

8.gennaio

Cardiocovid

Parte prima

Il cuore è la regione dell'inatteso.

Antonio Machado

Fin dall'inizio della pandemia, era chiaro che SARS-CoV-2 può danneggiare il cuore e i vasi sanguigni mentre le persone sono gravemente malate. I pazienti hanno sviluppato **coaguli, infiammazione cardiaca, aritmie e insufficienza cardiaca.**



La famiglia dei **sette coronavirus** umani conosciuti è nota per il suo impatto sulle vie respiratorie, non sul cuore. Tuttavia, il coronavirus più recente, la sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2), ha **marcato tropismo** per il cuore e può portare a **miocardite** (infiammazione del cuore), **necrosi** delle sue cellule, mimando un **infarto**, **aritmie** e **insufficienza cardiaca acuta o protratta (disfunzione muscolare)**.

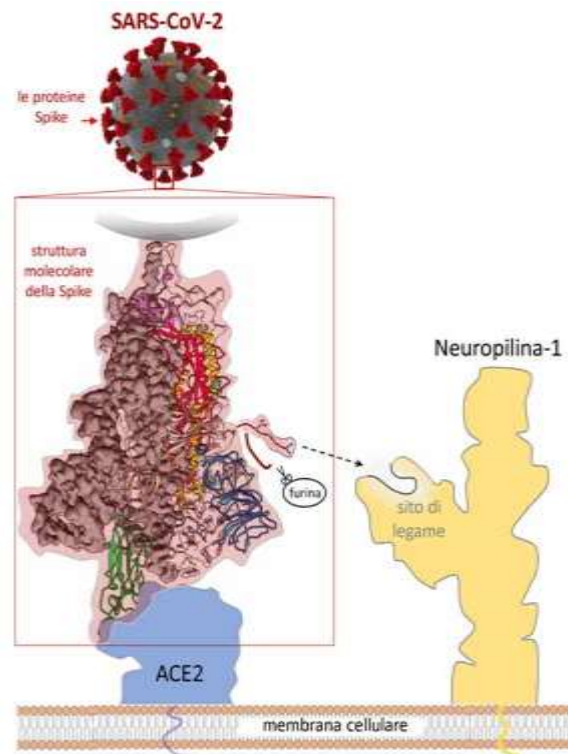
Queste complicazioni, che a volte sono le uniche caratteristiche della presentazione clinica della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19), si sono verificate *anche in casi con sintomi lievi* e in persone che non hanno manifestato alcun sintomo. Recenti scoperte di coinvolgimento cardiaco in giovani atleti, tra cui morte improvvisa,

I quattro coronavirus umani del "raffreddore comune" **HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 e HCoV-HKU1** non sono stati associati ad anomalie cardiache. Ci sono state segnalazioni isolate di pazienti con sindrome respiratoria del Medio Oriente (MERS; causata da MERS-CoV) con miocardite e un numero limitato di serie di casi di malattie cardiache in pazienti con SARS (causata da SARS-CoV)

Pertanto, una caratteristica distintiva di SARS-CoV-2 è il suo coinvolgimento cardiaco più esteso, che può anche essere una conseguenza della pandemia e dell'esposizione di decine di milioni di persone al virus.

Ciò che sembra differenziare strutturalmente SARS-CoV-2 dalla SARS è **un sito polibasico della furina** che, una volta scisso, amplia i tipi di cellule (tropismo) che il virus può infettare. Il virus prende di mira il recettore dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) in tutto il corpo, facilitando l'ingresso cellulare attraverso la sua proteina spike, insieme alla cooperazione della serina proteasi transmembrana proteasi cellulare serina 2 (TMPRSS2), eparan solfato e altre proteasi. Il cuore è uno dei tanti organi con alta espressione di ACE2.

Ecco come il virus si lega ai due recettori cellulari Ace2 e NRP1



Inoltre, l'affinità di SARS-CoV-2 con ACE2 è significativamente maggiore di quella della SARS. Il tropismo ad altri organi oltre i polmoni è stato studiato da campioni autoptici: *l'RNA genomico SARS-CoV-2 era più alto nei polmoni, ma anche cuore, reni e fegato* mostravano quantità sostanziali e copie del virus sono state rilevate nel cuore da 16 dei 22 pazienti deceduti

Puelles VG et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. N Engl J Med. 2020 Aug 6;383(6):590-592.

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 un'alta carica virale superiore a 1000 copie nel cuore**

D. Lindner et al., JAMA Cardiol. 10.1001/jamacardio.2020.3551 (2020)

Di conseguenza, l'infezione da SARS-CoV-2 può danneggiare il cuore sia direttamente che indirettamente (vedi figura). SARS-CoV-2 ha mostrato una straordinaria capacità di infettare i cardiomiociti derivati da **cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) in vitro**, portando a un modello distintivo di frammentazione delle cellule del muscolo cardiaco, con "completa dissoluzione del meccanismo contrattile"

JA Perez-Bermejo et al., bioRxiv 265561, (2020).

Alcuni di questi risultati sono stati verificati da campioni autoptici dei pazienti. 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.2020.100052 (2020).

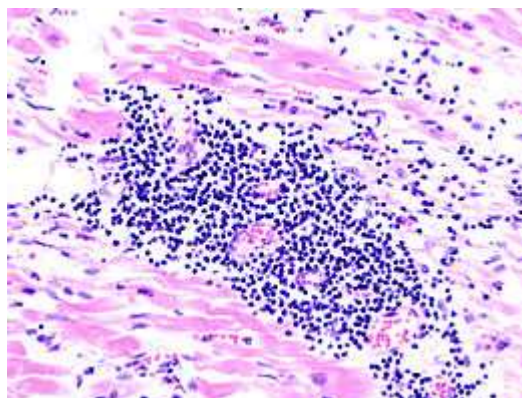
Oltre a infettare direttamente le cellule del muscolo cardiaco, l'ingresso virale è stato documentato nelle cellule endoteliali che rivestono i vasi sanguigni del cuore e in più letti vascolari. Una risposta immunitaria secondaria al cuore infetto e alle cellule endoteliali (endotelite) è solo una dimensione 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 nella microvascolarizzazione 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 causa lesioni), alla miocardite, allo shock cardiogeno (un'incapacità spesso fatale di pompare sangue a sufficienza). Il danno cardiaco, come evidenziato dalle concentrazioni di troponina (un enzima specifico del muscolo cardiaco) nel sangue, è comune con il COVID-19 e 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 per la mortalità intraospedaliera e la concentrazione di troponina è correlata al rischio di mortalità.

Inoltre, i pazienti con quantità più elevate di troponina hanno marcatori di aumento dell'infiammazione [tra cui proteina C-reattiva, interleuchina-6 (IL-6), ferritina, lattato deidrogenasi (LDH)]

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.

Più preoccupante del modello di lesione limitata è la miocardite: infiammazione diffusa del cuore, che di solito rappresenta una mescolanza variabile di lesione e risposta infiammatoria alla lesione che può estendersi attraverso i tre strati del cuore umano fino al pericardio (che circonda il cuore). A differenza della miocardite associata alla SARS, che non ha mostrato infiltrazione linfocitaria, questa risposta immunitaria e infiammatoria è un tipico riscontro all'autopsia dopo le infezioni da SARS-CoV-2. Il coinvolgimento dei miociti, che orchestrano la conduzione elettrica, può causare blocco della conduzione e aritmie ventricolari maligne, che possono portare entrambe all'arresto cardiaco.



Insieme a tali aritmie intraospedaliere, sono stati segnalati casi di aumento di arresti cardiaci extraospedalieri e morte improvvisa in diverse regioni geografiche ad alta diffusione di COVID-19, come l'aumento del 77% in Lombardia, Italia, rispetto al precedente anno .

Baldi E et al. 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.

Ci sono state molte segnalazioni di miocardite che simula un attacco di cuore, a causa del gruppo di sintomi di dolore toracico, un elettrocardiogramma anormale e un aumento degli enzimi cardiaci specifici nel sangue, anche in pazienti di appena 16 anni. Quando è presente un danno esteso e diffuso del muscolo cardiaco, possono verificarsi insufficienza cardiaca, cuore polmonare acuto (insufficienza cardiaca destra e possibile embolia polmonare) 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 la MIS-C sia immuno-mediata e si manifesti con uno spettro di caratteristiche cardiovascolari, tra cui vasculite, aneurismi coronarici e shock cardiogeno. Questa sindrome non è esclusiva dei bambini perché le stesse caratteristiche cliniche sono state oggetto di casi clinici negli adulti, come in un uomo di 45 anni

Shaigany S et al. An adult with Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19. Lancet. 2020 Jul 25;396(10246):e8-e10.

Recenti serie di pazienti COVID- 19 sottoposti a risonanza magnetica (MRI) o ecocardiografia del cuore hanno fornito alcune nuove intuizioni sul coinvolgimento cardiaco. In una coorte di 100 pazienti guariti da COVID-19, 78 presentavano anomalie cardiache, inclusi 12 dei 18 pazienti senza alcun sintomo, e 60 presentavano un'infiammazione miocardica in corso, che è coerente con la miocardite

MR Dweck et al., Eur. Cuore J. 21 , 949 10.1093/ehjci/jeaa178 (2020).

La maggior parte di oltre 1200 pazienti in un'ampia coorte prospettica con COVID-19 presentava anomalie ecocardiografiche

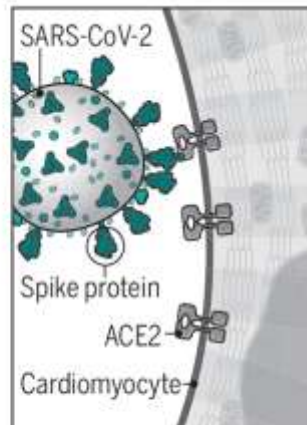
Ciò solleva dubbi sul fatto che ci sia un coinvolgimento cardiaco molto più diffuso di quanto previsto, soprattutto perché almeno il 30-40% delle infezioni da SARS-CoV-2 si verifica senza sintomi. Tali individui possono avere una patologia cardiaca sottostante.

Ad oggi, ci sono state quattro piccole serie di individui asintomatici con infezioni in buona fede che sono stati sottoposti a tomografia computerizzata (TC) del torace per determinare se vi fossero anomalie polmonari compatibili con COVID-19. In effetti, la metà delle persone asintomatiche mostrava caratteristiche della TC polmonare che erano state osservate nei pazienti con sintomi.

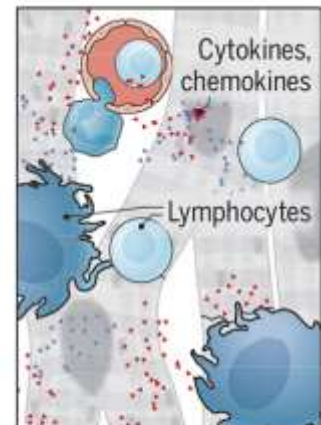
Ma finora, ci sono stati studi di *imaging cardiaco minimi* in persone che risultano positive al test per SARS-CoV-2 o sono sieropositive ma senza sintomi. Inoltre, non è stato ancora riportato il decorso temporale della risoluzione o della persistenza di eventuali anomalie d'organo dopo l'infezione da SARS-CoV-2. Con un'alta percentuale di infezioni silenziose nonostante la concomitante evidenza di danni agli organi interni, c'è un buco fondamentale e ampio nella nostra base di conoscenze.

Damaging the heart

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection has the potential to directly and indirectly induce cardiac damage.



SARS-CoV-2 can **directly infect** cardiomyocytes, attaching to angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) through its spike protein and entering the cells by fusing viral and cellular membranes.



SARS-CoV-2 infection can **indirectly damage** cardiomyocytes through systemic inflammatory responses and diminished blood supply (e.g., from blood clots and endothelitis, not shown).

◀ Complications

Damaged cardiomyocytes, necrosis, and cardiogenic shock can result from direct and/or indirect effects of SARS-CoV-2 infection. This can lead to scarring and thinning of the myocardium, myocarditis, cardiomyopathy, arrhythmias, and potentially cardiac arrest.

Pericardium

A differenza delle persone senza sintomi, c'è una percentuale sostanziale di persone che soffrono di una malattia di lunga data, spesso debilitante, chiamata long-COVID. 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 valutazione cardiovascolare sistematica per possibile miocardite o altre anomalie cardiache, come la fibrosi, che potrebbero spiegare alcuni dei sintomi persistenti. Non sarebbe sorprendente che in futuro i pazienti si presentino con cardiomiopatia di eziologia sconosciuta e risultino positivi per gli anticorpi SARS-CoV-2. Tuttavia, l'attribuzione di tale cardiomiopatia al virus può essere difficile data l'elevata prevalenza di infezioni,

Il coinvolgimento cardiaco negli atleti ha ulteriormente aumentato le preoccupazioni. Un giocatore di basket professionista di 27 anni, guarito dal COVID-19, è morto improvvisamente durante l'allenamento. È stato riscontrato che diversi atleti universitari hanno la miocardite inclusi 4 su 26

(15%) in uno studio prospettico della Ohio State University insieme a uno dei migliori lanciatori della Major League Baseball.

S. Rajpal et al., JAMA Cardiol. 10.1001/jamacardio.2020.4916 (2020).

Collettivamente, questi individui giovani e sani avevano un lieve COVID-19, ma successivamente è stato scoperto che avevano una patologia cardiaca insospettata. 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 questione di quanti atleti hanno una malattia cardiaca occulta?

La valutazione sistematica degli atleti che risultano positivi al 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 capirà di più.

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

Una volta riconosciuto 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. Se rappresenta la risposta infiammatoria di un individuo, un fenomeno autoimmune o qualche altra spiegazione deve essere chiarita. Oltre a prevenire le infezioni da SARS-CoV-2, l'obiettivo di evitare il coinvolgimento cardiovascolare è fondamentale. La marcata eterogeneità di COVID-19, che va dalla mancanza di sintomi alla fatalità, è poco conosciuta. Un virus appena emerso, ampiamente diffuso nella popolazione umana,

Un anno fa... Baedeker/Replay del 8 gennaio 2022

Lo sviluppo dei bambini di 6 mesi dell'era COVID-19: la cautela interpretativa

Oggi, 4 gennaio 22, JAMA Pediatrics pubblica il lavoro Association of Birth During the COVID-19 Pandemic With Neurodevelopmental Status at 6 Months in Infants With and Without In Utero Exposure to Maternal SARS-CoV-2 Infection del Departments of Pediatrics and Psychiatry, Columbia University Irving Medical Center un report da interpretare con la massima cautela : Al di là dei contenuti questo lavoro è un bell'esempio di 'scienza reattiva': una ricerca che affronta le domande del mondo reale il più rapidamente possibile; il rovescio della medaglia è che non dovremmo aspettarci... conclusioni complete o del tutto affidabili. Inoltre questo lavoro, se analizzato senza le dovute cautele, potrebbe generare timori e paure. Dalla paura al panico la distanza è breve ed il panico, può diventare altamente contagioso, specialmente in situazioni dove nulla è noto e tutto è in divenire. Le mie perplessità è nel dato che i bambini di 6 mesi dell'era della pandemia hanno ottenuto punteggi leggermente inferiori nelle abilità motorie e sociali, come riportato dalle loro madri secondo una valutazione del neuro sviluppo ampiamente utilizzata. Si aprono scenari complessi che potrebbero innescare un allarmismo ingiustificato dovuto alla scarsità delle evidenze scientifiche a riguardo e in relazione ad alcuni preprint che presentavano dati allarmistici.

Osservazioni precedenti Alcuni studi precedenti hanno esaminato lo sviluppo dei bambini nell'era della pandemia. Un preprint dell'agosto 21 del RESONANCE consortium non ancora sottoposto a revisione paritaria, dei ricercatori della Brown University ha riscontrato una riduzione significativa delle prestazioni verbali, motorie e cognitive nei bambini nati dopo luglio 2020 rispetto a quelli nati prima del 2019. (Deoni SC 2021) Sfruttando un ampio studio longitudinale sullo sviluppo neurologico infantile, sono stati analizzati i punteggi cognitivi generali dell'infanzia nel 2020 e nel 2021 rispetto al decennio precedente, 2011- 2019. I bambini nati durante la pandemia presentano una riduzione significativa delle prestazioni verbali, motorie e cognitive complessive rispetto ai bambini nati prima della pandemia. In particolare i maschi e i bambini nelle famiglie socioeconomiche più basse sono stati i più colpiti. I risultati evidenziano come anche in

assenza di infezione diretta da SARS-CoV-2 e malattia da COVID-19, i cambiamenti ambientali associati alla pandemia di COVID-19 stanno influenzando in modo significativo e negativo lo sviluppo di neonati e bambini. Deoni Scet al. Consortium. Impact of the COVID-19 Pandemic on Early Child Cognitive Development: Initial Findings in a Longitudinal Observational Study of Child Health. medRxiv [Preprint]. 2021 Aug 11:2021.08.10.21261846.

Il lavoro pubblicato su JAMA Sono stati analizzati alcuni parametri del neurosviluppo di 227 bambini dell'era della pandemia nati in due ospedali del nord di Manhattan, il New York-Presbyterian Morgan Stanley Children's Hospital e il New York-Presbyterian Allen Hospital e confrontati con quelli di 62 bambini nati in uno degli ospedali nei 2 anni precedenti la pandemia durante il quinto o il sesto mese di vita. Sono state valutate le abilità motorie, comunicative, e la capacità di risoluzione di problemi e personali-sociali, (ad esempio se un bambino gira la testa verso un rumore forte, capacità di rotolare dalla schiena allo stomaco) I gruppi prepandemici e pandemici differivano demograficamente, tuttavia la loro analisi si è adeguata ad alcune specifiche differenze, tra cui il sesso del bambino e l'età gestazionale alla nascita e l'età della madre, razza, etnia, livello di istruzione e gravidanze precedenti. I ricercatori hanno scoperto che le capacità motorie fini e grossolane dei bambini e il loro punteggio personale-sociale, misurato da comportamenti (come un bambino agisce di fronte ad uno specchio o se interagisce in modo diverso con estranei rispetto a chi si prende cura di loro), erano significativamente più bassi nei bambini nati tra marzo e dicembre. 2020 rispetto ai bambini nati prepandemici. In particolare I punteggi più bassi si sono verificati nei bambini nati da madri che erano nel loro primo trimestre di gravidanza durante il primo picco della pandemia a New York City, che il team ha definito dal 7 marzo al 6 aprile 2020. Gli autori ritengono che le differenze siano complessivamente riconducibili ad un possibile meccanismo che correla con ricerche precedenti che suggeriscono come lo stress materno all'inizio della gravidanza possa avere sul funzionamento socioemotivo dei neonati un effetto maggiore rispetto allo stress successivo durante la gravidanza.

A proposito dello stress Fin dai primi rapporti sul nuovo coronavirus nel 2020, le organizzazioni di sanità pubblica hanno sostenuto politiche preventive per limitare il virus, compresi l'obbligo di soggiorno a casa che hanno chiuso aziende, asili nido, scuole, campi da gioco e per i bambini un apprendimento limitato La paura del contagio e della possibile perdita di posti di lavoro ha messo sotto stress i genitori; mentre quelli che potevano lavorare da casa hanno affrontato sfide sia nel lavoro che nel fornire assistenza all'infanzia attenta a tempo pieno. Per le donne in gravidanza, la paura di partecipare alle visite prenatali aumentava anche lo stress materno, l'ansia e la depressione. Non sorprende che ci sia stata preoccupazione su come questi fattori, così come le opportunità educative mancate e la ridotta interazione, stimolazione e gioco creativo con altri bambini, possano avere avuto un impatto sul neurosviluppo infantile.

Conclusioni Gli autori sostengono che cambiamenti notati anche se piccoli meritano un'attenzione particolare perché a livello di popolazione possono avere un impatto significativo sulla salute pubblica, tuttavia ribadiscono che il leggero rallentamento dello sviluppo neurologico non prevede necessariamente risultati significativi a lungo termine. A 6 mesi il sistema nervoso centrale è straordinariamente plastico e modellabile E' interessante e rassicurante non aver trovato alcun segnale che suggerisse che l'esposizione a COVID in utero fosse collegata a deficit dello sviluppo neurologico Un risultato incoraggiante è che contrarre il COVID-19 durante la gravidanza non ha avuto alcun impatto apparente sui bambini . All'interno del gruppo pandemico, non c'era alcuna differenza sostanziale nello sviluppo neurologico tra 114 bambini nati da mamme che avevano contratto il COVID-19 durante la gravidanza e 141 bambini nati da mamme che non lo avevano fatta eccezione per i minimi deficit riscontrati.

Commenti...

(per continuare vai all'originale)

Ai lettori di **versonondove** interessati

Da quando la Russia ha lanciato un brutale assalto all'Ucraina nel 2014, l'unica certezza è stata l'incertezza. **Liana Fix** e **Michael Kimmage** nel saggio **The Ukraine Scenarios** scrivono su **Foreign Affaire** che

"Una Russia ridotta o spezzata non inaugurerebbe necessariamente un'età d'oro di ordine e stabilità", avvertono. Una disordinata sconfitta russa in Ucraina potrebbe avere conseguenze positive per molti dei suoi vicini, ma potrebbe anche "creare un vortice di instabilità" che si farebbe sentire in tutto il mondo.

Il saggio si sviluppa in sei parti. Gli interessati possono richiedermi una o più parti (gianfrancotajana@gmail.com) in quanto la tipologia dell'abbonamento a **Foreign Affaire** lo consente

Parte 1: E se vincesse la Russia?

Un'Ucraina controllata dal Cremlino trasformerebbe l'Europa

Parte 2: E se la Russia perde?

Una sconfitta per Mosca non sarà una netta vittoria per l'Occidente

Parte 3: Cosa succede se la Russia fa un accordo?

***Come porre fine a una guerra che nessuno probabilmente vincerà
Le conseguenze globali di un lungo conflitto***

Parte 4: E se la guerra in Ucraina non finisce ?

La vittoria nella guerra non porrebbe fine al conflitto con la Russia

Parte 5: E se vincesse l'Ucraina?

La vittoria nella guerra non porrebbe fine al conflitto con la Russia

Parte 6: E se la guerra in Ucraina andasse fuori controllo?

Come prepararsi a un'escalation involontaria

