

11.Febbraio

## Un indizio importante nel mistero della patogenesi della MIS-C

*Chi non ammette l'insondabile mistero  
non può essere neanche uno scienziato.*  
Albert Einstein

La **sindrome infiammatoria multisistemica nei bambini (MIS-C)** è una complicanza grave e inspiegabile dell'infezione da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) della sindrome respiratoria acuta grave con una prevalenza stimata di ~ 1 su 10.000 bambini infetti. In genere si verifica 4 settimane dopo l'infezione, senza polmonite ipossiémica.

I bambini affetti presentano febbre, eruzione cutanea, dolore addominale, miocardite e altre caratteristiche cliniche che ricordano la *malattia di Kawasaki*, tra cui linfadenopatia, aneurisma coronarico e alti livelli di marcatori biologici di infiammazione acuta.

**L'attivazione sostenuta dei monociti** è costantemente segnalata come una caratteristica immunologica chiave di MIS-C. **Un'anomalia immunologica** più specifica è anche l'espansione policlonale di **CD4+ e CD8+Cellule T** recanti il **recettore delle cellule T Vβ21.3**. La causa principale del **MIS-C** e le sue caratteristiche immunologiche e cliniche rimangono in gran parte sconosciute

### Vedi Badeker

[11.settembre 2022 : Perché alcuni bambini sviluppano MIS-C?](#)

[Assolutamente da rivedere](#)

Un gruppo di lavoro formato da oltre 80 centri (Usa, Francia, Spagna) coordinati da **Daniel Lee** del *St. Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Rockefeller Branch,*

THE ROCKEFELLER UNIVERSITY  
*Science for the benefit of humanity*

ha pubblicato oggi (10 febbraio) su **Science** il report **Inborn errors of OAS-RNase L in SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children** che propone una interessante patogenesi della **MIS-c**

L'ipotesi è che specifici **errori congeniti monogenici** dell'immunità alla SARS-CoV-2 possano essere alla base della **MIS-C** in alcuni bambini.

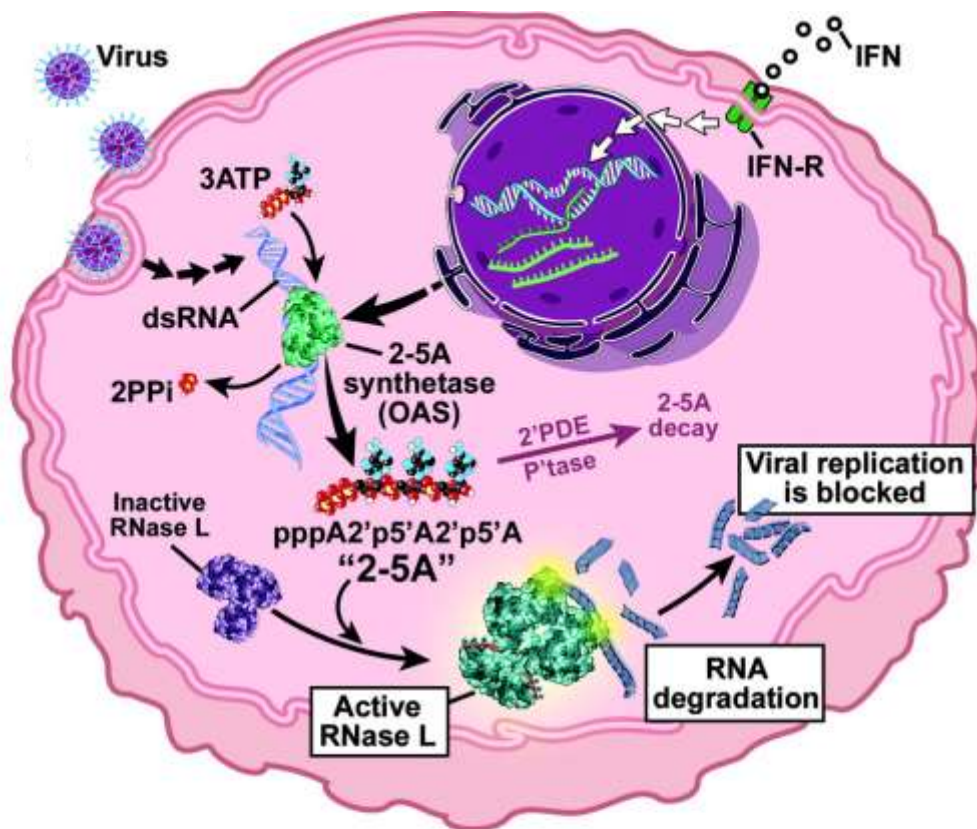
L'identificazione di questi potrebbe fornire approfondimenti sui meccanismi molecolari e cellulari alla base dei suoi **fenotipi immunologici e clinici**.

La strategia utilizzata è stata quella di sequenziale l'esoma e/o dell'intero genoma di **558 pazienti** reclutati a livello internazionale con **MIS-C** (di età compresa tra 3 mesi e 19 anni) e in particolare di individuare **varianti bialleliche non sinonime** di geni codificanti per proteine specifiche.

## Risultati

Sono state riscontrate carenze autosomiche recessive di **OAS1** (2'-5'-oligoadenilato sintetasi 1), **OAS2 o RNasi L (ribonucleasi L)** in cinque bambini non imparentati di quattro diverse ascendenze con MIS-C (~ 1% della nostra coorte).

**OAS1** è il gene fa parte del sistema dell'interferone, la prima linea di difesa contro virus e batteri, la cosiddetta immunità innata. Si tratta del gene **OAS1**, uno degli attori principali del circuito dell'interferone, perché attiva le 'forbici' che fanno a pezzi tutti i virus a Rna, tra cui il SarsCov2. **Oas1** è un gene, che sotto l'induzione dell'interferone attiva la **OAS2 o RNasi L (ribonucleasi L)** un enzima che taglia l'Rna. In sostanza attiva le 'forbici' che fanno a pezzi i virus a Rna



**Non sono stati riscontrati difetti simili** in una coorte di 1288 individui (di età compresa tra 6 mesi e 99 anni) con infezione asintomatica o lieve ( P = 0,001) o 334 giovani pazienti (di età compresa tra 0 e 21 anni) con infezione asintomatica o lieve o polmonite da COVID-19 ( pag= 0,046). La frequenza cumulativa stimata di questi difetti nella popolazione generale era di ~0,00013.

Le proteine di rilevamento dell'RNA a doppio filamento (*dsRNA*) inducibile dell'interferone di tipo I (IFN) OAS1 e OAS2 generano *oligoadenilati legati 2'-5' (2-5A)*, che attivano *l'RNA antivirale a singolo filamento (ssRNA) degradante RNasi L*, in particolare nei fagociti mononucleati.

Le linee cellulari monocitiche con deficienze genetiche di *OAS1*, *OAS2* o *RNase L* hanno mostrato *un'eccessiva produzione di citochine infiammatorie* in risposta al *dsRNA* intracellulare.

La *produzione di citochine* da parte delle cellule carenti di *RNasi L* è stata compromessa dal deficit della proteina 5 associata alla differenziazione del *melanoma (MDA5)* o del *gene 1 inducibile dall'acido retinoico (RIG-I)* e abolita dal deficit della proteina di segnalazione *antivirale mitocondriale (MAVS)*.

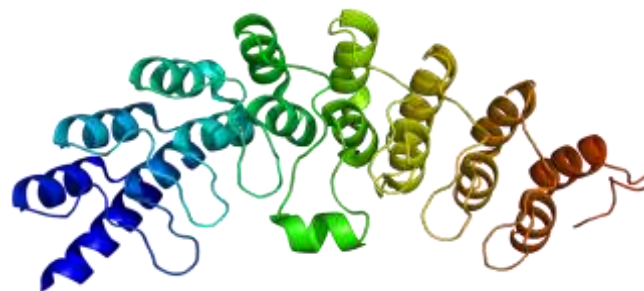
*Il 2-5A esogeno* ha soppresso le risposte infiammatorie a questi stimoli nelle cellule di controllo e carenti di OAS1, ma non nelle cellule carenti di *RNasi L*.

Infine, le linee *cellulari monocitiche*, i *monociti primari* e le *cellule dendritiche* derivate da monociti con carenze genetiche di *OAS1*, *OAS2* o *RNasi L* hanno mostrato risposte infiammatorie esagerate a SARS-CoV-2 così come cellule infette da SARS-CoV-2 e il loro RNA .

Le linee cellulari monocitiche con deficienze genetiche di *OAS1*, *OAS2* o *RNase L* hanno mostrato *un'eccessiva produzione di citochine infiammatorie* in risposta al *dsRNA* intracellulare.

La *produzione di citochine* da parte delle cellule carenti di *RNasi L* è stata compromessa dal deficit della proteina 5 associata alla differenziazione del *melanoma (MDA5)* o del *gene 1 inducibile dall'acido retinoico (RIG-I)* e abolita dal deficit della proteina di segnalazione *antivirale mitocondriale (MAVS)*.

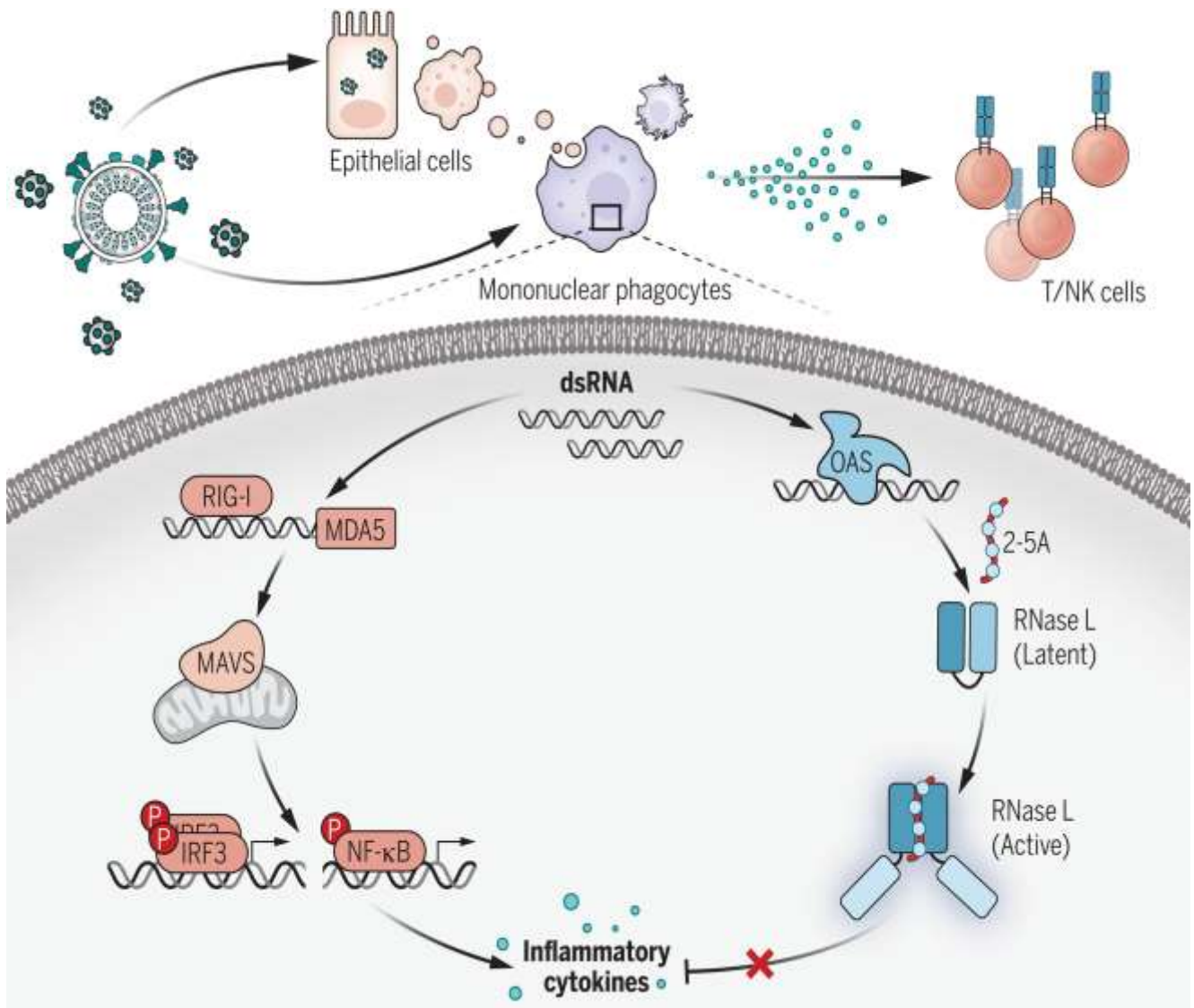
*Il 2-5A esogeno* ha soppresso le risposte infiammatorie a questi stimoli nelle cellule di controllo e carenti di OAS1, ma non nelle cellule carenti di *RNasi L*.



**RNAasi L**

Infine, le linee *cellulari monocitiche*, i *monociti primari* e le *cellule dendritiche* derivate da monociti con carenze genetiche di *OAS1*, *OAS2* o *RNasi L* hanno mostrato risposte infiammatorie esagerate a SARS-CoV-2 così come cellule infette da SARS-CoV-2 e il loro RNA .

## Le conseguenze della carenza di *OAS-RNasi L* in MIS-C



dsRNA da cellule permissive SARS-CoV-2 o SARS-CoV-2 inghiottite da fagociti mononucleati attivano simultaneamente la via **RIG-I/MDA5-MAVS**, inducendo la produzione di **citochine infiammatorie** e la via **OAS-RNasi L**, esercitando un controllo post-trascrizionale sull'infiammazione produzione di citochine.

Il **deficit** di **OAS-RNasi L** provoca un'eccessiva produzione di **citochine infiammatorie** da parte delle cellule mieloidi, innescando MIS-C, inclusa l'attivazione delle cellule linfoidi e lesioni multiple dei tessuti. NK, killer naturale; IRF3, fattore regolatore 3 dell'interferone; NF-κB, fattore nucleare κB.

## Conclusioni:

Sono presenti evidenti carenze autosomiche recessive di **OAS1**, **OAS2** o **RNasi L** in circa l'**1%** di una coorte internazionale di pazienti con **MIS-C**.

La via citosolica **OAS-RNasi L** sopprime l'infiammazione mediata da **RIG-I/MDA5-MAVS** nei fagociti mononucleati stimolati dal **dsRNA**.

Gli **errori congeniti recessivi** a singolo gene della via **OAS-RNase L** scatenano la produzione di **citochine infiammatorie** innescate da SARS-CoV-2 da parte dei fagociti mononucleati, alla base quindi del **MIS-C**



Lee D, Le Pen J, Yatim A, Dong B, Aquino Y, Ogishi M, Pescarmona R, Talouarn E, Rinchai D, Zhang P, Perret M, Liu Z, Jordan I, Elmas Bozdemir S, Bayhan GI, Beaufils C, Bizien L, Bisiaux A, Lei W, Hasan M, Chen J, Gaughan C, Asthana A, Libri V, Luna JM, Jaffré F, Hoffmann HH, Michailidis E, Moreews M, Seeleuthner Y, Bilguvar K, Mane S, Flores C, Zhang Y, Arias AA, Bailey R, Schlüter A, Milisavljevic B, Bigio B, Le Voyer T, Materna M, Gervais A, Moncada-Velez M, Pala F, Lazarov T, Levy R, Neehus AL, Rosain J, Peel J, Chan YH, Morin MP, Pino-Ramirez RM, Belkaya S, Lorenzo L, Anton J, Delafontaine S, Toubiana J, Bajolle F, Fumadó V, DeDiego ML, Fidouh N, Rozenberg F, Pérez-Tur J, Chen S, Evans T, Geissmann F, Lebon P, Weiss SR, Bonnet D, Duval X; CoV-Contact Cohort§; COVID Human Genetic Effort; Pan-Hammarström Q, Planas AM, Meyts I, Haerynck F, Pujol A, Sancho-Shimizu V, Dalgard CL, Bustamante J, Puel A, Boisson-Dupuis S, Boisson B, Maniatis T, Zhang Q, Bastard P, Notarangelo L, Béziat V, Perez de Diego R, Rodriguez-Gallego C, Su HC, Lifton RP, Jouanguy E, Cobat A, Alsina L, Keles S, Haddad E, Abel L, Belot A, Quintana-Murci L, Rice CM, Silverman RH, Zhang SY, Casanova JL. **Inborn errors of OAS-RNase L in SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children.** Science. 2023 Feb 10;379(6632):eabo3627.

## Un anno fa... Baedeker/Replay del 11 Febbraio 2022

*A lungo termine problemi di cuore*

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 Ferial 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'autopsia. 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'infiammazione 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 silenziose 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 COVID19, 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 de lavoro non sanno come il virus orchestri 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 crebrale.

**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...**

**(per continuare vai all'originale)**