

20. ottobre

Dalla miocardite alla miocardite sub-clinica. Che fare?

*Le opinioni si possono sposare,
ma a patto che sia possibile il divorzio.*

Arturo Graf

Ieri scrivevo:

Anche questo mese il chirurgo generale della Florida [Joseph Ladapo](#) ha fatto furore quando, sulla base di un'analisi statale che pretendeva di mostrare che i vaccini COVID-19 erano collegati a morti cardiache nei giovani uomini, ha consigliato agli uomini di età compresa tra i 18 e i 39 anni di stare "alla larga" dai vaccini. Gli scienziati hanno criticato il suo avvertimento e denunciato l'analisi di otto pagine, che era anonima e non sottoposta a revisione paritaria, per la sua mancanza di trasparenza e statistiche imperfette. Tuttavia, i vaccini COVID-19 hanno un effetto collaterale cardiaco raro ma preoccupante. La miocardite, un'inflammazione del muscolo cardiaco che può causare dolore al petto e mancanza di respiro, ha colpito in modo sproporzionato ragazzi più grandi e giovani che hanno ricevuto i boosters, uno su diverse migliaia in quelle fasce d'età è colpito e si sente più rapidamente meglio. Un piccolo numero di decessi è stato provvisoriamente collegato alla miocardite da vaccino in tutto il mondo. Diversi studi recenti suggeriscono che il muscolo cardiaco può richiedere mesi per guarire e alcuni scienziati si preoccupano di cosa questo significhi per i pazienti a lungo termine. La Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha ordinato ai produttori di vaccini Pfizer e Moderna di condurre una serie di studi per valutare questi rischi. Domani versonondove/Badeker riporterà una analisi dettagliata di questi studi pubblicati nelle ultime ore. A domani, to be continued...

Da una analisi dei dati emergenti e disponibili si evidenziano importanti lacune nella conoscenza, scienziati e medici sono divisi sul fatto che tali preoccupazioni debbano influenzare le raccomandazioni sui vaccini, specialmente ora che una nuova ondata di COVID-19 si sta avvicinando e i booster rinnovati sono disponibili per essere utilizzati.

Mentre (quasi) tutti esortano a vaccinare i giovani con le **prime due dosi** di vaccino, ma il caso dei richiami è più complicato. Un problema chiave è che **i loro benefici sono sconosciuti** per la fascia di età a più alto rischio di **miocardite**, che è a minor rischio di COVID-19 grave e altre complicazioni rispetto agli anziani.

Jane Newburger cardiologa pediatrica del *Boston Children's Hospital*



che ha curato e studiato pazienti con miocardite post-vaccino ribadisce che **"Sono un sostenitore del vaccino, continuerei a vaccinare i bambini"**

Ma **Michael Portman**, cardiologo pediatrico al *Seattle Children's Hospital*



al momento esita a raccomandare booster ad adolescenti sani. *"Non voglio creare panico ma desidera maggiore chiarezza sul rapporto rischio-beneficio"*

All'inizio di questo mese, un team del Kaiser Permanente della California settentrionale e dei Centers for Disease Control and Prevention (CDC) degli Stati Uniti ha riferito



Che il rischio di miocardite o pericardite era di circa uno su 6700 su 12-15- ragazzi di un anno dopo la seconda dose di vaccino e circa uno su 16.000 dopo il primo richiamo. Nei ragazzi di 16 e 17 anni, era circa uno su 8000 dopo la seconda dose e uno su 6000 dopo il primo richiamo. Anche gli uomini di età compresa tra i 18 ei 30 anni hanno un rischio piuttosto elevato.

Goddard K et al. *Incidence of Myocarditis/Pericarditis Following mRNA COVID-19 Vaccination Among Children and Younger Adults in the United States. Ann Intern Med. 2022 Oct 4.*

Sono molti gli scienziati sospettano che la miocardite da vaccino sia in qualche modo innescata da una reazione immunitaria a seguito dell'iniezione di COVID-19. Uno studio tedesco pubblicato *il mese scorso sul New England Journal of Medicine* ha suggerito che potrebbe essere indotto da una risposta infiammatoria associato alla proteina spike di SARS-CoV-2, che i vaccini dell'RNA messaggero (mRNA) spingono il corpo a produrre.

Il gruppo ha riferito di aver trovato alcuni anticorpi sia in pazienti con miocardite indotta da vaccino che in pazienti con COVID-19 grave, che a sua volta può causare miocardite. Gli stessi anticorpi, che interferiscono con il normale controllo dell'infiammazione, si sono manifestati anche nei bambini che hanno sviluppato una condizione rara e pericolosa chiamata sindrome infiammatoria multisistemica (MIS-C) dopo un attacco di COVID-19.

Thurner L et al *IL-1RA Antibodies in Myocarditis after SARS-CoV-2 Vaccination. N Engl J Med. 2022 Sep 21:NEJMc2205667.*

Karin Klingel, cardiopatologa dell'*Università di Tubinga*



che ha contribuito a condurre il lavoro non è tuttavia convinta che gli anticorpi stiano causando direttamente la miocardite.

La maggior parte dei pazienti con miocardite post-vaccino dopo un breve ricovero in ospedale e i sintomi scompaiono rapidamente. L'ospedale di Newburger ha rintracciato 22 pazienti che hanno sviluppato la condizione e lei è ampiamente rassicurata dalla loro guarigione. **Portman conferma che molti di questi bambini sono asintomatici dopo aver lasciato l'ospedale.**

Ma quello che vede nei giovani durante gli appuntamenti di follow-up lo irrita: sebbene il loro ritmo cardiaco sia normale e di solito si sentano bene, le *scansioni MRI* del loro cuore spesso mostrano qualcosa chiamato **potenziamento del gadolinio tardivo (LGE)**, che significa lesioni al muscolo.

A giugno, **Portman** e i suoi colleghi hanno riferito su **The Journal of Pediatrics** che 11 su 16 pazienti avevano **LGE** circa 4 mesi dopo l'attacco di miocardite, sebbene l'area colpita nel cuore si fosse ridotta da quando erano stati ricoverati in ospedale.

Schauer J et al. Persistent Cardiac Magnetic Resonance Imaging Findings in a Cohort of Adolescents with Post-Coronavirus Disease 2019 mRNA Vaccine Myopericarditis. J Pediatr. 2022 Jun;245:233-237.

Questo mese, un **team del CDC** ha riferito che tra i 151 pazienti sottoposti a risonanza magnetica cardiaca di follow-up dopo 3 mesi, il 54% presentava anomalie, principalmente **LGE** o **infiammazione**.

Kracalik I et al. Myocarditis Outcomes After mRNA COVID-19 Vaccination Investigators and the CDC COVID-19 Response Team. Outcomes at least 90 days since onset of myocarditis after mRNA COVID-19 vaccination in adolescents and young adults in the USA: a follow-up surveillance study. Lancet Child Adolesc Health. 2022 Nov;6(11):788-798.

Peter Liu direttore scientifico dell' *Università di Ottawa Heart Institute*.



ritiene che preoccuparsi delle cicatrici persistenti nei pazienti vaccinati è un punto da chiarire, ma

è convinto che non sembra essere correlato a esiti clinici avversi, *"Stiamo monitorando questi pazienti nel tempo, , in uno studio del registro di circa 200 persone colpite in tutto il Canada finora. "Abbiamo bisogno di dati a lungo termine per rassicurare noi e il pubblico"*

Hunter Wilson, cardiologo pediatrico presso il *Children's Healthcare di Atlanta*



che sostiene i booster per i giovani. Di recente ha condotto uno studio che confronta i risultati della miocardite indotta dai vaccini, dallo stesso COVID-19 e da MIS-C, che è disponibile come pre stampa e in revisione su rivista

La FDA ha richiesto sei studi sulla miocardite ciascuno da Pfizer e Moderna i produttori dei due vaccini mRNA.

Jane Newburger, che è anche appassionato di dati a lungo termine, co-guida uno di loro insieme al Pediatric Heart Network; lo studio, in cui è coinvolta anche *Portman*, mira a iniziare a reclutare fino a **500 pazienti** entro la fine dell'autunno. I vari studi valuteranno non solo la miocardite conclamata, ma anche una *versione ombra chiamata miocardite subclinica*, in cui gli individui rimangono privi di sintomi.

La *miocardite subclinica* può essere più comune di quanto si pensasse.

Christian Müller, direttore *dell'Istituto di ricerca cardiovascolare dell'Ospedale universitario di Basilea*,



ha recentemente raccolto campioni di sangue da quasi **800 operatori ospedalieri** 3 giorni dopo aver ricevuto un richiamo per il COVID-19. Nessuno soddisfaceva i criteri per la miocardite, ma **40** avevano **livelli elevati di troponina**, una molecola che può indicare un danno al muscolo cardiaco. Problemi cardiaci cronici e altre *condizioni preesistenti* potrebbero essere la causa in **18 casi**, ma per gli altri 22 casi, il **2,8%** dei partecipanti, donne e uomini, **Müller ritiene che il vaccino abbia causato un aumento dei livelli di troponina.**

I risultati, che ha presentato in una riunione ad agosto, sono in linea con quelli di uno studio di uno studio pubblicato di recente dalla **Thailandia**

Mansanguan S et al. [Cardiovascular Manifestation of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Adolescents. Trop Med Infect Dis. 2022 Aug 19;7\(8\):196.](#)

La buona notizia: in entrambi gli studi, i **livelli di troponina** sono rapidamente scesi alla normalità. E un **breve picco di troponina** senza sintomi:

"Se siamo sani e perdiamo 1000, 2000 [cellule del muscolo cardiaco], questo è irrilevante", dice. Ciò che lo preoccupa è un potenziale effetto cumulativo dei booster annuali. "Sono molto preoccupato se consideriamo questo un fenomeno ricorrente".

La grande domanda è se qualsiasi rischio, per quanto minimo, per il cuore sia controilanciato dai benefici di un booster. I giovani vengono raramente ricoverati in ospedale per COVID-19, ma il virus non è privo di rischi neanche per loro.

L'anno scorso, **Curt Daniels** della **Division of Cardiology della Columbus**



in uno studio condotto su quasi **1600 atleti** del collage prima della vaccinazione ha rilevato che il 2,3% aveva miocardite clinica o subclinica dopo un attacco di COVID-19.

Daniels CJ et al. [Big Ten COVID-19 Cardiac Registry Investigators. Prevalence of Clinical and Subclinical Myocarditis in Competitive Athletes With Recent SARS-CoV-2 Infection: Results From the Big Ten COVID-19 Cardiac Registry. JAMA Cardiol. 2021 Sep 1;6\(9\):1078-1087.](#)

Altri effetti duraturi dell'infezione includono **MIS-C** e **Long Covid**. Gli studi sugli adulti suggeriscono che la vaccinazione riduce il rischio di **Long Covid** dal **15% all'80%**.

"Per questo motivo, penso davvero che valga la pena vaccinare", dice Liu.

Al contrario Müller no: è contento che le sue figlie adolescenti abbiano ricevuto la loro serie iniziale di vaccini, ma non ha in programma di dar loro un richiamo.

Una considerazione:

Consultando abbastanza esperti si può trovare conferma a *qualsiasi opinione*.

Se metti *quindici* ricercatori in una stanza avrai *venti* opinioni e negli ultimi anni non avete abbandonato un'opinione importante o non ne avete acquisita una nuova, controllate il vostro polso. Potreste essere morti.

Si definisce "scambio di opinioni" quella circostanza nella quale ciascuno si tiene le sue.

Paul Offit, infettivologo del *Children's Hospital di Filadelfia*,



pensa che se l'obiettivo è evitare malattie gravi, ci sono poche prove che le persone sane di età inferiore ai 65 anni abbiano bisogno di una dose di richiamo, e certamente non gli adolescenti.

Anche i paesi sono divisi: in **Svizzera, Germania e Danimarca**, i nuovi booster bivalenti sono raccomandati principalmente per gli anziani e per i giovani vulnerabili.

Negli Stati Uniti, al contrario, CDC ora raccomanda che tutti dai 5 anni in su, indipendentemente dalla storia della salute, vengano potenziati.

A complicare l'analisi rischio-beneficio ci sono le correnti in continua evoluzione della pandemia.

Il CDC riferisce che ad agosto almeno l'86% dei bambini negli Stati Uniti è stato infettato da SARS-CoV-2, il che potrebbe ridurre il rischio di future infezioni.

Nationwide Commercial Lab Pediatric Antibody Seroprevalence

afferma **Jane Newburger**: *Ora la variante Omicron dominante sembra molto più mite rispetto ai suoi predecessori, Stiamo vedendo molto meno miocardite da vaccino ora" rispetto all'anno scorso*

La stessa **Newburger**. Non sa perché, ma la tendenza potrebbe alleviare le preoccupazioni sull'effetto collaterale. **"Tutto è un bersaglio mobile".**

L'incertezza è frustrante, ma questa è la storia della pandemia: tutto ciò che dobbiamo sapere finiamo per impararlo dopo che avevamo bisogno di conoscerlo

Dacci oggi la nostra opinione quotidiana. E perdonaci quella di ieri. (Charles Du Bois)

Da Badeker del 14 ottobre 2021

Tre cose da sapere sulla miocardite correlata al vaccino COVID-19

L'introduzione dei vari vaccini contro la malattia del coronavirus 2019 (COVID-19) ha comportato un significativo calo della morbilità e della mortalità correlate al COVID-19 in tutto il mondo e tutti i vaccini COVID-19 approvati hanno dimostrato di fornire benefici che superano i potenziali rischi nelle diverse fasce di età. Tuttavia i rapporti recenti hanno sollevato preoccupazioni per la miocardite correlata a diversi tipi di vaccini COVID-19. Tuttavia, ci sono dati limitati sulle caratteristiche e sugli esiti della miocardite in questi pazienti. Uno studio condotto dalla Divisione di Cardiologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università dell'Arkansas (Salah HM 2021) nel database PubMed/Medline dall'inizio fino al 27 giugno 2021, utilizzando i termini: ("miocardite" e "covid-19" e "vaccino") senza restrizioni linguistiche. Sono stati valutati - case report, serie di casi e studi di coorte; - individui che hanno sviluppato miocardite a seguito di un vaccino COVID-19, indipendentemente dal tipo o dalla dose del vaccino. Sono stati correlati anche i livelli di picco di troponina I o T cardiaca, la frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF), la durata dei sintomi e qualsiasi complicazione segnalata. Sono stati selezionati 15 studi. Dopo aver applicato i criteri di inclusione, sono stati analizzati solo 8 studi

per un totale di 15 pazienti. Due degli studi inclusi erano serie di casi monografici , gli altri dei "case report". Quattordici su 15 (93%) dei pazienti erano maschi. La fascia di età era compresa tra 17 e 52 anni con un'età media di 28 anni. L'analisi riportava che -il 60% dei casi di vaccino COVID-19 correlati alla miocardite era associato al vaccino PfizerBioNTech, -il 33% era associato al vaccino Moderna e il 7% era associato al vaccino Johnson & Johnson. Tutte le miocarditi legate al vaccino Moderna (5/5) si sono verificate dopo la seconda dose del vaccino, mentre 6/9 (66,7%) delle miocarditi legate al vaccino Pfizer-BioNTech si sono verificate dopo la seconda dose del vaccino. Il picco del livello cardiaco di troponina I (ng/mL) è stato riportato in 13/15 pazienti e variava tra 0,37 e 51,37 ng/mL (media 12,9 ng/mL). I livelli di picco di troponina T sono stati riportati negli altri 2/15 pazienti ed erano 854 ng/L e 1.693 ng/L. L'ecocardiogramma transtoracico in tutti questi pazienti ha mostrato una LVEF conservata; il valore esatto della LVEF è stato riportato in 13/15 pazienti con una LVEF media del 53,5% e un intervallo dal 48% al 65%. Negli altri 2/15 pazienti, la FEVS è stata riportata come normale senza alcun valore. Non c'erano anomalie della parete regionale in 14/15 dei pazienti; 1 paziente aveva una sottile ipocinesia del setto apicale e laterale apicale con una FEVS del 52%. Tutti i pazienti si sono ripresi entro 6 giorni dalla presentazione con complicazioni segnalate L' analisi aggregata dei dati disponibili mostra diversi risultati importanti, In primo luogo,

1-la miocardite correlata ai vaccini COVID-19 si verifica principalmente in giovani individui di sesso maschile dopo la seconda dose del vaccino.

2-In secondo luogo, la miocardite correlata ai vaccini COVID si verifica principalmente con i vaccini mRNA (cioè i vaccini Pfizer-BioNTech e Moderna COVID-19).

3- In terzo luogo, in tutti i casi segnalati di miocardite correlati al vaccino COVID-19, i sintomi clinici si sono risolti entro 6 giorni con conservazione della funzione cardiaca. In terzo luogo, non sono state riportate complicanze in nessuno di questi pazienti. Dei 7 casi associati al vaccino Johnson&Johnson non vengono riferite note particolari In sintesi: la miocardite correlata al vaccino COVID-19 ha un recupero complessivamente rapido senza complicazioni a breve termine.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 20 ottobre

I vaccini mRNA inducono una memoria immunitaria durevole contro SARS-CoV-2 e le "varianti preoccupanti"

Oltre alla produzione di anticorpi, una risposta immunitaria efficace richiede la generazione di cellule B e T memory . I vaccini mRNA nell'uomo inducono forti risposte a livello dei centri germinali linfonodali con espansione delle cellule B memory che sintetizzano anticorpi specifici che intercettano la SARS-CoV-2 Spike protein ed impattano con il dominio recettoriale spike (REA). È stato anche dimostrato che la vaccinazione con mRNA genera risposte delle cellule T CD4+ e CD8+ memory specifiche per Spike . Sebbene gli anticorpi vengano spesso correlati all'efficacia del vaccino, le cellule B e T memory sono componenti importanti da valutare nella risposta di richiamo agli antigeni virali e costituiscono un probabile meccanismo di protezione, specialmente nel contesto dell'esposizione in individui precedentemente vaccinati in cui gli anticorpi da soli non forniscono immunità sterilizzante . In questo contesto , le cellule B e T memory possono essere rapidamente riattivate, determinando un maggiore controllo della replicazione virale iniziale, limitando la disseminazione virale nell'ospite dalle prime ore ai giorni successivi all'esposizione. L' immunità cellulare può quindi ridurre o addirittura prevenire i sintomi della malattia (leggi: prevenire il ricovero e la morte) e potenzialmente ridurre la capacità di diffondere il virus ad altri.

Studi immunologici sull'infezione da SARS-CoV-2 mostrano che le risposte delle cellule B e T memory sembrano persistere per almeno 8 mesi dopo l'insorgenza dei sintomi Tuttavia, la durata reale di queste popolazioni dopo la vaccinazione rimane poco conosciuta. Inoltre l'emergere di diverse varianti di SARS-CoV-2, tra cui B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta) e B.1.617.2 (Delta), ha anche sollevato preoccupazioni per quanto riguarda l'aumento della trasmissione e la potenziale evasione dal vaccino -immunità indotta Pertanto, è necessario avere una comprensione più completa della traiettoria e della durata della memoria immunologica dopo la vaccinazione con mRNA, oltre a definire come le risposte immunitarie siano influenzate dalle attuali varianti di preoccupazione (VOC). Inoltre, gli Stati Uniti e altri paesi dotati di risorse, hanno recentemente annunciato piani per una terza dose di richiamo del vaccino, anche se le informazioni su come l'immunità sierologica e cellulare preesistente alla SARS-CoV-2 viene potenziata dalla vaccinazione con mRNA rimangono limitate. In particolare, non è chiaro come i diversi componenti della risposta immunitaria possano trarre beneficio dal potenziamento e se il potenziamento abbia qualche effetto sulla durata di questi componenti. Il 14 ottobre Il team del Institute for Immunology, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia coordinato da Rishi Goel ha pubblicato su Science il report "mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern" in cui è stata valutata la risposta anticorpale per SARS-CoV-2, le cellule B e T memory attraverso 6 mesi dopo la vaccinazione in un gruppo di soggetti sani che hanno generato risposte immunitarie primarie a 2 dosi di

vaccino mRNA rispetto a un gruppo di vaccinati recuperati SARS-CoV-2 che generano risposte di richiamo dall'immunità preesistente.

Questo studio fornisce informazioni sull'evoluzione della memoria immunologica dopo la vaccinazione contro l'mRNA SARS-CoV-2. In particolare, il continuo aumento delle cellule B memory di memoria specifiche per SARS-CoV-2 tra 3 e 6 mesi dopo la vaccinazione con mRNA, anche se i livelli di anticorpi sono diminuiti negli stessi individui, suggerisce che reazioni prolungate del centro germinativo continuano a generare cellule B memory circolanti per almeno diversi mesi dopo la vaccinazione. La maggior parte di queste cellule B memory è stata in grado di legare in modo incrociato le varianti inclusi B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta) e B.1.617.2 (Delta), e le relazioni clonali hanno indicato che almeno alcuni di queste cellule B di memoria a legame incrociato si sono evolute attraverso meccanismi di ipermutazione somatica da cloni che inizialmente mancavano di legame con le varianti.

Questa evoluzione del legame delle varianti può avere implicazioni per le strategie di richiamo volte a indirizzare le risposte anticorpali per le le varianti future. Le cellule B memory sono in grado di attivare risposte rapide di richiamo, fornendo una nuova fonte di anticorpi in caso di infezione o vaccinazione di richiamo. Inoltre, potrebbero esserci differenze nell'immunità generata dalla vaccinazione con mRNA rispetto all'infezione, poiché le cellule B di memoria 6 mesi dopo la vaccinazione erano qualitativamente superiori nel legare i VOC rispetto alle cellule B di memoria 6 mesi dopo il recupero da un lieve COVID-19. Il legame della variante si è sviluppato rapidamente dopo la vaccinazione con mRNA a due dosi, ma si è evoluto più lentamente dopo l'infezione, coerentemente con le conclusioni tratte da altri approcci .Oltre alla memoria durevole delle cellule B, le cellule T CD4+ memory specifiche per SARS-CoV-2 erano relativamente stabili da 3-6 mesi dopo la vaccinazione con mRNA e la stragrande maggioranza dei vaccinati ha mantenuto una robusta risposta delle cellule T CD4+ a 6 mesi. Le prime risposte delle cellule T CD4+ erano correlate con le risposte umorali a 3 e 6 mesi, evidenziando un ruolo dell'immunità delle cellule T nel plasmare la risposta complessiva alla vaccinazione. Insieme, questi dati identificano un'immunità cellulare duratura per almeno 6 mesi dopo la vaccinazione con mRNA con persistenza di cellule B memory di alta qualità e una forte memoria delle cellule T CD4+ nella maggior parte degli individui.

Questi dati consentono di comprendere le potenziali discrepanze nell'efficacia del vaccino nel prevenire l'infezione rispetto a malattie gravi, ospedalizzazione e morte .La diminuzione dei titoli anticorpali nel tempo probabilmente riduce la possibilità che la vaccinazione prevenga completamente l'infezione o fornisca un'immunità "quasi" sterilizzante. Tuttavia, la durata dell'immunità cellulare, per almeno 6 mesi, può contribuire a risposte di richiamo rapide che possono limitare la replicazione virale iniziale e la diffusione nell'ospite, prevenendo così la malattia grave. Infine, esaminando gli individui con un'immunità preesistente a seguito dell'infezione, è stato possibile ottenere informazioni sui possibili effetti della vaccinazione di richiamo. In questo contesto, il potenziamento dell'immunità preesistente da una precedente infezione con la vaccinazione con mRNA ha portato principalmente a un beneficio transitorio per i titoli anticorpali con un aumento a lungo termine minimo o nullo della memoria immunitaria cellulare. I tassi di decadimento degli anticorpi erano simili nei vaccinati naïve alla SARS-CoV-2 e in quelli guariti, suggerendo che ulteriori dosi di vaccino prolungheranno temporaneamente la protezione mediata da anticorpi senza alterare fundamentalmente il panorama sottostante della memoria immunitaria SARS-CoV-2.

Conclusioni...

(per continuare vai all'originale)