

MEDICINA, SCIENZA E SOCIETÀ

COVID E CUORE: LE MOLTE FACCE DEL PROBLEMA

COVID and heart: the many sides of the problem

**GIANFRANCO SINAGRA, VINCENZO NUZZI, MATTEO DAL FERRO,
MARCO MERLO**

*SC Cardiologia, Dipartimento Cardiotoracovascolare, Azienda Sanitaria Universitaria
Giuliano Isontina, Università di Trieste*

Tra la fine del 2019 e l'inizio del 2020 si è assistito al diffondersi progressivo di una nuova epidemia, dovuta ad un virus appartenente alla famiglia dei Coronaviridae, denominato Coronavirus della SARS2 (SARS-CoV-2). Il COroNAVirus Disease 19 (COVID-19) è la conseguente possibile manifestazione clinica. L'organizzazione del Sistema Sanitario, insieme a tanti altri aspetti della vita quotidiana, è cambiata radicalmente e i cardiologi hanno dovuto fronteggiare quotidianamente situazioni precedentemente non contemplate (1).

Oltre la sindrome respiratoria: danno miocardico

Il principale bersaglio dell'infezione di SARS-CoV-2 è costituito da cellule dell'ap-

parato respiratorio, testimoniato dall'elevata frequenza di necessità di supporto con ossigenoterapia tra i soggetti sintomatici. Tuttavia, non sono trascurabili i legami tra il virus e l'apparato cardiovascolare. Un primo legame risiede nell'associazione tra le malattie cardiache preesistenti, inclusi i fattori di rischio cardiovascolari quale l'ipertensione arteriosa, e la prognosi dei pazienti ricoverati per polmonite in corso di infezione da SARS-CoV-2. Tuttavia, la connessione SARS-CoV-2 - cuore di maggior interesse è il coinvolgimento cardiologico de novo durante l'ospedalizzazione per COVID-19 (Tabella 1). Questo fenomeno può essere espresso, dal punto di vista clinico, in diversi modi, ma quello con il maggior grado di evidenza è il rilascio di biomarkers indicativi di danno miocardico. Infatti, la quota di pazienti ospedalizzati per COVID-19 con livelli di troponina plasmatici elevati, cioè con cosiddetta "myocardial injury", è ben rappresentata, sfiorando il 45% del totale in alcune coorti (2). Questo dato è stato confermato in tutte le coorti di popolazioni studiate, comprendenti dunque diverse etnie, con diversi profili di comorbidità e

Indirizzo per la corrispondenza

Gianfranco Sinagra
SC Cardiologia, Dipartimento
Cardiotoracovascolare, Azienda Sanitaria
Giuliano-Isontina (ASUGI)
Università Degli Studi di Trieste
Via Pietro Valdoni, 7
34100 Trieste
gianfranco.sinagra@asugi.sanita.fvg.it

Tabella I - Tabella riassuntiva dei principali studi di coinvolgimento cardiaco in COVID-19.

	Popolazione	Espressione cardiaca del danno	Risultati principali
Guo et al.	187 cinesi	Incremento troponinico	Il danno miocardico predice l'outcome, mentre le comorbidità cardiovascolari in assenza di incremento troponinico non pregiudicano l'outcome
Carubelli et al.	614 italiani	Incremento troponinico	45% ha danno miocardico; l'incremento troponinico predice l'outcome a prescindere dal background cardiovascolare
Lala et al.	2736 americani	Incremento troponinico	Il rilascio troponinico in genere è di entità contenuta, ma anche a basse concentrazioni ha peso rilevante sull'outcome
Stefanini et al.	397 italiani	Incremento troponinico e/o del BNP	23% ha BNP aumentato, l'incremento del BNP è un fattore prognostico indipendente, a prescindere dalla diagnosi di scompenso cardiaco
Inciardi et al.	1 paziente affetto da miocardite	Miocardite	L'infiammazione cardiaca da miocardite COVID-relata è un'entità possibile

diversa età media, pertanto può ritenersi molto solido (3, 4). A questo riguardo, la più elevata quota di pazienti con danno miocardico emerso nella popolazione italiana (45%), riflette il peso delle caratteristiche di base dei pazienti italiani inclusi nello studio nel rischio di sviluppare coinvolgimento cardiaco durante l'infezione (2). Di notevole interesse, è la frequente assenza di qualsiasi manifestazione clinica di coinvolgimento cardiaco, pur in presenza di elevati livelli di troponina nel plasma. È stato ampiamente dimostrato che coloro che manifestano un incremento del livello sierico di troponina al momento del ricovero hanno un maggior rischio di *outcome* intraospedaliero sfavorevole (2, 3). In un ampio studio multicentrico italiano (2) la presenza di biomarcatori di danno miocardico è risultata essere un fattore prognostico negativo, anche dopo aggiustamento per altre variabili di rilievo, tra cui anamnesi positiva per coronaropatia, scompenso cardiaco cronico e fibrillazione atriale. Un'ulteriore conferma del ruolo prognostico della troponina plasmatica in pazienti ricoverati per COVID-19 è rap-

presentata dall'aumentato rischio di complicanze, quali sepsi, *multiorgan failure* ed embolia polmonare, in assenza di una chiara acuzie cardiologica (2). Non è chiaro se il rilascio troponinico rappresenti un fattore causale diretto nel determinare la prognosi, oppure un marker che identifica pazienti affetti da una forma più severa della malattia (maggiore necessità di ossigenoterapia e prevalenza di insufficienza multiorgano nei pazienti con *myocardial injury*) (2). In questo senso, le evidenze suggeriscono che, insieme agli altri parametri, la ricerca dei biomarcatori di danno miocardico al momento del ricovero possa migliorare la stratificazione prognostica e permettere di individuare i pazienti a maggior rischio di morte intraospedaliera (3, 4).

La complessa interazione tra COVID-19 e sistema antineurormonale

Un altro *biomarker* espressione del coinvolgimento cardiologico in pazienti affetti da COVID-19 è costituito dai pep-

tidi natriuretici. In questo campo, è stato riportato che la quota di pazienti con incremento del BNP o dell'NTproBNP non è trascurabile, così come il peso prognostico di questo *biomarker* (5). Ad ogni modo, non è chiaro il motivo e, di conseguenza, l'interpretazione e l'eventuale necessità di terapia specifica in caso di incremento dei peptidi natriuretici. Infatti, la diagnosi di scompenso cardiaco acuto è sicuramente poco agevole in questo *setting*, dal momento che molti segni e sintomi, quali dispnea, linee B all'ecografia polmonare e vena cava inferiore dilatata possono essere ascrivibili sia all'infezione, sia alla ventilazione meccanica, sia ad un eventuale scompenso cardiaco acuto.

Meccanismi di danno miocardico

Incremento teorico dei recettori ACE-2

I meccanismi che sono stati individuati come possibili responsabili del danno miocardico e, quindi, dell'impatto prognostico, sono molteplici. Uno dei meccanismi maggiormente chiamati in causa è il legame tra le particelle virali ed il recettore ACE2. Questo meccanismo biologico è stato al centro di numerosi dibattiti che hanno ipotizzato possibili problemi di sicurezza nell'utilizzo degli antipertensivi inibitori dell'ACE e degli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (6). Infatti, dal punto di vista teorico, l'utilizzo in cronico di questi farmaci, che si legano ed inibiscono il recettore ACE1, determina un incremento compensatorio dell'espressione di recettori ACE2. Intuitivamente sarebbe possibile speculare che questo fenomeno favorisca l'ingresso del virus all'interno delle cellule ospite e, di conseguenza, favorisca l'infezione. Inoltre, l'aumentata incidenza di *outcome* sfavorevole tra i pazienti ipertesi ha inizialmente alimentato questi dubbi. Tali

ipotesi non sono state tuttavia confermate nelle corti di pazienti studiati e la Società Europea di Cardiologia, attraverso uno *statement* ufficiale ha dichiarato sicura l'assunzione di ACE-inibitori e sartani sia al di fuori dell'infezione che durante l'ospedalizzazione per COVID-19 (7).

Coinvolgimento cardiaco come parte della sindrome infiammatoria

Un altro meccanismo additato come possibile responsabile del danno miocardico è la sindrome infiammatoria sistemica (SIRS) propria dei pazienti COVID-19. La tempesta citochinica, infatti, può essere responsabile di un'inflammatione coinvolgente anche le cellule miocardiche. Ne consegue una quota di miocardio depressione e miocardio necrosi e, quindi, un incremento dei valori plasmatici di troponina (8).

Il danno diretto del SARS-CoV-2 sul cuore

Un ulteriore meccanismo che potrebbe sottostare al danno miocardico in corso di infezione da SARS-CoV-2 è il danno miocardico diretto, dovuto all'infezione del miocardiocita da parte di SARS-CoV-2. Tuttavia, questo meccanismo fisiopatologico al momento rimane speculativo ed epidemiologicamente non rilevante, dal momento che su riscontri autoptici non è mai stato possibile dimostrare la presenza di SARS-CoV-2 all'interno delle cellule miocardiche. A tal proposito, meccanismi di infiammazione diretta specificatamente contro il cuore, determinanti miocarditi acute, sono stati riportati (8), anche con evidenza di particelle virali morfologicamente compatibili con il coronavirus nell'interstizio miocardico, al di fuori dei miocardiociti (9). Si tratta di un ambito di particolare interesse, che necessita di ulteriore ricerca per conoscerne al meglio manifestazioni ed esiti.

COVID e allerta sulle aritmie

Ciò che al momento non è noto è l'eventuale possibilità che l'infezione da SARS-CoV-2 possa agire da *trigger* su aritmie ventricolari o sopraventricolari. In questo senso, merita sicuramente attenzione particolare l'utilizzo di farmaci che possono creare un substrato aritmogeno, nello specifico allungando il QTc. In particolare, farmaci ampiamente utilizzati nelle prime fasi della pandemia, quali l'azitromicina e l'idrossiclorochina, necessitano di un attento monitoraggio ECG, come raccomandato dalla Società Italiana di Cardiologia.

Possibili reliquati dopo la fase acuta

Ultimo punto di interesse cardiologico è rappresentato dai possibili reliquati cardiologici nei pazienti guariti da COVID-19. Questo aspetto è stato esplorato in una piccola coorte cinese di Wuhan (10) che è stata sottoposta, dopo essere guarita e dimessa, ad un esame di risonanza magnetica cardiaca per l'insorgenza di sintomi cardiologici (dispnea, cardiopalmo). Il risultato di maggior interesse e che richiederà ulteriori verifiche è la presenza di edema miocardico in una quota non trascurabile, nel 58%, di questi pazienti. Questo risultato merita di essere seguito nel tempo per verificare se possa avere rilevanza clinica ed un significato prognostico. Non va inoltre sottovalutata la possibilità di fibrosi interstiziali polmonari ed ipertensione polmonare, aspetti questi ultimi da monitorare.

Sintesi

L'insufficienza respiratoria acuta configurata dalla SARS CoV2 può determina-

re danno miocardico ipossico, testimoniato dal rilascio di biomarcatori come la troponina I ed i peptidi natriuretici. Ciò è particolarmente frequente quando i profili di comorbidità condizionano coronaropatie o ipertrofia miocardica o cardiopatie di varia eziologia. Non vanno sottovalutati gli effetti sul miocardio di alcune terapie attuate nelle prime fasi dell'epidemia. La tempesta citochinica e lo stato settico possono avere un ruolo nel danno miocardico. La miocardite direttamente mediata da COVID-19 (miocitolisi virale) risulta essere un evento raro, epidemiologicamente non rilevante. Da non sottovalutare il rischio di aritmie che riconoscono vari meccanismi. Anche il sovraccarico ventricolare destro da embolia polmonare va considerato fra le cause di danno miocardico. SARS-CoV-2 ha infine posto lo scenario di malattie cardiovascolari acute efficacemente curabili, purtroppo ospedalizzate tardivamente come l'infarto miocardico, i blocchi atrioventricolari, le endocarditi batteriche protratte, lo scompenso cardiaco, la fibrillazione atriale. Si tratta di condizioni con esiti usualmente contenuti, se tempestivamente ospedalizzate, che in *lockdown* per SARS-CoV-2 sono state tardivamente identificate e trattate, condizionando una maggior mortalità ed esiti residui.

Bibliografia

1. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75.
2. Lombardi CM, Carubelli V, Iorio A, et al. Association of Troponin Levels With Mortality in Italian Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: Results of a Multicenter Study. *JAMA Cardiol.* Published online. 2020.
3. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, et al. Mount

- Sinai Covid Informatics Center. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol.* 2020; S0735-1097: 35552-2.
4. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5: 811-818.
 5. Stefanini GG, Chiarito M, Ferrante G. On behalf of the Humanitas COVID-19 Task Force, et al. Early detection of elevated cardiac biomarkers to optimise risk stratification in patients with COVID-19. *Heart.* 2020; 106: 1512-1518.
 6. Aleksova A, Ferro F, Gagno G, et al. COVID-19 and renin-angiotensin system inhibition: role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) - Is there any scientific evidence for controversy? *J Intern Med.* 2020; 288: 410-421.
 7. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang).
 8. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5: 819-824.
 9. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22: 911-915.
 10. Huang L, Zhao P, Tang D, et al. Cardiac Involvement in Patients Recovered From COVID-2019 Identified Using Magnetic Resonance Imaging (published online ahead of print, 2020 May 12). *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020; S1936-878X(20)30403-4.