

MIOCARDITA EVENIMENT CARDIOVASCULAR MAJOR SECUNDAR INFECȚIEI CU COVID-19-RECENZIA ȘI ANALIZA DATELOR DIN LITERATURĂ

COVID 19 MYOCARDITIS A MAJOR CARDIOVASCULAR EFFECT-REVIEW OF CLINICAL DATA

Horățiu Rus¹, Elena Bobescu¹, Mirela Nan², Ionuț Poinăreanu³

¹Universitatea Transilvania din Brașov, România

²CHU Hopitaux de Rouen Service des Urgences, Cardiologie, Franța

³Universitatea Ovidius din Constanța, România,

Autor corespondent: **Horățiu Rus**, e-mail: horatiuenache@gmail.com

Abstract:

SARS-CoV-2 infection represents a major global health problem. The clinical feature is polymorphic, the cardiovascular damage being frequently considered responsible for death. Myocardial damage, even if it is suspected on clinical and laboratory criteria, is not clearly confirmed by imaging or morphological means, the pathophysiology of myocardial damage has not yet been elucidated. All this has a direct consequence, a partially ineffective therapeutic approach.

Rezumat:

Infecția cu SARS-CoV-2 reprezintă o problemă majoră de sănătate globală. Tabloul clinic este polimorf, afectarea cardiovasculară fiind frecvent considerată responsabilă de deces. Afectarea miocardică, chiar dacă este bănuită pe criteriile clinice și de laborator, nu este confirmată clar prin mijloace imagistice sau anatomopatologice, iar fiziopatologia afectării miocardice nu este încă elucidată. Toate acestea au drept consecință directă abordarea terapeutică parțial ineficientă

Key-words: *viral myocarditis, Covid-19 infection, physiopathological mechanisms in SARS-CoV-2 infection, high sensitivity troponin*

Cuvinte cheie: *miocardită virală, infecție Covid-19, mecanisme fiziopatologice în infecția SARS-CoV2, troponină plasmatică hs*

Introducere

După primele cazuri diagnosticate în orașul Wuhan, China, infecția cu virusul Covid-19 s-a răspândit la nivel mondial, la acest moment înregistrându-se peste 5 milioane de îmbolnăviri la nivel global. Virusul responsabil de aceasta este SARS-CoV-2, un virus ARN monocatenat care invadează celule din organism prin intermediul receptorilor ACE2, prezenți în primul rând la nivel renal, dar și la nivel cardiac și renal (Badawi A, 2016; Chan JWM, 2003; Zhu H, 2020).

Prezentarea clinică poate avea manifestări multiple (Zunyou Wu, 2020), simptomatologia pulmonară fiind însă cea care predomină, dar și manifestările cardiovasculare sunt descrise frecvent asociate (Wang D, 2020; Huang C, 2020). Interacțiunea dintre sistemul cardiovascular și infecția virală se validează pe paliere multiple:

- Pacienții cu comorbidități cardiace și factori de risc cardiovasculari asociați au un risc mai mare de a fi infectați;
- Prezența în sine a comorbidităților cardiace se asociază cu infecții grave, adesea fatale;
- Inima este un organ țintă datorită prezenței de receptori ACE2 la nivel miocardic element confirmat paraclinic și morfologic prin prezența leziunilor miocardice (Zhu H, 2020; Zhou F, 2020; Kang Y, 2020; Guo T, 2020).

În fapt, afectarea miocardică este susținută de creșterea titrului plasmatic al troponinelor plasmatică high sensitivity, și uneori ale CKMB, asociate sau nu modificărilor electrocardiografice (Huang C, 2020; Zhou F, 2020).

Obiectiv și scop

Obiectivului studiului realizat este de a

informa comunitatea medicală, de a preciza și defini entitatea clinică de miocardită în contextul infecției cu SARS-CoV-2, în comparație cu alte tipuri de miocardită virală, armonizând datele clinice, paraclinice cu cele anatomopatologice, fiind o sinteză globală a datelor publicate în literatură până la acest moment. Scopul direct al acestui studiu se referă la reunirea și analiza studiilor clinice care au evaluat pacienții infectați cu SARS-CoV-2 în relație cu aprecierea etiopatogenetică a afectării miocardice, prin prisma datelor retrospective de care dispunem, cu aprecierea contribuției etiologice directe a virusului, sau precizarea altor mecanisme patologice implicate în geneza leziunii miocardice.

Material și metodă

Au fost analizate și comparate toate datele existente în literatură în perioada ianuarie 2020 - noiembrie 2021, cu analiza retrospectivă a datelor furnizate din 25 de studii clinice și baze de date, însumând 50000 de pacienți. S-a urmărit în mod special pacienții cu suspiciune clinică și biologică de miocardită, și modul de confirmare imagistică sau anatomopatologică a leziunilor specifice de miocardită.

Stabilirea diagnosticului de miocardita

Miocardita se caracterizează prin prezența unui infiltrat inflamator la nivel miocardic, care asociază zone de necroză non ischemică. Diagnosticul de certitudine are la bază criteriile histologice, imunologice și imunohistochimice (criterii Dallas) evaluate prin biopsia miocardică (Caforio ALP, 2013) prelevată *in vivo* sau *post-mortem*. Evoluția leziunilor este multistadială. Inițial leziunile celulare se datorează lizei celulare determinate de toxicitatea virală directă și a reacției inflamatorii imediate a gazdei. Ulterior, prin angajarea sistemului imunitar se activează și imunitatea celulară specifică având ca scop direct eliminarea virusului. Adesea, această hiperactivare disproporționată a sistemului imunitar poate produce distrucție miocitară și poate declanșa fenomene de insuficiență ventriculară stângă. Se descriu patru forme de miocardită: fulminantă, acută, cronică activă și cronică persistentă. Ultimele două forme corespund clinic cardiomiopatiei dilatative, iar diferențierea se face prin analiză

histologică. Diagnosticul de miocardită acută nu este unul facil deoarece se bazează pe elemente clinice, criterii electrocardiografice, biologice (creșteri inconstante ale troponinelor și ale porțiunii N terminale a peptidului natriuretic atrial (NT pro BNP), dar și criterii morfologice. Echocardiografia nu poate preciza singură diagnosticul pentru că modificările prezente nu sunt specifice. Biopsia miocardică reprezintă *standardul de aur* în diagnostic (Alhogbani T, 2014). Totuși această manevră medicală nu se recomandă în mod uzual, iar evaluarea RMN cardiacă a modificat strategia de diagnostic în această patologie, prin aplicarea criteriilor Lake Louise de caracterizare tisulară (Zunyou Wu, 2020): edem, hiperemie și retenție tardivă non ischemică, semn de necroză și fibroză (Friedrich MG, 2009). Tehnicile moderne cu secvențiere parametrică în T1 și T2, contribuie la creșterea performanței diagnosticului (Ferreira VM, 2018). Diagnosticul de miocardită este complex și necesită mijloace complementare de diagnostic, rezonanța magnetică nucleară reprezentând o metodă indispensabilă în acest sens.

Rezultate și discuții

Într-o analiză recentă din literatura de specialitate, efectuată pe 27 de studii clinice care au înrolat 11.685 de pacienți infectați SARS-CoV-2, afectarea cardiacă în diferite grade s-a înregistrat la peste 20% dintre pacienți (Bavishi C, 2020). Valorile crescute ale troponinelor, după cum era previzibil, au asociat un prognostic mai grav pentru acești pacienți și un risc de mortalitate cardiovasculară mai înalt, asociere care s-a menținut și după ajustarea statistică în funcție de comorbiditățile personale sau de caracteristicile clinice individuale (Zhou F, 2020; Guo T, 2020; Shi S, 2020). În practicile clinice, creșterea troponinelor se poate datora unor cauze cardiace ischemice sau non ischemice.

În cazul infecției cu SARS-CoV-2 creșterea titrului troponinelor s-a considerat a fi de cauză non ischemică, posibil cauzat de o afectare de tip miocarditic acut. De altfel, majoritatea miocarditelor acute sunt secundare unei afectări virale (Cooper LT, 2009; Caforio ALP, 2013).

Cazuri asemănătoare au fost descrise în

cursul epidemiilor cu MERS din Orientul Mijlociu și SRAS din Asia, datorate unor virusuri cu patofiziologie asemănătoare cu a SARS-CoV-2 (Alhogbani T, 2014), virusuri care aveau și ele tropism cardiac (Siripanthong B, 2020).

Modul de prezentare clinică al unei miocardite în cadrul infecției cu SARS-CoV-2 poate fi polimorf, de la durere toracică sugestivă pentru un sindrom coronarian acut, la fenomene de insuficiență acută sau cronică, tulburări ritm simptomatice sau asimptomatice.

Date de prevalență a miocarditei în caz de infecție cu Covid-19

Prevalența miocarditei acute în cadrul infecției cu COVID-19 este necunoscută. Unii autori susțin că 7% din decesele asociate infecției cu COVID-19 pot fi atribuite miocarditei acute fără a oferi o dovadă clară în sprijinul diagnosticului de miocardită (Ruan Q, 2020; Deng Q, 2020). În toate aceste studii, realizarea unui rezonanțe magnetice nucleare (RMN) cardiace ar fi făcut posibilă definirea tipului de afectare cardiacă ischemică sau non ischemică, și ar fi contribuit la stabilirea diagnosticului etiologic (Peretto G, 2020) (figura 1). Cu toate acestea, există puține date RMN din cauza limitării examinărilor suplimentare datorate gravității, stării clinice, dar și a riscului de contagiozitate și contaminare.

Din câte se știe, doar la 6 cazuri de miocardită acută diagnosticate pe baza unui tablou clinic sugestiv, creșterea troponinelor și imagistica RMN compatibilă cu diagnosticul, au fost confirmate cu examen real-time PCR (RT-PCR), pozitiv nazofaringian (Inciardi RM, 2020; Beșler MS, 2020; Coyle J, 2020). Alte două cazuri de miocardită au fost descrise pe date histologice, însă fără dovezi de replicare virală în interiorul miocitului (Sala S, 2020; Tavazzi G, 2020).

Până în prezent, nu există date care să confirme prezența de particule virale aparținând virusului COVID-19 în interiorul miocitului uman (Siripanthong B, 2020). De asemenea, au fost descrise cazuri de insuficiență cardiacă acută sau cronică, considerate secundar unor episoade de miocardită acută (Arentz M, 2020). Două cazuri de colecție pericardică, inclusiv un caz de tamponadă drenată au fost raportate

secundar infecției cu COVID-19, dar nu s-au identificat urme de virus în lichidul pericardic (Dabbagh MF, 2020; Cizgici AY, 2020).

Au fost raportate tulburări de ritm la pacienții infectați considerate a putea fi rezultatul cauzal al leziunilor de miocardită (Peretto G, 2019): palpitații la 7,8% (Peretto G, 2019), sau 17% din cazuri (Wang D, 2020), tahicardii ventriculare sau fibrilație în 5.9% cazuri, cu o frecvență mai mare de tulburări de ritm în caz de infarct (17,3% vs 1,4%, $p < 0,0001$) (Guo T, 2020), dar fără dovezi pentru miocardită acută subiacentă. Un caz de miocardită eozinofilă acută a fost raportat la un tânăr de 17 ani tratat de urgență, cu deces prin moarte subită într-un context de febră și vărsături, la care examenul histopatologic postnecroptic a evidențiat în mușchiul inimii infiltrate cu limfocite, macrofage, predominată eozinofilă, dar și examen pozitiv RT-PCR pentru SARS-CoV-2 din nazo-faringe, efectuat post-mortem.

În orice caz, autorii rămân precauți cu privire la legătura dintre infecția COVID-19 și miocardita eozinofilă evidențiată, deoarece nimic nu dovedește implicația directă a virusului în geneza miocarditei virale (Liu K, 2020).

În cele din urmă se poate sublinia că diagnosticul miocarditei acute a fost adesea menționat, dar rareori confirmat, fie datorită evoluției rapide, fie datorită dificultății în prelevarea tisulară.

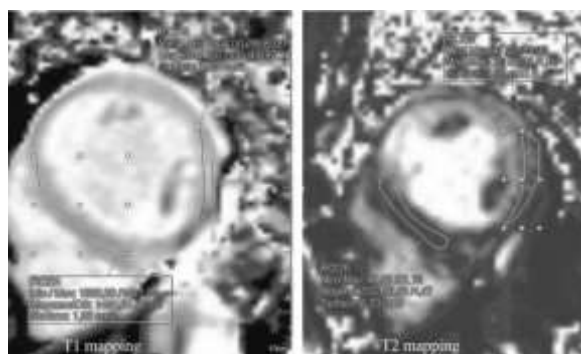


Figura 1. Femeie de 65 de ani, cu infecție confirmată COVID-19 și miocardită acută confirmată prin RMN cardiac. Secvențe de *mapping* T1 pre-injecție și *cartografiere* T2 în favoarea edemului semnificativ: creșterea T1 la 1454 ms (valoare normală la 3T <1256 ms) și T2 la 50 ms (valoare normală la 3T <39 ms). (Colecția personală Dr. Mirela Nan, CHU Rouen, Franța)

Care sunt leziunile histologice care se descriu în miocardită?

Vom trece în revistă elementele furnizate de examenul anatomopatologic efectuat la pacienții cu deces considerat secundar SARS-CoV-2. Analizele histologice ale autopsiilor nu au evidențiat leziuni și elemente caracteristice ale miocarditei. Nu s-a dovedit prezența virusurilor în miocite la 5 pacienți decedați de infecție COVID-19 (Imazio M, 2020). Alte studii raportează prezența de infiltrate celulare inflamatorii, dar fără dovezi ale SARS-CoV-2 (Dabbagh MF, 2020). Doar un singur caz de miocardită limfocitară a fost raportat dintre 23 de pacienți autopsiați, cu infecție COVID-19 dovedită (Buja LM, 2020). Astfel, rezultatele anatomopatologice sugerează că, de fapt miocardita acută este mai puțin frecventă decât se aprecia și sugerează o interpretare mai rezervată a creșterii troponinelor (Zhou R, 2020; Lippi G, 2020). Macroscopic, miocardita virală poate prezenta o hipertrofie cardiac asociată unei dilatări ventriculare. Pe secțiune, miocardul are consistență scăzută, culoare palidă și uneori, se pot observa focare hiperemic-hemoragice. Histologic, în miocarditele virale întâlnim criteriile de diagnostic Dallas reprezentate infiltratele limfocitare inflamatorii cu necroza miocardiocitelor (miocardită acută) sau fără necroza miocardiocitelor (miocardită borderline). La acestea se adaugă elementele de pozitive imunohistochemică (CD3 pentru limfocite T, CD68 pentru macrofage, HLA-DR, complex pentru histocompatibilitate crescută a receptorilor limfocitari și se pozitivează pe membrana precursorilor limfocitelor T) (Caforio ALP, 2013).

Covid-19 și miocardita acută fulminantă

Au fost descrise cazuri de miocardită acută fulminantă la pacienții cu infecție COVID-19 dovedită (Zeng J-H, 2020; Irabien-Ortiz A, 2020). Miocardita fulminantă face parte din spectrul miocarditelor acute (Cooper LT, 2009). Conform recomandărilor ESC (European Society of Cardiology) 2013, se caracterizează prin prezența în miocard a limfocitelor, eozinofilelor și a celulele gigante (macrofage) (Caforio ALP, 2013). Forma limfocitară este împărțită în două categorii în funcție de originea etiologică, infecțioasă sau non infecțioasă. În

cazurile severe de COVID-19 cu afectare multiplă de organ, datorită furtunii citokinice, nivelul interleukinei 6 este foarte ridicat (Zhou F, 2020). Toxicitatea citokinelor asupra miocitelor este cunoscută și reprezintă o cauză directă de degradare a funcției cardiace în unitățile de terapie intensivă (Sato R, 2015). Concomitent se înregistrează valori crescute ale troponinelor și ale BNP. Mecanismele afectării funcției miocardice sunt încă slab înțelese; există mai multe ipoteze: ischemie rezultată din fluxul coronarian inadecvat intramiocardic, anomalii ale microcirculației, toxicitate directă a citokinelor sau ale NO (oxidului nitric) (Sato R, 2015).

Care sunt mecanismele posibile?

La fel ca virusurile SARS-Cov și MERS-Cov, SARS-CoV-2 poate provoca o reacție imună intensă cu eliberare semnificativă de citokine pro-inflamatorii numită furtună de citokine (Mehta P, 2020) care poate induce disfuncție ventriculară (Stanciu AE, 2019). Există o relație liniară între niveluri crescute de troponină și proteina C reactivă (CRP), sugerând o legătură directă între inflamație și afectarea miocardică (Guo T, 2020). În populația de non-supraviețuitori, creșterea troponinelor coincide cu creșterea markerilor de inflamație, precum interleukina(IL)-6 și lactic dehidrogenaza(LDH) (Zhou F, 2020). Titruri serice înalte de citokină Il-2R, IL-6, IL-10 și TNF-alfa au fost prezente la pacienții cu forme moderate și severe de COVID-19 (Huang C, 2020). Citokinele nu au un efect negativ doar asupra miocitelor, dar și asupra funcțiilor endoteliale vasculare în special (Mirzaei H, 2017). Răspunsul inflamator poate fi cauza afectării vasculare și a microcirculației (Tang N, 2020). Citokinele, prin urmare, pot produce disfuncție ventriculară mai mult sau mai puțin reversibilă, fără ca acest lucru să fie atribuit unei miocardite acute (Mehta P, 2020).

Ipoteza toxicității direct prin replicare virală în cardiomiocit este teoretică, dar încă nedovedită (Hendren NS, 2020). De asemenea, nu este precizat dacă virusul SARS-CoV-2 poate declanșa producția de autoanticorpi prin mimetism molecular, precum virusul Cocksakie B, virus predominant în miocardita acută.

O atenție specială este acordată recepto-

rului enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE2), și rolului său în citotoxicitatea virusului (Zou X, 2020). Virusul pătrunde în miocite prin intermediul acestor receptori ACE2 prezenți în aproximativ 7.5% din miocite (Kang Y, 2020). Internalizarea virusului cu receptorul ACE2 determină apoi o scădere a expresiei ACE2 cu consecința reducerii conversiei angiotensinei II în molecula de angiotensină 1-7 cardioprotectoare care se opune efectelor pro-inflamatorii, pro-oxidativ și pro-fibrotic, exercitate de angiotensina(AT) II via receptorul AT1 (Vaduganathan M, 2020). Datele experimentale au evidențiat că angiotensina II contribuie la afectarea pulmonară indusă de SARS-CoV, SARS-CoV-2 și posibil MERS-Cov (South AM, 2020). Particulele virale erau prezente în alveolele pulmonare alături de celule inflamatorii, fibroză și necroză (Yao XH, 2020). Cu toate acestea, nu avem date histologice care să confirme acest mecanism patogenetic în cazul afectării miocardice (Tersalvi G, 2019).

Analizele histologice efectuate de Varga și colab. stau la baza unei ipoteze fiziopatologice axate pe receptorii ACE2 (Varga Z, 2020). Aceștia nu sunt exprimați doar la nivel miocitar, dar și la nivelul celulelor endoteliale care devin noua țintă a virusului fie prin toxicitate directă, fie indirectă prin mecanism imun. Există, de asemenea, inflamație endotelială asociată cu un fenomen de apoptoză și disfuncție endotelială.

Disfuncția endotelială este însoțită de vasoconstricție, ischemie, edem și tulburări ale coagulării (Varga Z, 2020). Mecanismele fiziopatologice nu sunt încă elucidate, iar interpretarea troponinelor rămâne incertă (Peretto G, 2020). De fapt, creșterea troponinelor pare să reflecte mai mult un semnal al agravării stării pacientului infectat, decât o dovadă a leziunii cardiace ischemice sau non ischemice de tip miocarditic (Deng Q, 2020). Astfel, din dorința unei abordări pragmatice, a fost enunțat un „sindrom cardiac acut” în contextul infecției cu COVID-19, definit ca orice cardiomiopatie cu funcție ventriculară afectată în absența bolii coronariene și/sau complicată cu tulburări ale ritmului ventricular (Hendren NS, 2020). Există, astfel, mai multe stadii de severitate care permit stratificarea riscului de complicație la pacienții infectați, pentru a determina relevanța metodelor

complementare de diagnostic și a necesității administrării medicației cardiotope.

Evoluția pacienților

Nu există date privind prognosticul supraviețuitorilor care au prezentat afectare cardiacă în timpul infecției, cu atât mai mult cu cât diagnosticul etiologic este cel mai adesea nedocumentat. Cu toate acestea, fenomenele acute ar putea avea ca și consecință remodelarea și disfuncția ventriculară la câțiva ani după evenimentul inițial.

Pacienții supraviețuitori care au dezvoltat nivele înalte ale troponinelor în timpul monitorizării, ar trebui să beneficieze de explorări cardiovasculare, în special pentru a identifica ulterior complicațiile tardive.

RMN-ul cardiac ar putea fi utilizat în mod curent pentru a aprecia gradul de afectare cardiacă după modelul prezentat anterior (retenție ischemică subendocardică sau de tip subepicardic, tip miocardită sau altele) și pentru a stratifica riscul de complicații în funcție de anomaliile tisulare prezente. De altfel, studiile RMN au arătat importanța prezenței retenției tardive ca factor de prognostic pentru apariția evenimentelor cardiovasculare, remodelare ventriculară și mortalitate (Grün S, 2012), precum și pentru evaluarea riscului aritmic (Peretto G, 2019). Monitorizarea prelungită ar trebui recomandată chiar și în cazul pacienților asimptomatici (Komiya M, 2020). În funcție de etiologie, recomandările terapeutice sunt diferite (Agewall S, 2017). Este rezonabil să nu recomandăm acestei categorii de pacienți, practicarea de activități fizice și participarea la competiții sportive pe o perioadă de timp de 3 până la 6 luni, în caz de suspiciune de miocardită acută.

Tratament

Nu există un tratament eficient dovedit pentru infecția virală. Sunt permanente încercări de utilizare a multor variante de antiretrovirale, antiinflamatoare, anticoagulante, suport imunomodulator și altele. Datele legate de tratamentul de caz au la baza evaluarea pe serii de cazuri. Inhibitori ai sistemului renină-angiotensină se pot menține în schema terapeutică conform societăților savant, deoarece informațiile legate de posibilitățile lor

de interacțiune cu virusul sunt controversate (*Vaduganathan M, 2020*). Corticosteroizii combinați sau nu cu imunoglobuline au fost administrați în caz de suspiciune de miocardită severă și într-un context inflamator important, iar, adesea, au avut un real succes (*Wei X, 2020*). Încercările terapeutice în miocardita acută înainte de epoca COVID nu au găsit nicio diferență semnificativă în ceea ce privește fracția de ejeție ventriculară stângă și supraviețuirea la pacienții tratați cu ciclosporină/ prednison, azatioprină/ prednison și placebo (*Mason JW, 1995*). Sunt în curs de evaluare în unele studii tratamente imunomodulatoare precum tocilizumab sau alte medicamente anti-IL-6 (*Sarilumab COVID-19, 2020; National Cancer Institute, 2020*). Măsurile de resuscitare cu utilizarea contrapulsăției intra-aortice sau oxigenare prin membrană extracorporeală (ECMO) sunt similare celor obișnuite cu posibila conversie din ECMO veno-venos în ECMO arterio-venos în șocul cardiogen (*Ramanathan K, 2020; Fried JA, 2020*).

Concluzii

Manifestările cardiace la pacienții cu COVID19, se pot datora disfuncției ventriculare stângi nou apărute, aspect înregistrat la pacienții cu afectare pulmonară moderat-severă, care asociază și un grad înalt de hipoxemie. Miocardita ca eveniment cardiovascular major, asociat patologiei pulmonare și hipoxiei, crește riscul de mortalitate cardiovasculară. Acest element este esențial în evaluarea pacienților cu detresă respiratorie semnificativă, la care bilanțul cardiologic clinic, electrocardiografic, echocardiografic, și determinările enzimaticice specifice leziunilor miocardice, permit aprecierea gradului de afectare miocardică.

Mecanismele fiziopatologice ale leziunii miocardice nu sunt încă total elucidate.

În studiile clinice distincția dintre cauzele ischemice și non-ischemice nu este sistematică datorită limitării examinărilor suplimentare în acest context particular, element care menține confuzia în aprecierea bilanțului lezional.

Termenul de miocardită acută trebuie rezervat doar cazurilor dovedite prin rezonanță magnetică cardiacă sau biopsie miocardică (cu examen histopatologic complet)

pentru a oferi un tratament potrivit pe termen scurt, mediu și lung. Există câteva cazuri în care s-a dovedit prezența miocarditei acute/fulminante, dar acestea nu au putut fi corelate cu ansamblul manifestărilor cardiace înregistrate.

Inflamația endotelială ar putea fi un element cheie în explicarea leziunilor miocardice legate de infecția confirmată cu COVID-19.

Bibliografie

- [1] Alhobgani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med* 2016;36:78–80.
- [2] 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.
- [3] Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) : a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2016;49:129–33.
- [4] Bavishi C, Bonow RO, Trivedi V, Abbott JD, Messerli FH, Bhatt DL. Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID19 infection: a review. *Prog Cardiovasc Dis* 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2020.05.013>.
- [5] Beşler MS, Arslan H. Acute myocarditis associated with COVID19 infection. *Am J Emerg Med* 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.100>.
- [6] Buja LM, Wolf DA, Zhao B, Akkanti B, McDonald M, Lelenwa L, et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. *Cardiovasc Pathol* 2020;48:107233.
- [7] Caforio ALP, 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.
- [8] Chan JWM, Ng CK, Chan YH, et al. Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute

- respiratory syndrome (SARS). *Thorax* 2003;588:686–9.
- [9] Cizgici AY, Zencirkiran Agus H, Yildiz M. COVID-19 myopericarditis: it should be kept in mind in today's conditions. *Am J Emerg Med* 2020;38:1547e5–6.
- [10] Cooper LT. Myocarditis. *N Engl J Med* 2009;360:1526–38.
- [11] Coyle J, Igbinomwanhia E, Sanchez-Nadales A, Danciu S, Chu C, Shah N. A recovered case of COVID-19 myocarditis and ARDS treated with corticosteroids, tocilizumab, and experimental AT-001. *JACC Case Rep* 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.04.025>.
- [12] Craver R, Huber S, Sandomirsky M, McKenna D, Schieffelin J, Finger L. Fatal eosinophilic myocarditis in a healthy 17-year-old male with severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2c). *Fetal Pediatr Pathol* 2020;39:263–8. <http://dx.doi.org/10.1080/15513815.2020.1761491>.
- [13] Dabbagh MF, Aurora L, D'Souza P, Weinmann AJ, Bhargava P, Basir MB. Cardiac Tamponade Secondary to COVID-19. *JACC Case Rep* 2020;3:e2014780.
- [14] 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.
- [15] Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3158–76.
- [16] Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. The variety of cardiovascular presentations of COVID-19. *Circulation* 2020;141:1930–6.
- [17] Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC white paper. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1475–87.
- [18] Grün S, Schumm J, Greulich S, et al. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1604–15.
- [19] Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID) 2020
- [20] Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. *Circulation* 2020; 141:1903–14.
- [21] 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.
- [22] Imazio M, Klingel K, Kindermann I, et al. COVID-19 pandemic and troponin: indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis? *Heart Br Card Soc* 2020. <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317186>.
- [23] Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:1–6. <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>
- [24] Irabien-Ortiz A. [Fulminant myocarditis due to COVID-19]. *Rev Esp Cardiol* 2020;73:503–4.
- [25] Kang Y, Chen T, Mui D, et al. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in covid-19. *Heart Br Card Soc* 2020. <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317056>
- [26] Komiyama M, Hasegawa K, Matsumori A. Dilated cardiomyopathy risk in patients with Coronavirus Disease 2019: how to identify and characterise it early? *Eur Cardiol* 2020;15:e49.
- [27] Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001>
- [28] Liu K, Fang Y-Y, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J* 2020;33:1025–31.
- [29] Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. *N Engl J Med* 1995;333:269–75.
- [30] Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*

- Lond Engl 2020;395:1033–4.
- [31] Mirzaei H, Ferns GA, Avan A, Mobarhan MG. Cytokines and MicroRNA in coronary artery disease. *Adv Clin Chem* 2017;82:47–70.
- [32] National Cancer Institute, Naples. Multicenter study on the efficacy and tolerability of tocilizumab in the treatment of patients with COVID-19 pneumonia [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04317092); 2020 <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04317092>.
- [33] Peretto G, Sala S, Caforio ALP. Acute myocardial injury, MINOCA, or myocarditis? Improving characterization of coronavirus-associated myocardial involvement. *Eur Heart J* 2020;41:2124–5.
- [34] Peretto G, Sala S, Rizzo S, et al. Arrhythmias in myocarditis: state of the art. *Heart Rhythm* 2019;16:793–801.
- [35] Ramanathan K, Antognini D, Combes A, et al. Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases. *Lancet Respir Med* 2020;8:518–26.
- [36] 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, China. *Intensive Care Med* 2020;46:846–8.
- [37] 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.
- [38] Sarilumab COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]; 2020 [cité 29 juin 2020] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04327388>
- [39] Sato R, Nasu M. A review of sepsis-induced cardiomyopathy. *J Intensive Care* 2015;3:48.
- [40] 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; 802–10. <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>.
- [41] Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID19-related myocarditis: the possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm* 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.001>
- [42] South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2020;318:H1084–90.
- [43] Stanciu AE. Cytokines in heart failure. *Adv Clin Chem* 2019;93:63–113.
- [44] Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844–7.
- [45] 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.
- [46] Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, Biasco L, Pedrazzini G, Winterton D. Elevated troponin in patients with Coronavirus Disease 2019: possible mechanisms. *J Card Fail* 2020;26:470–5.
- [47] Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin–Angiotensin–Aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:1653–9.
- [48] Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet Lond Engl* 2020;395:1417–8.
- [49] 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.
- [50] Wei X, Fang Y, Hu H. Glucocorticoid and immunoglobulin to treat viral fulminant myocarditis. *Eur Heart J* 2020;41:2122.
- [51] Yao XH, Li TY, He ZC, et al. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2020;49:411–7.
- [52] Zeng J-H, Liu Y-X, Yuan J, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection* 2020; 1–5. <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-020-01424-5>.
- [53] 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.
- [54] Zhou R. Does SARS-CoV-2 cause viral myocarditis in COVID19 patients? *Eur Heart J* 2020;41:2123.
- [55] Zhu H, Rhee J-W, Cheng P, et al. Cardiovascular complications in patients with COVID-19: consequences of viral toxicities and host immune response. *Curr Cardiol Rep* 2020;22:32.
- [56] Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNAseq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020;14:185–92.
- [57] Zunyou Wu, Jennifer M. McGoogan, Characteristics of Important lessons from

the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention *J Global Health J JAMA Network [Internet]*; 2020.

Conflict de interese:

nu există conflict de interese

Contribuția autorilor:

conceptualizare H.R., culegerea datelor H.R., E.B., analiza datelor de specialitate cardiologie H.R., analiza datelor histopatologice I.P., imagistică originală și interpretare M.N., scrierea și pregătirea textului inițial H.R., revizuire și editare H.R., I.P