

La disfunzione ventricolare non ischemica nei pazienti con COVID-19: caratteristiche e implicazioni per l'imaging cardiaco in base alle attuali evidenze scientifiche

Donato Mele¹, Antonello D'Andrea², Marco Campana³, Giovanna Di Giannuario⁴, Filippo Flamigni¹, Alessia Gimelli⁵, Georgette Houry⁶, Massimiliano Rizzo⁷, Antonella Moreo⁸,
a nome dell'Area Cardioimaging dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO)

¹U.O.C. Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ferrara

²U.O.C. Cardiologia/UTIC/Emodinamica, P.O. Umberto I, Nocera Inferiore (ASL Salerno),
Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

³U.O.C. Cardiologia, Fondazione Poliambulanza, Brescia

⁴U.O.C. Cardiologia, Ospedale Infermi, Rimini

⁵Fondazione CNR/Regione Toscana "Gabriele Monasterio", Pisa

⁶U.O.C. Cardiologia, Azienda Ospedaliera Santa Maria, Terni

⁷U.O.C. Cardiologia, Ospedale San Paolo, Civitavecchia, ASL Roma 4

⁸Dipartimento CardioToraco Vascolare "De Gasperis", ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Coronavirus 2019 disease (COVID-19), caused by SARS-CoV-2, can lead to cardiac impairment with various types of clinical manifestations, including heart failure and cardiogenic shock. A possible expression of cardiac impairment is non-ischemic ventricular dysfunction, which can be related to different pathological conditions, such as myocarditis, stress and cytokine-related ventricular dysfunction. The diagnosis of these pathological conditions can be challenging during COVID-19; furthermore, their prevalence and prognostic significance have not been elucidated yet. The purpose of this review is to take stock of the various aspects of non-ischemic ventricular dysfunction that may occur during COVID-19 and of the diagnostic implications related to the use of cardiac imaging techniques.

Key words. Cardiomyopathy; Coronavirus; COVID-19; Myocarditis; Ventricular dysfunction.

G Ital Cardiol 2020;21

INTRODUZIONE

La malattia coronavirus 2019 (COVID-19) è ormai pandemica e in molti paesi del mondo ha generato un'emergenza sanitaria. Come nel caso della sindrome respiratoria acuta severa (SARS) e della sindrome respiratoria medio-orientale (MERS) dovute ad altri coronavirus (SARS-CoV e MERS-CoV), COVID-19 dovuta al virus SARS-CoV-2 può esprimersi con una polmonite ed un'insufficienza respiratoria acuta grave e può portare a morte. In corso di COVID-19 sono state descritte manifestazioni e complicanze extrapolmonari, anche di tipo cardiaco^{1,2}. In particolare, è stata recentemente definita una sindrome cardiovascolare acuta che comprende una serie di quadri patologici e di manifestazioni cliniche accumulati

dal verificarsi di un danno miocardico acuto³. Lo scopo di questa rassegna è fare il punto sulla disfunzione ventricolare non ischemica, un'espressione della compromissione cardiaca in corso di COVID-19 che presenta, in questo contesto, aspetti ancora poco definiti, anche dal punto di vista della diagnosi basata sulle metodiche di imaging cardiaco.

ASPETTI GENERALI DEL DANNO MIOCARDICO DA COVID-19

Alcune casistiche di pazienti ricoverati con COVID-19 mostrano che la prevalenza del danno miocardico acuto può giungere fino al 20% circa (Tabelle 1 e 2)⁴⁻⁷. In genere, il danno è diagnosticato in base all'aumento della troponina cardiaca⁴⁻⁷, considerato significativo al di sopra del 99° percentile del limite superiore di riferimento, o anche alla comparsa di nuove anomalie elettrocardiografiche o ecocardiografiche^{4,6}. La prevalenza del danno miocardico acuto e dell'aumento della troponina sono di gran lunga superiori nei pazienti ricoverati in terapia intensiva^{4,5} e in quelli che non sopravvivono⁶ (Tabella 1). Inoltre, nei pazienti con danno miocardico acuto e aumen-

© 2020 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 11.04.2020; nuova stesura 29.06.2020; accettato 02.07.2020.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Donato Mele Centro Cardiologico Universitario, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Via Aldo Moro 8, 44124 Cona (FE)
e-mail: donatomele@libero.it

CHIAVE DI LETTURA

Ragionevoli certezze. Nella malattia da SARS-CoV-2 (COVID-19) è stata descritta la possibilità di compromissione cardiaca, che può manifestarsi con quadri clinici diversi e con l'aumento della troponina ematica, indicatore di prognosi sfavorevole. In corso di COVID-19 è stata anche riportata la comparsa di disfunzione ventricolare sinistra e destra, connessa a diversi quadri patologici non ischemici. La diagnosi di questi quadri patologici può essere difficile, soprattutto nel paziente critico. In genere, l'ecocardiografia eseguita al letto del paziente è utilizzata per dimostrare la presenza di disfunzione ventricolare.

Aspetti controversi. Non vi sono informazioni sufficienti sulla prevalenza della disfunzione ventricolare sinistra e destra non ischemica nei pazienti con COVID-19. La miocardite clinicamente sospetta è stata segnalata in rari casi di pazienti con COVID-19 ma non è chiaro se essa sia dovuta ad un effetto diretto del coronavirus sul cuore o rappresenti un'associazione casuale, poiché fino ad ora non è stato dimostrato che il SARS-CoV-2 penetri nei cardiomiociti e determini una miocardite virale. Non è noto quale sia l'evoluzione della disfunzione ventricolare, nei pazienti che sopravvivono, dopo la dimissione dalla terapia intensiva e durante il follow-up.

Prospettive. Sono necessari studi specifici per chiarire i meccanismi del danno miocardico e la fisiopatologia della disfunzione ventricolare non ischemica in corso di COVID-19. Occorrono inoltre ulteriori evidenze biotiche, rispetto a quelle disponibili, per verificare l'eventuale presenza del virus nel miocardio. Infine, sono necessari studi che documentino il significato prognostico e l'eventuale reversibilità delle alterazioni della funzione ventricolare osservate durante la malattia da SARS-CoV-2.

to della troponina la percentuale di decessi è alta, nell'ordine del 50-60%^{7,8} (Tabella 2). L'aumento della troponina è considerato un marcatore di gravità della malattia e di prognosi sfavorevole, verosimilmente in quanto esprime, nel paziente con COVID-19, la presenza di un danno sistemico⁹. Va detto, però, che in alcune casistiche i valori di troponina erano solo lievemente aumentati rispetto ai limiti di riferimento⁴. Pertanto il significato prognostico di un lieve aumento di questo marcatore può essere discutibile, soprattutto quando si considerano pazienti intubati e anziani. Alcuni autori suggeriscono di valutare estensivamente la troponina per identificare precocemente i pazienti a maggior rischio¹⁰ ma su questo aspetto non vi è uniformità di vedute¹¹. Marcatori di danno cardiaco e gravità della malattia sono stati considerati anche il peptide natriuretico di tipo B e la creatinichinasi-MB⁸.

In base ai dati pubblicati da Zhou et al.⁶, la comparsa del danno miocardico acuto avviene dopo un tempo mediano di 15 giorni (10-17 giorni) dall'inizio della malattia. Nei pazienti

che non sopravvivono il tempo mediano di comparsa del danno miocardico acuto è simile, pari a 14.5 giorni (9.5-17)⁶. In questi pazienti la troponina mostra un lieve ma progressivo aumento fino al 16° giorno, quando aumenta rapidamente⁶. Altri autori hanno fornito informazioni complementari. Deng et al.¹², in particolare, hanno osservato che la troponina è normale nella maggior parte dei pazienti al momento del ricovero e aumenta nel 37.5% dei casi durante la degenza, soprattutto nei pazienti non sopravvissuti, in cui l'aumento della troponina diventa significativo nella settimana precedente il decesso¹². Secondo altri autori, oltre al pattern di aumento "tardivo" della troponina sopra descritto, vi sarebbe anche un pattern di aumento "precoce" nei pazienti che presentano una compromissione cardiaca nella fase iniziale della malattia¹³.

Per quanto riguarda le anomalie elettrocardiografiche ed ecocardiografiche, esse, per essere interpretate come espressione di danno miocardico acuto, devono essere di nuova insorgenza^{4,6} e possibilmente contestuali all'aumento della troponina⁷. Ciò non è di secondaria importanza, in quanto i pazienti con COVID-19 presentano spesso comorbilità di tipo cardiovascolare (soprattutto ipertensione, diabete e coronaropatia)^{7,8}; pertanto, anomalie elettrocardiografiche ed ecocardiografiche (ad esempio disfunzione sistolica regionale o globale del ventricolo sinistro) possono essere preesistenti e non correlate all'infezione¹².

Non è chiaro quale sia il meccanismo determinante il danno miocardico acuto e non si può escludere che vi siano più meccanismi coinvolti¹⁴. Un meccanismo ipotizzato è il danno cardiaco diretto mediato dalla stimolazione dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2), che è espresso sui miociti e le cellule dell'endotelio vasale e che si comporterebbe come recettore per il SARS-CoV-2¹⁴. Altri meccanismi ipotizzati sono il danno miocardico indotto dall'ipossia e quello correlato ad una risposta infiammatoria sistemica mediata dal rilascio di citochine, la cosiddetta "tempesta citochinica"¹⁴. Un ulteriore meccanismo potrebbe essere la trombosi macro e microcircolatoria, correlabile anche ad uno stato di ipercoagulabilità osservato in alcuni pazienti¹⁵.

LA DISFUNZIONE VENTRICOLARE SINISTRA

Informazioni iniziali sugli effetti dell'infezione da SARS-CoV sulla funzione ventricolare sono state riportate nel 2003 in relazione all'epidemia di SARS e non hanno mostrato, in quel contesto, un coinvolgimento cardiaco rilevante. In particolare, Li et al.¹⁶ hanno osservato, in 40 pazienti senza cardiopatia sottostante studiati in fase acuta mediante ecocardiografia, valori normali di frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistro ($70.5 \pm 6.1\%$), che restavano tali anche alla valutazione effettuata dopo 30 giorni ($71.2 \pm 5.3\%$, $p=NS$). I pazienti sottoposti a ventilazione meccanica avevano una FE più bassa, ma sempre nei limiti di norma ($65.3 \pm 12.8\%$ vs $71.4 \pm 5.7\%$, $p=0.03$). Per quanto riguarda la funzione diastolica, Li et al.¹⁶ non hanno osservato alterazioni del Doppler transmitralico e venoso polmonare mentre, in fase acuta, il valore di e' risultava lievemente ridotto e il tempo di rilasciamento isovolumetrico aumentato. L'indice di performance miocardica risultava anch'esso aumentato, essendo condizionato dal tempo di rilasciamento isovolumetrico. Queste alterazioni, che miglioravano dopo 30 giorni, sono state attribuite dagli autori al rilascio di citochine pro-infiammatorie nella fase acuta della SARS¹⁶.

Tabella 1. Prevalenza del danno cardiaco acuto e della troponina I nei pazienti con COVID-19 e confronto fra pazienti sopravvissuti e non sopravvissuti.

Studio	Tutti i pazienti	Pazienti ricoverati in TI	Pazienti non ricoverati in TI	p
Huang et al. ³ , 2020				
Pazienti con danno cardiaco acuto*	5/41 (12%)	4/13 (31%)	1/28 (4%)	0.017
TnI (pg/ml)	3.4 (1.1-9.1) [§]	3.3 (3-163) [§]	3.5 (0.7-5.4) [§]	0.075
Wang et al. ⁴ , 2020				
Pazienti con danno cardiaco acuto	10/138 (7.2%)	8/36 (22.2%)	2/102 (2.0%)	<0.001
TnI (pg/ml)**	6.4 (2.8-18.5) [§]	11.0 (5.6-26.4) [§]	5.1 (2.1-9.8) [§]	0.004
	Tutti i pazienti	Non sopravvissuti	Sopravvissuti	p
Zhou et al. ⁵ , 2020				
Pazienti con danno cardiaco acuto*	33/191 (17%)	32/54 (59%)	1/137 (1%)	<0.0001
TnI >28 pg/ml	24/145 (17%)	23/50 (46%)	1/95 (1%)	<0.0001

TI, terapia intensiva; TnI, troponina I.

*Il danno è definito come livelli di TnI ultrasensibile maggiori del 99° percentile del limite superiore di riferimento (>28 pg/ml) o comparsa di nuove anomalie elettrocardiografiche o ecocardiografiche.

**Range normale <26.2 pg/ml.

[§]Valori mediani e range interquartile.

Tabella 2. Prevalenza dei decessi nei pazienti con COVID-19 con e senza danno cardiaco e troponina T (TnT) elevata.

Studio	Tutti i pazienti	Pazienti con danno cardiaco*	Pazienti senza danno cardiaco	p
Shi et al. ⁶ , 2020				
N. decessi	416	82 (19.7%)	334 (80.3%)	<0.001
	57 (13.7%)	42 (51.2%)	15 (4.5)	
	Tutti i pazienti	Pazienti con TnT elevata*	Pazienti con TnT normale	p
Guo et al. ⁷ , 2020				
N. decessi	187	52 (27.8%)	135 (72.2%)	<0.001
	43 (23%)	31 (59.6%)	12 (8.9%)	

*Il danno cardiaco è definito come livelli di TnI ultrasensibile maggiori del limite superiore di riferimento, indipendentemente da nuove anomalie elettrocardiografiche ed ecocardiografiche.

**La TnT è definita elevata se maggiore del 99° percentile del limite superiore di riferimento.

Altre informazioni sui pazienti affetti da SARS sono state fornite in uno studio pubblicato nel 2006¹⁷. Yu et al.¹⁷ hanno osservato la comparsa di cardiomegalia radiologica durante il periodo di ricovero nel 10.7% dei pazienti. L'aspetto interessante era la reversibilità della cardiomegalia. Essa, infatti, ha avuto una durata media di 12.6 giorni (range 1-50 giorni) ed è scomparsa in tutti i pazienti al momento delle valutazioni di follow-up. Nessun paziente con cardiomegalia ha sviluppato sintomi di scompenso cardiaco. Gli autori hanno attribuito la transitoria cardiomegalia ad una disfunzione miocardica subclinica legata, anche in questo caso, ad un'ampia ondata citochinica nell'ambito della fase acuta della SARS¹⁷. Va detto, però, che la cardiomegalia radiologica potrebbe essere secondaria anche a versamento pericardico.

Per quanto riguarda l'attuale infezione COVID-19 da SARS-CoV-2, non vi sono molte informazioni sulla disfunzione ventricolare sinistra che si può sviluppare nel corso della malattia.

Uno studio di Deng et al.¹² su 112 pazienti ricoverati con COVID-19, ha mostrato che la FE media del ventricolo sinistro era 60 ± 5.6%, che solo il 5.4% dei pazienti aveva una FE <50% e nessun paziente <40%. I due gruppi di studio con

COVID-19 grave e non grave non differivano nella percentuale di pazienti con FE <50%, avevano simili dimensioni cavitari e spessori parietali del ventricolo sinistro e simile funzione sistolica del ventricolo destro. Al contrario, la troponina I era aumentata soprattutto nei pazienti con COVID-19 grave. Un valore di troponina I >0.04 ng/ml era presente nel 58.2% e >0.12 ng/ml nel 46.3% dei pazienti gravi¹². Questi dati rinforzano il concetto che l'aumento della troponina, pur indicando la presenza di un danno miocardico, sembrerebbe esprimere soprattutto, nei pazienti con COVID-19, la gravità della malattia sistemica⁹. Va anche sottolineato come la maggior parte dei pazienti deceduti nella casistica sopra riportata aveva una FE del ventricolo sinistro normale¹².

Altri dati sono stati forniti dal gruppo americano di Seattle¹⁸. Questi autori hanno osservato la comparsa di disfunzione ventricolare sinistra in un'elevata percentuale di casi in fase acuta, specificatamente in 7 (33%) di 21 pazienti ricoverati in terapia intensiva nell'arco di 2 settimane¹⁸. La disfunzione ventricolare era definita in base alla riduzione globale della funzione sistolica del ventricolo sinistro valutata mediante ecocardiografia in assenza di storia pregressa di disfunzione sistolica, in associazione a segni clinici di shock cardiogeno,

aumento della troponina I o della creatininchinasi o a diminuzione della saturazione di ossigeno nel sangue venoso centrale (<70%)¹⁸. I dati del gruppo di Seattle differiscono sostanzialmente da quelli di Deng et al.¹², in quanto riportano una maggiore prevalenza di grave disfunzione ventricolare. Va sottolineato, però, che la disfunzione ventricolare non è stata adeguatamente caratterizzata dal gruppo di Seattle dal punto di vista quantitativo (dimensioni e FE del ventricolo sinistro) né sono state fornite informazioni sull'evoluzione della disfunzione ventricolare durante il follow-up.

Quadri specifici di disfunzione ventricolare sinistra

Recentemente Hendren et al.³ hanno proposto di distinguere, nell'ambito della disfunzione ventricolare sinistra non ischemica che può svilupparsi *de novo* in corso di COVID-19, alcuni quadri specifici: la miocardite, la disfunzione ventricolare da stress e quella da citochine. Informazioni su questi quadri possono essere in gran parte desunte dai casi clinici finora pubblicati.

La miocardite

La miocardite acuta è una possibilità descritta nell'ambito delle infezioni da coronavirus. Esempi di miocardite da coronavirus sono stati riportati in un modello animale di coniglio¹⁹ mentre nel gatto domestico è stata dimostrata una miocardite associata al coronavirus felino²⁰. Per quanto riguarda l'uomo, il primo caso segnalato di miocardite clinicamente sospetta associata a infezione da coronavirus non-SARS/MERS risale al 1980²¹. Nel 2014 è stato riportato un caso di miocardite fulminante clinicamente sospetta, associata a insufficienza respiratoria grave e shock, in corso di infezione da coronavirus non SARS/MERS in un bambino di 9 mesi²². Nel 2016 è stato descritto un caso di miocardite clinicamente sospetta in corso di MERS in un paziente di 60 anni con polmonite e scompenso cardiaco²³.

I casi clinici di miocardite clinicamente sospetta pubblicati in riferimento all'attuale pandemia da SARS-CoV-2 sono, al momento, poco più di una decina²⁴⁻³⁶, fra i quali un caso biotipicamente provato²⁸ (Tabella 3). L'età dei pazienti colpiti è variabile, oscillando fra 21 e 74 anni. In 7 casi si tratta di donne. È interessante notare che in due casi non vi era, al momento della sospetta presentazione miocarditica, polmonite in atto^{25,27} e in uno di questi casi non vi erano né tosse né febbre nei giorni precedenti²⁵.

Sei casi erano contraddistinti da grave disfunzione sistolica ventricolare sinistra con marcata riduzione della FE^{24,26,27,29,33,35}. In un caso la disfunzione sistolica ventricolare sinistra era moderata²⁸ e in uno lieve³⁶; in due casi la disfunzione era biventricolare^{27,33}. In un paziente vi era un pattern di contrazione ventricolare tipo tako-tsubo inverso, con ipocinesia dei segmenti basali e medi e normocinesia dell'apice²⁸. Un caso aveva una prevalente espressività pericarditica e grave versamento pericardico tamponante²⁵. In sei casi la FE ventricolare sinistra era normale^{25,30-32,34}.

Gran parte dei casi di miocardite clinicamente sospetta in corso di COVID-19 ha superato la fase acuta. In 5 casi la FE ventricolare sinistra è ritornata, dopo il trattamento, nei limiti di norma^{24,26,28,33,36}. In un caso la FE è migliorata da 35% a 44%²⁷. Di alcuni casi non è nota l'evoluzione^{29,34,35}. È stata descritta in alcuni pazienti una riduzione delle dimensioni cavitari e degli spessori parietali del ventricolo sinistro aumentati nella fase iniziale^{24,26,27,33}. Un paziente con normale FE del ventricolo sinistro è morto nella fase iniziale³⁴. Un altro pa-

ziente con FE migliorata è deceduto il 33° giorno di ricovero a causa di un'infezione secondaria²⁶.

Al momento attuale non è chiaro se l'outcome apparentemente favorevole descritto nella maggior parte dei casi clinici finora pubblicati possa essere esteso alla maggioranza dei casi di miocardite clinicamente sospetta che si verificano in corso di COVID-19. Fra i fattori che impediscono di fare chiarezza vi sono l'uso indiscriminato o non meglio specificato del termine miocardite in alcuni lavori scientifici³⁷ e la non omogeneità dei criteri utilizzati per tale diagnosi.

Disfunzione ventricolare da stress

La disfunzione ventricolare da stress (nota anche come sindrome tako-tsubo) è stata osservata in pochi casi finora pubblicati in corso di COVID-19^{38,39}. In questi casi la presentazione clinica è stata con dolore toracico. All'ECG sono state osservate modica sopraelevazione del tratto ST e presenza di ampie onde T negative con prolungamento dell'intervallo QT. La diagnosi è stata sospettata all'ecocardiografia per la tipica contrazione del ventricolo sinistro ad *apical ballooning* sistolico ed è stata confermata alla coronarografia documentando l'assenza di significative lesioni coronariche. I quadri finora descritti hanno avuto evoluzione favorevole. Non è stato stabilito quale possa essere il trigger della disfunzione ventricolare da stress nei pazienti affetti da COVID-19 ma è verosimile che anche in questi pazienti lo stress emotivo agisca come concausa³⁹. Dal punto di vista fisiopatologico, vari meccanismi che risultano coinvolti nella genesi del danno miocardico in corso di COVID-19 sono stati anche implicati nella fisiopatologia della sindrome tako-tsubo, soprattutto quelli legati alla disfunzione microcircolatoria, ad un eccessivo output simpatico e alla tempesta citochinica⁴⁰.

Disfunzione ventricolare da citochine

È stato ipotizzato che la disfunzione miocardica da disregolazione del sistema citochinico sia un'evenienza possibile nell'ambito di COVID-19 e possa contribuire a spiegare la comparsa di disfunzione ventricolare¹⁴. L'esistenza di questa forma specifica si accorda con la grave disfunzione ventricolare che si osserva in altre condizioni acute caratterizzate da risposte citochino-mediate, come quelle che si sviluppano nello shock settico, in cui il rilascio di citochine può determinare riduzione della FE e aumento del volume dei due ventricoli⁴¹, e nell'infarto miocardico acuto, dove la risposta citochinica contribuisce ai meccanismi dello shock cardiogeno⁴². I meccanismi della disfunzione ventricolare da citochine non sono noti ma è possibile che un eccesso di mediatori pro-infiammatori, come l'interleuchina-6, interferisca con l'attività dei canali del calcio, determinando una depressione contrattile dei miociti¹⁵. È anche possibile un ruolo dell'ossido nitrico e della disfunzione mitocondriale nella genesi della disfunzione contrattile miocardica¹⁵. Dal punto di vista fenotipico, la disfunzione ventricolare sinistra dovuta a disregolazione del sistema citochinico non ha elementi morfologici caratteristici, come l'*apical ballooning* della disfunzione ventricolare da stress, ma può determinare una compromissione diffusa o regionale della funzione miocardica e può essere reversibile.

Tavazzi et al.⁴³ hanno descritto un caso di grave disfunzione sistolica ventricolare sinistra ingravescente non ischemica in corso di COVID-19 che, dopo assistenza con ossigenazione extracorporea a membrana e inotropi, è progressivamente migliorata fino a normalizzarsi. L'analisi istologica del tessuto

Tabella 3. Casi di miocardite e miopericardite accertati e sospetti in corso di COVID-19.

Studio	Età (anni)/ sesso	ECG alla presentazione	Biomarcatori (Tn, BNP, NT-proBNP)	Ecocardiografia	Rx/TC torace e RMC	Coronarografia/ TC coronarica	BEM	Aspetti clinici	Trattamento
Hu et al. ²⁴ , 2020	37/M	Sopraslivellamento ST nelle derivazioni inferiori	TnT elevata (>10000 ng/l) BNP elevato (21.025 ng/l)	FE 27%, DTD 58 mm, tracce di versamento pericardico	Rx torace: aumento significativo delle dimensioni del cuore polmonare, cuore ingrandito e versamento pleurico TC torace: infezione	TC coronarica: non stenosi coronariche	Non eseguita	Polmonite Shock cardiogeno	Metilprednisolone, immunoglobuline, diuretici (torasemide e furosemide), milrinone, piperacillina sulbactam, pantoprazolo
Hua et al. ²⁵ , 2020	63/M	Tachicardia sinusale, sopraslivellamento concavo del tratto ST nelle derivazioni infero-laterali	TnT elevata (225-223 ng/l)	FE normale, versamento pericardico in peggioramento	Rx torace: lieve congestione polmonare	Non eseguita	Non eseguita	Tamponamento cardiaco	Pericardiocentesi eco-guidata
Zeng et al. ²⁶ , 2020	63/F	Tachicardia sinusale	TnI elevata (11.37 ng/l) NT-proBNP elevato (2600 pg/ml)	FE 32%, DTD 61 mm, PAPS 44 mmHg	Rx torace: alterazioni tipo ground-glass	Non eseguita	Non eseguita	Polmonite con insufficienza respiratoria, insufficienza multiorgano	Supporto ventilatorio, ossigeno ad alti flussi, terapia antiretrovirale lopinavir/ritonavir, IFN- α 1b, metilprednisolone, immunoglobuline, piperacillina-tazobactam, dialisi, ECMO
Inciardi et al. ²⁷ , 2020	53/F	Tachicardia sinusale, bassi voltaggi nelle derivazioni periferiche, minimo sopraslivellamento ST diffuso (più evidente nelle derivazioni infero-laterali) e sottoslivellamento ST con onde T invertite in V1 e aVR	TnT elevata (0.24 ng/ml) NT-proBNP elevato (5647 pg/mL)	Valutazione iniziale: alterazioni della cinetica segmentaria Dopo coronarografia: cavità ventricolare sinistra non dilatata, ipertrofia settale e della parete posteriore (spessore 14 mm), diffusa ipocinesia, FE 40%, versamento pericardico con spessore massimo 11 mm	Rx torace: non reperti di rilievo RMC: aumento degli spessori parietali, diffusa ipocinesia, in particolare a carico dei segmenti apicali, severa disfunzione biventricolare, edema miocardico, versamento pericardico circonferenziale soprattutto a carico delle sezioni destre (spessore massimo 12 mm)	Coronarografia: non coronaropatia ostruttiva	Non eseguita	Severa astenia nei 2 giorni precedenti, febbre e tosse da 1 settimana, ipotensione, scompenso cardiaco, non interessamento respiratorio	Dobutamina, canrenoato, furosemide, bisoprololo, idroclorochina, aspirina ev, idrossiclorochina, lopinavir/ritonavir, metilprednisolone ev

(continua)

Tabella 3. (segue)

Studio	Età (anni)/ sesso	ECG alla presentazione	Biomarcatori (Tn, BNP, NT-proBNP)	Ecocardiografia	Rx/TC torace e RMC	Coronarografia/ TC coronarica	BEM	Aspetti clinici	Trattamento
Paul et al. ³¹ , 2020	35/M	Alterazione della ripolarizzazione nelle derivazioni precordiali	TnI elevata (picco 2885 ng/l)	FE normale, non versamento pericardico	TC torace: normale (non evidenza di malattia polmonare) RMC: LGE subepicardico predominante in sede inferiore e laterale	Non eseguita	Non eseguita	Dolore toracico ed astenia, non febbre o sintomi respiratori	Ramipril, bisoprololo
Doyen et al. ³² , 2020	69/M	IVS, onde T invertite diffuse (onde T invertite nelle sole derivazioni anteriori in un ECG precedente)	TnI elevata (9002 ng/l)	FE normale, non difetti della cinetica regionale, lieve IVS	TC torace: opacità e addensamenti bilaterali tipo ground-glass RMC: LGE subepicardico dell'apice e della parete infero-laterale	Coronarografia: non stenosi coronariche	Non eseguita	Vomito, diarrea, tosse, febbre, dispnea, ARDS	Aspirina e fondaparinux (per iniziale sospetto di NSTEMI), idrocortisone, ventilazione meccanica
Fried et al. ³³ , 2020	64/F	Tachicardia sinusale 102 b/min, bassi voltaggi nelle derivazioni periferiche, soprassollamento ST in DI, DII, aVL e V2-V6, elevazione del tratto PR, sottosollamento ST in aVR.	TnI elevata (all'ingresso 7.9 ng/ml, picco 18.6 ng/ml)	DTD 2.9 cm, severo ispessimento parietale concentrico, FE 30%, severa disfunzione ventricolare destra, piccolo versamento pericardico circonfenziale Ecocardiografia dopo 10 giorni: FE 50%, spessori parietali ridotti	Rx torace: normali dimensioni cardiache, non addensamenti parenchimali	Coronarografia: non coronaropatia ostruttiva	Non riportata	Shock cardiogeno	Contropulsatore aortico, dobutamina

(continua)

Tabella 3. (segue)

Studio	Età (anni)/ sesso	ECG alla presentazione	Biomarcatori (Tn, BNP, NT-proBNP)	Ecocardiografia	Rx/TC torace e RMC	Coronarografia/ TC coronarica	BEM	Aspetti clinici	Trattamento
Asif et al. ³⁴ , 2020	Caso 1: 64/M	Caso 1: tachicardia sinusale, transitorio sopraslivellamento ST in D1, aVL, V1-V4, sottoslivellamento ST nelle derivazioni inferiori	Caso 1: Tn 0.056-0.123-0.11 ng/ml Caso 2: Tn 1.6-1.5-1.1 ng/ml	Caso 1: FE 70-75%, non difetti della cinetica regionale Caso 2: FE 65-70%, non difetti della cinetica regionale	Rx torace: Caso 1: diffuse opacità bilaterali Caso 2: diffuse opacità bilaterali	Non eseguita	Non eseguita	Caso 1: dispnea da 3 giorni Caso 2: tosse, febbre e dispnea da 1 giorno	Caso 1: aspirina, clopidogrel, azitromicina, idrossiclorochina, meropenem, tocilizumab, noradrenalina, fenilefrina, vasopressina, atracurium, propofol, fentanyl, ventilazione meccanica Caso 2: aspirina, clopidogrel, azitromicina, cefepime, vancomicina, tocilizumab, noradrenalina, fenilefrina, midazolam, fentanyl, ventilazione meccanica
Warchol et al. ³⁵ , 2020	74/M	Tachicardia ventricolare di recente insorgenza	hsTnT elevata (72-102 ng/l) NT-proBNP elevato (2451 ng/l)	FE 25%	RMC: ipocinesia globale VS, FE 20%. Sequenze T2: non edema miocardico. LGE: grandi aree di fibrosi subepicardica e trasmurale nei segmenti medio-basali della parete infero-laterale e dell'apice	Coronarografia: non stenosi coronariche	Non eseguita	Instabilità emodinamica, scompenso cardiaco, BAV III grado	Metoprololo orale, amiodarone ev, magnesio ev, overdrive pacing, cardioversione, pacemaker temporaneo, oseltamivir, azitromicina
Yuan et al. ³⁶ , 2020	33/M	Tachicardia ventricolare (dettagli dell'aritmia e trattamento non riportati)	TnI non riportata	Non eseguita	TC torace: non segni di polmonite acuta RMC: aumento dei segnali in T2 in sede apicale (edema miocardico), FE lievemente ridotta	Non eseguita	Non eseguita	Dolore toracico, febbre (37.3°C), dolori muscolari	Non riportata

3D, tridimensionale; ARDS, sindrome da distress respiratorio acuto; BAV, biopsia endomiocardica; BEM, biopsia atrioventricolare; BNP, peptide natriuretico di tipo B; DTD, diametro telediastolico; ECG, elettrocardiogramma; ECMO, ossigenazione extracorporea a membrana; FE, frazione di eiezione; hsTnT, troponina T ad alta sensibilità; IFN, interferone; IVS, ipertrofia ventricolare sinistra; LGE, late gadolinium enhancement; NSTEMI, infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST; NT-proBNP, frammento amino-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; PAPs, pressione arteriosa polmonare sistolica; Q1c, intervallo QT corretto; RMC, risonanza magnetica cardiaca; Rx, radiografia; SARS-CoV-2, sindrome respiratoria acuta severa coronavirus 2; TC, tomografia computerizzata; Tn, troponina; TnI, troponina I; TnT, troponina T; VS, ventricolo sinistro.

miocardico ha mostrato solo modici segni di infiammazione, che portavano ad escludere una miocardite fulminante, né vi era il pattern di contrazione tipico della disfunzione ventricolare da stress. Pertanto, nella genesi della disfunzione ventricolare di questo paziente non si può escludere un ruolo della disregolazione transitoria del sistema citochinico. Purtroppo, nonostante il recupero della FE ventricolare sinistra, il paziente è deceduto successivamente per un'infezione secondaria (polmonite da gram-negativi con shock settico, senza nuovo deterioramento della funzione cardiaca)⁴³.

Sono necessari ulteriori studi per chiarire i vari aspetti della disfunzione ventricolare sinistra in corso di COVID-19. In particolare, non vi sono al momento informazioni sull'evoluzione nel tempo delle varie forme di disfunzione ventricolare sinistra.

LA DISFUNZIONE VENTRICOLARE DESTRA

Sono stati recentemente pubblicati dati sul coinvolgimento del ventricolo destro in corso di COVID-19. Argulian et al.⁴⁴ hanno rivisto le ecocardiografie di 105 pazienti consecutivi ricoverati, il 30% dei quali era intubato e ventilato meccanicamente al momento dell'esame ecocardiografico. La dilatazione ventricolare destra è stata osservata nel 31% dei pazienti. Essa è stata definita in base ad un diametro diastolico basale del ventricolo destro >4.1 cm nella sezione apicale "focused" per il ventricolo destro e/o ad un rapporto fra il diametro basale del ventricolo destro e sinistro ≥ 0.9 nella sezione apicale 4-camere (la dilatazione del ventricolo destro era confermata da una valutazione visiva di tale ventricolo in tutte le sezioni ecocardiografiche ottenute). I pazienti con dilatazione del ventricolo destro avevano più spesso ipocinesia ventricolare (66% vs 5%, $p=0.01$) e insufficienza tricuspide moderata-severa (21% vs 7%, $p=0.05$). In 5 pazienti con dilatazione ventricolare destra vi era evidenza di embolia polmonare. All'analisi multivariata la dilatazione ventricolare destra era l'unica variabile significativamente associata alla mortalità. Questi dati mostrano che la dilatazione ventricolare destra è prevalente nei pazienti con COVID-19.

In uno studio di Li et al.⁴⁵ 120 pazienti consecutivi con COVID-19 sono stati sottoposti a ecocardiografia allo scopo di studiare la funzione sistolica del ventricolo destro, utilizzando sia parametri convenzionali (come la variazione frazionata di area, l'escursione sistolica dell'anello tricuspide [TAPSE] e il picco dell'onda s') sia lo strain longitudinale della parete libera e della punta del ventricolo destro. I pazienti con maggior compromissione dello strain del ventricolo destro avevano maggiore probabilità di avere frequenza cardiaca aumentata, maggiore incidenza di danno miocardico acuto, sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) e trombosi venosa profonda, di ricevere ossigeno ad alto flusso e ventilazione meccanica e di avere maggiore mortalità. I pazienti non sopravvissuti avevano, in confronto ai sopravvissuti, un ventricolo destro dilatato con ridotta funzione sistolica ed elevata pressione arteriosa polmonare sistolica. Poiché lo strain longitudinale del ventricolo destro era in grado di predire il rischio di mortalità indipendentemente e incrementalmente rispetto agli altri parametri ecocardiografici⁴⁵, la valutazione dello strain ventricolare destro assume un'importanza considerevole nell'inquadramento dei pazienti con COVID-19 ai fini della stratificazione del rischio.

Va considerata l'ipotesi che il rilascio di troponina nei pazienti con COVID-19 ad alto rischio possa provenire dal ventricolo destro. A supporto di questa ipotesi vi sono evidenze indirette. Lazzeri et al.⁴⁶ hanno dimostrato, in una popolazione di 42 pazienti con ARDS moderata-severa, che il rilascio di troponina è in relazione con la disfunzione del ventricolo destro. La disfunzione di questo ventricolo, pertanto, non va considerata solo come un segno di sovraccarico acuto, legato all'aumento della pressione arteriosa polmonare, ma anche come un fattore che contribuisce direttamente allo sviluppo di insufficienza cardiaca.

Infine, in una recente casistica di pazienti con polmonite da COVID-19 i valori di troponina I, saturazione arteriosa di ossigeno all'ingresso, pressione arteriosa polmonare media e TAPSE sono risultati predittori indipendenti di mortalità intraspedaliera⁴⁷.

PROBLEMATICHE DIAGNOSTICHE NEI PAZIENTI CON COVID-19

La diagnosi di disfunzione ventricolare può essere problematica nei pazienti con COVID-19 ricoverati nelle unità ospedaliere dedicate a questa malattia, in quanto, al fine di proteggere gli operatori sanitari e contenere il più possibile la diffusione dell'infezione, gli accertamenti diagnostici strumentali vengono in genere limitati a quelli strettamente necessari e non procrastinabili. Per razionalizzare l'impiego dell'imaging cardiaco nei pazienti con COVID-19, può essere utile distinguere due tipi di pazienti: quelli stabili (sotto il profilo emodinamico e/o aritmico) e asintomatici e quelli instabili o sintomatici.

Nel caso dei pazienti stabili e asintomatici il sospetto di disfunzione ventricolare deriva, in genere, dal riscontro di alterazioni elettrocardiografiche o di un aumento della troponina plasmatica. L'ECG è di norma effettuato a tutti i pazienti al momento del ricovero. La troponina, come si è accennato sopra, secondo alcuni autori andrebbe valutata indipendentemente dalla presenza di alterazioni elettrocardiografiche e sintomi per stabilire il rischio del paziente in fase precoce e tardiva. Non è chiaro se in un paziente con COVID-19 stabile e asintomatico, a fronte di un aumento della troponina e/o del riscontro di alterazioni elettrocardiografiche, la ricerca della disfunzione ventricolare sia sempre giustificata. Probabilmente vi sono fattori aggiuntivi da considerare: il tipo delle alterazioni elettrocardiografiche, l'entità dell'aumento della troponina e il contesto specifico di ogni singolo paziente con COVID-19. Riteniamo, comunque, che a monte della decisione di ricercare la disfunzione ventricolare, vi debba essere il coinvolgimento del cardiologo clinico da parte del medico che ha in gestione il paziente nel reparto COVID: sarà il cardiologo, infatti, valutando le informazioni cliniche, l'ECG e la troponina, a stabilire che cosa fare, in ogni specifica situazione, in relazione al bilancio rischi/benefici del singolo paziente e alle eventuali ricadute prognostiche e terapeutiche. Nel caso, invece, dei pazienti instabili o sintomatici, la ricerca della disfunzione ventricolare è, secondo noi, chiaramente giustificata.

L'ecocardiografia costituisce, in genere, la metodica diagnostica impiegata in prima battuta per la diagnosi di disfunzione ventricolare. In base a quanto si è spiegato sopra, non è detto che essa necessariamente evidenzii, in pazienti con alterazioni elettrocardiografiche e/o aumento della troponina,

la presenza di disfunzione ventricolare. In alcuni casi l'ecocardiografia potrebbe evidenziare una disfunzione ventricolare sinistra regionale o globale, associata o meno a disfunzione ventricolare destra, in altri casi una disfunzione ventricolare destra isolata. Per lo studio del ventricolo destro andrebbe valutato soprattutto lo strain miocardico.

L'interpretazione eziologica della disfunzione ventricolare richiede in genere ulteriori approfondimenti poiché l'ecocardiografia, da sola, non è in genere in grado di porre la diagnosi eziologica. Per stabilire la causa della disfunzione ventricolare vanno pertanto considerate, oltre all'ECG, alla troponina e all'ecocardiografia, anche metodiche di imaging cardiaco di secondo livello, come la risonanza magnetica cardiaca, e lo studio delle arterie coronarie, effettuabile mediante coronarografia invasiva o tomografia computerizzata, a seconda dello scenario clinico.

Nell'ambito dell'epidemia da SARS-CoV-2 una delle diagnosi eziologiche che ha creato maggiori difficoltà è stata quella di miocardite, anche sulla base di preoccupazioni sviluppatesi nell'opinione pubblica a causa delle possibili gravi complicanze legate a questa patologia⁴⁸. Riteniamo utile, pertanto, un approfondimento specifico in relazione a questo tema.

SOSPETTO DI MIOCARDITE ACUTA IN CORSO DI COVID-19

L'approccio alla diagnosi di miocardite sostenuto dal position paper del Gruppo di Studio europeo delle malattie miocardiche e pericardiche del 2013⁴⁹ distingue la miocardite clinicamente sospetta (ipotizzabile utilizzando indicatori di tipo clinico, laboratoristico ed ecocardiografico) dalla miocardite biopicamente confermata. Questo approccio vale anche per i casi di miocardite che si presentano in modo simile ad una sindrome coronarica acuta (presentazione simil-infartuale), con o senza sopraslivellamento del tratto ST, aumento della troponina cardiaca, conservata funzione sistolica ventricolare e con o senza aspetti suggestivi di miocardite alla risonanza magnetica cardiaca. Nei casi di miocardite sospetta con presentazione simil-infartuale e arterie coronarie normali, la diagnosi definitiva dovrebbe essere basata sulla biopsia endomiocardica⁴⁹. Più recentemente alcuni autori hanno approfondito il ruolo della risonanza magnetica cardiaca e sono stati chiariti i criteri da utilizzare per la diagnosi di miocardite, cioè la coesistenza di criteri T1- e T2-correlati indicativi di infiammazione miocardica⁵⁰. Inoltre, anche se la risonanza magnetica cardiaca può essere considerata nei pazienti clinicamente stabili prima della biopsia endomiocardica, è stato osservato che essa non sostituisce la biopsia endomiocardica nella diagnosi di miocardite e che l'esecuzione della biopsia non dovrebbe essere ritardata nei pazienti con presentazione pericolosa per la vita⁵⁰.

La diagnosi di miocardite va fatta seguendo le indicazioni internazionali anche nei pazienti con COVID-19^{49,51}. Tuttavia, per alcuni pazienti con COVID-19 la completa realizzazione dell'iter diagnostico della miocardite può essere difficile, sia a causa delle problematiche relative al trasporto in Radiologia o in Emodinamica dei pazienti ricoverati in terapia intensiva in condizioni critiche sia per i motivi di protezione degli operatori, già accennati. Per quanto riguarda la biopsia endomiocardica, non tutti gli ospedali hanno la capacità di eseguirla ed è molto problematico trasferire un paziente con COVID-19

in altra struttura per l'esecuzione di tale procedura. Inoltre, alcuni medici scelgono di non richiedere la biopsia endomiocardica in assenza di segni di scompenso cardiaco e di aritmie³². Pertanto, in molti casi l'ecocardiografia, che può essere effettuata al letto del paziente anche nel caso dei pazienti critici, resta la metodica di imaging principale⁵². Va considerato, tuttavia, che nei pazienti con COVID-19 l'ecocardiografia va eseguita secondo le direttive fornite dalle società scientifiche⁵³, limitando l'acquisizione delle immagini a quelle strettamente necessarie per contenere il tempo di esposizione degli operatori. Inoltre, la qualità degli esami ecocardiografici può essere compromessa, come è noto, nei pazienti intubati e rendere molto difficile la valutazione della funzione ventricolare.

Fra i casi clinici finora pubblicati, solo in un paziente con COVID-19 e sospetta miocardite è stata effettuata la biopsia endomiocardica²⁸, che ha dimostrato la presenza di una miocardite linfocitaria acuta ma l'assenza del genoma del SARS-CoV-2 (oltre che di altri virus) nei cardiomiociti. Pertanto, al momento attuale, non vi sono dimostrazioni biotiche di miocardite direttamente dovuta al SARS-CoV-2 nell'uomo. Il mancato riscontro biotico di materiale virale nei cardiomiociti si accorda con altri rilievi biotici e autotici. All'esame biotico di un paziente con COVID-19 deceduto in shock cardiogeno sono state riscontrate particelle virali nei macrofagi cardiaci ma non nei cardiomiociti e nelle cellule endoteliali⁴³. La presenza di particelle virali nei macrofagi cardiaci è stata interpretata come il risultato di una fase viremica oppure della migrazione di macrofagi infetti dai polmoni nei tessuti extrapulmonari⁴³. All'autopsia di un paziente deceduto per COVID-19 sono stati trovati nel tessuto cardiaco solo infiltrati interstiziali infiammatori mononucleari ma non inclusioni virali nel citoplasma o nel nucleo cellulare⁵⁴. In autopsie di altri due pazienti deceduti per COVID-19 non sono emersi segni di miocardite o inclusioni virali nel miocardio⁵⁵.

I dati sopra riportati possono essere confrontati con i riscontri autotici effettuati in pazienti affetti da infezione da SARS-CoV. Uno studio autotico su 20 pazienti deceduti durante l'epidemia di SARS a Toronto, in Canada, ha mostrato la presenza di RNA del SARS-CoV nel 35% dei casi⁵⁶. Il miocardio dei pazienti con riscontro di materiale virale aveva una marcata infiltrazione di macrofagi ma non i segni della miocardite linfocitaria. Inoltre, la presenza di SARS-CoV nel cuore era associata a marcata riduzione dell'espressione di ACE2. Gli autori hanno ipotizzato che una "down-regulation" del sistema ACE2 avesse un ruolo nel favorire la disfunzione miocardica e l'outcome avverso⁵⁶. In un altro caso di paziente deceduto per SARS non sono stati riscontrati infiltrati linfocitari interstiziali nel miocardio né necrosi delle fibre miocardiche¹⁶.

Va sottolineata l'importanza della diagnosi differenziale fra miocardite e infarto miocardico acuto che condividono simile presentazione clinica ed elettrocardiografica. Tale differenziazione è fondamentale per le diverse ripercussioni terapeutiche. In un caso di miocardite in corso di COVID-19 alcuni autori hanno suggerito l'uso precoce della terapia antinfiammatoria con glucocorticoidi associati alle immunoglobuline²⁴. Tuttavia, le attuali raccomandazioni internazionali indicano di non usare steroidi o immunosoppressori nella miocardite clinicamente sospetta. Pertanto, in casi di miocardite clinicamente sospetta o biopicamente provata in corso di COVID-19, si dovrebbero solo istituire terapie cardiologiche standard per il trattamento dello scompenso e delle aritmie⁴⁹. Va anche detto che nei pazienti con COVID-19 non sempre gli steroidi ad

alte dosi hanno comportato un beneficio⁶, soprattutto in presenza di danno polmonare⁵⁷. Una serie di raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con COVID-19 è stata recentemente pubblicata⁵⁸.

CONCLUSIONI

Nei pazienti con COVID-19 è stata descritta la possibilità di compromissione cardiaca. In particolare, nella fase acuta della malattia sono stati segnalati casi di disfunzione ventricolare sinistra o destra o biventricolare, anche gravi, non correlati ad un'origine ischemica. In genere, la disfunzione ventricolare è evidenziata utilizzando l'ecocardiografia ma la diagnosi eziologica della disfunzione non può abitualmente essere effettuata basandosi solo su questa metodica diagnostica. Per quanto riguarda la diagnosi di miocardite, essa può essere particolarmente difficile, soprattutto se le condizioni cliniche del paziente sono critiche e la biopsia endomiocardica non può essere eseguita. Va sottolineato che fino ad ora non vi è evidenza della presenza del virus SARS-CoV-2 nei cardiomiociti dei pazienti con disfunzione ventricolare e miocardite clinicamente sospetta. Pertanto, rimane da dimostrare se la miocardite clinicamente sospetta, segnalata in rari casi di pazienti con COVID-19, sia dovuta al SARS-CoV-2 o rappre-

senti un'associazione casuale. Studi futuri basati su ulteriori evidenze biottiche o autottiche rispetto alle poche disponibili al momento potranno chiarire questo aspetto. Inoltre, studi di follow-up sono necessari per chiarire l'evoluzione della disfunzione ventricolare non ischemica che si verifica in corso di COVID-19.

RIASSUNTO

La malattia coronavirus 2019 (COVID-19), provocata dal SARS-CoV-2, può determinare una compromissione cardiaca con manifestazioni cliniche di vario tipo, fino allo scompenso cardiaco e allo shock cardiogeno. Una possibile espressione della compromissione cardiaca è la disfunzione ventricolare non ischemica, dovuta a quadri di diverso tipo, fra i quali la miocardite, la disfunzione ventricolare da stress e quella da citochine. La diagnosi di queste condizioni patologiche può essere problematica in corso di COVID-19; inoltre, non è nota la loro prevalenza né il loro significato prognostico in questo ambito. Lo scopo di questa rassegna è fare il punto sui vari aspetti della disfunzione ventricolare non ischemica che si possono verificare in corso di COVID-19 e sulle implicazioni diagnostiche relative all'uso delle metodiche di imaging cardiaco.

Parole chiave. Cardiomiopatia; Coronavirus; COVID-19; Disfunzione ventricolare; Miocardite.

BIBLIOGRAFIA

- Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J* 2020;41:1798-800.
- Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol* 2020 Mar 27. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286 [Epub ahead of print].
- Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. *Circulation* 2020;141:1903-14.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-9.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62.
- Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020 Mar 25. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950 [Epub ahead of print].
- Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020 Mar 27. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017 [Epub ahead of print].
- Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality. *JAMA Cardiol* 2020 Mar 27. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1105 [Epub ahead of print].
- Chapman AR, Bularga A, Mills NL. High-Sensitivity cardiac troponin can be an ally in the fight against COVID-1. *Circulation* 2020;141:1733-5.
- American College of Cardiology: Troponin and BNP use in COVID-19. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/18/15/25/troponin-and-bnp-use-in-covid19> [ultimo accesso 2 luglio 2020].
- Deng Q, Hu B, Zhang Y, et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. *Int J Cardiol* 2020;311:116-21.
- Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation* 2020;141:1648-55.
- Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:259-60.
- Atri D, Siddiqi HK, Lang J, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the cardiologist: a current review of the virology, clinical epidemiology, cardiac and other clinical manifestations and potential therapeutic strategies. *JACC Basic Transl Sci* 2020;5:518-36.
- Li SS, Cheng CW, Fu CL, et al. Left ventricular performance in patients with severe acute respiratory syndrome: a 30-day echocardiographic follow-up study. *Circulation* 2003;108:1798-803.
- Yu CM, Wong RS, Wu EB, et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J* 2006;82:140-4.
- Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020;323:1612-4.
- Alexander LK, Keene BW, Yount BL, Geratz JD, Small JD, Baric RS. ECG changes after rabbit coronavirus infection. *J Electrocardiol* 1999;32:21-32.
- Ernandes MA, Cantoni AM, Armando F, Corradi A, Ressel L, Tamborini A. Feline coronavirus-associated myocarditis in a domestic longhair cat. *JFMS Open Rep* 2019;5:2055116919879256.
- Riski H, Hovi T, Frick MH. Carditis associated with coronavirus infection. *Lancet* 1980;2:100-1.
- Rao S, Sasser W, Diaz F, Sharma N, Alten J. Coronavirus associated fulminant myocarditis successfully treated with intravenous immunoglobulin and extracorporeal membrane oxygenation. *Chest* 2014;146:336A.
- Alhagbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle east respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med* 2016;36:78-80.
- Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavi-

- rus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J* 2020 Mar 16. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa190 [Epub ahead of print].
25. Hua A, O’Gallagher K, Sado D, Byrne J. Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19. *Eur Heart J* 2020;41:2130.
26. Zeng JH, Liu YX, Yuan J, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection* 2020 Apr 10. doi: 10.1007/s15010-020-01424-5 [Epub ahead of print].
27. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus 2019 (COVID-19) infection. *JAMA Cardiol* 2020 Mar 27. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1096 [Epub ahead of print].
28. Sala S, Peretto G, Gramegna M, et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J* 2020;41:1861-2.
29. Kim IC, Kim JY, Kim HA, Han S. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient. *Eur Heart J* 2020;41:1859.
30. Irabien-Ortiz A. Fulminant myocarditis due to COVID-19. *Rev Esp Cardiol* 2020;73:503-4.
31. Paul JF, Charles P, Richaud C, Caussein C, Diakov C. Myocarditis revealing COVID-19 infection in a young patient. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;21:776.
32. Doyen D, Mocerri P, Ducreux D, Dellamonica J. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes. *Lancet* 2020;395:1516.
33. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. The variety of cardiovascular presentations of COVID-19. *Circulation* 2020;141:1930-6.
34. Asif T, Ali Z. Transient ST segment elevation in two patients with COVID-19 and a normal transthoracic echocardiogram. *Eur J Case Rep Intern Med* 2020;7:001672.
35. Warchol I, Debska-Kozłowska A, Karcz-Socha I, Książczyk M, Szymanska K, Lubinski A. Terra incognita: clinically suspected myocarditis in a SARS-CoV-2 positive patient. *Pol Arch Intern Med* 2020;130:446-8.
36. Yuan WF, Tang X, Zhao XX. An “asymptomatic” driver with COVID-19: atypical suspected myocarditis by SARS-CoV-2. *Cardiovasc Diagn Ther* 2020;10:242-3.
37. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID 19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan. *Intensive Care Med* 2020;45:846-8.
38. Meyer P, Degrauwe S, Van Delden C, Ghadri JR, Templin C. Typical takotsubo syndrome triggered by SARS-CoV-2 infection. *Eur Heart J* 2020;41:1860.
39. Moderato L, Monello A, Lazzeroni D, et al. Sindrome Takotsubo in corso di polmonite da SARS-CoV-2: una possibile complicanza cardiovascolare. *G Ital Cardiol* 2020;21:417-20.
40. Medina de Chazal H, Del Buono MG, Keyser-Marcus L, et al. Stress cardiomyopathy diagnosis and treatment: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1955-71.
41. Parrillo JE. Pathogenetic mechanism of septic shock. *N Engl J Med* 1993;328:1471-7.
42. van Diepen S, Katz JN, Albert NM, et al. Contemporary management of cardiogenic shock: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017;136:e232-68.
43. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 2020;22:911-5.
44. Argulian E, Sud K, Vogel B, et al. Right ventricular dilation in hospitalized patients with COVID-19 infection. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020 May 15. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.05.010 [Epub ahead of print].
45. Li Y, Li H, Zhu S, et al. Prognostic value of right ventricular longitudinal strain in patients with COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020 Apr 28. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.04.014 [Epub ahead of print].
46. Lazzeri C, Bonizzoli M, Cozzolino M, et al. Serial measurements of troponin and echocardiography in patients with moderate-to-severe acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care* 2016;33:132-6.
47. D’Andrea A, Scarafilo R, Rielger L, et al. Right ventricular function and pulmonary pressures as independent predictors of survival in patients with COVID-19 pneumonia. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020 Jun 24. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.06.004 [Epub ahead of print].
48. The New York Times. A heart attack? No, it was the coronavirus. <https://www.nytimes.com/2020/03/27/health/coronavirus-cardiac-heart-attacks.html> [ultimo accesso 2 luglio 2020].
49. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636-48.
50. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2018;24:3158-76.
51. Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, et al. Recognition and initial management of fulminant myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e69-92.
52. D’Andrea, Di Giannuario G, Marrazzo G, et al. L’imaging integrato nel percorso del paziente con COVID-19: dalla diagnosi, al monitoraggio clinico, alla prognosi. *G Ital Cardiol* 2020;21:345-53.
53. Kirkpatrick J, Mitchell C, Taub C, Kort S, Hung J, Swaminathan M. ASE Statement on protection of patients and echocardiography service providers during the 2019 novel coronavirus outbreak: endorsed by the American College of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2020;33:648-53.
54. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420-2.
55. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol* 2020;153:725-33.
56. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest* 2009;39:618-25.
57. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020;395:473-5.
58. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020;46:854-87.