

11. Febbraio

## A lungo termine problemi di cuore

*Il cuore è la regione dell'inatteso.*

Antonio Machado

La famiglia dei *sette coronavirus* umani conosciuti è nota per il suo impatto principale sulle vie respiratorie, non sul cuore. Tuttavia, (SARS-CoV-2), ha un **marcato tropismo** per il cuore, può portare a miocardite, necrosi delle sue cellule, simulare un infarto, aritmie e insufficienza cardiaca acuta o prolungata. Queste complicazioni, che a volte sono le uniche caratteristiche della presentazione clinica della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19), si sono verificate anche in casi con *sintomi lievi* e in persone che *non hanno manifestato alcun sintomo*.

I quattro coronavirus umani del "raffreddore comune" - **HCoV-229E**, **HCoV-NL63**, **HCoV-OC43** e **HCoV-HKU1** non sono stati associati mai ad anomalie cardiache.

Ciò che sembra differenziare strutturalmente SARS-CoV-2 dalla SARS è il **sito polibasi della furina** che, una volta scisso, ne **incrementa il tropismo** ( Matheson NJ 2020 )

Il team di **Feria Hillkmet** del *Rudbeck Laboratory, Department of Immunology, Genetics and Pathology, dell'Università di Uppsala* ha descritto come il virus prende di mira il recettore dell'enzima di conversione **dell'angiotensina 2 (ACE2)** in tutto il corpo, facilitando l'ingresso delle cellule attraverso la sua *proteina spike*, insieme alla cooperazione della proteasi transmembrana della proteasi della serina cellulare serina 2 (TMPRSS2), dell'eparan solfato e di altre proteasi ( Hillkmet F 2020). Il cuore è uno dei tanti organi ad alta **espressione di ACE2**. Inoltre, l'affinità di SARS-CoV-2 con **ACE2** è significativamente maggiore di quella di SARS.

Il tropismo ad altri organi oltre i polmoni è stato studiato da campioni autoptici. **Victor Puelles** del *University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg*, ha dimostrato come l'RNA genomico SARS-CoV-2 era più alto nei *polmoni*, ma anche il *cuore*, i *reni* e il *fegato* mostravano quantità sostanziali e sono state rilevate copie del virus nel cuore di **16** dei **22** pazienti deceduti ( Puelles V 2020)

Un report di *JAMA* del 2020 evidenzia come in una serie di autopsie di **39** pazienti deceduti per COVID-19, il virus **non era rilevabile** nel miocardio nel **38%** dei pazienti, mentre il **31%** aveva una carica virale miocardica superiore a *1000 copie*. (Linder D n 2020) . Di conseguenza, l'infezione da SARS-CoV-2 può danneggiare il cuore sia *direttamente che indirettamente*

Inoltre sars-cov-2 ha mostrato una straordinaria capacità di infettare i *cardiomiociti* derivati da **cellule staminali pluripotenti (iPSC) in vitro**, rappresentando così un modello distintivo di frammentazione delle cellule del muscolo cardiaco, con "**completa dissoluzione del macchinario contrattile**". Alcuni di questi risultati sono stati verificati dai campioni dell'autopsici. In un altro studio **iPSC**, l'infezione da SARS-CoV-2 ha portato all'*apoptosi* e alla cessazione del battito entro 72 ore dall'esposizione ( A. Sharma et al., *Cell Rep. Med.* 10.1016/j.xcrm.2020.) .

### Endotelio

Oltre a infettare **direttamente le cellule del muscolo cardiaco**, è stato documentato l'ingresso di **virus nelle cellule endoteliali** che rivestono i vasi sanguigni fino al cuore e ai letti vascolari multipli. Una *risposta immunitaria secondaria* al cuore infetto e alle cellule endoteliali (endotelite) è solo una espressione di molti potenziali effetti indiretti. Questi includono la *disregolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone* che modula la pressione sanguigna e l'attivazione di una

*risposta proinfiammatoria* che coinvolge piastrine, neutrofili, macrofagi e linfociti, con rilascio di citochine e uno stato **protrombotico**. Una propensione alla coagulazione, sia nel microcircolo che nei grandi vasi, è stata segnalata in più serie di autopsie e in giovani pazienti COVID-19 con ictus.

Esiste uno spettro diversificato di manifestazioni cardiovascolari, che vanno dalla *necrosi limitata* delle cellule cardiache (che causano lesioni), alla miocardite, allo **shock cardiogeno** (un'incapacità spesso fatale di pompare sangue a sufficienza). Il danno cardiaco, come riflesso dalle concentrazioni di *troponina* (enzima specifico del muscolo cardiaco) nel sangue, è comune con COVID-19, che si verifica in almeno *un paziente* ospedalizzato su cinque e in più della metà di quelli con patologie cardiache preesistenti. Tale **danno miocardico** è un fattore di rischio rilevante per la mortalità intraospedaliera e la concentrazione di *troponina* è correlata al rischio di mortalità.

**Robert Bonow** del *Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago*, ha verificato che i pazienti con quantità più elevate di **troponina** hanno marcatori dell'infiammazione *tra cui proteina C-reattiva, interleuchina-6 (IL-6), ferritina, lattato deidrogenasi* (Bonow R 2020)

### **Il rebus miocardite**

Più preoccupante del modello di lesione limitata è la miocardite: infiammazione diffusa del cuore, che di solito rappresenta una miscela variabile di lesione e la risposta infiammatoria alla lesione che può estendersi attraverso i tre strati del cuore umano fino al pericardio. A differenza della miocardite associata alla SARS, che non ha mostrato infiltrazione linfocitaria, questa risposta immunitaria e infiammatoria è un reperto tipico dell'autopsia dopo le infezioni da SARS-CoV-2. Il coinvolgimento dei miociti, responsabili della conduzione elettrica, può causare blocco della conduzione e aritmie ventricolari maligne, che possono entrambi portare all'arresto cardiaco. Insieme a tali aritmie ospedaliere, sono stati segnalati un aumento dell'arresto cardiaco extraospedaliero e morte improvvisa in più aree geografiche ad alta diffusione di COVID-19, come l'aumento del **77%** in Lombardia, rispetto al precedente anno come segnalato dal **Lombardia CArE Researchers** (Baldi E 2020)

Ci sono state molte segnalazioni di miocardite che simulano un infarto, a causa dei sintomi tipici del dolore toracico, con un elettrocardiogramma anormale e un aumento degli enzimi cardiaci specifici nel sangue, anche in pazienti di appena **16** anni. Quando vi è un danno esteso e diffuso al muscolo cardiaco, possono verificarsi insufficienza cardiaca, cuore polmonare acuto (insufficienza cardiaca destra e possibili emboli polmonari) e shock cardiogeno.

La disfunzione cardiaca associata a COVID-19 può anche essere attribuita ad altri percorsi, tra cui la **sindrome di Takotsubo** (chiamata anche cardiomiopatia da stress), l'*ischemia* da endotelite e la relativa rottura della placca aterosclerotica con *trombosi* e la **sindrome infiammatoria multisistemica dei bambini (MIS-C)**.

Il meccanismo alla base della cardiomiopatia da stress è poco conosciuto ma è notevolmente aumentato durante la pandemia. Si ritiene che il **MIS-C** sia immuno-mediato e si manifesti con uno spettro di caratteristiche cardiovascolari, tra cui *vasculite, aneurismi dell'arteria coronaria e shock cardiogeno*. Questa sindrome non è esclusiva dei bambini perché le stesse caratteristiche cliniche sono state oggetto di segnalazioni di casi negli adulti, come segnalato da **Sheila Shaigany** del *Ronald O Perelman Department of Dermatology, New York University Grossman School of Medicine*, in un uomo di **45** anni (Shaigany S, 2020)

Recenti serie di pazienti COVID-19 sottoposti a risonanza magnetica (MRI) o ecocardiografia del cuore hanno fornito alcune nuove informazioni sul coinvolgimento cardiaco. In una coorte di **100**

pazienti guariti da COVID-19, **78** presentavano anomalie cardiache, di cui **12** su **18** senza alcun sintomo e **60** avevano un'inflammatione miocardica in corso, che è coerente con la miocardite (V. O. D. Puntmann et al., JAMA Cardiol. 10.1001/jamacardio.2020.3557 (2020)).

La maggior parte degli oltre **1200 pazienti** in un'ampia coorte prospettica con COVID-19 presentava anomalie ecocardiografiche (M. R. Dweck et al., Eur. Heart J. 21, 949 )

Ciò solleva preoccupazioni sul fatto che vi sia un coinvolgimento cardiaco molto più diffuso di quanto previsto, soprattutto perché almeno dal **30** al **40%** delle infezioni da SARS-CoV-2 si verificano senza sintomi. Tali individui possono avere una patologia cardiaca sottostante.

### Miscellanea

Ad oggi, ci sono state quattro piccole serie di individui asintomatici con infezioni in buona fede che sono stati sottoposti a scansioni di tomografia computerizzata del torace (TC) per determinare se c'erano anomalie polmonari coerenti con COVID-19.

Infatti, metà delle persone asintomatiche ha mostrato caratteristiche TC polmonari che sono state osservate in pazienti con sintomi. Ma finora, ci sono stati studi di imaging cardiaco minimi su persone che risultano positive per SARS-CoV-2 o sono sieropositive ma senza sintomi. Inoltre, non è stato ancora segnalato il decorso temporale della risoluzione o della persistenza di eventuali anomalie d'organo dopo l'infezione da SARS-CoV-2. Con un'elevata percentuale di infezioni silenti nonostante l'evidenza simultanea di danni agli organi interni, c'è un "buco" fondamentale e ampio nella nostra base di conoscenze.

A differenza delle persone senza sintomi, c'è una percentuale sostanziale di persone che soffrono di una malattia di lunga data, spesso debilitante, chiamata COVID da lungo tempo. I sintomi tipici includono affaticamento, difficoltà di respirazione, dolore toracico e ritmo cardiaco anormale. Una base immunologica è probabile, ma deve ancora essere determinata. Né tali pazienti sono stati sottoposti a una valutazione cardiovascolare sistematica per la possibile miocardite o altre anomalie cardiache, come la fibrosi, che potrebbero spiegare alcuni dei sintomi persistenti.

Non sarebbe sorprendente in futuro che i pazienti si presentino con cardiomiopatia di "eziologia sconosciuta" e risultino positivi agli anticorpi SARS-CoV-2. Tuttavia, attribuire tale cardiomiopatia al virus può essere difficile data l'elevata prevalenza di infezioni.

Il coinvolgimento cardiaco negli atleti ha ulteriormente sollevato le preoccupazioni. Un giocatore di basket professionista di 27 anni, guarito dal COVID-19, ha subito la morte improvvisa durante l'allenamento.

In uno studio prospettico della Ohio State University ( 15 ) è stato riscontrato che diversi atleti del college hanno la miocardite ( 14 ), di cui 4 su 26 ( 15 %), insieme a uno dei migliori lanciatori della major league di baseball. Collettivamente, questi individui giovani e sani avevano un lieve COVID-19, ma successivamente si è scoperto che avevano una patologia cardiaca insospettabile.

**Questo stesso gruppo demografico, giovane e sano, è il più comune a non avere sintomi dopo le infezioni da SARS-CoV-2, il che solleva la domanda su quanti atleti hanno una malattia cardiaca occulta?**

La valutazione sistematica degli atleti che risultano positivi per SARS-CoV-2, indipendentemente dai sintomi, con controlli adeguati attraverso una qualche forma di imaging cardiaco e screening dell'aritmia sembra prudente fino a quando non si comprenderà di più.

**La domanda più intrigante che si pone è perché alcuni individui hanno una propensione al coinvolgimento del cuore dopo l'infezione da SARS-CoV-2?**

Una volta riconosciuta a pochi mesi dall'inizio della pandemia, l'aspettativa era che il coinvolgimento cardiaco si sarebbe verificato principalmente nei pazienti con COVID-19

grave. Chiaramente, è più comune del previsto, ma la vera incidenza è sconosciuta. È fondamentale determinare cosa guida questa patogenesi. È necessario chiarire se rappresenti la *risposta infiammatoria* di un individuo, un *fenomeno autoimmune* o qualche altra spiegazione. Oltre a prevenire le infezioni da SARS-CoV-2, l'obiettivo di evitare il coinvolgimento cardiovascolare è fondamentale.

*Nature Medicine* del 7 febbraio riporta il lavoro **Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19** il primo grande studio per valutare gli esiti cardiovascolari 1 anno dopo l'infezione da SARS-CoV-2. Attraverso l'analisi di oltre **11 milioni di cartelle cliniche** di anziani statunitensi, i ricercatori hanno scoperto che il rischio di **20 diverse malattie cardiache** era sostanzialmente aumentato negli anziani che avevano COVID-19 da un anno prima rispetto a quelli che non lo avevano.

Il **rischio** è aumentato con la gravità della malattia iniziale e si è esteso a tutti i risultati esaminati dal team, inclusi *infarti, aritmie, ictus, arresto cardiaco* e altro ancora. Anche le persone che non sono mai andate in ospedale hanno avuto più malattie cardiovascolari di quelle che non sono mai state infettate.

I risultati sono "sbalorditivi": se qualcuno ha mai pensato che il COVID fosse come l'influenza, questo rappresenta uno dei set di dati più potenti per sottolineare che non lo è, potrebbe essere il **documento Long Covid** più "impressionante" che abbiamo visto fino ad oggi.

Nell'era post-COVID, Sars-cov-2 potrebbe diventare il fattore di rischio più elevato per gli esiti cardiovascolari, maggiore di rischi ben documentati come il fumo e l'obesità.

**Larisa Tereshchenko**, cardiologa e biostatistica della **Cleveland Clinic**, ha recentemente condotto un'indagine simile, ma con numeri molto più piccoli ritiene tuttavia che il nuovo studio dovrà essere replicato in quanto "retrospettivo" potrebbe presentare numerose imprecisioni come l'incorporazione di diagnosi errate dalle cartelle dei pazienti.

Gli autori del lavoro non sanno come il virus orchestra questo danno a lungo termine. Ma pensano che i rischi cardiovascolari e la costellazione di sintomi noti collettivamente come **Long Covid** (che includono nebbia cerebrale, affaticamento, debolezza e perdita dell'olfatto) potrebbero avere radici comuni.

Questa rappresenta la prova più evidente dei danni cardiaci e vascolari a lungo termine. Non è da eludere che effetti simili potrebbero realizzarsi nel cervello e in altri organi con conseguenti sintomi caratteristici di Long Covid, inclusa la "misteriosa" nebbia cerebrale.

I ricercatori hanno attinto alla più grande serie di cartelle cliniche elettroniche negli Stati Uniti, presso il **Department of Veterans Affairs (VA)**. Hanno analizzato i dati di quasi **154.000** persone che hanno contratto il COVID-19 tra marzo 2020 e gennaio 2021 e che sono sopravvissute almeno 30 giorni dopo essere state infettate. Hanno anche identificato due gruppi di controllo: **5,6 milioni** di persone che hanno cercato assistenza **in VA** durante la pandemia ma a cui non è stato diagnosticato il COVID-19 e **5,9 milioni** di persone che hanno cercato assistenza **in VA** nel 2017.

Una limitazione dello studio è che la popolazione analizzata è limitata ad anziani, bianchi e maschi: in tutti e tre i gruppi, circa il **90%** dei pazienti erano uomini e dal **71% al 76%** erano bianchi. I pazienti avevano in media circa **60** anni.

I ricercatori hanno anche verificato la possibilità che le persone che hanno contratto il COVID-19 fossero già più inclini a sviluppare malattie cardiovascolari. Sorprendentemente si è scoperto che "**COVID è un trasgressore delle pari opportunità**". L'aumento del rischio e dei problemi cardiovascolari negli anziani e nei giovani, nelle persone con e senza diabete, nelle persone con

obesità e nelle persone senza obesità, nelle persone che hanno fumato e che non hanno mai fumato è identico.

COVID-19 ha aumentato il rischio di tutti i **20 disturbi cardiovascolari studiati**, *inclusi attacchi di cuore, aritmie, ictus, attacchi ischemici transitori, insufficienza cardiaca, malattie cardiache infiammatorie, arresto cardiaco, embolia polmonare e trombosi venosa profonda*.

Ad esempio, i veterani che avevano avuto COVID-19 hanno affrontato un rischio di insufficienza cardiaca superiore del 72% dopo 12 mesi rispetto a quelli in un gruppo di controllo che non sono risultati positivi. Ciò si è tradotto in quasi 12 persone infette in più ogni 1000 che hanno sviluppato insufficienza cardiaca rispetto a quelle in un gruppo di controllo. Complessivamente si è dimostrato che **45** persone infette in più ogni **1000** hanno sviluppato una qualsiasi delle 20 condizioni rispetto ai controlli non infetti.

I ricercatori hanno utilizzato *strumenti statistici* per cercare di correggere la scarsità di donne e persone di colore nello studio, è probabile che i risultati siano rilevanti anche per quei gruppi, dove i fattori genere e razza possono essere determinanti per valutare le disparità cardiache.

Il modo in cui il virus provoca danni a lungo termine al cuore e ai vasi sanguigni rimane oggetto di dibattito e ricerca attiva. Un possibile meccanismo è *l'infiammazione delle cellule endoteliali* che rivestono l'interno del cuore e dei vasi sanguigni. Ma i ricercatori includono anche una lunga lista di potenziali meccanismi, incluso il danno persistente dovuto all'invasione virale diretta del muscolo cardiaco; livelli elevati di messaggeri chimici proinfiammatori quali le citochine che portano a cicatrici del cuore; e "virus persistenti" in siti non efficacemente trattati dal sistema immunitario.

Gli autori affermano che i loro risultati suggeriscono che milioni di sopravvissuti al COVID-19 potrebbero subire conseguenze a lungo termine, mettendo a dura prova i sistemi sanitari per gli anni a venire. I governi e i sistemi sanitari di tutto il mondo dovrebbero essere preparati ad affrontare il probabile contributo significativo della pandemia di COVID-19 all'aumento del carico di malattie cardiovascolari. Quello che preoccupa davvero è che alcune di queste condizioni sono condizioni croniche che segneranno letteralmente le persone per tutta la vita. Non è che ti svegli domani e improvvisamente non hai più l'insufficienza cardiaca. Purtroppo....

### **Riferimenti:**

- Matheson NJ, Lehner PJ. How does SARS-CoV-2 cause COVID-19? *Science*. 2020 Jul 31;369(6503):510-511.
- Hikmet F et al. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol*. 2020 Jul;16(7):e9610.
- Puelles VG et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020 Aug 6;383(6):590-592.
- Bonow RO et al Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):751-753.
- Baldi E et al. Lombardia CARE Researchers. Out-of-Hospital Cardiac Arrest during the Covid-19 Outbreak in Italy. *N Engl J Med*. 2020 Jul 30;383(5):496-498.
- Shaigany S et al An adult with Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19. *Lancet*. 2020 Jul 25;396(10246):e8-e10.

### **Un anno fa... Baedeker/Replay del 11.Febbraio 2021**

*Cambio di paradigma: tracciare il covid-19 piuttosto che le persone*

...Nelle prime fasi della pandemia il tracciamento delle persone sembrava essere una delle strategie vincenti per prevenire, circoscrivere e disattivare un focolaio covid-19. La tecnologia del web sembrava essere il sistema migliore o almeno quello al momento disponibile più praticabile. Dopo circa un anno è

cambiato il paradigma: non è tanto importante tracciare le persone ma tracciare (sequenziale) il sars-cov-2. La diffusione, ormai giornaliera, delle nuove varianti del coronavirus potrebbe essere il segnale di una nuova pandemia di covid-19, molto più misteriosa e preoccupante della precedente....

...Conoscere la sequenza di una variante comporta numerosi vantaggi, come ad esempio la possibilità di poterlo seguire nel tempo e nello spazio, inoltre dal sequenziamento possiamo risalire a quante varianti sono in circolazione, identificarle e circoscrivere così l'origine di nuovi focolai ma anche la loro estinzione. Tutte queste operazioni sono imprescindibili ed indispensabili per prevenire un'ipotetica possibile seconda ondata....

...In conclusione il sequenziamento genico è utile non solo per capire come si sia diffuso e da dove provengono le varianti, ma anche per definire come stia evolvendo, se c'è un relazione tra i pazienti con carica virale altissima e gli asintomatici e se queste differenze siano correlabili alla sequenze delle variante. Uno studio pubblicato nel 2017 su *Frontiers in microbiology* (The Public Health Impact of a Publically Available, Environmental Database of Microbial Genomes) che mostra come l'espansione dei focolai tende ad essere circoscritta quando si applicano procedure di sequenziamento per tenere traccia dei contagi. Come organizzare una rete nazionale per il sequenziamento ?

*(vedi testo originale)*