

# RUOLO DELLA DIAGNOSTICA ECOGRAFICA CARDIACA E POLMONARE

G. CATAPANO<sup>1</sup>, E. CERRI<sup>2</sup>, V. SANTINI<sup>2</sup>, P. BORASCHI<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fondazione CNR/Regione Toscana "Gabriele Monasterio" di Pisa, U.O di Pneumologia

<sup>2</sup>SD Medicina dello Sport Univ., Dipartimento di Medicina e Oncologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

<sup>3</sup>U.O. Radiodiagnostica 2, Dipartimento Diagnostica e Immagini, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

## RIASSUNTO

Le metodiche ecografiche, se correttamente eseguite, possono costituire, lo strumento diagnostico di più semplice utilizzo per identificare danni d'organo conseguenza dell'infezione SARS-CoV-2. Sebbene l'impegno polmonare e cardiaco nei pazienti COVID-19 possa essere sostanzialmente semplice nei segni radiologici ed ecografici, più complessa appare l'interpretazione della loro genesi; se dati preliminari ipotizzano che possa essere attribuibile ad un danno di tipo vascolare altri ad oggi non supportano tale ipotesi. Solamente quando si avranno a disposizione dati autoptici definitivi sui pazienti COVID-19 si potrà capire qual è il vero significato anatomico-patologico dei questi segni del coinvolgimento polmonare e cardiaco e questo sarà di grande aiuto per l'identificazione della terapia più efficace.

**Parole chiave:** Ecografia toracica · Ecocardiografia · TC polmonare · Miocardite · Polmonite interstiziale · TC

## ABSTRACT

*The ultrasound methods, if correctly performed, can constitute the simplest diagnostic tool to identify organ damage as a consequence of the SARS-CoV-2 infection. Although pulmonary and cardiac involvement in COVID-19 patients can be substantially simple in radiological and ultrasound signs, the interpretation of their genesis appears more complex; if preliminary data hypothesize that it may be attributable to vascular damage, others to date do not support this hypothesis. Only when definitive autopsy data on COVID-19 patients are available will it be possible to understand what the true anatomic-pathological meaning of these signs of lung and cardiac involvement is and this will be of great help in identifying the most effective therapy.*

**Key words:** Lung ultrasound · Echocardiography · Radiological signs · Lung TC · Myocarditis · Interstitial pneumonias

## ABBREVIAZIONI

ACE-2: enzima 2 di conversione dell'angiotensina  
ARDS: Sindrome da *distress* respiratorio acuto  
BNP/NT-proBNP: peptide natriuretico di tipo B  
frammento del pro peptide di tipo B  
CK-MB: creatinichinasi MB (M da *muscle*, muscolo; B da *brain*, cervello)  
COVID-19: acronimo dell'inglese *CO*rona*V*irus *D*isease 19  
CW: *Continuous Wave Doppler*, doppler continuo  
e': onda protodiastolica doppler tissutale annulare (TDI)  
ECD 2D cardiaco: ecocolordoppler cardiaco bidimensionale  
ECG: elettrocardiogramma

ESC: European Society of Cardiology  
EP: embolia polmonare  
FAC: *Fractional Area Change*  
FDP: prodotto di degradazione della fibrina  
GLPSS: *Global Longitudinal Peak Systolic Strain*, strain longitudinale sistolico del ventricolo sinistro  
IgG: immunoglobuline classe G  
IMA: infarto miocardico acuto  
ISARIC: Consorzio internazionale delle infezioni respiratorie acute gravi ed emergenti  
LUS: ecografia polmonare  
OMS: Organizzazione Mondiale della Sanità  
RMN: risonanza magnetica nucleare  
RX: Radiografia del torace  
s': picco di velocità sistolica al doppler tissutale (TDI)

SARS-CoV-2: Sindrome respiratoria acuta grave dovuta al COVID-19

TAPSE: *Tricuspid Annulus Plane Systolic Excursion*

TC: tomografia computerizzata

TDI: *Tissue Doppler Imaging*, doppler tissutale

TVP: trombosi venosa profonda

VD: ventricolo destro

VS: ventricolo sinistro

## POLMONI E CUORE NELL'INFEZIONE DA COVID-19

### Eziopatogenesi delle lesioni polmonari

La sindrome respiratoria acuta grave dovuta al Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) è sostenuta principalmente da un severo quadro di polmonite interstiziale complicata da distress respiratorio acuto (ARDS), che comporta la necessità di supporto ventilatorio invasivo con alti tassi di mortalità per insufficienza respiratoria refrattaria. Durante l'infezione da Coronavirus-2 possono descriversi tre fasi progressive di coinvolgimento dell'apparato respiratorio<sup>1</sup>: lo *Stadio I*, di infezione precoce o periodo di incubazione con sintomi lievi e aspecifici, legata alla fase replicativa del virus per fagocitosi cellulare, sfruttando la sua affinità per il recettore dell'enzima 2 di conversione dell'angiotensina (ACE-2) presente sulle cellule dell'epitelio alveolare (pneumociti); *Stadio II* o fase di interessamento polmonare con sintomi specifici sino al conclamarsi del quadro di insufficienza respiratoria, legata alla risposta infiammatoria con iniziale liberazione di citochine in circolo a causa della lisi delle cellule alveolari infette; *Stadio III* o fase dell'iper-infiammazione sistemica condizionante la prognosi con quadri avanzati di ARDS, shock, vasoplegia, sostenuta da una *tempesta citochinica* per rapido e imponente rilascio di citochine nel sangue a causa di una massiva lisi cellulare da parte delle cellule infettate tra cui principalmente le cellule degli alveoli e le cellule endoteliali. L'istopatologia iniziale della polmonite è caratterizzata da un danno alveolare, che include l'edema alveolare, mentre la componente infiammatoria è variegata. Possono verificarsi processi riparativi con iperplasia degli pneumociti e ispessimento interstiziale. Le fasi avanzate mostrano consolidamenti polmonari gravitazionali simili a

quelli dell'ARDS. Si può avere desquamazione di pneumociti e formazione di membrane ialine, cellule infiammatorie e fibroblasti infiltrati negli spazi alveolari, accompagnati da depositi di collagene e proliferazione cellulare nello spazio interstiziale<sup>2,3</sup>. L'impegno sistemico della infezione è confermato anche dalla presenza spesso concomitante dell'impegno epatico e renale (Figura 1).

Questi aspetti correlati all'istopatologia e all'evoluzione dell'infezione sono ben identificati dalla Tomografia computerizzata (TC), mentre rimangono nascosti in un'ampia percentuale di radiografie del torace. La TC ed in particolare la tecnica ad alta risoluzione (HRCT) è la metodica di imaging di scelta nello studio della polmonite da COVID-19, anche nelle fasi iniziali, data la sua elevata sensibilità. Sebbene i reperti evidenziabili alla TC possano variare nelle diverse fasi della malattia, ci sono una serie di alterazioni tipiche che sono state descritte con la tecnica a strato sottile.

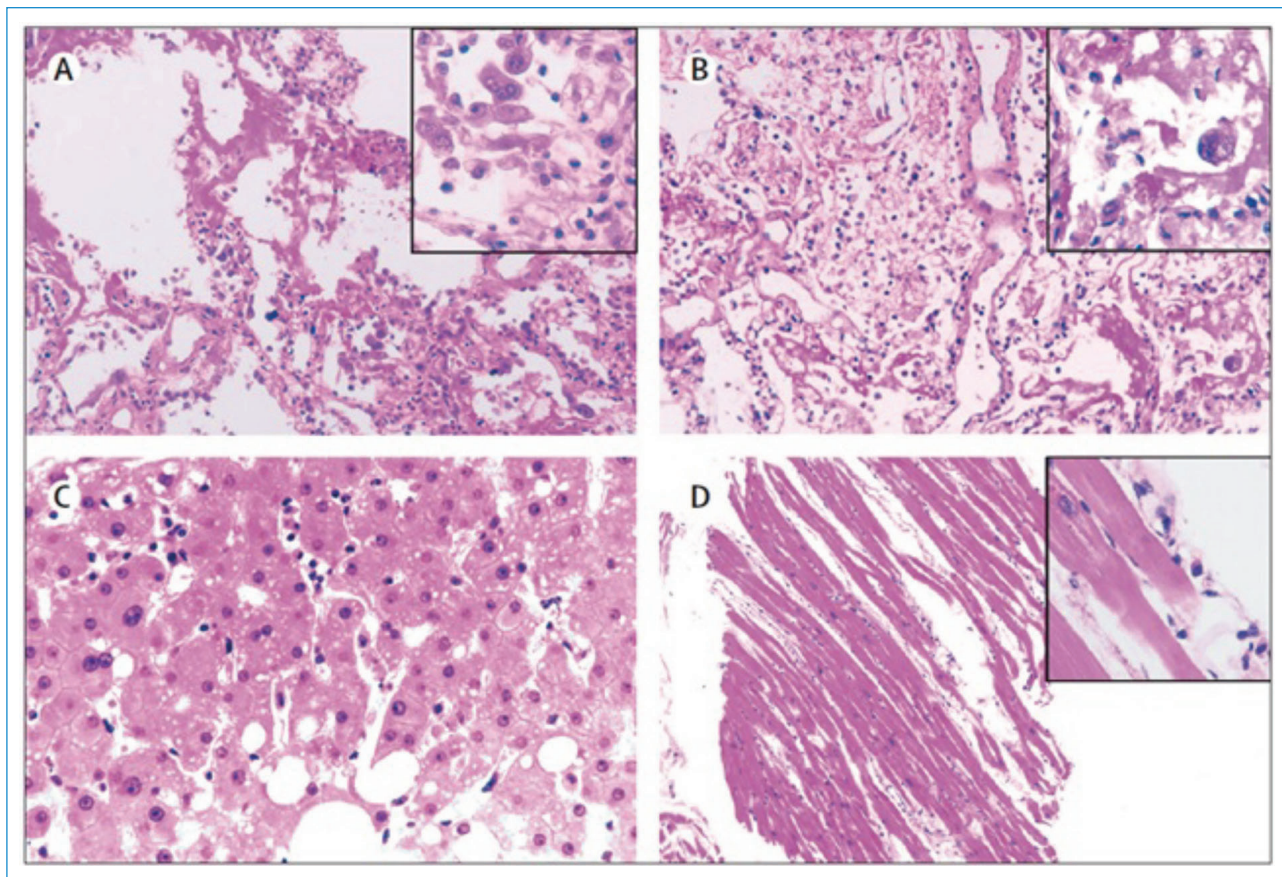
La stragrande maggioranza dei pazienti presentano opacità a vetro smerigliato ("*ground-glass opacities*") con morfologia spesso rotondeggiante ed il "*crazy-paving pattern*" (modello a pavimentazione irregolare); tali alterazioni mostrano una prevalente distribuzione subpleurica ed interessano comunemente i lobi inferiori di entrambi i polmoni. Le opacità a vetro smerigliato (Figure 2 e 3) vengono definite come un'area di aumentata attenuazione parenchimale che non oscura i vasi polmonari od i bronchi sottostanti, mentre il "*crazy-paving pattern*" (Figure 4 e 5) viene riferito ad opacità a vetro smerigliato con sovrapposto ispessimento dei setti inter ed intralobulari.

Il broncogramma aereo viene osservato in una discreta percentuale di casi, mentre appaiono meno frequenti i consolidamenti parenchimali (Figure 6 e 7) che si manifestano in genere al centro delle opacità a vetro smerigliato e presentano una morfologia irregolare.

Linfonodi mediastinici ingranditi e versamento pleurico sono stati raramente osservati in questi pazienti.

Pertanto le manifestazioni TC osservate nel COVID-19 possono essere varie e non specifiche, potendo trovarsi in altre infezioni polmonari come quella da Influenza A (H1N1), da altri coronavirus (SARS, MERS), nelle polmoniti da germi atipici (Clamydia, Mycoplasma) ed in molte altre patologie non infettive<sup>4</sup>.

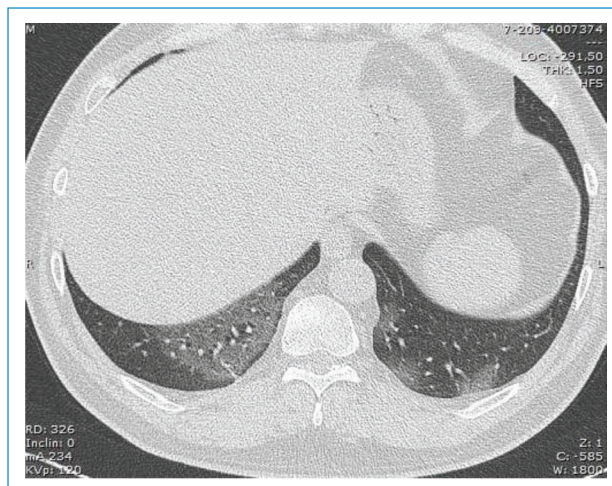




**Fig. 1** - Manifestazioni patologiche tissutali di polmone destro (A) e sinistro (B), tessuto epatico, tessuto cardiaco (D) in un paziente con polmonite severa causata da SARS-CoV-2.



**Fig. 2** - Opacità a vetro smerigliato ai lobi superiori (DX>SN).

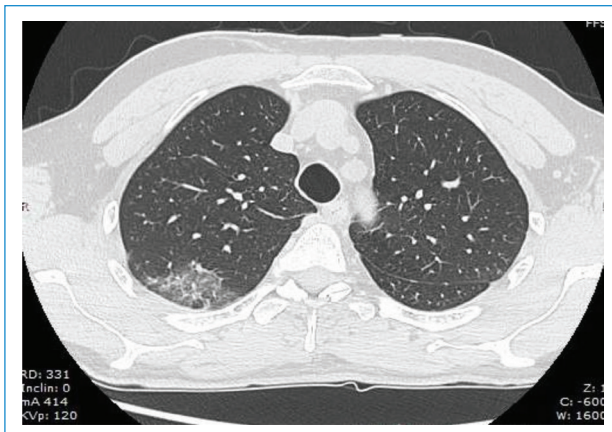


**Fig. 3** - Opacità a vetro smerigliato ai lobi inferiori.

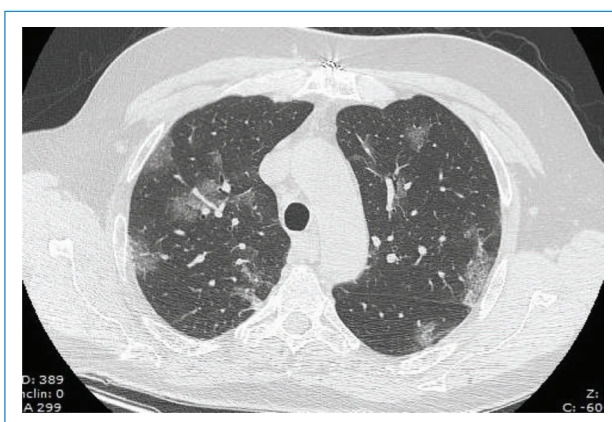
L'identificazione delle caratteristiche TC del quadro polmonare da COVID-19 fornisce ad ogni modo informazioni diagnostiche tempestive che sono di grande aiuto per la diagnosi ed il trattamento precoce.

In alternativa, l'ecografia polmonare (LUS) si è dimostrata molto utile nel processo diagnostico di screening e di follow-up, specialmente nell'esperienza italiana, consentendo di evidenziare e moni-





**Fig. 4** - "Crazy-paving pattern" a destra.

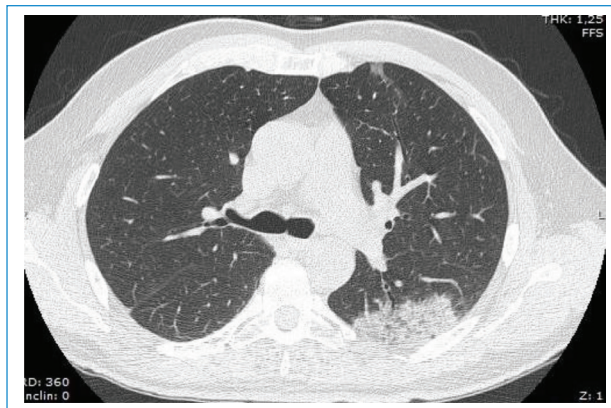


**Fig. 5** - Opacità a vetro smerigliato e "crazy-paving pattern" bilaterali.



**Fig. 6** - Consolidamenti parenchimali bilaterali.

torare il danno parenchimale polmonare<sup>5</sup>. Nello specifico, la sensibilità clinica combinata con le immagini TC/LUS si sono rilevate superiori al tampone nasofaringeo<sup>6</sup>.



**Fig. 7** - Consolidamento parenchimale a sinistra con broncogramma aereo nel contesto.

In questo contesto lo sviluppo di una fibrosi polmonare a lungo termine nella SARS-CoV-2 resta un evento temibile, potendo essere la conseguenza sia della grave risposta infiammatoria acuta tipica dell'ARDS e sia dell'uso della ventilazione meccanica assistita, con possibili ripercussioni nel tempo sulla funzione respiratoria per anomalie restrittive<sup>7</sup>. In tal senso nell'esperienza precedente della SARS-CoV-1 era stata riscontrata una significativa compromissione del pattern ventilatorio e di diffusione polmonare, nonché una marcata riduzione della capacità di esercizio nel 50% dei sopravvissuti, anche due anni dopo la fase acuta<sup>8</sup>.

Numerosi studi hanno dimostrato che il SARS-CoV-2, non solo causa la ben nota polmonite virale ma, cosa più importante, può provocare danni al sistema cardiovascolare (la miocardite, lo scompenso cardiaco acuto e aritmie rappresentano le più temibili complicanze)<sup>9-15</sup> e, più in generale, danni sistemici diffusi. È noto che il rischio di esiti avversi sia aumentato nei pazienti con malattie cardiovascolari preesistenti<sup>16</sup>.

Nella più ampia casistica di pazienti ospedalizzati COVID-19+ pubblicata fino ad oggi<sup>17</sup>, si evince come lesioni cardiache acute, shock e aritmia fossero presenti rispettivamente nel 7,2%, nell'8,7% e nel 16,7%, con una maggiore prevalenza tra i pazienti in terapia intensiva e con noti fattori di rischio cardiovascolari preesistenti. Seppur in percentuale minore, è descritto il danno cardiaco acuto in soggetti con infezione da COVID-19, senza malattie cardiovascolari preesistenti.

Come le precedenti epidemie influenzali ci hanno insegnato<sup>18</sup>, il danno cardiaco può essere con-

sequenza della combinazione tra significativa risposta infiammatoria sistemica e infiammazione vascolare localizzata<sup>19-21</sup>. Si ipotizza che anche il SARS-CoV-2, sia con danno diretto (interessamento miocardiociti) che indiretto (significativa risposta infiammatoria), possa indurre nuove patologie cardiache e/o esacerbare le malattie cardiovascolari sottostanti.

Ad oggi è stata ampiamente descritta la polmonite virale, si conosce meno il meccanismo alla base del coinvolgimento cardiaco da SARS-CoV-2<sup>22,23</sup>.

A tal proposito, per accelerare la conoscenza dell'impatto della pandemia sul sistema cardiovascolare, la Società Europea di Cardiologia (ESC) ha creato il registro CAPACITY-COVID<sup>24</sup> basato su *Case Report* rilasciati dal Consorzio internazionale delle infezioni respiratorie acute gravi ed emergenti (ISARIC) e dall'Organizzazione Mondiale Della Sanità (OMS). Sono stati raccolti dati anamnestici, clinici e di laboratorio dei pazienti arruolati. A questi si aggiungono anche le valutazioni strumentali effettuate nella fase acuta e nel follow-up (Elettrocardiogramma, ECG; Ecocolordoppler cardiaco bidimensionale, ECD 2D cardiaco, Tomografia computerizzata, TC; Radiografia del torace, RX torace ecc.) utili per lo studio delle diverse manifestazioni sistemiche da SARS-CoV-2.

A partire dal primo caso di infezione da SARS-CoV-2 con miocardite fulminante descritto in Cina<sup>12</sup>, anche le successive diagnosi di tale interessamento cardiaco sono state accertate facendo riferimento a: innalzamento degli indici di danno cardiaco (Troponina I/T, Mioglobina e BNP/NT-proBNP), alterazioni elettrocardiografiche (sopraslivellamento del tratto ST in più derivazioni, tachiaritmie sopraventricolari e ventricolari, extrasistolia ventricolare polimorfa/frequente/ripetitiva, sottoslivellamento del tratto PQ), disfunzione ventricolare sinistra (riduzione della frazione d'eiezione all'ecocardiogramma), TC cardiaca, RMN cardiaca (nelle immagini T2 pesate, diffuse zone con aumentata intensità del segnale ed ispessimento miocardico da verosimile edema)<sup>25,26</sup>.

Secondo quanto suggeriscono le linee guida della Società Europea di Cardiologia (European Society of Cardiology, ESC), la biopsia endomiocardica resta ancora fondamentale per la diagnosi e conferma di miocardite<sup>27</sup>.

In Italia, ad oggi, è stato descritto e confermato un solo caso di miocardite acuta presentatosi come sindrome di Tako-tsubo inversa in paziente con infezione respiratoria da SARS-CoV-2<sup>28</sup>. Alla dimissione la paziente presenta normalizzazione dell'ECG, recupero della funzione miocardica globale, indici di danno cardiaco acuto nei limiti, assenza alla risonanza magnetica cardiaca di controllo di cicatrici miocardiche e di fibrosi sostitutiva. Questo a dimostrazione del danno miocardico acuto.

### Eziopatogenesi delle lesioni miocardiche e vascolari

Le complicanze cardiovascolari nelle infezioni da COVID-19 comprendono uno spettro di presentazione ampio che varia dalle forme miocardite acuta, ai casi di sindrome coronarica acuta, agli eventi tromboembolici di origine venosa (TVP/EP). Mentre le miocarditi acute si presentano anche in giovani adulti, senza fattori di rischio cardiovascolari, in rari casi anche in assenza di evidenza clinica o radiologica di interessamento polmonare, le sindromi coronariche acute sembrano più frequenti in pazienti meno giovani, con fattori di rischio come diabete ed ipertensione. Nei quadri più gravi, caratterizzati da severa ipossiemia e tempesta citochinica, sono stati rilevati casi di infarto miocardico acuto (IMA) di tipo 2, cioè da mismatch, e nei reperti autoptici sono emersi quadri di microtrombosi vascolare polmonare diffusa. Non sono ad oggi presenti in letteratura dati di follow-up su pazienti ricoverati per infezione da COVID-19 che abbiano mostrato, durante la degenza, un rialzo degli enzimi di cardiomiocitonecrosi (troponine e CK-MB), né su coloro che hanno avuto diagnosi di malattia cardiovascolare acuta. Tuttavia, considerata l'incidenza non trascurabile di casi di miocardite in giovani adulti suggeriamo una valutazione attenta con ecocardiogramma negli atleti, con pregressa infezione COVID-19 o riscontro occasionale di IgG SARS-CoV-2, che presentano una delle seguenti condizioni: a) anomalie ECG sospette (vedi paragrafo "Polmoni e cuore nell'infezione da COVID-19"), b) sintomi suggestivi quali dolore toracico, palpitazione, *dizziness* o sincope ed c) anamnesi positiva per inappropriata dispnea da sforzo e riduzione delle performance atletiche alla ripresa degli allenamenti.

Sono stati ipotizzati diversi meccanismi alla base della lesione miocardica nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2. Quello più accreditato fa riferimento all'espressione di ACE-2 sulla superficie delle cellule cardiache (miocardiociti, cellule endoteliali, periciti) e su cellule epiteliali alveolari; l'espressione sembra maggiore nei soggetti con patologie cardiovascolari preesistenti<sup>29</sup>. Il virus, capace di legare questo recettore, infetta la cellula interessata<sup>30,31</sup>. Avvalora questa ipotesi anche ciò che è emerso dai risultati della prima serie di autopsie<sup>32</sup>: non è stata rilevata una significativa infiammazione linfocitaria a livello miocardico e ciò sembra confermare l'ipotesi di miocardite virale, proposta anche da Chen et al.<sup>30</sup> Per la mancanza di dati non ancora certi, un controllo a breve termine dei parametri prima elencati rappresenta un elemento chiave.

Secondo il rapporto dell'OMS<sup>33</sup>, la malattia COVID-19 tra bambini, adolescenti e giovani adulti sembra essere rara e con sintomi generalmente più lievi, mentre anziani di età superiore ai 60 anni e soggetti malattie croniche concomitanti sono a maggior rischio di sviluppare forme gravi della malattia e morte. Anche se l'età è un importante fattore deterministico per la gravità dei sintomi, non è il solo da considerare per quanto riguarda sintomi, prognosi e sequele post-infezione<sup>34</sup>.

È assodato che negli atleti la miocardite (sia in acuto come processo infiammatorio miocardico globale che sotto forma di fibrosi e cicatrici miocardiche come sequele) può essere causa di morte cardiaca improvvisa<sup>35-37</sup>. Esistono a questo proposito raccomandazioni all'eleggibilità o meno allo sport agonistico per atleti con accertato interessamento miocardico<sup>38,39</sup>.

Altro elemento rilevante è rappresentato dall'aumentato rischio tromboembolico nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2. Sebbene finora non vi siano dati in letteratura, ci sono segnalazioni di parametri anormali di coagulazione (D-dimero, FDP) in pazienti ospedalizzati con grave malattia COVID-19<sup>40,41</sup>.

La disfunzione endoteliale è stata recentemente considerata una delle ipotesi eziopatogenetiche alla base dell'endofibrosi arteriosa (patologia vascolare non aterosclerotica, specifica degli atleti)<sup>42-44</sup>. Non ci sono attualmente evidenze scientifiche relative alla correlazione tra disfunzione endoteliale SARS-CoV-2 correlata e quella presente nell'endofibrosi arteriosa, ma potrebbe

essere ancora utile ipotizzare il principio della Triade di Virchow che vede correlazione tra disfunzione endoteliale, coagulazione e stasi<sup>45</sup>. Sono stati descritti *case report* di ciclisti professionisti, ma ad oggi i dati in aumento ci dimostrano l'estensione anche ad altre discipline di *endurance*<sup>46</sup>.

In ogni atleta diventa pertanto fondamentale individuare eventuali sequele che il SARS-CoV-2 possa aver indotto a livello dell'apparato polmonare e dell'apparato cardiovascolare prima di "certificare" il ritorno all'attività agonistica. Pertanto riteniamo utile descrivere in maniera accurata le metodiche ecografiche che consentono di valutare tali apparati e fornire indicazioni utili agli operatori.

## MODALITÀ DI ESECUZIONE E REPERTI DELL'ECOGRAFIA POLMONARE

L'ecografia polmonare nel contesto di una valutazione per la ripresa dell'attività sportiva dopo infezione da COVID-19, presenta una serie innegabile di vantaggi per facilità e praticità di esecuzione sul campo mediante dispositivi portatili e per monitoraggio di eventuali danni polmonari in *real time*, limitando l'esposizione radiologica per il ricorso ad indagini TC nel follow-up degli atleti. Per incrementare in maniera significativa la sensibilità dell'ecografia polmonare, è necessario un esame approfondito, adottando una finestra antero-posteriore, tentando di visualizzare il più possibile il polmone in un approccio a 12 segmenti (ogni polmone viene diviso per le linee ascellari anteriori e posteriori in 3 aree: anteriore, laterale e posteriore). La sonda lineare ad elevata frequenza può essere preferibile per ottenere immagini ad alta risoluzione della linea pleurica, per distinguere tra una linea pleurica regolare e con normale scorrimento rispetto a una linea pleurica ispessita, irregolare o interrotta, o con scorrimento assente<sup>47</sup>. A completamento la sonda *convex* a frequenza intermedia permetterebbe di valutare l'estensione del campo reale esplorabile ben al di sotto del piano pleurico per l'individuazione di lesioni profonde.

La caratteristica di questa metodica è l'abilità di definire le alterazioni dei rapporti tra tessuto ed



aria che si riflettono sulla superficie polmonare come artefatti della linea pleurica<sup>5,48</sup>.

Gli aspetti fondamentali da distinguere nella scansione del polmone sono dati da:

1. *Linee A*: normali artefatti da riverbero del fascio ultrasonoro sull'interfaccia pleura/aria polmonare; linee iperecogene (bianche) orizzontali e parallele fra loro e alla linea pleurica, tipiche del polmone sano;
2. *Linee B* ("a coda di cometa"): artefatti patologici tipici di malattia interstiziale (dall'edema polmonare sino alla polmonite interstiziale); linee iperecogene verticali perpendicolari alla linea pleurica, che partono dalla linea pleurica stessa, si dirigono in profondità impedendo la visualizzazione delle linee A. Quanto più tali linee sono numerose, ravvicinate e coalescenti, peggiore è il coinvolgimento dell'interstizio;
3. *Consolidamento polmonare*: quando si riduce ulteriormente il grado di aerazione polmonare così che negli spazi alveolari l'aria viene sostituita da essudato/cellule flogistiche; il fascio di ultrasuoni è in grado di penetrare nel parenchima evidenziando un "consolidamento" con *pattern* eco-strutturale simile a quello del fegato (epatizzazione del polmone);
4. *Versamento pleurico*: sicuramente l'ecografia polmonare rappresenta il *gold standard* nella diagnosi di versamento pleurico per la sua elevatissima sensibilità e specificità, correttamente il volume e l'ecogenicità (trasudato vs essudato corpuscolato)<sup>47</sup>.

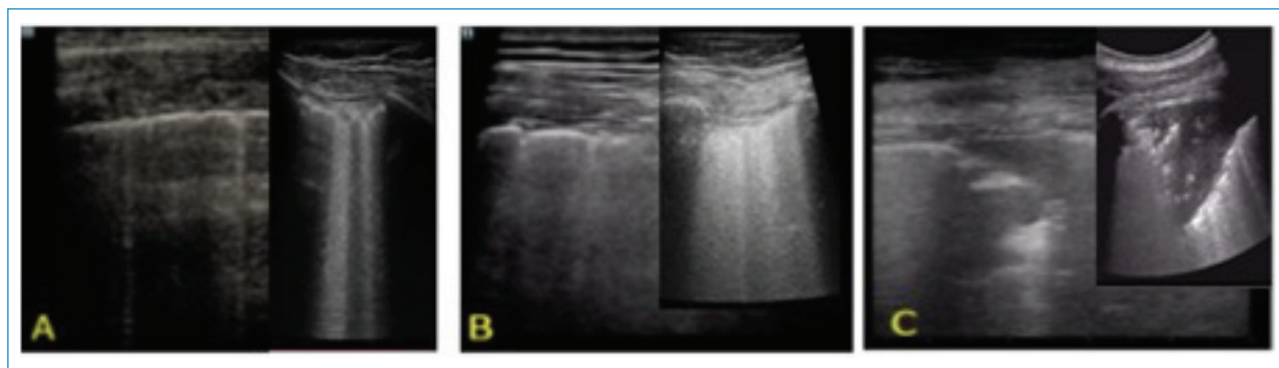
In corso di infezione da COVID-19 le prime manifestazioni polmonari sono rappresentate da una distribuzione irregolare degli artefatti verticali della linea pleurica (linee B). Successivamente

queste alterazioni si estendono a multiple aree della superficie polmonare con aspetto confluyente di polmone bianco (*white lung*). L'ulteriore evoluzione è rappresentata dalla comparsa irregolare di piccoli consolidamenti sub-pleurici con associate aree di polmone bianco. L'evoluzione in consolidamenti polmonari, soprattutto a disposizione gravitazionale, e l'incremento della loro estensione lungo la superficie polmonare indicano l'evoluzione verso il quadro di insufficienza respiratoria che richiede il supporto ventilatorio invasivo (Figura 8)<sup>5</sup>.

In riferimento alla Figura 8 possiamo evidenziare i quadri a confronto di ecografia toracica e TC relativi alle differenti fasi<sup>49</sup>:

- Fase Pre-sintomatica (A): precoci aree di sindrome interstiziale multifocali bilaterali (linee B; *pattern black and white*) corrispondenti alle aree TC a vetro smeriglio (GGO);
- Prima settimana (B) con evoluzione in *pattern white lung* con microconsolidamenti subpleurici corrispondenti alle più estese aree della TC spesso con ispessimento dei setti (*crazy paving*);
- Seconda settimana (B) con evoluzione in sindrome interstiziale mista a multipli consolidamenti (*tissue like pattern*) e *sliding* ridotto corrispondenti alle aree TC di consolidazione polmonare;
- Evoluzione in ARDS (D).

In questo contesto l'ultrasonografia risulta importante non solo nel monitorare il danno parenchimale, ma anche nel valutare la sua risoluzione o potenziale evoluzione in complicanze interstiziali polmonari successive.



**Fig. 8** - Aspetti evolutivi dell'ecografia toracica nell'infezione da SARS-CoV-2.

## MODALITÀ DI ESECUZIONE E REPERTI DELL'ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORACICA

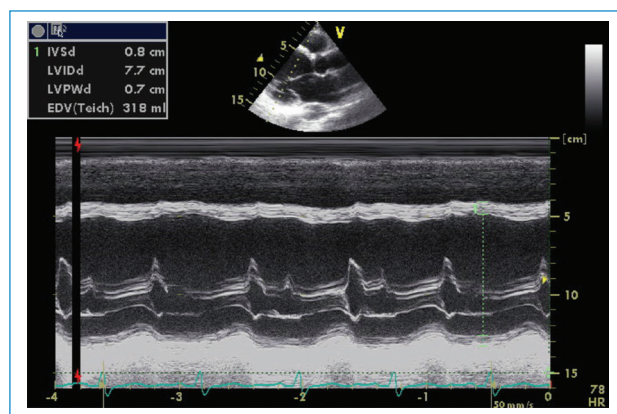
Negli atleti è sicuramente la miocardite la sequela dell'infezione COVID 19 per la quale è necessario una accurata indagine ecocardiografica.

I segni ecocardiografici della miocardite acuta possono essere:

1. *Compromissione della funzione contrattile del ventricolo sinistro e/o destro*, accompagnata ad una riduzione della frazione d'eiezione e alterazioni della cinetica regionale;
2. *Disfunzione diastolica*;
3. *Incremento degli spessori del setto e della parete libera*, espressione dell'edema intra-miocardico soprattutto nelle forme fulminanti; le dimensioni delle cavità ventricolari in questa fase sono spesso nei limiti della norma;
4. *Versamento*, espressione di una concomitante infiammazione pericardica (miopericardite);
5. Rilevata talvolta anche una *trombosi intraventricolare*<sup>50</sup>.

In fase tardiva o post-acuta occorre valutare:

1. *Dilatazione del ventricolo sinistro*<sup>51</sup> associata a *segni di disfunzione sisto-diastolica* (Figura 9). Sembra che sia la disfunzione sistolica destra<sup>52</sup> sia quella sinistra<sup>53</sup> siano associate a prognosi peggiore; al contrario il recupero di una normale funzione contrattile del VS è considerata dalle linee guida ESC<sup>39</sup>, insieme alla negativizzazione degli indici di cardiomiocitonecrosi, una condizione fondamentale per la ripresa dell'attività nell'atleta agonista.
2. *Strain longitudinale sistolico del ventricolo sinistro (GLPSS)*<sup>54</sup>: oltre alla stima della frazione



**Fig. 9** - Finestra ecocardiografica parasternale asse lungo in M-mode di cardiomiopatia dilatativa post-miocardite.

d'eiezione (es. con metodo Simpson biplano)<sup>55</sup> e alla valutazione accurata della cinetica regionale, data l'elevata prevalenza di pazienti con FE normale o lievemente ridotta, sembra poter avere un ruolo l'analisi dello *strain longitudinale* mediante *speckle tracking*<sup>64</sup>.

3. *Valutazione della funzione sistolica del ventricolo destro*: oltre alla TAPSE (escursione cranio-caudale dell'anello della valvola tricuspidale nel corso della sistole ventricolare, *Tricuspid Annulus Plane Systolic Excursion*) la cui riduzione correla con una prognosi peggiore nelle miocarditi acute<sup>52</sup>, suggeriamo di stimare la *Fractional Area Change (FAC)*, in quanto quest'ultima correla meglio con la frazione d'eiezione del ventricolo destro, valutata mediante RMN cardiaca<sup>56</sup>, e la sua riduzione ha un valore predittivo per morte cardiaca improvvisa<sup>57</sup>.

Nei soggetti di età più avanzata, o con fattori di rischio associati a prognosi peggiore, la maggiore incidenza di sindromi coronariche acute ed eventi tromboembolici, impone di valutare con attenzione non solo segni ed indici prognostici di un eventuale miocardite acuta o pregressa, ma anche quelli di cardiopatia ischemica e di ipertensione polmonare. Pertanto in questo gruppo di persone le anomalie della cinetica regionale dovrebbero essere descritte con particolare precisione, cercando di differenziare quelle che interessano una porzione di miocardio ventricolare riferibile al territorio di perfusione di uno o più vasi epicardici da quelle che invece presentano una distribuzione atipica. La probabilità ecocardiografica di ipertensione polmonare dovrebbe sempre essere stimata in accordo con le linee guida ESC/ERC del 2015<sup>58</sup>.

Devono pertanto essere valutati:

- a) la velocità di picco del rigurgito tricuspidale al doppler continuo (*Continuous Wave Doppler*, CW-Doppler);
- b) i segni ecocardiografici indiretti di ipertensione polmonare classificati nelle seguenti categorie:
  - i) ventricoli: rapporto tra diametri basali del ventricolo destro e del sinistro  $> 1.0$  ( $VD/VS > 1.0$ ) e/o appiattimento del setto interventricolare (indice di eccentricità del ventricolo sinistro  $> 1.1$  in sistole e/o in diastole);
  - ii) arteria polmonare: tempo di accelerazione sul tratto d'efflusso del ventricolo destro  $< 105$  ms e/o *notch* mesosistolico del profilo



- di flusso polmonare, velocità protodiastolica del rigurgito polmonare  $> 2.2$  m/s oppure diametro del tronco polmonare  $> 25$  mm;
- iii) vena cava inferiore ed atrio destro: vena cava inferiore di diametro  $> 21$  mm con ridotta collassabilità inspiratoria ( $< 50\%$  durante inspirazione profonda,  $< 20\%$  durante respirazione tranquilla) oppure stima area atrio destro  $> 18$  cmq in telesistole.

I soggetti con una velocità di picco del rigurgito tricuspideale  $< 2.8$  m/s senza i segni ecocardiografici sopraelencati sono considerati con probabilità bassa di ipertensione polmonare, quelli con velocità di picco del rigurgito tricuspideale  $< 2.8$  m/s ma con 1 segno positivo in almeno 2 delle tre categorie sopraelencate oppure quelli con velocità compresa tra 2.9 e 3.4 m/s senza ulteriori criteri ecocardiografici sono considerati a probabilità intermedia; quelli con velocità di picco del rigurgito tricuspideale  $> 3.4$  m/s oppure quelli con velocità compresa tra 2.9 e 3.4 m/s ma con 1 segno positivo in almeno 2 delle tre categorie sopraelencate sono considerati a probabilità elevata. Oltre alla ricerca di segni di ipertensione polmonare riteniamo opportuna una valutazione multi-parametrica della funzione sistolica (TAPSE, FAC ed s' tricuspideale) e diastolica (e') del ventricolo destro.

A tutti i soggetti con pregressa infezione SARS-CoV-2 correlata si raccomanda di portare in visione documentazione completa comprensiva di esami ematochimici, strumentali, esiti di tamponi nasofaringei ed eventuali lettere di dimissione, in caso di avvenuto ricovero ospedaliero. Infatti, dato che, nei pazienti con D-dimero ed indici di cardiomiocitonecrosi elevati e/o con quadri severi di ARDS, è stata osservata un'elevata incidenza di complicanze cardiovascolari, si ritiene opportuno approfondimento diagnostico con esame ecocardiografico in tutti coloro che abbiano presentato tali alterazioni, indipendentemente dal profilo di rischio individuale e dai rilievi elettrocardiografici ed obiettivi durante la visita d'idoneità.

## CONCLUSIONI

Le metodiche ecografiche, se correttamente eseguite, possono costituire, lo strumento diagnostico di più semplice utilizzo per identificare danni d'organo conseguenza dell'infezione. Sebbene

l'impegno polmonare e cardiaco nei pazienti COVID-19 possa essere sostanzialmente semplice nei segni radiologici ed ecografici, più complessa appare l'interpretazione della loro genesi; se dati preliminari ipotizzano che possa essere attribuibile ad un danno di tipo vascolare altri ad oggi non supportano tale ipotesi. Solamente quando si avranno a disposizione dati autoptici definitivi sui pazienti COVID-19 si potrà capire qual è il vero significato anatomo-patologico dei questi segni del coinvolgimento polmonare e questo sarà di grande aiuto per l'identificazione della terapia più efficace.

## BIBLIOGRAFIA

1. Siddiqi H. K., Mehra M.R., *COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal*, J. Hear. Lung Transplant 2020; doi:10.1016/j.healun.2020.03.012.
2. Tian S., et al., *Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer*, J. Thorac. Oncol. 2020; doi:10.1016/j.jtho.2020.02.010.
3. Xu Z., et al., *Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome*, Lancet Respir. Med. 2020; 8: 420-422.
4. Boraschi P., *COVID-19 Pulmonary Involvement: Is Really an Interstitial Pneumonia?*, Acad Radiol. 2020; Apr 15.
5. Soldati G., et al., *Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic?*, J. Ultrasound Med. 2020.
6. Fang Y., et al., *Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR*, Radiology 200432 2020.
7. Cabrera-Benitez N.E., et al., *Mechanical ventilation-associated lung fibrosis in acute respiratory distress syndrome: A significant contributor to poor outcome*, Anesthesiology 2014; 121: 189-198.
8. Ngai J.C., et al., *The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status*, Respirology 2010; 15: 543-550.
9. Bonow R.O., Fonarow G.C., O'Gara P.T., Yancy C.W., *Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) with Myocardial Injury and Mortality*, JAMA Cardiology 2020; doi:10.1001/jamacardio.2020.1105.
10. Clerkin K.J., et al., *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease*, Circulation 2020.
11. Inciardi R.M., et al., *Cardiac Involvement in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*, JAMA Cardiol. 2020.
12. Zeng J.-H., et al., *First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights*, Infection 2020; 1.
13. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D., Vardeny O., *Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review*, JAMA Cardiology 2020; doi:10.1001/jamacardio.2020.1286.

14. Bansal M., *Cardiovascular disease and COVID-19*, Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev. 2020; 14: 247-250.
15. Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B., Fassini G.M., Tondo C., *Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19*, J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2020; doi:10.1111/jce.14479.
16. Xiong T.-Y., Redwood S., Prendergast B., Chen M., *Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications*, doi:10.1093/eurheartj/ehaa231.
17. Wang D., et al., *Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China*, JAMA - J. Am. Med. Assoc. 2020; 323: 1061-1069.
18. Kytömaa S., et al., *Association of Influenza-like Illness Activity with Hospitalizations for Heart Failure: The Atherosclerosis Risk in Communities Study*, JAMA Cardiol. 2019; 4: 363-369.
19. Madjid M., et al., *Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34,892 subjects*, Eur. Heart J. 2007; 28: 1205-1210.
20. Corrales-Medina V. F., Madjid M., Musher D.M., *Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes*, The Lancet Infectious Diseases 2010; 10: 83-92.
21. Madjid M., Aboshady I., Awan I., Litovsky S., Casscells S.W., *Influenza and Cardiovascular Disease: Is There a Causal Relationship?*, Texas Heart Institute Journal 2004; 31: 4-13.
22. Yu C.M., et al., *Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome*, Postgrad. Med. J. 2006; 82: 140-144.
23. Shi S., et al., *Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China*, JAMA Cardiol. 2020.
24. CoV-2. *The registry builds upon the Case Report Form (CRF)*, doi:10.1093/eurheartj/ehaa280/5817734, registry of patients with COVID-19 including cardiovascular risk and complications on [www.capacity-covid.eu](http://www.capacity-covid.eu).
25. Kim I.-C., Kim J.Y., Kim H.A., Han S., *COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient*, Cardiovascular flashlight, ESC, April 2020.
26. Ma K.-L., et al., *COVID-19 Myocarditis and Severity Factors: An Adult Cohort Study*, medRxiv 2020; 2020.03.19.20034124.
27. Caforio P., A.L., 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*, European Heart Journal 2013; 34: 2636-2648.
28. Sala S., et al., *Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection*, Cardiovascular flashlight, ESC, April 2020.
29. Cossarizza A., De Biasi S., Guaraldi G., Girardis M., Mussini C., *SARS-CoV-2, the Virus that Causes COVID-19: Cytometry and the New Challenge for Global Health*, Cytom. Part A 2020; doi:10.1002/cyto.a.24002.
30. Chen L., Li X., Chen M., Feng Y., Xiong C., *The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2*, Cardiovascular Research March 2020, doi:10.1093/cvr/cvaa078.
31. *Binding of SARS-CoV-2 and angiotensin-converting enzyme 2: clinical implications | Cardiovascular Research*, Oxford Academic. Available at: <https://academic.oup.com/cardiovascres/article/doi/10.1093/cvr/cvaa096/5821240>.
32. Fox S.E., et al., *Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans*, medRxiv 2020; 2020.04.06.20050575, doi:10.1101/2020.04.06.20050575.
33. *Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. Available at: [https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)).
34. Kolifarhood G., et al., *Epidemiological and Clinical Aspects of COVID-19; a Narrative Review*, Arch. Acad. Emerg. Med. 2020; 8: e41.
35. Eichhorn C., et al., *Myocarditis in Athletes Is a Challenge: Diagnosis, Risk Stratification, and Uncertainties*, JACC: Cardiovascular Imaging 2020; 13: 494-507.
36. Tomaselli G.F., *Introduction to a compendium on sudden cardiac death: epidemiology, mechanisms, and management*, Circ. Res. 2015; 116: 1883-1886.
37. Emery M.S., Kovacs R.J., *Sudden Cardiac Death in Athletes*, JACC: Heart Failure 2018; 6: 30-40.
38. Maron B.J., et al., *Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes with Cardiovascular Abnormalities: Task Force 3: Hypertrophic Cardiomyopathy, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Other Cardiomyopathies, and Myocarditis: A Scientific Statement from the American Heart Association and American College of Cardiology*, Circulation 2015; 132: e273-e280.
39. Pelliccia A., 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.
40. Fan B.E., et al., *Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection*, American Journal of Hematology 2020; doi:10.1002/ajh.25774.
41. 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: 844-847.
42. Veraldi G.F., et al., *Arterial endofibrosis in professional cyclists*, G. Chir. 2015; 36: 267.
43. Wright I.A., *Dynamic obstruction of the external iliac artery in endurance athletes and its relationship to endothelial function: The case of a long distance runner*, Br. J. Sports Med. 1997; 31: 156-158.
44. Sullivan J., Bellas N., Thoens J., Gallagher J., Divinagrancia T., *Bilateral external iliac artery thrombosis due to endofibrosis in a 33-year-old female triathlete*, J. Vasc. Surg. Cases Innov. Tech. 2019; 5: 58-60.
45. Wolberg A.S., Aleman M.M., Leiderman K., Machlus K.R., *Procoagulant activity in hemostasis and thrombosis: Virchow's triad revisited*, Anesthesia and Analgesia 2012; 114: 275-285.
46. Franco A., Rigberg D.A., Ruehm S.G., *Bilateral Common Iliac Artery Endofibrosis in a Recreational Cyclist: Case Report and Review of the Literature*, Ann. Vasc. Surg. 2016; 35: 203.e11-203.e15.
47. D'andrea A., et al., *L'imaging integrato nel paziente con covid-19: dalla diagnosi alla prognosi*, a nome dell'Area Cardioimaging dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO).
48. Lomoro P., et al., *COVID-19 pneumonia manifestations at the admission on chest ultrasound, radiographs, and CT: single-*

- center study and comprehensive radiologic literature review, Eur. J. Radiol. Open 2020; 7: 100231.
49. Accademia di Ecografia Toracica, Facebook: <https://www.facebook.com/groups/1118364641543554>.
50. Dasgupta S., Iannucci G., Mao C., Clabby M., Oster M.E., *Myocarditis in the pediatric population: A review*, Congenit. Heart Dis. 2019; 14: 868-877.
51. Lipshultz S.E., et al., *The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States*, N. Engl. J. Med. 2003; 348: 1647-1655.
52. Mendes L.A., et al., *Right ventricular dysfunction: An independent predictor of adverse outcome in patients with myocarditis*, Am. Heart J. 1994; 128: 301-307.
53. Anavekar N.S., et al., *Long-term evolution and prognostic stratification of biopsy-proven active myocarditis*, Circulation 2010; 24: 93-102.
54. Escher F., et al., *New echocardiographic findings correlate with intramyocardial inflammation in endomyocardial biopsies of patients with acute myocarditis and inflammatory cardiomyopathy*, Mediators Inflamm. 2013; 875420.
55. Lang R.M., et al., *Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*, Journal of the American Society of Echocardiography 2015.
56. Hoette S., et al., *RV Fractional Area Change and TAPSE as Predictors of Severe Right Ventricular Dysfunction in Pulmonary Hypertension: A CMR Study*, Lung 2018; 196: 157-164.
57. Pandat S., et al., *An association between right ventricular dysfunction and sudden cardiac death*, Hear. Rhythm 2020; 17: 169-174.
58. Galiè N., et al., *2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension*, Eur. Heart J. 2016; 37: 67-119.

**CORRISPONDENZA:**

Piero Boraschi  
Email: p.boraschi@gmail.com