

Focus Miocardite

a cura di Francesco De Luca

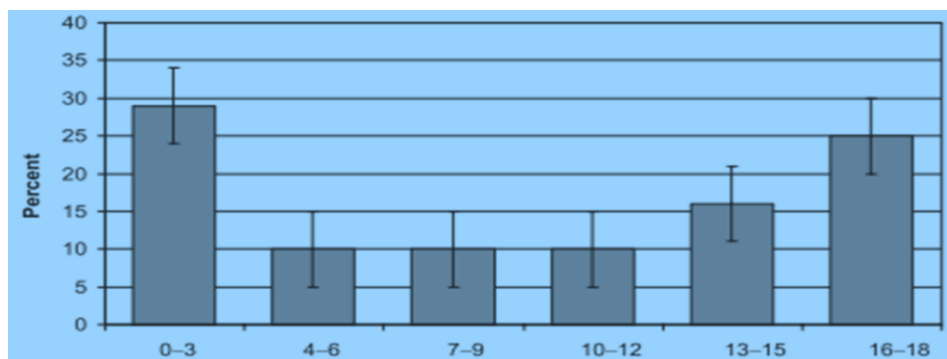
Perché è difficile fare diagnosi di miocardite?

Perché tutta la letteratura presente sulla miocardite in età pediatrica è costituita da *review*, *case reports* e studi retrospettivi. La mancanza di studi prospettici nella popolazione pediatrica, dovuta all'impossibilità di arruolare un adeguato numero di pazienti e dalla mancanza di criteri diagnostici univoci, deve fare ritenere questo uno dei molti capitoli ancora privo di risposte in campo medico.

Definizione

- La Miocardite è una rara patologia infiammatoria del miocardio, provocata da una vasta gamma di potenziali fattori eziologici e, di conseguenza, con modelli clinici variabili. Diffusa in tutto il mondo, può essere fatale con picchi di mortalità nei neonati e nei bambini, rispettivamente, del 75 e 25%. L'età di insorgenza presenta un andamento bimodale (*Pediatrics* 2007;120;1278).

Età di insorgenza



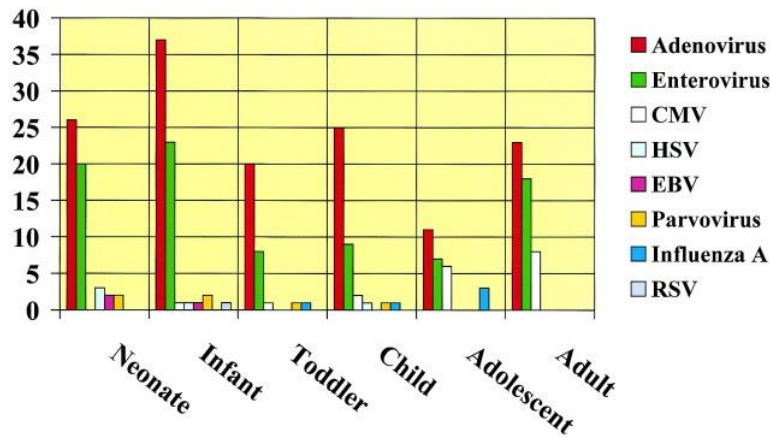
Incidenza

La prevalenza della miocardite nella popolazione generale è compresa tra 10,2 a 105,6/100.000, con più di 1,8 milioni di nuovi casi per anno registrati in tutto il mondo. Questa ampia variabilità, riportate nelle varie casistiche, rende impossibile conoscerne la reale prevalenza. È ragionevole ipotizzarne una **potenziale sotto diagnosi** in ragione della decorrenza spesso asintomatica e dei non uniformati percorsi diagnostici. La miocardite continua ad essere un significativo problema di salute pubblica, in particolare nei giovani adulti, tra i quali rappresenta una delle **cause più comuni di morte cardiaca improvvisa**.

Eziologia

La principale causa di miocardite è virale. Il virus coxsackie B è responsabile del 50% dei casi identificati. Secondo l'OMS, nel periodo 1975-1985, il virus Coxsackie B3 (CVB3, un enterovirus) era la causa più comune di miocardite nel mondo (34,6 per 1000 casi), seguito dal virus dell'influenza B (17,4 per 1000 casi), influenza A (11,7 per 1000 casi), virus Coxsackie A (9,1 per 1000 casi) e citomegalovirus (CMV) (8,0 x 1000) (*J. Clin. Med.*2021,10, 603).

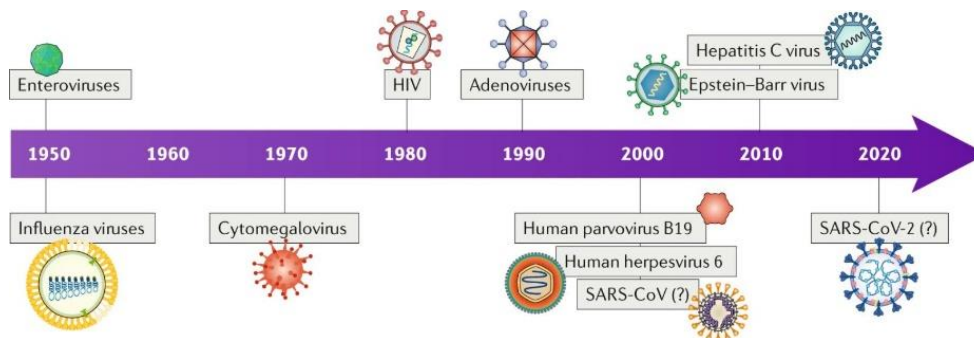
Gli adenovirus sono il più comune agente eziologico di miocardite nei bambini (J. Am. Coll. Cardiol. 2003, 42).



Naturalmente esistono una infinità di altre cause di miocardite nei bambini, penso alla malattia di Chagas (Circulation 2014; 129: 115).

Causes	Examples
Infectious	Viral: adenoviruses, echoviruses, enteroviruses (eg. coxsackieviruses), herpesviruses (human cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, human herpesvirus 6), hepatitis C virus, human immunodeficiency virus, influenza A virus, parvovirus B19 Bacterial: chlamydia, <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , legionella, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , mycoplasma, staphylococcus, streptococcus A, <i>Streptococcus pneumoniae</i> Fungal: actinomyces, aspergillus, candida, cryptococcus Helminthic: <i>Echinococcus granulosus</i> , <i>Trichinella spiralis</i> Protozoal: <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Trypanosoma cruzi</i> Rickettsial: <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Rickettsia typhi</i> Spirochetal: <i>Borrelia burgdorferi</i> , leptospira, <i>Treponema pallidum</i>
Autoimmune diseases	Celiac disease, Churg-Strauss syndrome, Crohn disease, dermatomyositis, giant cell myocarditis, hypereosinophilic syndrome, Kawasaki disease, lupus erythematoses, lymphofollicular myocarditis, rheumatoid arthritis, sarcoidosis, scleroderma, ulcerative colitis
Hypersensitivity reactions	Penicillin, ampicillin, cephalosporins, tetracyclines, sulfonamids, antihistologistics, benzodiazepines, clozapine, loop and thiazide diuretics, methylodopa, smallpox vaccine, tetanus toxoid, tricyclic antidepressants
Toxic reactions to drugs	Amphetamines, anthracyclines, catecholamines, cocaine, cyclophosphamide, 5-fluorouracil, phenytoin, trastuzumab
Toxic	Ethanol
Others	Arsenic, copper, iron, radiotherapy, thyrotoxicosis

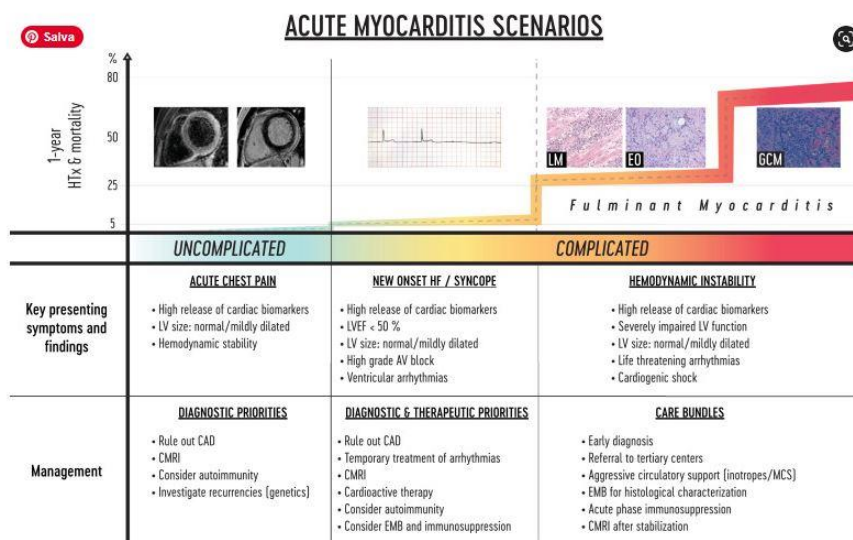
Mi sembra particolarmente interessante sottolineare come siano cambiati, nel corso degli anni, gli agenti virali implicati nell'origine della miocardite (Nature Cardiology Reviews 18 March 2021)



Scenario Clinico

I sintomi e i segni tipici iniziali nei pazienti con miocardite acuta includono dolore toracico, dispnea, affaticamento, palpitazioni, sincope e shock cardiogeno. La miocardite acuta può anche esordire con una morte cardiaca improvvisa (rappresenta circa il 10% di decessi per morte cardiaca improvvisa in giovani di età <35 anni). Manifestazioni prodromiche tra cui febbre, sintomi simil-influenzali, disturbi gastrointestinali, sono presenti fino all'80% dei pazienti con miocardite acuta nelle settimane immediatamente precedenti la fase acuta ([Nature Cardiology Reviews 18 March 2021](#)).

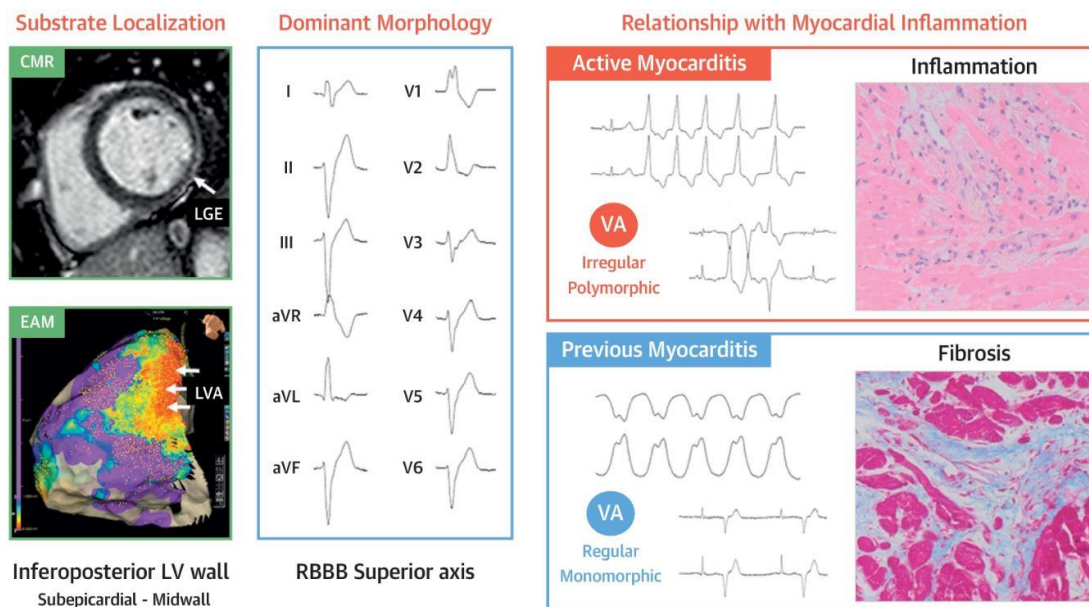
La figura sotto stratifica la miocardite acuta in base alla presentazione clinica, al momento del ricovero e al suo esito corrispondente. La miocardite acuta non complicata è caratterizzata da un decorso benigno, con una bassa mortalità a 1 anno. **Pertanto, una diagnosi basata su RM è raccomandabile anche in assenza di caratteristiche complicate.** Le immagini RM (all'interno della scatola) della miocardite non complicata sono rappresentative, con brevi sequenze di recupero dell'inversione della tau (STIR) che rivelano un aumento dell'intensità del segnale indicativo di edema e potenziamento transmurale del gadolinio tardivo (LGE) che coinvolge le pareti basale-laterale e inferiore del VS. La miocardite acuta complicata, **definita dalla presenza di compromessa funzione ventricolare sinistra o aritmie o instabilità emodinamica**, che richiede supporto circolatorio (cioè miocardite fulminante), è associata ad un aumentato rischio di morte e trapianto di cuore a 1 anno, che è più alto in caso di miocardite fulminante a cellule giganti. La miocardite acuta complicata richiede una gestione molto attenta, una diagnosi basata sulla biopsia miocardica, un supporto circolatorio aggressivo (se ritenuto necessario) e, infine, l'immunosoppressione. L'ECG mostra la presenza di un blocco atrioventricolare di alto grado; in alto a destra dell'immagine, campioni istologici mostrano i sottotipi di cellule infiammatorie che si possono isolare nella miocardite acuta: (LM) infiltrati infiammatori linfocitari, (EO) infiltrati eosinofili e (GCM) infiltrati linfocitari a cellule giganti ([Trends Cardiovasc Med. 2020 Jun](#)).



Abbreviazioni: HTx, trapianto di cuore; LM, miocardite linfocitaria; EO, miocardite eosinofila; GCM, miocardite a cellule giganti; LV, ventricolo sinistro; HF, insufficienza cardiaca; LVEF, frazione di eiezione ventricolare sinistra; AV, atrio ventricolare; CAD, malattia coronarica; CMRI, risonanza magnetica cardiaca; EMB, biopsia endomiocardica; MCS, supporto circolatorio meccanico.

Meritano un cenno le possibili complicanze aritmiche nella miocardite, importanti sia per la loro frequenza che per la loro gravità. La questione è particolarmente rilevante perché la tachicardia ventricolare (TV) e la fibrillazione (FV) rappresentano una causa significativa di morte cardiaca improvvisa in questi pazienti. In studi autoptici, la percentuale di morte improvvisa cardiovascolare attribuita alla miocardite varia in base all'età: 2% nei neonati, 5% nei bambini e ≤ dal 10% al 20% nei giovani adulti. In queste serie di casi, la morte

improvvisa dovuta a miocardite si verifica più comunemente negli uomini. La prevalenza delle aritmie ventricolari (VA) varia anche in base al tipo istologico della malattia, con VA sostenuta e sintomatica più frequente nella miocardite sarcoide, a cellule giganti idiopatiche e ipersensibilità rispetto alla miocardite linfocitaria (LM). È stato ipotizzato, inoltre, che i meccanismi fisiopatologici che provocano VA possono differire significativamente durante le fasi "calda" e "fredda" della cardiopatia infiammatoria. Durante la fase infiammatoria attiva, VA polimorfe e irregolari sono più comuni, mentre VA monomorfe e regolari sono associate a miocardite "guarita". Questa recente osservazione può contribuire ad identificare lo stadio della miocardite in pazienti con VA, con promettenti potenziali effetti positivi nel follow up dei pazienti. (JACC VOL. 75, NO. 9, 2020)



Diagnosi

- La biopsia endomiocardica è un esame fondamentale anche se non sempre dirimente. Una *position paper* ESC del 2013 sostiene che la eccellente caratterizzazione dell'infiammazione cardiaca, ottenuta mediante l'uso dell'immunoistochimica e dell'analisi del genoma virale con PCR quantitativa (real-time PCR), consente una diagnosi certa di miocardite e una migliore scelta dei regimi terapeutici adeguati. L'immunoistochimica, comparata con i criteri istologici di Dallas (*Dallas Criteria*), ha più alta sensibilità e più preciso valore prognostico.
- Oggi la RM cardiaca, non accessibile però in tutti le sedi, consente una diagnosi accurata (classe I raccomandazione, livello di evidenza C linee guida ESC 2012).
- Esiste una stretta correlazione tra i livelli di troponina T e il grado di coinvolgimento miocardico.

Red Flags

- Patologia respiratoria *simil* influenzale recente
- Affaticamento, condizioni generali depresse, respiro corto, torpore, dolore precordiale persistente
- Scompenso cardiaco
- Ipotensione
- Tachicardia e tachipnea non giustificabile
- Livelli elevati di Troponina
- Comparsa improvvisa di BAV o aritmie all'Ecg
- Funzione ventricolare depressa all'eco

Messaggi chiave

- I pazienti con miocardite acuta possono presentare spesso sintomi vaghi e non riferibili al cuore
- La reale incidenza della miocardite è incerta
- La patogenesi è complessa e non completamente conosciuta
- Lo sviluppo di una cardiomiopatia dilatativa CMD è una sequela comune (50 % dei casi)
- Gli esami ematochimici dimostrano una marcata elevazione della VES e della proteina C reattiva associata a un innalzamento degli enzimi cardiaci e della troponina T o I di entità variabile
- Livelli elevati di Troponina supportano la diagnosi
- All'ECG bassi voltaggi, tachicardia e disturbi di conduzione atrio-ventricolari di grado variabile, pur spesso presenti, non sono specifici
- L'ecocardiografia è parte essenziale nella valutazione del pz con sospetta miocardite
- La biopsia endomiocardica non è più ritenuta l'unica metodica determinante ai fini della diagnosi
- La RM rappresenta il *gold standard* diagnostico
- La fase acuta, soprattutto per i bambini più piccoli, va trattata in centri di 3° livello con TIP
- Dopo la guarigione clinica i pz devono essere sottoposti a periodici controlli clinico-strumentali