

Vecchie e nuove miocarditi

Aljohani OA, Mackie D, Bratincsak A, Bradley JS, Perry JC.

Spectrum of Viral Pathogens Identified in Children with Clinical Myocarditis (Pre-Coronavirus Disease-2019, 2000-2018):

Etiologic Agent Versus Innocent Bystander

J Pediatr. 2022 Mar;242:18-24. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.11.011

Rubrica *L'articolodelmese*

a cura di Enrico Valletta

L'articolo di questo mese ci consente di affrontare un argomento - la miocardite - che si è recentemente riproposto all'attenzione dei pediatri in occasione della pandemia da SARS-CoV-2, sia nella sua forma con danno miocardico acuto che nell'ambito delle manifestazioni infiammatorie sistemiche post-Covid che identificano la MIS-C (multisystem inflammatory syndrome in children). È anche l'occasione per analizzare le più frequenti cause virali della miocardite acuta nel bambino, gli elementi distintivi con le miocarditi correlate all'infezione da SARS-CoV-2 e come la MIS-C possa costituire un possibile anello di congiunzione tra la miocardite acuta e la m. di Kawasaki.

Old and new myocarditis

This month's article allows us to revisit a topic - myocarditis - that has recently come to the attention of pediatricians during the SARS-CoV-2 pandemic, both in its form with acute myocardial damage and as part of the post-Covid systemic inflammatory manifestations that identify MIS-C (multisystem inflammatory syndrome in children). It is also an opportunity to analyze the most frequent viral causes of acute myocarditis in children, the distinctive elements with myocarditis related to SARS-CoV-2 infection and how MIS-C may represent a possible link between acute myocarditis and Kawasaki disease.

Introduzione

La miocardite acuta (MA) nel bambino è sostenuta nella maggior parte dei casi da agenti virali nel corso di infezioni respiratorie o gastrointestinali. Adenovirus ed enterovirus (coxsackie B, in particolare) sono i più frequenti, ma anche epatite B e C, EBV, CMV, HHV-6, echovirus, HIV, varicella, VRS, virus influenzali A/B e parainfluenzali. La miocardite si manifesta con sensazione di malessere, mialgie e febbre, elevazione del peptide natriuretico cerebrale (BNP) e della troponina e con alterazioni elettrocardiografiche (tachiaritmia, segni di ischemia, blocco atrioventricolare completo). Il gold standard diagnostico è la biopsia endomiocardica che è, peraltro, raramente proponibile in età pediatrica e si ricorre, quindi, più frequentemente, all'ecocardiografia e alla risonanza magnetica del cuore (RMc).

Obiettivi e metodi

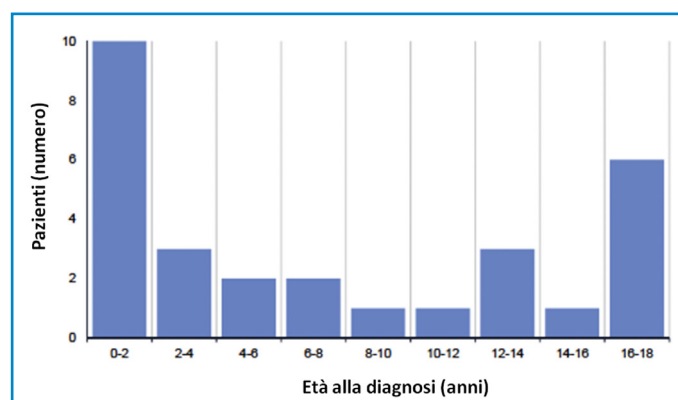
Questa revisione della casistica di un Centro californiano di terzo livello prende in esame le MA in pazienti di età inferiore a 18 anni osservate in era pre-Covid dal 2000 al 2018, avendo come obiettivi l'analisi degli agenti virali ritenuti responsabili e l'esito

to della malattia. Quest'ultimo era definito come "favorevole" se non c'era stato ricorso alla circolazione extracorporea (ECMO) con sostanziale guarigione alla dimissione, ovvero "critico" se si era dovuto utilizzare l'ECMO, se il paziente era stato sottoposto a trapianto di cuore o se era deceduto.

Risultati e conclusioni

Tra i 29 pazienti individuati, la maggioranza (62%) erano maschi e la distribuzione per età di tipo bimodale con due picchi nella prima infanzia e nell'adolescenza (Figura 1). Il 62% aveva riportato almeno un sintomo cardiotoracico (dolore, shock cardiogeno, insufficienza cardiaca acuta, arresto cardiaco, blocco atrioventricolare completo), il 31% sintomi respiratori e il 7% sintomi gastrointestinali. Anomalie ECG erano presenti nel 93% dei soggetti, e circa la metà (52%) di questi aveva una frazione di eiezione (FE) moderatamente (30%-55%) o gravemente (<30%) ridotta. I virus identificati come possibili agenti causali in 23/29 pazienti erano i seguenti: rhinovirus, influenza A/B, VRS, coronavirus, parvovirus B19, coxsackie B5, adenovirus, enterovirus e parainfluenza tipo 2. Nel 72% dei pazienti si è avuta guarigione completa con normalizzazione della FE. I bambini di età < 2 anni hanno avuto un decorso più complicato ($p=0.004$) così come quelli affetti dal virus dell'influenza A/B ($p=0.052$). Un terzo ha avuto necessità di supporto farmacologico inotropo, 3/29 sono stati sottoposti ad ECMO, 3/29 a trapianto e 2/29 sono deceduti (1 con VRS e 1 con influenza A/B). Fattori di rischio significativi per un decorso "critico" sono stati la giovane età, il sesso femminile, una ridotta FE e un BNP particolarmente elevato all'esordio e al picco; tutti i soggetti con decorso "critico" avevano una troponina all'esordio >0.05 ng/ml. Il dolore toracico era presente solo

Figura 1. Distribuzione per età dei 29 pazienti con diagnosi di miocardite



nel 45% dei casi (nella miocardio-pericardite post-vaccino con mRNA per SARS-CoV-2 il dolore toracico è pressoché una costante) e nel 38% dei bambini prevalevano sintomi extra-cardiaci che possono fuorviare da una diagnosi corretta e tempestiva [1]. Le ricerche virali, condotte con metodologie diverse (PCR, ELISA e sierologia) hanno messo in evidenza una varietà di agenti virali potenzialmente responsabili di miocardite assai più ampia di quanto noto in passato. Naturalmente, non è stato possibile escludere che qualcuno di questi virus fosse semplicemente un commensale intercorrente e non realmente patogeno e non si è rilevata alcuna correlazione tra i virus individuati e il decorso della MA. Si conferma, tuttavia, la potenziale pericolosità della MA nel bambino: se è vero che la mortalità è bassa, la gravità è estremamente variabile con un rischio di trapianto nel 9-19% dei bambini e il non improbabile ricorso all'ECMO prima della guarigione o nell'attesa del trapianto stesso [2-6]. Non di minore conto sono le limitazioni dell'attività fisica e sportiva che è generalmente sconsigliata per i 3-6 mesi successivi, ferma restando la normalizzazione della funzione cardiaca e dei valori biochimici, nonché una valutazione personalizzata degli esiti accertati con la RMc post-miocardite [7].

Commento

Negli ultimi due anni, il SARS-CoV-2 ha riproposto il tema della miocardite declinandolo in almeno tre scenari clinici ben identificabili: quello dell'infezione acuta (COVID-19), quello della miocardite successiva alla vaccinazione, e quello della sindrome infiammatoria multisistemica (MIS-C).

Le "nuove" miocarditi

Miocardite in corso di COVID-19. Fino dai primi mesi della pandemia è apparso chiaro che il SARS-CoV-2 – almeno negli adulti – aveva un forte tropismo non solo per il sistema respiratorio, ma anche per quello cardiovascolare con elevata (28%) incidenza di miocardite e di danno cardiaco acuto [8,9]. Nonostante il quadro clinico complessivo fosse notoriamente meno grave nei bambini, sono ben presto emerse analoghe segnalazioni anche in età pediatrica [10-12]. Nel marzo-aprile 2020 vengono segnalati 5 bambini positivi per SARS-CoV-2 con febbre, sintomi gastrointestinali, rash, congiuntivite e segni di interessamento cardiaco acuto in un contesto clinico di infiammazione sistemica ed elevazione degli enzimi cardiaci [12]. In misura variabile presentavano alterazioni dell'ECG, ipocinesie e riduzione della FE cardiaca, tachicardia e necessità di ricovero in terapia intensiva. In tutti i casi la guarigione è stata completa in pochi giorni. Quadri ancora più complessi sono possibili in un contesto di infezione acuta da SARS-CoV-2 che esordisce con sintomi prevalentemente gastrointestinali (addominalgia, nausea, vomito) e si associa a grave miocardite, importante compromissione della funzione cardiaca (FE 27%) e turbe del ritmo fino all'arresto cardiaco [10]. In quest'ultimo caso descritto è rilevante segnalare la copresenza dell'adenovirus e del SARS-CoV-2 e l'esito comunque favorevole grazie al supporto rianimatorio e alla somministrazione di immunoglobuline per via endovenosa, divenute poi elemento fondamentale anche del trattamento della MIS-C. Alla base del danno miocardico acuto si è supposto ci fosse un effetto citopatico diretto di SARS-CoV-2 attraverso l'interazione con il recettore per ACE2 sulle cellule miocardiche e/o un meccanismo lesivo indiretto conseguente all'iperproduzione

di citochine infiammatorie indotta dalla risposta immunologica al virus stesso. Rispetto alle miocarditi scatenate da altri virus, il danno in corso di infezione da SARS-CoV-2 appare complessivamente più limitato e ad esito generalmente favorevole, con minore necessità di supporto inotropo, ma con un maggiore incremento degli indici di infiammazione [13].

Miocardite dopo vaccinazione per SARS-CoV-2

Ad Aprile del 2021 emergono le prime segnalazioni di problemi cardiaci in adolescenti e giovani adulti successivamente alla vaccinazione per SARS-CoV-2 con vaccino a mRNA [14,15]. Si trattava di un possibile raro effetto avverso, non ancora segnalato al momento della registrazione e successivamente evidenziatosi, verosimilmente in seguito al grande numero di dosi somministrate in tutto il mondo. La maggior parte dei casi riguardava adolescenti e giovani adulti (12-24 anni) che avevano ricevuto la seconda dose del vaccino. Il fenomeno, rilevato in alcuni ampi studi di popolazione in diversi Paesi (Israele, USA, Danimarca) si caratterizzava per: 1) un danno miocardico acuto, con edema prevalente e funzione sostanzialmente preservata; 2) una significativa elevazione degli enzimi cardiaci; 3) una spiccata predilezione per il sesso maschile; 4) un decorso clinico non grave e ad esito favorevole [16-19]. Il meccanismo del danno miocardico si ipotizza possa essere di tipo autoimmune indotto dal mimetismo molecolare tra le proteine della cellula miocardica e le proteine virali sintetizzate dopo la vaccinazione con mRNA e dalla conseguente risposta anticorpale. Alternativamente – e in analogia a quanto già detto riguardo all'infezione da SARS-CoV-2 – il danno miocardico potrebbe essere causato direttamente dall'aggancio della proteina spike prodotta dal mRNA vaccinale al recettore ACE2 sulle miocellule cardiache.

Miocardite e MIS-C

All'aprile 2020 risalgono le prime osservazioni di un'anomala ricorrenza di bambini ricoverati per una sindrome simil-Kawasaki con uno stato di grave shock infiammatorio. Alle segnalazioni europee si aggiungono ben presto ulteriori casistiche nord-americane fino a configurare il quadro infiammatorio sistemico post-COVID che noi oggi conosciamo con l'acronimo di MIS-C [20]. Nell'ambito di un interessamento multiorgano, le complicanze a carico del miocardio e del sistema coronarico appaiono prevalenti e caratterizzanti questa sindrome in almeno il 70-80% dei bambini con MIS-C [21]. Le manifestazioni cardiologiche sono diverse – miocardite, coronaropatia, aritmie, anomalie di conduzione – e su una scala di gravità molto ampia fino all'insufficienza cardiaca e allo shock severo e rapidamente evolutivo. Recenti dati italiani indicano un coinvolgimento cardiaco nel 71% dei casi di MIS-C, con un quadro clinico-strumentale di miocardite nel 27%, di insufficienza cardiaca nel 16% e di shock e/o ipotensione nel 19% dei pazienti [22]. Troponina e BNP risultano elevate ed è indicato un pannello di indagini che include ECG, ecocardiogramma e RMc. Il danno coronarico, secondario all'iperinfiammazione e alla vasculite, è presente nel 13-26% dei casi di MIS-C, maggiormente nei maschi e nei bambini con coinvolgimento mucocutaneo e congiuntivale. La prognosi è generalmente buona con una graduale risoluzione delle lesioni nell'arco di un mese. La funzione ventricolare è variamente compromessa nel 30-50% dei pazienti con segni biochimici e strumentali di interessamento infiammatorio a livello di endocardio, miocardio e pericardio. Una riduzione della FE è rinvenibile nel 34-50%

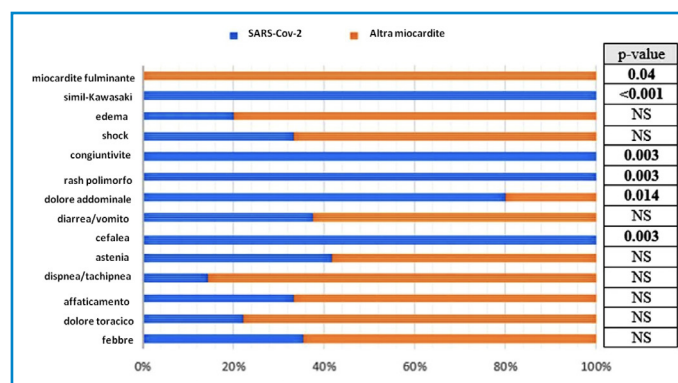
dei bambini con MIS-C. Anche in questi casi la prognosi è, nella maggior parte dei casi, favorevole.

SARS-CoV-2, tra le miocarditi virali e la m. di Kawasaki

Il coinvolgimento del miocardio nell'infezione da SARS-CoV-2 sembra differenziarsi sostanzialmente da quello delle classiche miocarditi virali e, allo stesso tempo, pur avvicinandosi nella sua forma più sistemica – la MIS-C – alla MK, mantiene alcune evidenti caratteristiche distintive da quest'ultima. Le manifestazioni cliniche della miocardite nel bambino sono molto variabili, potendo risultare pressoché asintomatica o, al contrario, dare quadri di grave insufficienza cardiaca o di morte improvvisa. Nella miocardite correlata a SARS-CoV-2 sono frequenti i sintomi addominali fino all'addome acuto, il rash polimorfo e la congiuntivite bilaterale che suggeriscono uno stato infiammatorio sistemico più vicino alla MK che alla MA virale (Figura 2)[13]. Anche l'entità del danno miocardico è solitamente maggiore nella MA, così come più lenta è la risposta alla terapia e più elevato il rischio di miocardite fulminante. D'altra parte, rispetto alla MK, la MIS-C colpisce bambini più grandi e con una più elevata frequenza di sintomi neurologici e gastrointestinali, di shock e di miocardite [23]. Il quadro complessivo della miocardite in corso di SARS-CoV-2 – le cui manifestazioni più eclatanti e riconoscibili si possono cogliere nella MIS-C – costituirebbe, per alcuni, l'anello di congiunzione tra la MA virale, rispetto alla quale mostra un quadro infiammatorio più marcato e una prognosi più favorevole del danno cardiologico, e la MK nei cui confronti mostra segni di atipicità clinica ed una maggiore frequenza di miocardite [13,24,25]. L'ipotesi avanzata è che la MIS-C possa rientrare nello spettro della MK piuttosto che rappresentarne un'entità clinica separata e che la MK sia da considerare non una malattia, ma una sindrome, le cui manifestazioni cliniche e decorso dipendono dall'entità della risposta immunitaria individuale e dalle caratteristiche dell'agente scatenante [25,26].

1. Puri K, Singh H, Denfield SW, et al. Missed diagnosis of new-onset systolic heart failure at first presentation in children with no known heart disease. *J Pediatr* 2019;208:258-64.e3.
2. Ghelani SJ, Spaeder MC, Pastor W, Spurney CF, Klugman D. Demographics, trends, and outcomes in pediatric acute myocarditis in the United States, 2006 to 2011. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:622-7.
3. Foerster SR, Canter CE, Cinar A, et al. Ventricular remodeling and survival are more favorable for myocarditis than for idiopathic dilated cardiomyopathy in childhood: an outcomes study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circ Heart Fail* 2010;3:689-97.
4. Butts RJ, Boyle GJ, Deshpande SR, et al. Characteristics of clinically diagnosed pediatric myocarditis in a contemporary multi-center cohort. *Pediatr Cardiol* 2017;38:1175-82.
5. Wu MH, Wu ET, Wang CC, et al. Contemporary postnatal incidence of acquiring acute myocarditis by age 15 years and the outcomes from a nationwide birth cohort. *Pediatr Crit Care Med* 2017;18:1153-8.
6. Cooper LT. Myocarditis. *N Engl J Med* 2009;360:1526-38.
7. Pelliccia A, Solberg EE, Papadakis M, et al. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2019;40:19-33.
8. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:259-60.
9. 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. Erratum in: *JAMA Cardiol*. 2020;5:848.
10. Lara D, Young T, Del Toro K, et al. Acute Fulminant Myocar-

Figura 2. Manifestazioni cliniche della miocardite acuta correlata e non correlata a SARS-CoV-2 (modificata da rif. 13)



ditis in a Pediatric Patient With COVID-19 Infection. *Pediatrics*. 2020;146:e20201509.

11. Giacomet V, Manfredini VA, Meraviglia G, et al. Acute Inflammation and Elevated Cardiac Markers in a Two-Month-Old Infant with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection Presenting with Cardiac Symptoms. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39:e149-e151.
12. Wolfer A, Mannarino S, Giacomet V, et al. Acute myocardial injury: a novel clinical pattern in children with COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4:e26-e27.
13. Vukomanovic VA, Krasic S, Prijic S, et al. Differences Between Pediatric Acute Myocarditis Related and Unrelated to SARS-CoV-2. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40:e173-e178.
14. Marshall M, Ferguson ID, Lewis P, et al. Symptomatic acute myocarditis in 7 adolescents after Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination. *Pediatrics*. 2021;148:e2021052478.
15. Shimabukuro T. COVID-19 vaccine safety updates. 2021. Available at: <https://www.fda.gov/media/150054/download>.
16. Jain SS, Steele JM, Fonseca B, et al. COVID-19 Vaccination-Associated Myocarditis in Adolescents. *Pediatrics*. 2021;148:e2021053427.
17. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med* 2021;385:1078-90.
18. Mevorach D, Anis E, Cedar N, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med* 2021;385:2140-9.
19. Husby A, Hansen JV, Fosbøl E, et al. SARS-CoV-2 vaccination and myocarditis or myopericarditis: population based cohort study. *BMJ*. 2021;375:e068665.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). <https://emerg.ency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
21. Wu EY, Campbell MJ. Cardiac Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following COVID-19. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23:168.
22. Cattalini M, Taddio A. MIS-C e long Covid: cosa rischiano i bambini. MIS-C: i risultati del registro italiano SIP_GdS Reumatologia. *Pediatratria* 2021;11:6-8.
23. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395:1771-8.
24. Bordet J, Perrier S, Olexa C, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19: filling the gap between myocarditis and Kawasaki? *Eur J Pediatr*. 2021;180:877-84.
25. Santaniello M, Matucci-Cerinic C, Natoli V, et al. Childhood multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 (MIS-C): Distinct from Kawasaki disease or part of the same spectrum? *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33 (Suppl 27):102-4.
26. Ravelli A, Martini A. Kawasaki disease or Kawasaki syndrome?. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:993-5.