endocarditi batteriche. "Last but not least", molte patologie sono trasmesse con le goccioline di Flugge, come l'attuale emergenza sanitaria ha posto in evidenza con tutta la sua drammaticità. Due ulteriori punti devono qui essere

sottolineati: primo, lo sviluppo tecnologico del biotech degli ultimi venti anni è stato a crescita esponenziale consentendo non solo analisi sempre più dettagliate ma anche di processare volumi sempre crescenti. Volendo fare un paragone potremmo pensare all'evoluzione dei telefoni cellulari dal 2000 ad oggi: lo sviluppo delle biotecnologie è stato almeno di pari proporzioni. In secondo luogo, la biologia molecolare consente di interfacciare l'odontoiatria con le altre discipline mediche e questo, a mio avviso, apre grandi prospettive per il futuro.

2. Cosa ne pensa dei test sierologici rapidi per fare uno screening dei pazienti e dei lavoratori dello studio compreso odontoiatri e receptionist?

I "test rapidi" sono noti da lungo tempo in medicina ed hanno come prototipo il test di gravidanza. In questo test il liquido di riferimento è l'urina, si indaga la presenza della gonadotropina corionica tramite un saggio di immunoprecipitazione fondato sulla reazione antigene-anticorpo. È un "self-test", cioè effettuato dalla donna, cui ne discende un consulto con lo specialista (il ginecologo) che prescriverà tutti gli accertamenti del caso. I "test rapidi" per COVID-19 hanno analogie ed importanti diversità. Sono basati sulla stessa tecnologia (reazione di immunoprecipitazione

nota come Lateral Flow Assay) e mirano a individuare gli anticorpi “precoci” (IgM che compaiono dopo circa 8-10 giorni) o “tardivi” (IgG che compaiono sulla “coda” delle IgM) che vengono prodotti dal soggetto a seguito del contagio. Le diversità che vanno sottolineate sono: (1) non sono certificati come “self test” ma devono essere eseguiti ed interpretati da personale sanitario, (2) utilizzando il sangue periferico (dal dito), (3) individuano la reazione immunologica al virus (quindi gli anticorpi prodotti dal paziente) e non il virus (come è per i così detti “tamponi” che altro non sono che prelievi di fluidi nasali cui è applicata la tecnologia PCR - Polymerase Chain Reaction - per l’identificazione virale). I “test rapidi”, se concepiti come ausilio diagnostico strumentale da utilizzarsi in soggetti rigorosamente asintomatici (quindi senza febbre, tosse, ecc.), rappresentano una prima linea di screening per individuare i pazienti inconsapevolmente venuti a contatto con il virus.

Hanno alcuni vantaggi rispetto al metodo di riferimento dei “tamponi” (i.e. PCR): (1) è un sistema indoor (cioè usabile in studio odontoiatrico senza inviare il paziente ad altra sede come per i “tamponi”) che può essere eseguito in 10-15 minuti; (2) il paziente deve indossare la mascherina durante l’esecuzione del test proteggendo sanitari ed ambiente dalla diffusione delle goccioline di Flugge (e virus); (3) è “usa e getta” (nei rifiuti speciali); (4) riduce il carico di lavoro ai laboratori di analisi cliniche (che diventano un presidio di secondo livello di accertamento); (5) ha un costo più basso rispetto all’analisi dei “tamponi”; (6) può essere ripetuto per monitorare il soggetto nel tempo.

Sono quindi un ausilio diagnostico di screening che consentono di definire un percorso precauzionale. I “test rapidi” possono anche essere utilmente impiegati per il monitoraggio del personale dello studio, ovviamente da eseguirsi su base volontaria.

3. Che informazioni ci dà se:

a) *Risulta negativo cosa devo fare?*

1. **Negativo:** in questo caso - se il paziente anamnesticamente ha avuto un comportamento conforme alle disposizioni di legge (i.e. distanziamento sociale, lavaggio frequente delle mani, limitazione delle uscite da casa, ecc.) - lo si può considerare low-risk e conseguentemente si possono effettuare le cure (ovviamente con tutti i presidi di protezione personale ed ambientale).

b) *Positivo IgM*

2. Se il soggetto risulta IgM positivo allora è stato infettato recentemente, è portatore del virus, non

deve essere trattato ma riferito al curante (e quindi alla USL) per accertamenti di secondo livello (i.e. “tampone”). Avendo eseguito il “test rapido” a paziente con mascherina, questa evita la dispersione delle goccioline di Flugge e la diffusione virale nell’ambiente.

c) *Positivo IgG*

3. Se il paziente risulta positivo alle IgG potrebbe o essere ancora portatore o aver debellato il virus. Solo l’accertamento con “tampone” è dirimente. Quindi il paziente cautelativamente non va trattato ma gestito come per i casi con IgM positive.

In conclusione quindi un paziente negativo può essere sottoposto alle cure odontoiatriche, un paziente positivo alle IgM, IgG o entrambe (IgM ed IgG) NON deve essere sottoposto a cure odontoiatriche ma deve bensì essere riferito (telefonicamente) al curante per isolamento precauzionale ed ulteriori accertamenti.

4. *È vero che le IgG non sono specifiche per il SARS-Cov2, ma aspecifiche per tutti i coronavirus per cui se ho le IgG potrebbero non essere quelle specifiche per prevenire la patologia Covid-19.*

Circa la reattività crociata fra Ig anti COVID-19 ed Ig anti altri coronavirus è teoricamente possibile. Ma volendo utilizzare la massima cautela è meglio non trattare un paziente positivo allo screening (con il dubbio di una reattività crociata) piuttosto che non fare lo screening e rischiare di effettuare cure odontoiatriche su un paziente portatore di virus.

5. *Non sappiamo quanto dura l’immunità?*

Per quanto attiene la durata dell’immunità non abbiamo al momento report scientifici.

6. *È vero che non sono affidabili? Sono tutti registrati dal ministero della salute? Chi li certifica?*

La quasi totalità di questi dispositivi non sono prodotti in Italia ma sono importati, il che sicuramente non è di aiuto viste le note difficoltà di approvvigionamento di materiale sanitario dall’estero. Da un punto di vista normativo vi è l’obbligo la “notifica” al Ministero della Salute. I produttori dichiarano una specificità ed una sensibilità che si aggira attorno al 90%, con differenze fra costruttori. Esistono quindi “intrinsecamente” dei falsi negativi (Tab. 1). Tuttavia la possibilità di ripetere il test a distanza di alcuni giorni (sempre che il soggetto si attenga a

comportamenti virtuosi) riduce la probabilità che sfugga un soggetto che abbia prodotto gli anticorpi (e quindi sia venuto a contatto con il virus). La notifica al Ministero non significa automaticamente “validazione”. Per tale motivo i test in commercio sono in fase di verifica presso laboratori di riferimento nazionale e regionale.

Tabella 1

PCR + Ig + (Veri Positivi)	PCR + Ig - (Falsi Negati)
PCR - Ig + (Falsi Positivi)	PCR - Ig - (Veri Negativi)

Legenda: i “Veri Positivi” sono i soggetti positivi al “test rapido” confermati dal “tampone” (Polymerase Chain Reaction), cioè hanno anticorpo contro il virus e anche il virus (tipicamente quelli con IgM); i “Veri Negativi” sono pazienti senza anticorpi e negativi al tampone (tipicamente i pazienti che hanno avuto un isolamento assoluto nelle due settimane antecedenti al test); i “Falsi Negativi” sono pazienti che sono venuti in contatto con il virus recentemente (ultimi 8-10 giorni) e che non hanno ancora prodotto anticorpi; i “Falsi Positivi” (alle IgG) sono soggetti che hanno avuto la malattia e che risultano negativi al “tampone”. Specificità (%) = [Vero Negativo / (Vero Negativo + Falso Positivo)]x 100; Sensibilità (%) = [Vero Positivo / (Vero Positivo + Falso Negativo)]x 100.

7. Che implicazioni legali ci potrebbero essere?

Circa i rischi possiamo dire che:

- per il paziente non ci sono rischi (nel senso che il materiale è monouso e che il paziente avrà contatto con l’odontoiatra da cui volontariamente si è recato per le cure);
- per gli odontoiatri vi è un rischio, ma comunque più contenuto di un eventuale approccio clinico-terapeutico senza test preventivo poiché è meglio sapere (e saper gestire la situazione) che non sapere.

8. Ci sono rischi per il paziente e chi lo esegue?

Per fare il test occorre (1) informare il paziente e (2) ottenerne il consenso firmato, esattamente come per ogni procedura medica. Sinceramente non vedo limiti legali tranne il fatto che debba essere eseguito dall’odontoiatra (esattamente come per le radiografie) dopo assenso del paziente.

9. Per il team odontoiatrico devono essere ripetuti e ogni quanto tempo?

Fin qui abbiamo parlato di diagnostica di primo livello nei riguardi del paziente. Dopodiché si pongono due problemi: (1) la sicurezza del personale cioè un problema di medicina del lavoro e (2) sicurezza dei luoghi di lavoro cioè un problema di igiene e sanità pubblica. Anche il team odontoiatrico potrebbe beneficiare

dell’uso del test di screening su base volontaria al fine di intercettare eventuali infetti fra il personale per (a) isolarli, assisterli terapeuticamente quanto prima e proteggerne i familiari e (b) proteggere gli altri operatori ed altri pazienti afferenti allo studio. Effettivamente in questa fase non vi sono protocolli ma considerando che le IgM hanno una latenza di 8-10 giorni ripetere lo screening al personale in modo cadenzato potrebbe essere di aiuto per intercettare gli asintomatici.

10. Il paziente li deve fare ogni volta che entra in studio?

Fermo restando che è meglio limitare il numero degli accessi in studio cercando di effettuare più cure a paziente per seduta, se il paziente è disponibile non vedo controindicazioni. Va comunque tenuto presente che le IgM si positivizzano dopo 8-10 giorni e soprattutto molto (se non tutto) dipende dal tipo di vita e lavoro del paziente (e dei suoi familiari/conviventi). Chi per ragioni professionali è a contatto con il pubblico - pensiamo per esempio ad i corrieri che fanno consegne domiciliari - è a maggior rischio di chi “resta a casa”.

11. Perché non sono vendute in farmacia?

I test sono certificati per essere eseguiti ed interpretati da personale sanitario onde per cui non sono un “prodotto da banco” ma potrebbero essere venduti ai medici.

12. Lei da uomo di scienza lo farebbe ai suoi cari prima di sottoporli ad una cura odontoiatrica?

Certamente, mi sono già sottoposto al test e pure li ho eseguiti sui miei familiari. È importante però che un test negativo non dia una falsa sensazione di sicurezza ed induca ad una diminuzione di attenzione e prudenza. La negatività infatti significa che siamo vulnerabili nei confronti di un agente patogeno che ha ampiamente dimostrato la sua estrema contagiosità ed elevata morbilità.



Indirizzo per la corrispondenza:

Francesco Carinci
Via Luigi Borsari 46, 44100 Ferrara
Tel: +39.0532.455874
Fax: +39.0532.455582
<http://docente.unife.it/francesco.carinci/>
www.carinci.org
www.cibiotech.it