

PLACE



PLATFORM OF LABORATORIES FOR ADVANCES IN CARDIAC EXPERIENCE

ROMA

Centro Congressi
di Confindustria

**Auditorium
della Tecnica**

9^a Edizione

30 Settembre

1 Ottobre

2022



Ten Minutes Answers in Cardiologia d'Urgenza (II)

Mio-Pericarditi in PS: diagnosi e terapia

G. Marino Benvenuto, MD

Cardiologia Vicenza



Le pericarditi e miocarditi sono un ampio spettro di patologie e spesso si presentano in combinazione (20%). Condividono infatti eziologie e fattori di rischio simili

Le due strutture sono contigue il processo infiammatorio le coinvolge entrambe

Oggi nel mondo occidentale le forme virali (incluse SARS-COV2) sono le più frequenti

Incidenza EU-USA: circa 25/100mila/anno

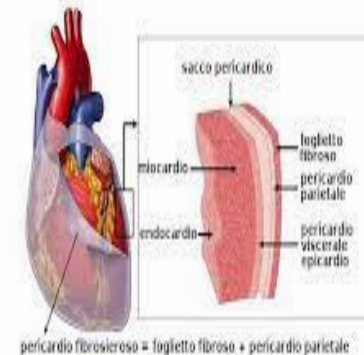
5% accessi Dolore toracico PS 0,1% Ric Totali 0,2% ricoveri Cardiologia

Forme “idiopatiche” infettive non infettive Isolate o secondarie a malattie sistemiche

Forme sub-cliniche e sotto-diagnosticate

Eziopatogenesi non nota del tutto, le stesse terapie non hanno EBM

(esperienza clinica, non RCTs, solo recenti colchicina e Anakinra)





CAUSE INFETTIVE		CAUSE NON INFETTIVE	
Virus →	Enterovirus (coxsackievirus, echovirus) Herpesvirus (EBV, CMV, HHV6) Adenovirus HIV HCV Covid Parvovirus B19	Autoimmuni →	Patologie sistemiche (Lupus eritematoso sistemico, Sindrome di Sjögren, Artrite Reumatoide, Sclerodermia) Vasculiti sistemiche (Granulomatosi eosinofila con poliangioite, Arterite di Horton, Malattia di Takayasu, Sindrome di Behçet) Sarcoidosi
Batteri →	M. Tuberculosis (comune) Altri (rari): Coxiella burnetii, Borrelia burgdorferi, Pneumococcus spp, Meningococcus spp, Gonococcus spp, Streptococcus spp, Staphylococcus spp, Haemophilus spp, Chlamydia spp, Mycoplasma spp, Legionella spp, Leptospira spp, Listeria spp, Providencia stuartii	Neoplastiche →	Neoplasie primarie (mesothelioma, raro) Neoplasie secondarie (in particolare cancro del polmone o della mammella, linfoma)
		Metaboliche →	Iperuremia, mixedema, anoressia nervosa
		Iatrogene Traumatiche → Procedure cardiache	Esordio rapido: danno diretto (trauma penetrante, perforazione esofagea) o indiretto (da radiazioni) del pericardio Esordio ritardato: comuni sindromi come ad esempio sindrome post infarto miocardico, sindrome post pericardictomia, sindromi da danno iatrogeno (intervento coronarico, posizionamento pacemaker, ablazione con radiofrequenze)
		Da farmaci →	Lupus-like syndrome (procainamide, idralazina, metildopa, fentoina) Antineoplastici (doxorubicina, daunorubicina) ICI -mab Pericardite da ipersensibilità con eosinofilia (amiodarone, metisergide, mesalazina, clozapina, minoxidil, dantrolene, practolol, fenilbutazone, tiazidici, streptomycin, tiouracile, streptochinasi, p-aminosalicylic acid, sulfa- drugs, ciclosporina, cromocriptina, several vaccines, GM-CSF, anti-TNF agents,)
Funghi (molto rare)	Histoplasma spp, Aspergillus spp, Blastomyces spp, Candida spp (pazienti immunocompromessi)	Altro	Comuni: amiloidosi, dissezione aortica, ipertensione polmonare arteriosa, insufficienza cardiaca cronica Non comuni: assenza congenita del pericardio totale o parziale
Parrasiti (molto rare)	Echinococcus spp, Toxoplasma spp		

CMV cytomegalovirus; EBV Epstein-Barr virus; GM-CSF granulocyte-macrophage colonystimulating factor; HHV human herpesvirus; TNF tumor necrosis factor.



PERICARDITE

Sintomi

dolore toracico trafittivo pulsante, aggravato da posizione supina respiri profondi tosse e migliora seduto incl avanti talora preceduto da sintomi gastrointestinali o simil-influenza. Incidenza maggiore stagione fredda.

Associata tachicardia febbricola discomfort ansietà e/o sintomi “sistemici”

specie le forme subacute e secondarie (calo ponderale sudorazione notturna rash artrite)

Sintomi di insuff cardiaca solo nel caso si sviluppi tamponamento cardiaco o pericardite costrittiva.

Diagnosi

- 1) sintomi (dolore) 2) sfregamento pericardico 3) modificazioni ECG 4) versamento pericardico RX
Almeno 2 su 4 (LG ESC 2015)**

Trovare la causa richiede un'ulteriore valutazione

Terapia: dipende dalla causa misure generali: analgesici, FANS, Steroidi, Colchicina, rara la chirurgia

MIOCARDITE

Clinica variabile da sintomi subclinici fino a insufficienza cardiaca fulminante, aritmie intrattabili e morte improvvisa

Diagnosi: Clinica e test non invasivi inclusa la RM cardiaca; in casi particolari biopsia endomiocardica (BEM)

Trovare la causa richiede un'ulteriore valutazione

Terapia: pazienti con insufficienza cardiaca farmaci standard (fino a Ecmo) e terapia aritmie;
(immunosoppressori e/o cortisonici per miocarditi specifiche secondarie).

Life-style modificazioni: Pericardite riposo fisico-sportivo per almeno 1 mese Miocardite 3-6 mesi



Quadri clinici e sintomi spesso “in overlap”

Clinical symptoms associated with myocarditis and/or pericarditis.

Symptoms (acute)	Myocarditis	Pericarditis
Chest pain, pressure, tightness	X	X
Positional changes in chest pain	X	X
Dyspnea, after exercise or at rest	X	X
Fatigue, malaise	X	X
Palpitations	X	
Syncope or near-syncope	X	
Peripheral edema (rare)	X	
Nausea and vomiting		X
Abdominal pain	X	X
Fever	X	X
Infant < 6 months of age		
Poor feeding	X	X
Vomiting	X	X
Tachypnea	X	
Irritability	X	X
Lethargy	X	X

DD in PS

epigastralgia acuta, Influenza, FUI, dispnea, crisi d'ansia ecc



Table 4 Definitions and diagnostic criteria for pericarditis (see text for explanation)

Pericarditis	Definition and diagnostic criteria
Acute	<p>Inflammatory pericardial syndrome to be diagnosed with at least 2 of the 4 following criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) pericarditic chest pain (2) pericardial rubs (3) new widespread ST-elevation or PR depression on ECG (4) pericardial effusion (new or worsening) <p>Additional supporting findings:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Elevation of markers of inflammation (i.e. C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and white blood cell count); - Evidence of pericardial inflammation by an imaging technique (CT, CMR).
Incessant	Pericarditis lasting for >4–6 weeks but <3 months without remission.
Recurrent	Recurrence of pericarditis after a documented first episode of acute pericarditis and a symptom-free interval of 4–6 weeks or longer*.
Chronic	Pericarditis lasting for >3 months.

..fino a 18-24 mesi

CMR = cardiac magnetic resonance; CT = computed tomography;

ECG = electrocardiogram.

*Usually within 18–24 months but a precise upper limit of time has not been established.

1) Dolore toracico (90%)

2) Sfregamenti (1/3 casi)
incostanti MSS, incl. avanti, anche in apnea

3) ECG e 4) ECO (60%)
Rx T raro il “cuore a fiasco”

ECG *modif transitorie*

Vers pericardico lieve-moderato
(scompaiono sfregamenti)



Triage in Pronto Soccorso e indicazioni per ricovero (LG ESC 2015)

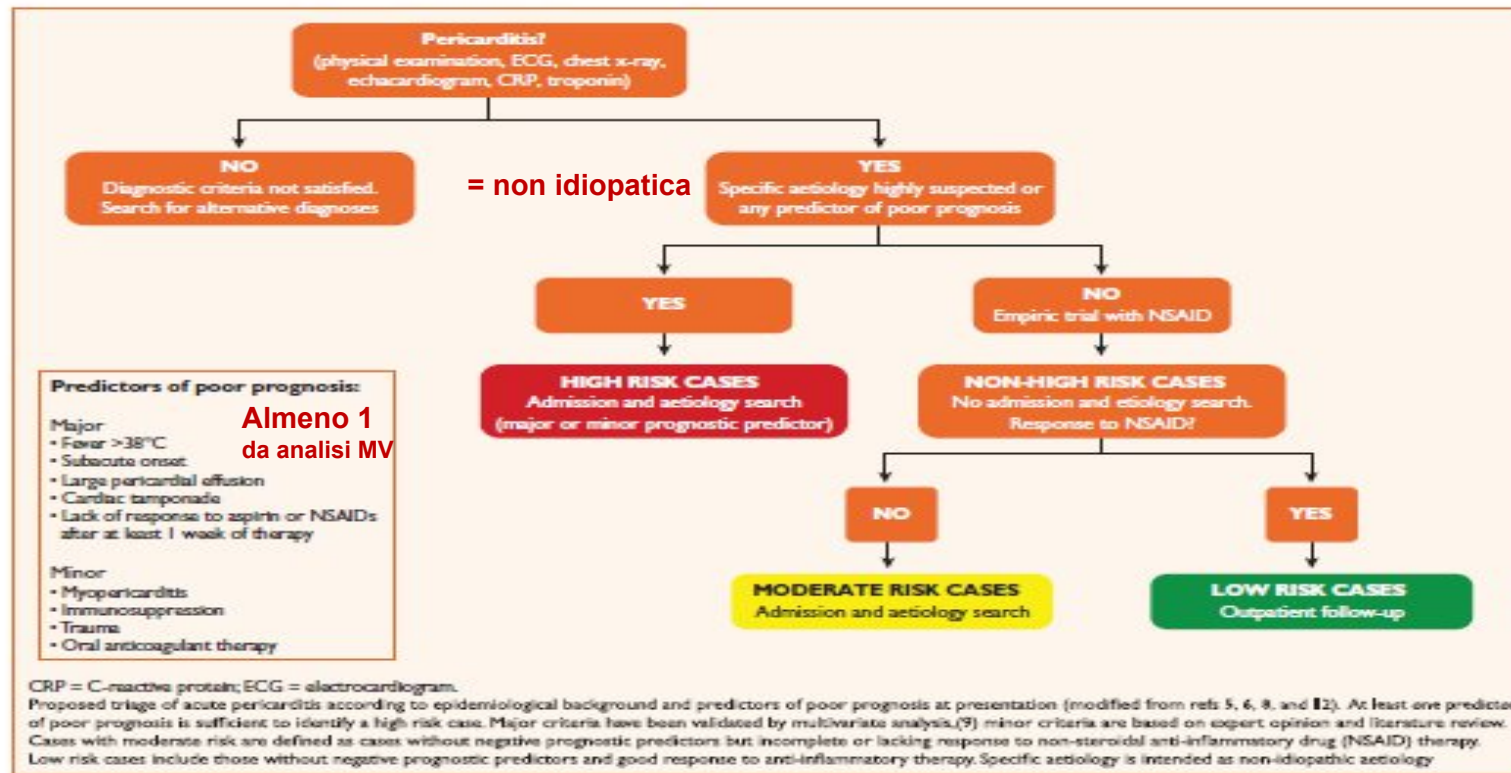
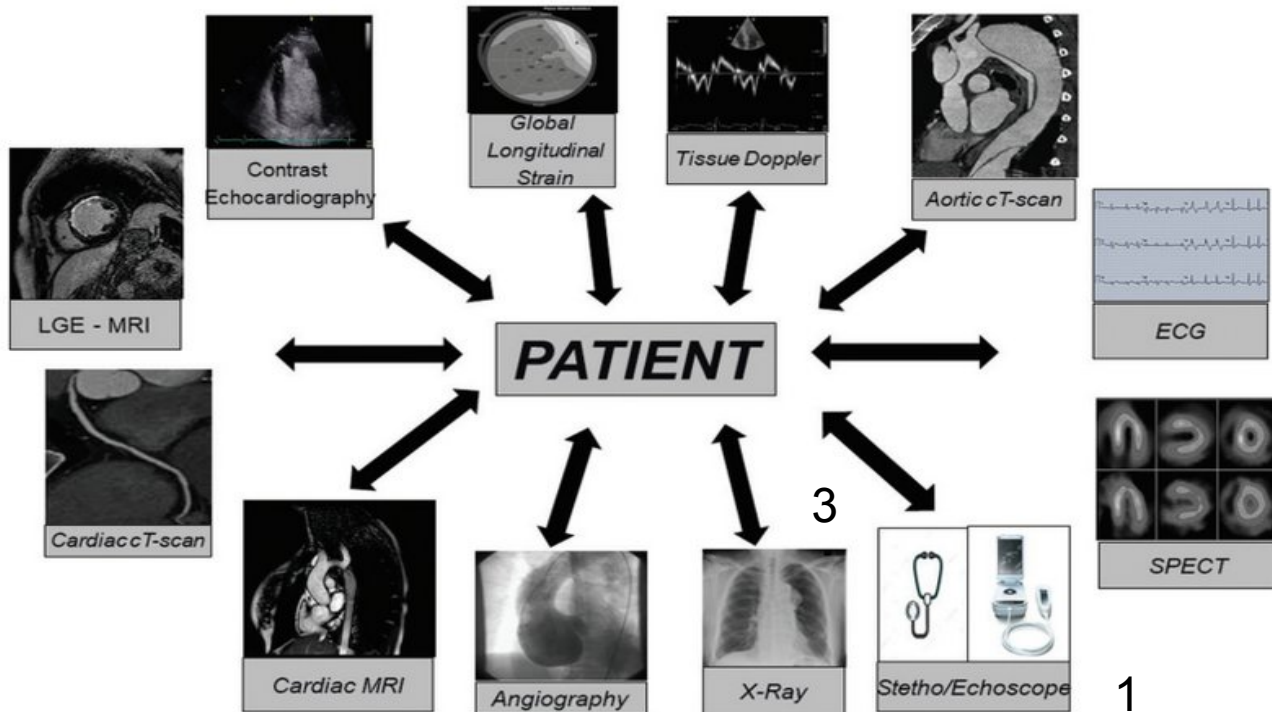


Figure 1 Proposed triage of pericarditis.



Presidi diagnostici *non sempre tutto...a tutti...*



IMAGING ECO e RMN (TC CGF)

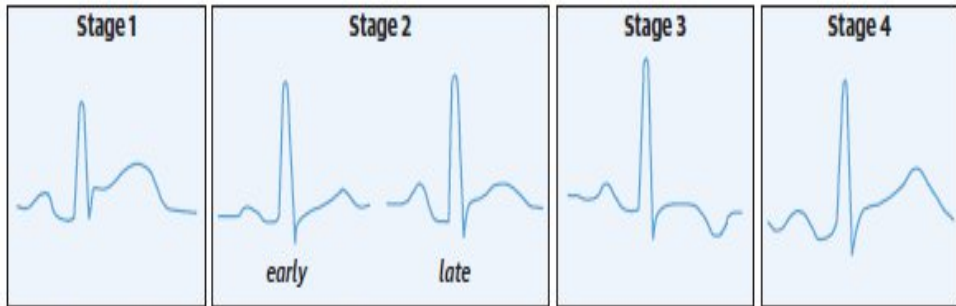
Parte integrale del percorso diagnostico e staging mio/pericardite



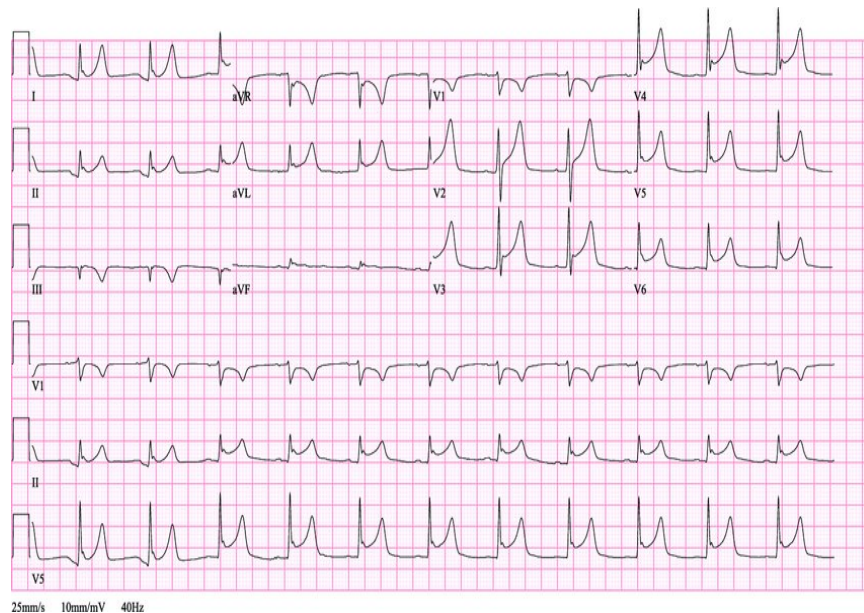
ECG

60%: modificazioni tipiche e specifiche
40%: atipiche non diagnostiche
diffuse o localizzate (infero-laterale)

FIGURE 1 ECG Changes in Acute Pericarditis



- PR depression
 - Generalized ST segment elevation
- Transitional*
- J points on the base line before T waves begin to flatten
 - T wave inversion
 - Normalization of ECG





Biomarkers

- + **Nessuno è specifico!**
- + **PCR VES Leucocitosi D-dimero** nella quasi totalità dei casi (80%)
- + **PCR *sembra identificare i casi con rischio di ricorrenza***
 - Anche utile (+clinica) per monitoraggio terapie (dosi e/o sospensione): FANS steroidi colchicina Anakinra (Kineret)*
- + **30% casi (specie miocardite) movimento Troponine**
- + **Movimento Tn non è marker prognostico negativo come nella SCA**
- + **BNP poco elevato più se nella componente miocarditica** (elevato nelle forme gravi e shock)



ECOCARDIO

Primo -spesso unico- esame di imaging nel decorso clinico

Valutazione anatomo-funzionale del pericardio-miocardio (ma normale in circa 40% casi!)

Identifica complicazioni (entità versamento, costrizione al riempimento VD-VS)

Spazio ecoprivo lieve <10mm moderato (10-20mm) ampio (20-25mm) rilevante (>25mm)

forme saccate-localizzate.

DD: grasso epicardico e Vers Pleurico

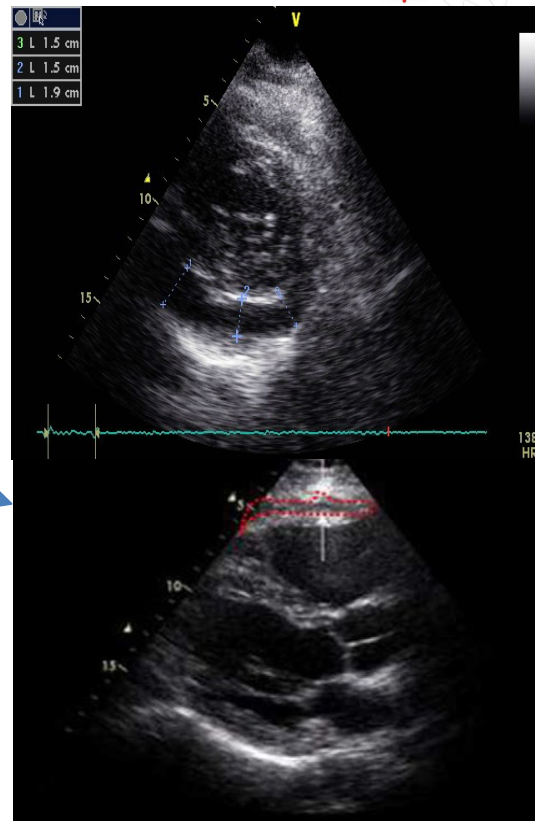
(Pericardiocentesi Eco-guidata)

Disfunzione VS-VD regionale e/o globale FE sfericità-VS TAPSE GLStrain (> edema T2-w RMN)

Ispessimento “bianco” peri-miocardico fogl.visc-setto-pp VS (>> edema RMN)

TEE e/o 3D se necessari per finestra TT inadeguata

Utile nel monitoraggio-FU durante e dopo terapia (FANS-Colchicina Cortisonici ecc)





Correlazione di Imaging (ma non sempre necessario o utile ai fini clinici)

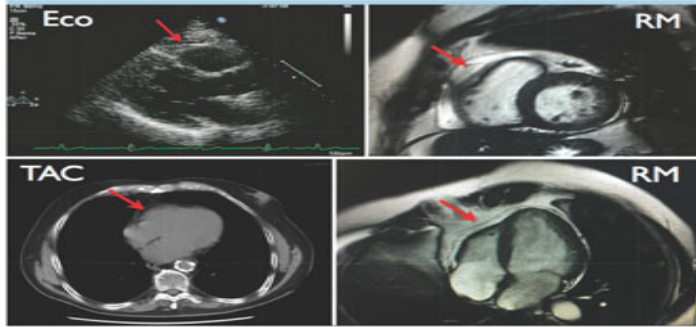


Figura 3. Aspetto del grasso epicardico alla tomografia assiale computerizzata (TAC) del torace e alla risonanza magnetica (RM) cardiaca (il grasso epicardico è abbondante soprattutto in sede anteriore ed è evidenziato dalle frecce). In questo caso era presente uno spazio ecoprivo anteriore meglio caratterizzato da TAC e RM come grasso epicardico e non come versamento pericardico.

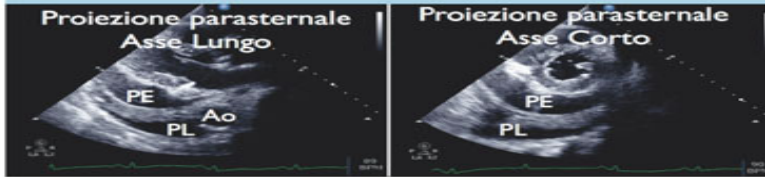
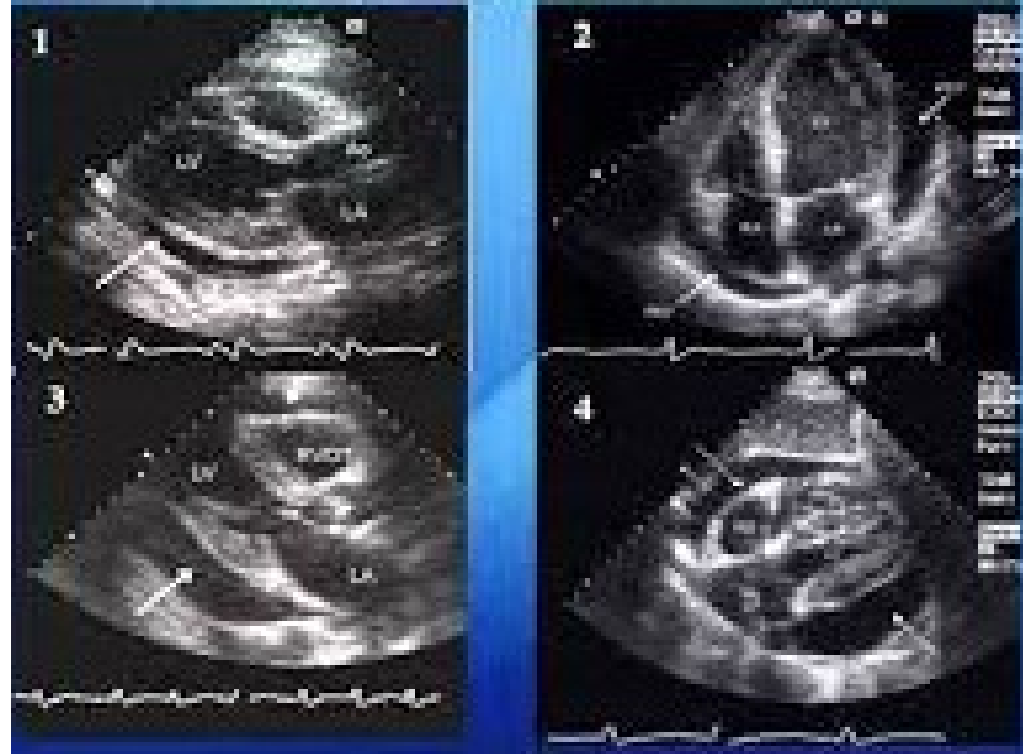


Figura 4. Versamento pleuropericardico: in sezione parasternale asse lungo e corto, il versamento pericardico (PE) è situato anteriormente a quello pleurico (PL) che è situato posteriormente all'aorta (Ao).



Semi-quantificazione versamento

DD Vers Pleurico



Valutazione semiquantitativa: confronto variazioni versamento nel tempo nella medesima sezione tomografica



Monitoraggio e/o FU ECO
pericardite con versamento



Risonanza Magnetica Cardiaca (RMC)

Completamento informazioni morfo-funzionali Eco o Eco non dirimente

(edema, flogosi acuta-cronica, fibrosi-necrosi; cinetica regionale e FE% VS-VD, vers. per. circonferenziale-saccato)

“il più informativo esame non invasivo per miocardite”

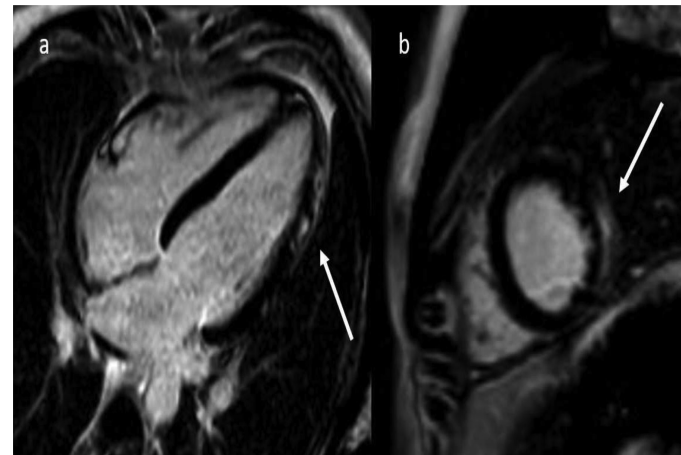
Criteria di Lake Louise: 2 su 3

1) edema (T2-w) 2) flogosi (T1-w, EarlyGE+) 3) LateGE+ (necrosi-fibrosi)

T2-w >> edema fase acuta, scompare nella fase cronica o guarigione

Reperti correlati a markers istologici infiammazione

(BEM:edema monociti linfociti eosinofili necrosi-fibrosi) BEM RMN-guidata

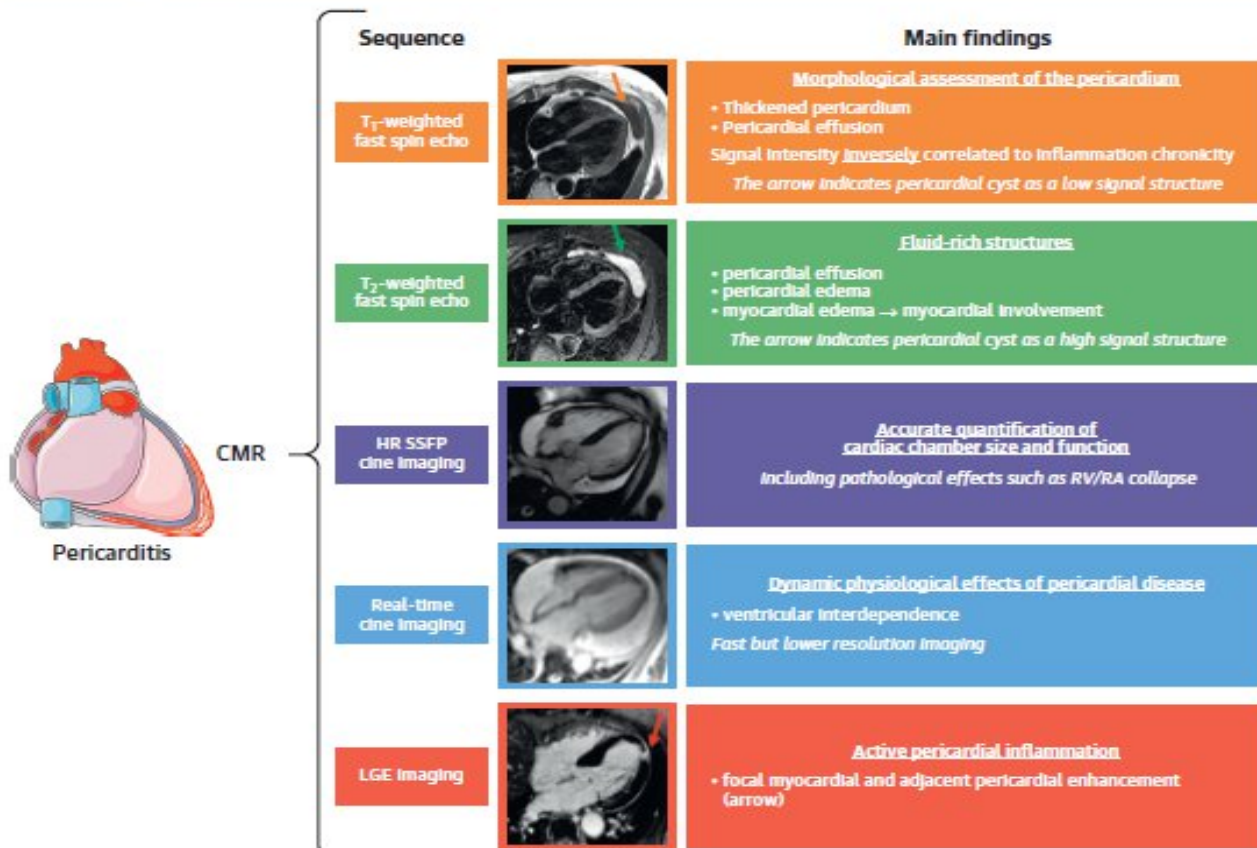


RMC sembra predire rischio ricorrenza e complicazioni, utile per modulazione terapie e prognosi FU-CMR a distanza?

Limiti: Costi e disponibilità. No aritmie, FC-respiro-clinica stabili InsRenale severa, PM-ICD?



FIGURE 2 Major Findings at CMR in Patients With Pericarditis



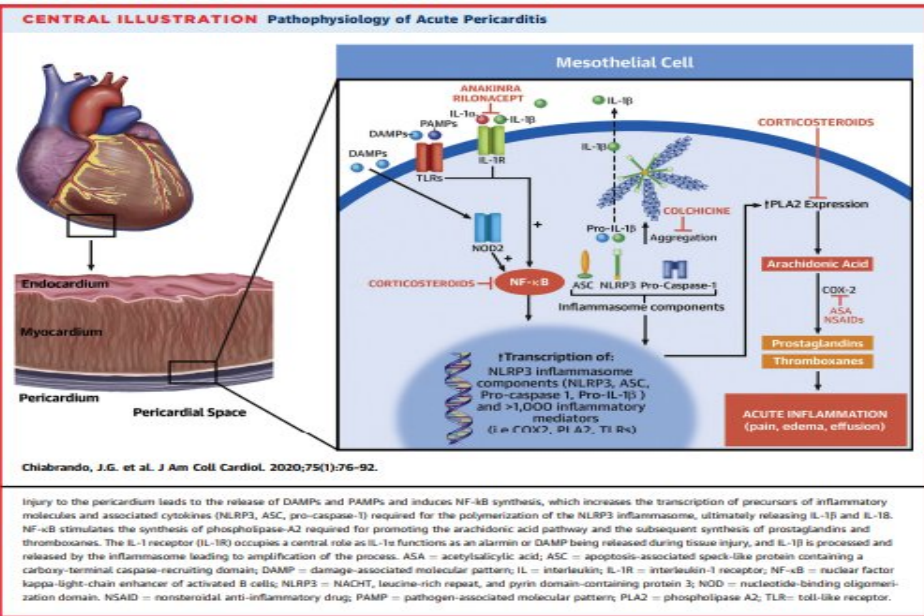
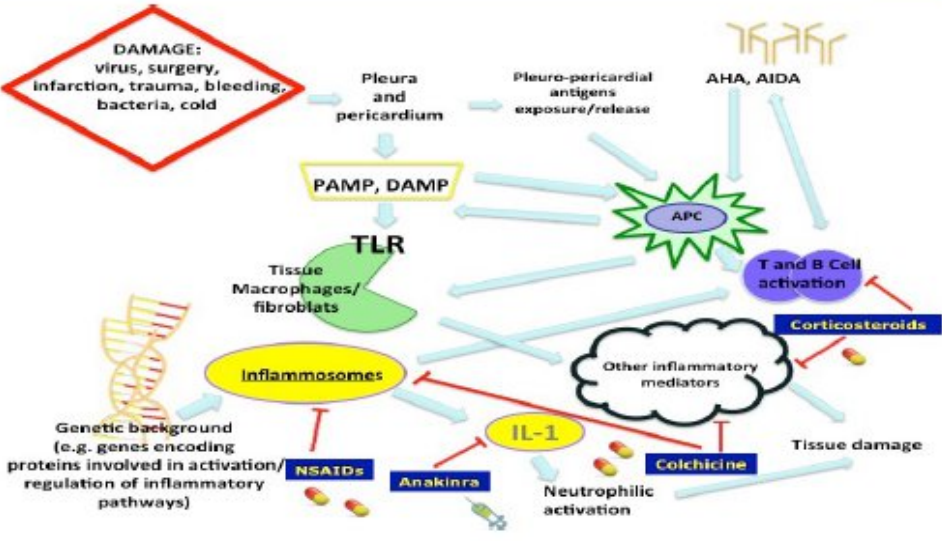
Eziopatogenesi



Iniziale danno da risposta infiammatoria mio-pericardica variabile (immunità innata)
 Può seguire reazione autoimmune: reattività crociata tra strutture virali e specifici peptidi miopericardici che generano una risposta umorale e cellulare “esagerata” (molecular mimicry). Vaccini mRNA?

In paz con risposta immunitaria “self-controlled” e risposta a terapia adeguata > no ulteriore danno tissutale
 In paz con risposta immunitaria “esagerata” “autoimmunitaria” >> danno ulteriore e persistente fino a forme clinicamente estreme.
 Forma cronica: ricorrenze subacute-croniche

Nell'immagine meccanismi patogenetici di pericardite e meccanismi farmacologici di terapia:



Terapie Pericarditi



Table 5 Commonly prescribed anti-inflammatory therapy for acute pericarditis

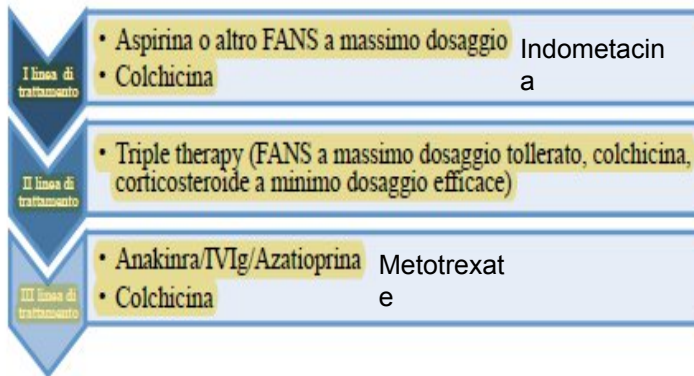
Drug	Usual dosing ^a	Tx duration ^b	Tapering ^a
Aspirin	750-1000 mg every 8h	1-2 weeks	Decrease doses by 250-500 mg every 1-2 weeks
Ibuprofen	600 mg every 8h	1-2 weeks	Decrease doses by 200-400 mg every 1-2 weeks
Colchicine	0.5 mg once (<70 kg) or 0.5 mg b.i.d. (≥70 kg)	3 months	Not mandatory, alternatively 0.5 mg every other day (<70 kg) or 0.5 mg once (≥70 kg) in the last weeks

b.i.d. = twice daily; CRP = C-reactive protein; NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs; Tx = treatment.

^aTapering should be considered for aspirin and NSAIDs.

^bTx duration is symptoms and CRP guided but generally 1-2 weeks for uncomplicated cases. Gastroprotection should be provided. Colchicine is added on top of aspirin or ibuprofen.

Algoritmo terapeutico nelle pericarditi ricorrenti:



Recommendations for the management of recurrent pericarditis

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
Aspirin and NSAIDs are mainstays of treatment and are recommended at full doses, if tolerated, until complete symptom resolution	I	A	55,56
Colchicine (0.5 mg twice daily or 0.5 mg daily for patients < 70 kg or intolerant to higher doses); use for 6 months is recommended as an adjunct to aspirin/NSAIDs	I	A	13-15, 58,59
Colchicine therapy of longer duration (>6 months) should be considered in some cases, according to clinical response	IIa	C	
CRP dosage should be considered to guide the treatment duration and assess the response to therapy	IIa	C	

After CRP normalization, a gradual tapering of therapies should be considered, tailored to symptoms and CRP, stopping a single class of drugs at a time

IIa

C

Drugs such as IVIG, anakinra and azathioprine may be considered in cases of corticosteroid-dependent recurrent pericarditis in patients not responsive to colchicine

IIb

C

Exercise restriction should be considered for non-athletes with recurrent pericarditis until symptom resolution and CRP normalization, taking into account the previous history and clinical conditions

IIa

C

Exercise restriction for a minimum of 3 months should be considered for athletes with recurrent pericarditis until symptom resolution and normalization of CRP, ECG and echocardiogram

IIa

C

Covid e Cuore



Nei quadri clinici di Infezione Covid-19 presenti complicazioni cardiache extrapolmonari danno miocardico acuto (insufficienza cardiaca aritmie ischemia coronarica, MIS)

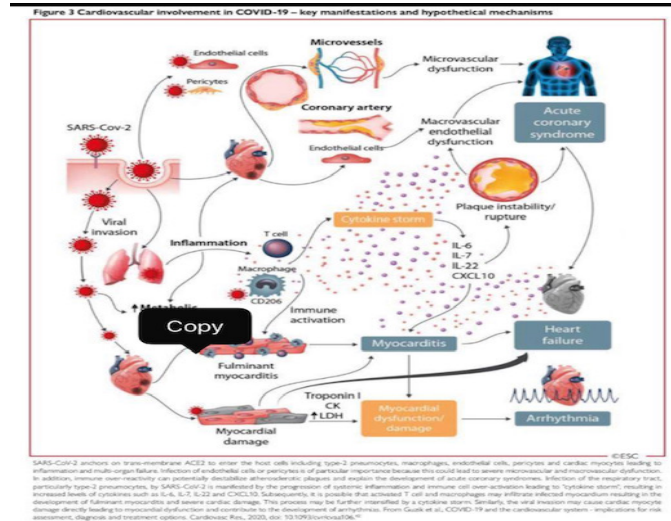
Casistiche dal 5 al 30% (studi in H-paz), prognosi più sfavorevole (> Terapia Intensiva e Mortalità).

Criteri diagnostici: Sintomi e Tnl ECG Imaging (ECO-RMN): alterazioni nuove e contestuali all'infezione acuta

Comorbidità: CAD IPA Diabete ecc

Meccanismi:

- danno diretto virus intramiocitario (ipotesi non dimostrata dalle poche BEM eseguite)
- danno da stimolazione recettore ACE2 su miociti e cellule endoteliali dal virus
- danno infiammatorio "tempesta citochinica"
- danno da ipossia
- danno da ipercoagulabilità e trombosi macro-microcircolatoria coronarica





Ecocardiogramma

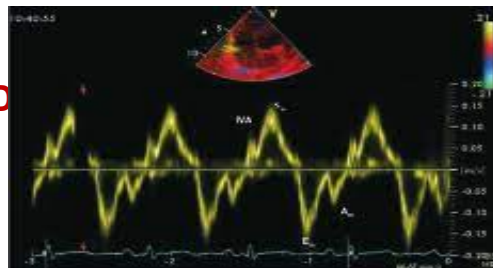
Pur “operatore-dipendente”, fondamentale per la valutazione morfo-funzionale del cuore nell’infezione Covid recente o in atto, potendo rilevare segni di danno (transitorio e/o persistente)

- Anomalie regionali e/o diffuse funzione miocardica contrattile (FE indice sfericità GLS)
- Disfunzione diastolica VS (E/A, TDI)
- Versamento pericardico (presenza entità caratteristiche influenza emodinamica VD-VS)
- Edema da miocardite acuta (pseudo-ipertrofia “miocardio bianco”)
- Alterazioni ecoriflettenza miocardica (sospetta per “sostituzione fibrosa” miocardio)
- Presenza formazioni trombotiche endocavitarie, ecc.

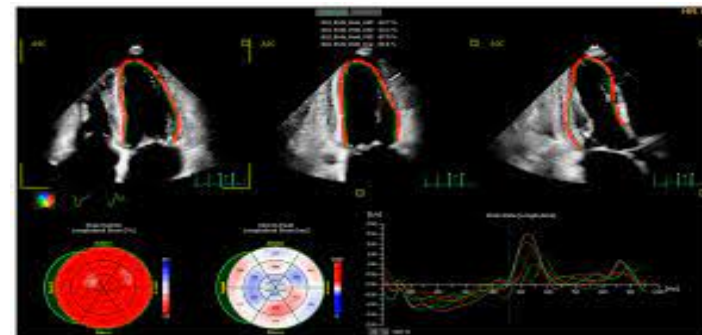
Tali anomalie, soprattutto se di nuova insorgenza e ancor più se correlate a sintomatologia attuale o progressa, sono spia di danno peri-miocardico post-virale

Analisi VS

Vantaggi del TD



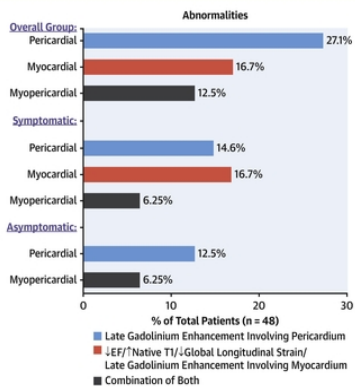
e



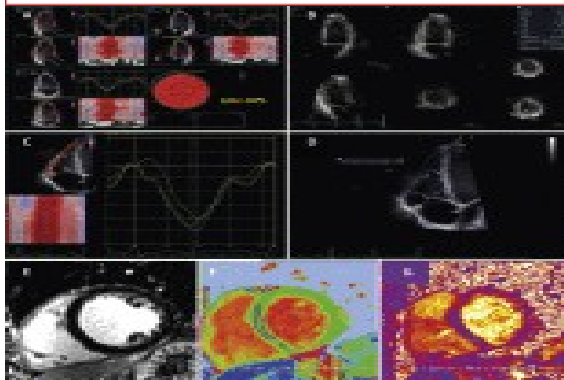


Allarme per casi oligo-asintomatici specie in giovani e sportivi

CENTRAL ILLUSTRATION: Abnormal Findings of Pericardial, Myocardial, and Myopericardial Involvement in Mild Symptomatic and Asymptomatic Athletes With COVID-19



Brito, D. et al. J Am Coll Cardiol Img. 2021;14(3):541-55.



Primo Studio Clinico Mio-Pericardite da COVID

JACC Marzo 2021

54 studenti atleti Tampone+ o IgG
 16 asint 38 sintomi lievi
 Screening ECO+RMN (1/3 alteraz)

Registro multicentrico 13 Università USA

JACC Ottobre 2021

Prevalence of Clinical and Subclinical Myocarditis in Competitive Athletes With Recent SARS-CoV-2 Infection
 Results From the Big Ten COVID-19 Cardiac Registry

Curt J. Daniels, MD; Saurabh Rajpal, MBBS, MD; Joel T. Greenshields, MS; Geoffrey L. Rosenthal, MD; Eugene H. Chung, MD; Michael Terrin, MD; Jean Jeudy, MD; Scott E. Mattson, DO; Ian H. Law, MD; James Borchers, MD; Richard Kovacs, MD; Jeffrey Kovan, DO; Sami F. Rifat, MD; Jennifer Albrecht, PhD; Ana I. Bento, PhD; Lonnie Albers, MD; David Bernhardt, MD; Carly Day, MD; Suzanne Hecht, MD; Andrew Hipskind, MD; Jeffrey Mjaanes, MD; David Olson, MD; Yvette L. Rooks, MD; Emily C. Somers, PhD; Matthew S. Tong, DO; Jeffrey Wisinski, DO; Jason Womack, MD; Carrie Esopenko, PhD; Christopher J. Kratochvil, MD; Lawrence D. Rink, MD; for the Big Ten COVID-19 Cardiac Registry Investigators

“Clinica e RMN”: 37/1597 = 2% (range 0-7%)

Miocardite Clinica-Subclinica 28 Solo sintomi: 5

RMN: (T2-w+ e LGE+) aumenta x 7 riscontro Miocardite

FU RMN: in 27 atleti regressione 100%, T2 e LGE in 40%

Bisogno di RMN standard per Timing ed Interpretazione e di FU a distanza

Disposizione Min Salute (1/2021) per Idoneità Sportiva



Mio-pericardite da vaccini mRNA

Prime segnalazioni VAERS americano ed EMA (giugno 2021)

“associazioni temporali” poi “probabilmente correlate” con vaccini mRNA (non ancora dichiarata la causalità)

Analisi critica continua degli eventi avversi da parte del **CDC USA** sin da luglio 2021

Ultima pubblicata: **1226/300 milioni di vaccinazioni** “likely association” di miocardite e pericardite.

stima circa **15-20 casi /milione dosi** Altri dati analoghi da Israele

(circa 10 volte meno frequente che da infezione SARS-Cov2. Con altri vaccini es.morbillo 1-2/10mila vaccinazioni)

Giovani <30anni in oltre 50% casi Maschi 80% (40casi/mil) Femmine (4casi/mil)

dopo la 1° (se già infetti) o 2° dose 3/4-gg per miocardite 10-15gg per pericardite (max <21giorni)

Rare ospedalizzazioni soprattutto per miocardite ma maggioranza pericarditi a domicilio.

Clinica spesso forma lieve-moderata

TnI positive nei primi gg

ECG frequenti alterazioni ST-T

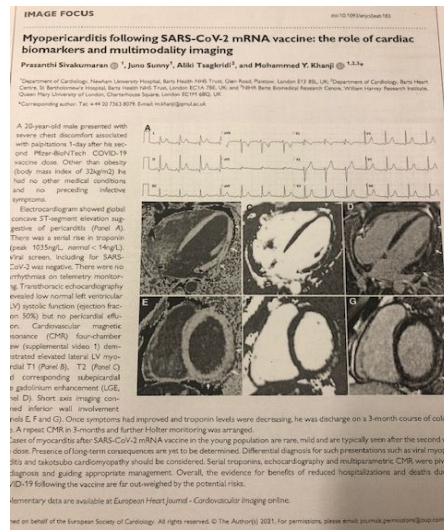
BNP lieve aumento in 2/3 casi con rapida risoluzione

Eco anormale in tutti i casi, riduzione FE nel 40%

RMN positive in tutti i casi (edema T1-T2 e/o GLE+)

Tamponi molecolari negativi e spike-Ac in tutti i casi (immunizz. efficace)

FU: risoluzione dei sintomi in poche settimane TnI-ECG-ECO normalizzati in quasi tutti.



Istruzioni: cambiare vaccino, ritardare 3-6 mesi o ridurre la dose, riposo da sport per 1-3-6 mesi

FU clinici a distanza: Eco TnI? RMC?



Net Benefit Vaccination all ages

Potential Risk of Myocarditis with COVID-19 Vaccination

Females	Males
8-10 myocarditis cases	56-69 myocarditis cases
4-5 myocarditis cases	45-56 myocarditis cases
2 myocarditis cases	15-18 myocarditis cases



Risks

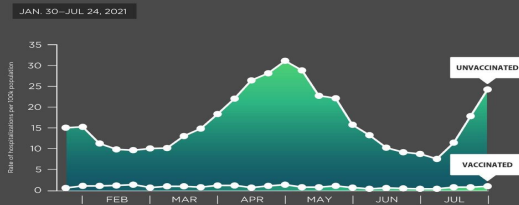
Benefits

Potential Prevention of COVID-19, Hospitalizations, ICU admissions and Death with COVID-19 Vaccination

	Females	Males
12-17 Years	8500 Covid-19 cases 183 Hospitalizations 38 ICU admissions 1 Death	8500 Covid-19 cases 183 Hospitalizations 38 ICU admissions 1 Death
18-24 Years	14,000 Covid-19 cases 1127 Hospitalizations 93 ICU admissions 13 Deaths	12,000 Covid-19 cases 530 Hospitalizations 127 ICU admissions 3 Deaths
24-29 Years	15,000 Covid-19 cases 1459 Hospitalizations 87 ICU admissions 4 Deaths	15,000 Covid-19 cases 936 Hospitalizations 215 ICU admissions 13 Deaths

Potential prevention of COVID-19 related myocardial injury, MIS-C, post-acute sequelae SARS-CoV-2 infection

Unvaccinated people are 17x more likely to be hospitalized due to COVID-19



cdc.gov/coronavirus

for every million second dose COVID-19 mRNA vaccinations

12-17 Years
18-24 Years