



# UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO

in MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI Scienze Cardiologiche, Toraciche, Vascolari e Sanità Pubblica

DIRETTORE: Ch.mo Prof. Federico Rea

TESI DI LAUREA

MIOCARDITE E TRAPIANTO CARDIACO ORTOTOPICO:  
CARATTERIZZAZIONE PATOLOGICA, IMPLICAZIONI CLINICHE E  
PROGNOSTICHE

Relatore: Ch.ma prof.ssa: Annalisa Angelini

Correlatore : Ch.ma dott.ssa Marny Fedrigo

Controrelatore: Ch.mo Prof. Francesco Tona

Laureando: Ali Raza

Anno Accademico: 2023/2024

## **INDICE**

I. RIASSUNTO	1
II. INTRODUZIONE	5
1. Generalità	5
2. Epidemiologia	6
3. Eziologia	9
3.1 Le miocarditi infettive virali	9
3.3 Miocarditi autoimmuni	12
4. Immunofisiopatologia	12
4.1 Fase acuta virale	13
4.2 Fase sub cronica	14
4.3 Fase cardiomiopatica cronica	14
5. Classificazione	15
5.1 Classificazione eziologica	15
5.3 Classificazione morfologica e limite dei criteri di Dallas	16
5.4 Classificazione basata sulla presentazione clinica	16
6. Presentazione Clinica	16
6.1 Sintomatologia e complicanze comuni	17
6.2 Manifestazioni Pediatriche della Miocardite	17
6.3.1 Presentazione Subclinica e Diagnostica	18
6.4 Strategie di Gestione Clinica	18
7. Diagnosi differenziale	18
7.1 Ruolo della biopsia endomiocardica	19
8. Strumenti Diagnostici	19
8.1 ECG	19
8.2 Test di laboratorio	19
8.3 Ecocardiografia	20
8.4 Risonanza Magnetica Cardiaca (CMR)	20
8.5 FDG-PET	20
8.6 Biopsia Endomiocardica (EMB):	20
9. Complicanze	21
10. Approcci Terapeutici	22
10.1 Strategie terapeutiche nella gestione delle miocarditi	22
10.1.1 Pazienti emodinamicamente stabili	22
10.1.2 Pazienti emodinamicamente instabili	22
10.2 Terapia immunosoppressiva	23
10.3 Assistenza meccanica al circolo (MCS)	24
10.4 Ruolo del trapianto cardiaco	24

III. OBIETTIVI DELLO STUDIO	25
1. Analisi Retrospettiva del Registro ISHLT: Analisi comparativa tra le miocarditi e DCM	25
2. Studio Morfologico presso il Centro Trapianti di Cuore “Vincenzo Gallucci” di Padova: Caratterizzazioni istopatologiche e correlazioni cliniche	26
IV. MATERIALI E METODI	26
1. Accesso al Registro ISHLT e Analisi delle Popolazioni di Trapianto Cardiaco	26
2. Analisi Istopatologica e Morfometrica dei Campioni di Cuore Trapiantato	27
2.1 Approccio metodologico per l’analisi istopatologica	27
2.2 Processo di Digitalizzazione e Analisi Morfometrica	30
2.3 Applicazione del Machine Learning nella Quantificazione della Fibrosi e dell’Infiltrato	32
2.4 Valutazione statistica dei dati	33
V. RISULTATI	35
1. Risultati Dati Registry ISHLT	35
1.1 Caratteristiche demografici delle popolazioni analizzate	36
1.1.1 Generale (Tutte le Diagnosi escluse le miocarditi)	36
1.1.2 Cardiopatie Dilatative Non Ischemiche	37
1.1.3 Miocarditi (Virali e Non Virali)	37
1.1.4 Miocarditi Non Virali	37
1.1.5 Miocarditi Virali	38
1.2 Analisi delle Condizioni di Ospedalizzazione e dell’Impiego di Supporto Meccanico Circolatorio (MCS)	38
1.2.1 Condizioni di Ospedalizzazione	38
1.2.2 Impiego di Supporto Meccanico Circolatorio (MCS)	39
1.3 Approfondimento sugli Outcome Post-Trapianto nelle Cardiopatie Dilatative	40
1.3.1 Analisi di Sopravvivenza con le Curve di Kaplan-Meier	40
1.3.2 Curve di sopravvivenza: Miocarditi vs altre dilatative non ischemiche	42
1.3.3 Curve di Kaplan Meier: DM virale vs DM miocardite non virale vs tutte le altre DM	43
1.4.1 Analisi delle Complicanze post trapianto delle popolazioni analizzate	45
2. Analisi Morfometrica dei Cuori Nativi in Pazienti con Miocardite	47
2.1 Panoramica dello studio sui substrati istologici	47
2.2 Dati demografici dei pazienti trapiantati	48
2.3 Localizzazione dell’infiltrato e della fibrosi	48
2.4 Rappresentazione grafica delle caratteristiche istopatologiche.	49
2.4.1 Analisi specifica per tipo di infiltrato	50
2.4.2 Analisi dei singoli Cuori	50
2.4.3 Correlazione tra l’istopatologia e il rischio di complicanze post	

trapianto	55
VI. DISCUSSIONE	56
VII. Conclusioni	63
VIII. BIBLIOGRAFIA	65

## I. RIASSUNTO

*Background o presupposti dello studio:* Le miocarditi, infiammazioni del miocardio, presentano un'eterogenea eziologia, che va da infezioni virali a disordini autoimmuni, influenzando significativamente il decorso clinico dei pazienti e la loro gestione terapeutica. La diagnosi precoce e accurata è cruciale per prevenire l'evoluzione verso la cardiomiopatia dilatativa e la necessità di trapianto cardiaco. La ricerca recente si è concentrata sull'identificazione di marcatori prognostici e sulla valutazione dell'impatto della miocardite sulla morbilità e mortalità post-trapianto.

*Scopo dello studio:* Il presente studio mira a valutare l'incidenza della miocardite come indicazione al trapianto cardiaco ortotopico e ad analizzare l'influenza della condizione pre-trapianto sulla sopravvivenza e sullo sviluppo di complicanze post-trapianto, in particolare la vasculopatia del trapianto e il rigetto acuto.

*Materiali e metodi:* L'analisi si basa su un approccio bimodale che comprende l'analisi retrospettiva dei dati del registro internazionale della società internazionale del trapianto di cuore e polmone (ISHLT) e uno studio morfologico su campioni di cuore trapiantati presso il nostro centro. Sono stati analizzati 68022 casi di trapianti cardiaci dal database ISHLT, mentre lo studio morfologico ha incluso l'esame dettagliato di 20 casi di miocardite sottoposti a trapianto, con particolare attenzione all'infiltrato infiammatorio, alla fibrosi e alle caratteristiche morfologiche correlate all'andamento clinico post-trapianto.

*Risultati:* L'analisi del registro ISHLT ha rivelato che i pazienti con miocardite presentano una sopravvivenza post-trapianto comparabile a quella di pazienti trapiantati per altre cause, con un'incidenza leggermente più elevata di complicanze come il rigetto acuto e la vasculopatia del trapianto. Lo studio morfologico ha evidenziato correlazioni significative tra caratteristiche patologiche specifiche del tessuto cardiaco espantato e

outcome clinici, suggerendo che determinati pattern di danno miocardico possono influenzare la prognosi post-trapianto.

*Conclusioni:* Questo studio fornisce un contributo significativo alla comprensione delle implicazioni cliniche e prognostiche della miocardite in pazienti sottoposti a trapianto cardiaco ortotopico. I risultati del nostro studio indicano che i pazienti affetti da miocardite che si sottopongono a trapianto cardiaco presentano una sopravvivenza a lungo termine comparabile, se non superiore, a quella dei pazienti trapiantati per altre patologie cardiache. L'analisi morfologica ha rivelato un pattern di distribuzione dell'infiltrato infiammatorio e della fibrosi che predilige specifiche regioni del cuore. Le analisi evidenziano l'assenza di correlazione tra severità dell'infiltrato infiammatorio e rigetto acuto post-trapianto, ma confermano una correlazione significativa tra fibrosi e rischio di rigetto, con un coefficiente di 0.45, sottolineando l'importanza della fibrosi come marcatore prognostico.

## **Abstract**

*Background:* Myocarditis, inflammation of the myocardium, exhibits a heterogeneous etiology, ranging from viral infections to autoimmune disorders, significantly influencing patients' clinical course and therapeutic management. Early and accurate diagnosis is crucial to prevent progression to dilated cardiomyopathy and the necessity for cardiac transplantation. Recent research has focused on identifying prognostic markers and assessing the impact of myocarditis on post-transplant morbidity and mortality.

*Objective:* This study aims to evaluate the incidence of myocarditis as an indication for orthotopic heart transplantation and analyze the influence of the pre-transplant condition on survival and the development of post-transplant complications, particularly transplant vasculopathy and acute rejection.

*Materials and Methods:* The analysis is based on a bimodal approach that includes the retrospective analysis of data from the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) registry and a morphological study on transplanted heart samples at our center. We analyzed 68,022 cases of cardiac transplants from the ISHLT database, while the morphological study included detailed examination of 20 cases of myocarditis subjected to transplantation, with particular attention to the inflammatory infiltrate, fibrosis, and morphological characteristics related to post-transplant clinical outcome.

*Results:* The analysis of the ISHLT registry revealed that patients with myocarditis exhibit a post-transplant survival comparable to that of patients transplanted for other reasons, with a slightly higher incidence of complications such as acute rejection and transplant vasculopathy. The morphological study highlighted significant correlations between specific pathological characteristics of the explanted cardiac tissue and clinical

outcomes, suggesting that certain patterns of myocardial damage can influence post-transplant prognosis.

*Conclusions:* This study makes a significant contribution to the understanding of the clinical and prognostic implications of myocarditis in patients undergoing orthotopic heart transplantation. Our results indicate that patients affected by myocarditis undergoing heart transplantation show a long-term survival that is comparable, if not superior, to that of patients transplanted for other cardiac pathologies. The morphological analysis revealed a pattern of distribution of the inflammatory infiltrate and fibrosis that prefers specific regions of the heart. Analyses highlight no correlation between the severity of inflammatory infiltrate and acute post-transplant rejection, but confirm a significant correlation between fibrosis and rejection risk, with a coefficient of 0.45, underscoring the importance of fibrosis as a prognostic marker.



## II. INTRODUZIONE

Le miocarditi, sebbene rare, rappresentano una sfida clinica notevole a causa della loro eziologia multifattoriale e della vasta gamma di manifestazioni cliniche che complicano il processo diagnostico. L'evoluzione continua dei criteri diagnostici riflette la complessità della condizione. Alcune forme di miocardite si manifestano con una severità particolare, accentuando l'importanza di un approccio attentamente calibrato alla diagnosi e al trattamento.

### 1. Generalità

Le miocarditi rappresentano una complessa condizione cardiaca caratterizzata dall'infiammazione del miocardio, il tessuto muscolare del cuore. Con un'origine multifattoriale, esse possono derivare da infezioni virali, reazioni autoimmuni, esposizione a sostanze tossiche e altre cause. La loro presentazione clinica varia ampiamente, spaziando da forme asintomatiche a manifestazioni gravi come aritmie e insufficienza cardiaca. (1)

La diagnosi delle miocarditi è un processo complesso, coinvolgente esami del sangue, risonanza magnetica cardiaca (CMRI), e, in alcuni casi, la biopsia endomiocardica. La CMRI, in particolare, ha aperto nuove prospettive diagnostiche, fornendo una valutazione non invasiva delle anomalie cardiache associate alla miocardite. Nelle miocarditi, le regioni interessate dall'infiammazione sono correlate a segnali anomali nel CMRI. (2)

L'incidenza delle miocarditi varia geograficamente e può colpire individui di tutte le età, inclusi i bambini, nei quali può rappresentare una causa significativa di insufficienza cardiaca acuta. (3) L'evoluzione dei criteri diagnostici nel tempo, con particolare riferimento ai criteri di Dallas del 1987, ha cercato di affrontare limitazioni legate alla bassa sensibilità e alla variabilità interpretativa. (4)

Le infezioni virali, come quelle da enterovirus e Coksakie B virus, sono tra le principali cause di miocardite. La prognosi è altamente variabile, con alcuni pazienti che si riprendono completamente e altri che sviluppano complicazioni gravi, come cardiomiopatia dilatativa con l'insufficienza cardiaca avanzata e la necessità di trapianto cardiaco. (5)

In questo contesto, la biopsia endomiocardica è stata considerata il gold standard per la diagnosi (6), tuttavia, la sua utilità è discussa a causa dei rischi associati. Studi recenti suggeriscono che la CMRI può rappresentare un'alternativa valida e meno invasiva alla biopsia endomiocardica. La mancanza di consenso sull'utilità degli studi invasivi e la buona prognosi per alcuni pazienti con sospetta miocardite hanno portato a raccomandazioni che suggeriscono di considerare la biopsia endomiocardica sulla base della probabilità di individuare specifiche patologie trattabili.

Nel contesto delle miocarditi gravi, l'assistenza meccanica può diventare essenziale come ponte al trapianto cardiaco. Dispositivi come le assistenze meccaniche al circolo (LVAD) possono offrire supporto vitale durante l'attesa di un cuore donato. (7) Tuttavia, la gestione di questi pazienti richiede un approccio multidisciplinare e il monitoraggio costante per ottimizzare le terapie e garantire la preparazione adeguata al trapianto.

La gestione delle miocarditi rimane un tema critico per la sanità pubblica, evidenziando la necessità di migliorare le procedure diagnostiche e sviluppare approcci terapeutici più efficaci. L'innovazione continua in questi settori è fondamentale per affrontare questa complessa patologia cardiaca e migliorare l'esito clinico dei pazienti affetti da miocardite.

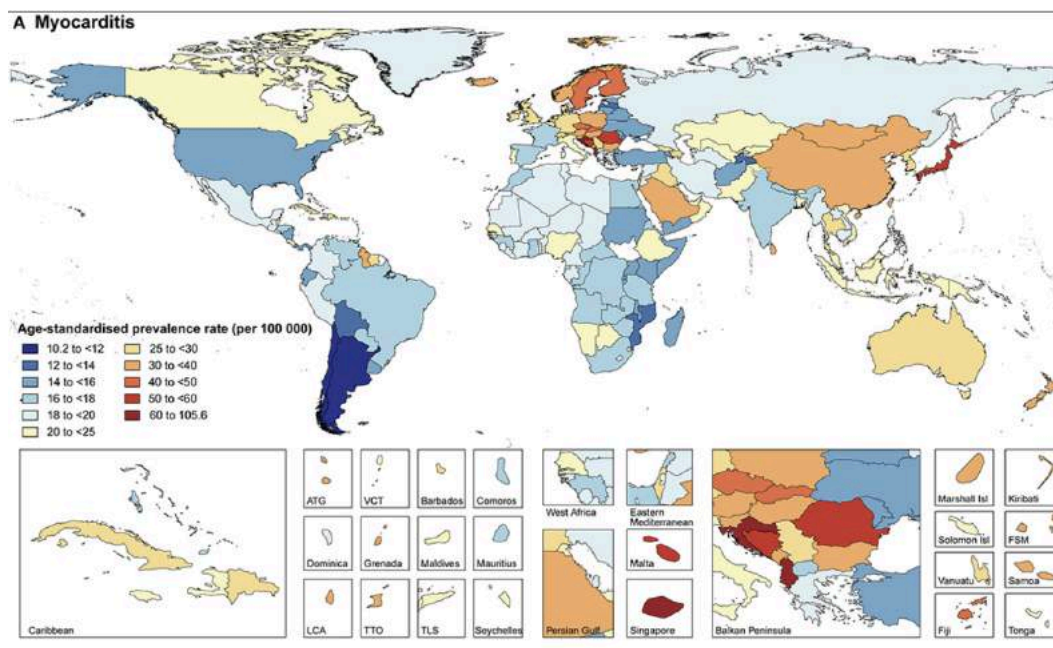
## 2. Epidemiologia

Lo studio condotto da Ainoosh Golpour e colleghi evidenzia la diversità delle cause di miocardite in varie regioni del mondo. In Asia, ad esempio, la miocardite è spesso associata a patogeni come differite, febbre tifoide e

infezioni virali come il CVB3 e il Chikungunya. Nel Giappone, il virus dell'epatite C è stato collegato alla miocardite. In Australia e Nuova Zelanda, epidemie di CVB3 e enterovirus 71 sono comuni. Nelle Americhe, le cause comprendono malattie come il morbillo, la meningite meningococcica, l'HIV, la febbre dengue e la differite. In America Latina, la Chagas, causata dal *Trypanosoma cruzi*, rappresenta una delle principali cause di miocardite. Questa malattia può manifestarsi con sintomi asintomatici o provocare miocardite acuta. A causa dei flussi migratori, il Chagas deve essere considerato a livello globale, con molti casi potenzialmente non diagnosticati anche in Europa. Questi dati dimostrano ulteriormente la complessità e la diversità epidemiologica delle miocarditi a livello mondiale. (3)

La vasta eterogeneità nell'eziologia, nella presentazione clinica e nell'andamento della patologia, insieme alla mancanza di criteri diagnostici definiti, rende un compito impegnativo l'identificazione accurata dei pazienti affetti da miocardite. Questa difficoltà contribuisce a una sottostima della vera incidenza della patologia, come evidenziato dalla notevole discrepanza nella prevalenza riportata in letteratura, con valori che variano da 10,2 a 105,6 casi per 100.000 persone in diverse regioni del mondo.

Figura 1: Tassi di prevalenza standardizzati per età di miocardite per 195 paesi e territori, entrambi i sessi, 2017.



source: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.610989/full>

Un approfondito studio che ha coinvolto 195 paesi stima un'incidenza di 1,8 milioni di casi di miocardite. Questa affligge principalmente i bambini fino a 15 anni, con un'incidenza di 1.95/100.000 persone all'anno. Il sistema immunitario ancora immaturo in questa fascia d'età potrebbe contribuire a rendere i bambini più suscettibili alla malattia. Nei giovani adulti tra i 30 e i 45 anni, la miocardite è causa del 25% delle morti improvvise in pazienti sotto i 21 anni e in circa il 20% dei casi evolve in cardiomiopatia dilatativa (DCM). La DCM rappresenta una delle principali cause di trapianto cardiaco, con l'8% dei trapianti avvenuti a causa di miocarditi. (8)

Uno studio retrospettivo indica che il 54% dei pazienti con diagnosi di infezione da COVID-19 presenta edema del miocardio alla risonanza magnetica cardiaca (CMR).

I maschi presentano un rischio 2-4 volte maggiore di sviluppare la miocardite e manifestano un decorso clinico più grave. Tale dato è avvalorato da studi su modelli murini, i quali evidenziano una maggiore

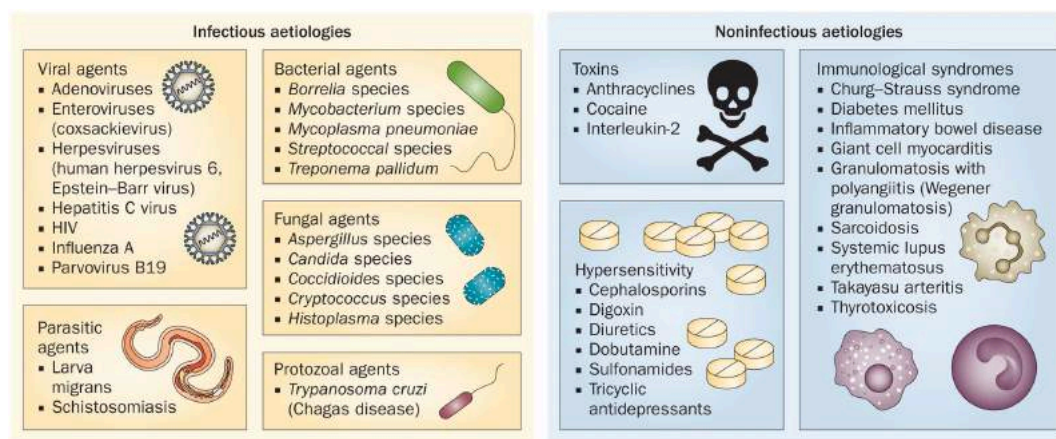
prevalenza delle miocarditi nel sesso maschile. Ulteriori ricerche immunologiche condotte su ratti e esseri umani hanno dimostrato che gli estrogeni contribuiscono a ridurre il rilascio delle citochine pro-infiammatorie, mentre il testosterone favorisce il loro rilascio. (9)

Con l'insorgenza di nuovi patogeni, tra cui il COVID-19, e una crescente diffusione globale di malattie come Chagas, associate a miglioramenti nelle tecnologie diagnostiche ci si aspetta un ulteriore aumento dell'incidenza di miocarditi nella prossima decade. Saranno necessarie collaborazioni internazionali per sviluppare terapie efficaci per questa crescente popolazione di pazienti.

### 3. Eziologia

Nell'approfondimento dell'eziologia delle miocarditi, emerge un quadro complesso in cui vari fattori, sia individuali che ambientali, convergono per innescare questa condizione. La miocardite può scaturire da diverse cause, sia infettive che non infettive, comprese infezioni virali o batteriche, disturbi immunologici e tossicità da farmaci. (10)

Figura 2: Cause di miocardite



Nature Reviews | Cardiology

Source: <https://www.nature.com/articles/nrcardio.2015.108/figures/1>

#### 3.1 Le miocarditi infettive virali

Le miocarditi virali costituiscono la maggioranza dei casi, rappresentandone il 90%. Numerosi virus sono stati associati a questa

condizione, includendo gli enterovirus, in particolare il coxsackie B, adenovirus, parvovirus B19 e herpes virus come EBV e CMV. Inoltre, sono stati identificati il virus dell'influenza, l'HIV e i virus delle epatiti in alcuni casi. Più recentemente, il COVID-19 è stato correlato a una nuova forma di shock con disfunzione ventricolare nei bambini. Tuttavia, la chiara determinazione se questi virus siano la causa diretta della miocardite o presenti incidentalmente rimane ancora da definire. La mancanza di dati comparativi da pazienti senza miocardite rende difficile stabilire un collegamento causale definitivo. Analogamente, per molti virus, non è sempre stata stabilita una stretta correlazione tra la presenza di questi agenti e le specifiche alterazioni patologiche nel tessuto cardiaco caratteristiche della sindrome da miocardite. La conferma di una miocardite virale può essere ottenuta attraverso la rilevazione della forma replicante del genoma virale nel cardiomiocita tramite le tecniche di estrazione molecolare. (5)

Molti dei virus associati alle miocarditi manifestano sintomi respiratori. Studi clinici hanno evidenziato che le miocarditi virali sono spesso precedute da infezioni respiratorie. Inoltre, studi preclinici hanno identificato diversi fattori patogenetici legati al virus, comprese le proteasi virali e le interazioni con l'ospite, tra cui la risposta immunitaria e vie di segnale. (11)

L'impulso fondamentale che ha promosso la ricerca sull'associazione tra i virus e le miocarditi è derivato dalla scoperta del tropismo specifico del virus del coxsackie B3 per i cardiomiociti nel ratto. La capacità diretta del coxsackie B3 di infettare i cardiomiociti lo ha reso un modello di studio cruciale che ha contribuito in modo significativo alla comprensione della patofisiologia delle miocarditi. (12)

### 3.2 Miocarditi Infettive Non Virali

Nel panorama delle malattie cardiache infiammatorie, le miocarditi infettive non virali occupano una nicchia particolarmente complessa ed eterogenea. Caratterizzate da un'origine non virale, queste forme di miocardite si manifestano attraverso meccanismi patogenetici diversificati, influenzati da fattori ambientali, genetici e immunologici.

#### Sepsi Batteriche o Funginee

Le miocarditi infettive non virali possono derivare da sepsi batteriche o funginee, sebbene questa condizione non sia comune. In tali casi, i microrganismi in circolo possono aggredire il miocardio portando a una miocardite. Questo avviene principalmente nei soggetti immunocompromessi.(13)

#### Malattia di Lyme e Miocardite Linfocitica

Circa l'1% dei pazienti affetti dalla malattia di Lyme presenta una forma infiammatoria cardiaca, manifestandosi come miocardite linfocitica. (14)

#### Miocardite da Toxoplasma o micobatteri

La miocardite da toxoplasmosi è associata principalmente a pazienti immunodepressi, come quelli sottoposti a trapianto, o con immunodeficienza, come i pazienti affetti da HIV. Inoltre, la tubercolosi miliare può trasformarsi in una miocardite in individui immunocompromessi.(15)

#### Miocardite da Trypanosoma cruzi (Chagas)

Trypanosoma cruzi, l'agente eziologico della malattia di Chagas, può infettare il cuore nei soggetti con sistema immunitario normale, causando una miocardite acuta. Senza trattamento con farmaci antiparassitari, questa condizione evolve in cardiomiopatia dilatativa nel 30% dei casi. Questa si verifica particolarmente nei paesi dove Chagas è endemico come in America Latina.(16)

### 3.3 Miocarditi autoimmuni

In alcune forme di miocarditi l'autoimmunità emerge come uno dei principali contribuenti all'infiammazione e all'evoluzione della malattia. Un concetto chiave sottolinea che agenti patogeni, come i virus, possono innescare meccanismi autoimmuni che conducono alla miocardite. Questo fenomeno si manifesta attraverso processi come il mimetismo molecolare, dove gli anticorpi, originariamente sviluppati in risposta a un agente esterno, solitamente un'infezione, reagiscono con antigeni interni che presentano una somiglianza strutturale.(16)

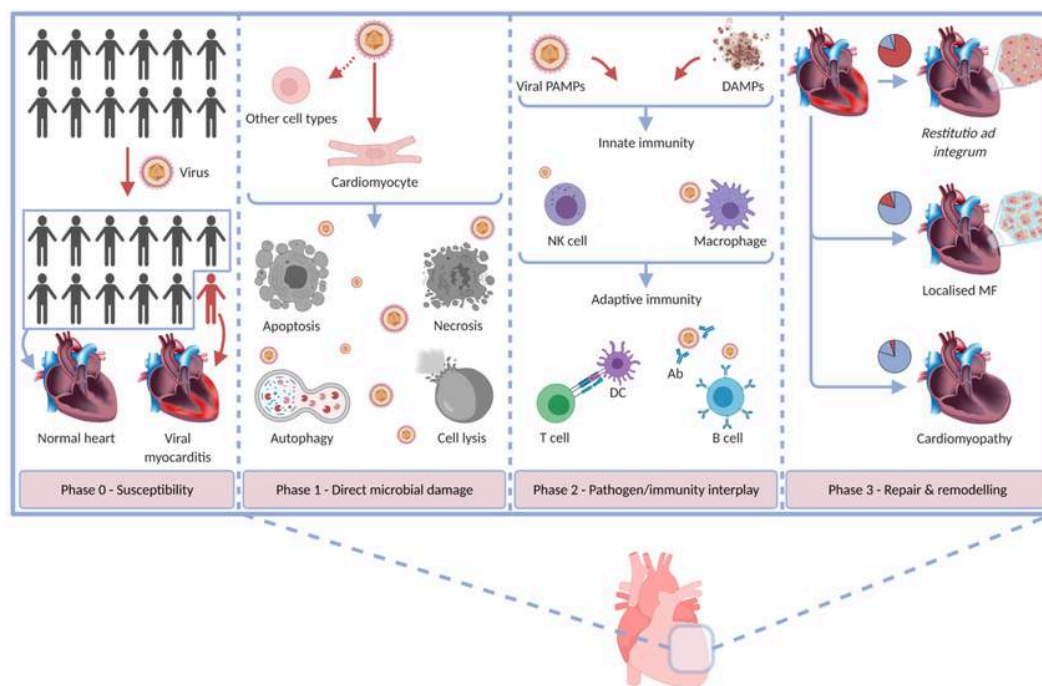
Le malattie autoimmuni sistemiche possono coinvolgere il cuore e manifestarsi come miocardite. Ad esempio, si stima che il coinvolgimento cardiaco sia presente dal 2% al 5% dei pazienti affetti da sarcoidosi sistemica. Sebbene negli studi clinici la miocardite da LES sia stata riscontrata solo nel 9% dei pazienti con LES, le analisi post mortem riportano una prevalenza più elevata del 57%, indicando una diffusa presenza di malattia subclinica. È interessante notare che la miocardite da LES si verifica più frequentemente nei giovani, con una prevalenza del 1% nei pazienti diagnosticati con LES prima dei 18 anni, mentre è del 0,3% nei pazienti anziani. La miocardite gigante-cellulare è tra le forme più aggressive di miocardite ed è associata a malattie autoimmuni come il LES, la sindrome di Sjögren, la vasculite, la colite ulcerosa e la polimiosite.(17)

## 4. Immunofisiopatologia

La miocardite presenta una complessa immunogenesi che coinvolge interazioni complesse tra infezioni virali, risposte autoimmuni e predisposizione genetica. La patogenesi segue diverse fasi, dalla fase acuta a una potenziale evoluzione cronica, come nel caso della cardiomiopatia dilatativa (CMD) di natura infiammatoria.(18) (vedi figura 1)



Figura 3: Diverse fasi di miocardite virale. La miocardite virale segue un percorso da infezione e danno cardiaco senza risposta immunitaria iniziale, a una risposta bifasica immunitaria che può portare a guarigione o, raramente, a cicatrizzazione e disfunzione cardiaca. La suscettibilità individuale e l'interazione tra danno virale e risposta immunitaria determinano l'esito.



Source: [https://www.researchgate.net/figure/The-different-phases-of-viral-myocarditis-The-susceptibility-phase-refers-to-the\\_fig2\\_351941880](https://www.researchgate.net/figure/The-different-phases-of-viral-myocarditis-The-susceptibility-phase-refers-to-the_fig2_351941880)

#### 4.1 Fase acuta virale

Durante questa fase, l'agente eziologico, spesso un virus cardiotropo come il coxsackievirus B o Parvovirus B19, penetra nei cardiomiociti attraverso specifici recettori di membrana. Tale infezione up-regola il toll-like receptor 4, stimolando il rilascio di citochine pro-infiammatorie e influenzando la funzione delle cellule T CD4+. La replicazione virale e l'infiammazione conducono alla citolisi e alla morte cellulare, visibile istologicamente come necrosi miocellulare iniziale.(19)

Contemporaneamente, l'ingresso virale attiva il sistema immunitario innato tramite i recettori di tipo Toll (TLR), innescando la produzione di citochine proinfiammatorie come IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  e ossido nitrico. Questa risposta innata richiama le cellule immunitarie, inclusi macrofagi e cellule natural

killer, contribuendo al reclutamento di linfociti T citotossici. Inoltre, attiva i fibroblasti cardiaci, che a loro volta producono citochine e chemochine, con IL-17A coinvolta nello sviluppo della fibrosi cardiaca e della miocardiopatia dilatativa.(20)

#### 4.2 Fase sub cronica

La fase subacuta, che si sviluppa nei giorni successivi all'infezione, è caratterizzata dal rilascio di particelle virali nell'interstizio, attivando ulteriormente macrofagi e cellule natural killer con un incremento nella produzione di citochine proinfiammatorie. I linfociti T citotossici rispondono all'antigene virale e si espandono clonalmente, mentre i linfociti B producono anticorpi contro proteine contrattili, strutturali e mitocondriali del miocardio. La proteasi 2A del virus Coxackie B3 è stata implicata nella degradazione della distrofina delle miocellule cardiache, contribuendo al danno cronico.(21)

L'attacco immunitario in questa fase è cruciale per l'eliminazione del virus e, nella maggior parte dei casi, porta alla risoluzione spontanea della miocardite. Tuttavia, in alcune situazioni, la persistenza dell'infiammazione può fornire un substrato per la transizione verso una fase cronica.(22)

#### 4.3 Fase cardiomiopatica cronica

La fase cronica, nota anche come cardiomiopatia infiammatoria, è caratterizzata da una progressiva riduzione dell'efficienza contrattile e dalla dilatazione delle cavità ventricolari.

Due possibili meccanismi potrebbero contribuire a questa fase. In primo luogo, la persistenza dell'infezione virale è stata dimostrata in modelli sperimentali di miocardite cronica da enterovirus, sebbene il meccanismo di questa persistenza rimanga ancora sconosciuto, con forme virali difettose che potrebbero essere coinvolte, incapaci di provocare la miocitolisi.(23)

In secondo luogo, la fibrosi miocardica di base autoimmune potrebbe derivare dalla reazione crociata tra antigeni virali e cardiaci, come la miosina. L'abnorme espressione dell'antigene leucocitario umano (HLA)

nelle biopsie endomiocardiche e la presenza di autoanticorpi circolanti in pazienti con miocardite e CMD supportano questa ipotesi.(24)

## 5. Classificazione

La classificazione delle miocarditi può avvenire attraverso diversi parametri, comprendendo eziologia, cronologia, morfologia istologica e presentazione clinica. La tabella 1 fornisce un riassunto delle classificazioni delle miocarditi.

Tabella 1: Sintesi delle principali classificazioni delle miocarditi basate su eziologia, cronologia, morfologia e presentazione clinica.

<b>Categoria</b>	<b>Descrizione Sintetica</b>
<b>Eziologica</b>	Secondarie (infezioni, reazioni immunitarie) vs Idiopatiche.
<b>Cronologica</b>	Fulminante (acuto febbrile), Acuta (subdolo, possibile cardiomiopatia), Cronica attiva (infiammazione cronica), Cronica persistente (infiltrati senza disfunzione ventricolare).
<b>Morfologica</b>	Biopsia: Linfocitaria, Eosinofila, Gigantocellulare; Focale vs Diffusa. Limiti dei criteri di Dallas.
<b>Clinica</b>	Subclinica (asintomatici), Acuta (sintomi suggestivi), Conferma istologica.

### 5.1 Classificazione eziologica

In termini eziologici, le miocarditi possono essere divise in miocarditi secondarie, legate a cause identificabili come infezioni virali, batteriche, protozoiche o reazioni immunitarie, e miocarditi idiopatiche, caratterizzate da un infiltrato linfocitario aspecifico che richiede ulteriori indagini per determinare l'eziologia.(25)

### 5.2 Classificazione cronologica delle miocarditi

Dal punto di vista cronologico, si distinguono diverse forme di miocardite. La miocardite fulminante si manifesta con un esordio acuto febbrile e gravi compromissioni emodinamiche, spesso associato a infezioni virali. La miocardite acuta presenta un esordio più subdolo, con disfunzione ventricolare sistolica e possibile evoluzione verso la cardiomiopatia dilatativa. La miocardite cronica attiva è caratterizzata da un esordio poco chiaro, disfunzione ventricolare sistolica e infiammazione cronica con

frequenti riattivazioni. La miocardite cronica persistente si presenta con un esordio aspecifico, infiltrati istologici persistenti, talvolta con zone di necrosi, ma senza significativa disfunzione ventricolare.(26)

### 5.3 Classificazione morfologica e limite dei criteri di Dallas

La classificazione morfologica, ottenuta tramite biopsia endomiocardica, è fondamentale. I criteri di Dallas aiutano a identificare miocarditi attive, stabilire limiti e monitorare l'evoluzione, considerando tipo (linfocitaria, eosinofila, gigantocellulare), distribuzione (focale o diffusa) e composizione dell'infiltrato infiammatorio. Tuttavia, tale classificazione è stata superata perché non risponde ai criteri individuabili attraverso l'immunoistochimica o la presenza di genoma virale attraverso l'analisi molecolare.(1)

### 5.4 Classificazione basata sulla presentazione clinica

In termini di presentazione clinica, le miocarditi acute si suddividono in diverse categorie. La forma subclinica riguarda pazienti asintomatici con segni di miocardite e recenti trigger, ma senza evidenti sintomi. La forma acuta coinvolge pazienti con sindromi cliniche suggestive di miocardite, confermate dai criteri di forma subclinica. La miocardite definita istologicamente indica la conferma istologica della presenza di miocardite, indipendentemente dal quadro clinico.(27)

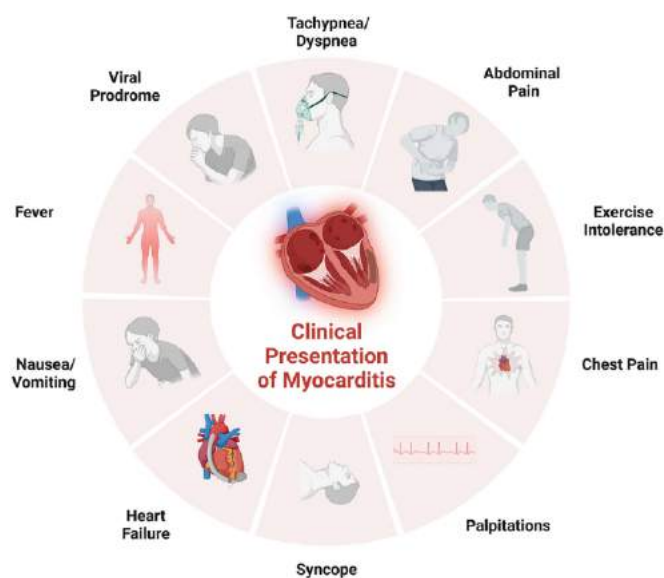
## 6. Presentazione Clinica

La miocardite si presenta con una gamma eterogenea di manifestazioni cliniche influenzate da diversi fattori eziologici e dallo stadio della malattia, variando da sintomi lievi a esiti gravi. I quadri clinici comprendono scompenso cardiaco, aritmie e dolore toracico. Inoltre, la condizione si suddivide in profili clinici distinti, tra cui la miocardite acuta (non fulminante), la miocardite fulminante (FM), la miocardite cronica attiva e la miocardite cronica persistente.(28)

## 6.1 Sintomatologia e complicanze comuni

I sintomi e le possibili complicanze della miocardite comprendono una vasta gamma di manifestazioni, sottolineando la natura multifattoriale della condizione. Gli agenti infettivi spesso precedono i sintomi, simulando un raffreddore comune. Il dolore toracico, riportato nel 75-95% dei casi, assomiglia all'angina, mentre i sintomi di scompenso cardiaco, come affaticamento, dispnea, ortopnea e crepitii, contribuiscono al quadro clinico. Comuni aritmie, come la tachicardia sinusale, la fibrillazione atriale e le aritmie ventricolari, sono osservate comunemente, mentre la sincope si verifica in circa il 6% dei casi.(29) (vedi figura 4)

Figura 4: Sintomatologie e complicanze comuni delle miocarditi



Source:<https://link.springer.com/article/10.1007/s40119-023-00309-6>

## 6.2 Manifestazioni Pediatriche della Miocardite

Nei pazienti pediatrici, la miocardite si manifesta con sintomi peculiari ma aspecifici, quali febbre, brividi, aumento della sudorazione, perdita di appetito, difficoltà respiratorie, vomito e diarrea. Questi segnali, spesso associati a un'infezione, rendono la diagnosi più complessa, simulando inizialmente i sintomi di un comune raffreddore.(30)

### 6.3.1 Presentazione Subclinica e Diagnostica

La variabilità nella presentazione clinica nei bambini aggiunge una sfida alla gestione della miocardite pediatrica, con la necessità di monitorare attentamente segni di deterioramento cardiaco e complicanze che variano dalla disfunzione sistolica del ventricolo sinistro ad aritmie ventricolari o persino uno shock cardiogeno. La consapevolezza di queste specificità pediatriche è essenziale per garantire un trattamento personalizzato e mirato, migliorando così gli esiti nei giovani pazienti affetti da miocardite.(31)

## 6.4 Strategie di Gestione Clinica

La miocardite può anche manifestarsi in forma subclinica, senza sintomi evidenti. In queste situazioni, il paziente potrebbe non presentare segni evidenti di malattia, ma test diagnostici come l'elettrocardiogramma (ECG) e la misurazione delle troponine possono rivelare alterazioni indicative dell'infiammazione cardiaca.

Per affrontare le complesse manifestazioni cliniche delle miocarditi, è importante adottare un approccio flessibile, riconoscendo attentamente i segnali attraverso la sintomatologia, considerando le variazioni nelle manifestazioni cliniche e identificando i casi a rischio elevato. Questi elementi sono essenziali per garantire un trattamento personalizzato e mirato, migliorando complessivamente la gestione della malattia cardiaca.(32)

## 7. Diagnosi differenziale

Per una diagnosi accurata e la gestione della miocardite, è fondamentale considerare una combinazione di segni clinici, storia del paziente, risultati degli esami di laboratorio e immagini diagnostiche. La scelta degli strumenti diagnostici e delle strategie terapeutiche deve essere personalizzata in base al quadro clinico individuale e all'evoluzione della malattia.(33)

## 7.1 Ruolo della biopsia endomiocardica

La diagnosi differenziale della miocardite può rivelarsi complessa, in particolare casi più severi che presentano sintomi come dolore toracico severo, alterazioni dell'ECG, elevati livelli di troponine e insufficienza cardiaca. Questi casi, definiti infarct like myocarditis, avvengono nel 45,8% dei pazienti con miocardite. Questi pazienti sono spesso più giovani e possono avere una storia recente di viremia, con cambiamenti lenti all'ECG che coinvolgono più territori. Inoltre, l'elevazione del segmento ST nella miocardite è solitamente transitoria e può scomparire entro 24 ore nel 49% dei casi o entro 48 ore nel 74% dei casi. (diagnostica 2023)

Nei casi più severi o persistenti può essere richiesta la biopsia endomiocardica per distinguere tra miocardite acuta e cardiomiopatia non ischemica (come la Takotsubo) o cardiomiopatia indotta da farmaci(28).(34)

## 8. Strumenti Diagnostici

Gli strumenti diagnostici per la miocardite includono biomarcatori di danno cardiaco, l'elettrocardiogramma, l'ecocardiografia, la risonanza magnetica cardiaca, FDG-PET e la biopsia endomiocardica (EMB).

### 8.1 ECG

Il 90% dei pazienti con miocardite presentano alterazioni nell'ECG, evidenziando principalmente la tachicardia sinusale. L'elevazione del segmento ST è più comune della depressione, specialmente nei casi di coinvolgimento pericardico, suggerendo una sovrapposizione tra miocardite e pericardite. (27,29,35)(28)

### 8.2 Test di laboratorio

I test serologici, inclusi marker di lesione cardiaca come le troponine e il peptide natriuretico di tipo B (BNP/NT-proBNP), possono mostrare livelli elevati nei pazienti con miocardite. Questi indicatori, tuttavia, non sono specifici per la miocardite e non permettono di distinguere tra diverse cause di danno miocardico. La presenza di indicatori di infiammazione come la PCR, la conta dei leucociti e la velocità di sedimentazione elevati

può suggerire un processo infiammatorio, ma la loro specificità è limitata. L'analisi PCR e le tecniche di immunocitochimica consentono l'identificazione di agenti patogeni e cellule infiammatorie, contribuendo significativamente alla diagnosi.(13,32)

### 8.3 Ecocardiografia

L'ecocardiografia è fondamentale per escludere altre cause di insufficienza cardiaca e può rivelare anomalie quali l'ispessimento delle pareti ventricolari e disfunzione ventricolare globale, tipici della miocardite.(25)

### 8.4 Risonanza Magnetica Cardiaca (CMR)

La CMR è considerata il gold standard non invasivo per la diagnosi di miocardite, offrendo sensibilità e specificità elevate. L'applicazione dei criteri di Lake Louise aggiornati migliora notevolmente l'accuratezza diagnostica della CMR, rendendola particolarmente efficace per identificare l'edema miocardico e le aree di necrosi o fibrosi cardiaca. Studi preliminari suggeriscono una correlazione stretta tra le aree di segnale anomalo alla MRI e le regioni coinvolte dalla miocardite. (35,36)

### 8.5 FDG-PET

La PET con FDG (18F-fluorodeossiglucosio) valuta l'aumento del metabolismo glucidico, tipico dei processi infiammatori, offrendo sensibilità e specificità significative nella diagnosi di miocardite, con una sensibilità del 74% e una specificità del 97%. Questo strumento è utile sia nella diagnosi iniziale sia nel monitoraggio della risposta al trattamento, sfruttando la sua capacità di quantificare l'entità dell'infiammazione. (37)

### 8.6 Biopsia Endomiocardica (EMB):

L'EMB è stata a lungo considerata il gold standard per la diagnosi di miocardite, grazie alla sua capacità di identificare direttamente l'infiltrato infiammatorio nel tessuto cardiaco. Tuttavia, la sua sensibilità e specificità sono variabili, a causa della natura focale dell'infiammazione miocardica e della possibile variabilità nel prelievo dei campioni. L'immunoistochimica



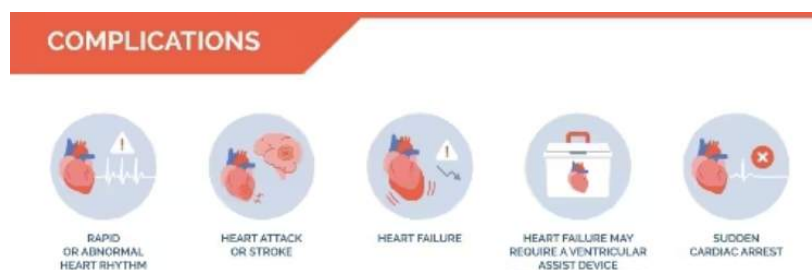
aumenta l'accuratezza diagnostica, permettendo la rilevazione di infiltrato infiammatorio associato alla miocardite.(38–40)

Tabella 2: Panoramica degli strumenti diagnostici per la miocardite

Strumento Diagnostico	Descrizione
<b>ECG</b>	Alterazioni nell'ECG nel 90% dei casi, con tachicardia sinusale e alterazioni del segmento ST.
<b>Test di laboratorio</b>	Biomarcatori di lesione cardiaca (troponine, BNP/NT-proBNP), indicatori di infiammazione, PCR, e tecniche di immunocitochimica.
<b>Ecocardiografia</b>	Identifica anomalie come ispessimento delle pareti ventricolari e disfunzione ventricolare.
<b>Risonanza Magnetica Cardiaca (CMR)</b>	Considerata gold standard non invasivo con i criteri di Lake Louise per identificare edema, necrosi o fibrosi.
<b>FDG-PET</b>	Valuta l'aumento del metabolismo glucidico, sensibilità del 74% e specificità del 97% nella diagnosi.
<b>Biopsia Endomiocardica (EMB)</b>	Identifica direttamente l'infiltrato infiammatorio, variabilità di sensibilità e specificità, migliorata con l'immunocitochimica.

## 9. Complicanze

Le complicazioni associate alla miocardite presentano un ampio spettro di variabilità. Tra queste, si possono osservare la disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, aritmie ventricolari, o shock cardiogeno, manifestandosi nel 26,6% dei casi di miocardite acuta. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti affetti da miocardite acuta non manifesta complicazioni severe, evidenziando più comunemente sintomi quali dolore toracico nel 97% dei casi e un'elevazione del segmento ST nel 62,3% dei pazienti. (10,29)



Source: <https://www.my-personaltrainer.it/salute-benessere/miocardite.html>

Figura 5: complicanze della miocardite

Inoltre, la miocardite può complicarsi con aritmie a causa della formazione di focolai di tessuto miocardico sensibile e danneggiato, disfunzione dei canali ionici e ischemia, che contribuiscono all'instabilità elettrica dei cardiomiociti. Le aritmie possono emergere in qualsiasi momento durante l'evoluzione della malattia, riflettendo questa instabilità elettrica. Si registra tachicardia sinusale nel 26,7-57% dei pazienti, fibrillazione atriale nel 3-14% dei casi, e variazioni nei disturbi del ritmo ventricolare che possono spaziare da semplici palpitazioni e sincope fino a morte cardiaca improvvisa. Quest'ultima risulta particolarmente frequente nei pazienti con forme fulminanti di miocardite, in particolare in quelli affetti da miocardite a cellule giganti o sarcoidosi. (8,27)

## 10. Approcci Terapeutici

### 10.1 Strategie terapeutiche nella gestione delle miocarditi

Gli approcci terapeutici alla miocardite variano in base alla stabilità emodinamica del paziente e alla presenza di specifiche caratteristiche cliniche.(29)

#### 10.1.1 Pazienti emodinamicamente stabili

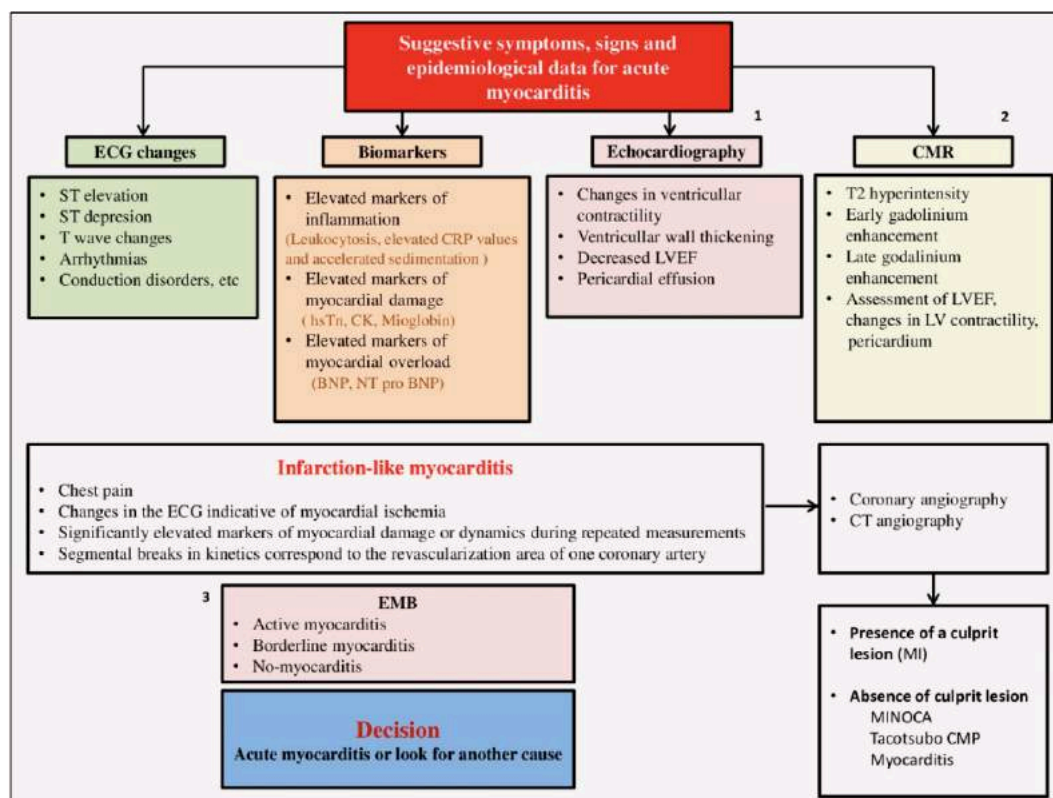
Nei casi in cui la miocardite è sospettata in pazienti asintomatici o lievemente sintomatici, è consigliato il ricovero ospedaliero e il monitoraggio clinico fino a quando non viene stabilita una diagnosi definitiva. Il trattamento per l'insufficienza cardiaca stabile include diuretici, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o bloccanti dei recettori dell'angiotensina e bloccanti beta-adrenergici. In pazienti con sintomi persistenti di insufficienza cardiaca nonostante la gestione ottimale, si dovrebbe considerare l'aggiunta di antagonisti dell'aldosterone. ((28,41)

#### 10.1.2 Pazienti emodinamicamente instabili

Questi pazienti richiedono una gestione immediata seguendo le linee guida attuali dell'ESC per l'insufficienza cardiaca. In casi acuti o fulminanti con shock cardiogeno e grave disfunzione ventricolare, possono essere necessari dispositivi di assistenza ventricolare o ossigenazione

extracorporea a membrana (ECMO) per fornire un ponte al trapianto o al recupero.(13)

In caso di aritmia non esistono raccomandazioni specifiche per la gestione dell'aritmia nella miocardite, quindi, il trattamento dovrebbe essere in linea con le linee guida ESC attuali. (32)



Source: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13193073>

Figura 6: Algoritmo diagnostico per miocardite acuta. 1. Se ci fossero possibilità, dovrebbe essere eseguita la tecnologia dell'ecocardiografia speckle tracking (STE); 2. La risonanza magnetica cardiaca (CMR) può essere eseguita solo in pazienti emodinamicamente stabili; 3. La biopsia endomiocardica (EMB) è indicata in casi di forme gravi della malattia.

## 10.2 Terapia immunosoppressiva

Nonostante l'assenza di una terapia antivirale approvata per il trattamento delle infezioni da enterovirus, si considerano trattamenti come aciclovir, ganciclovir e valaciclovir per infezioni da herpes virus, sebbene la loro efficacia nella miocardite non sia provata. L'immunoglobulina ad alte dosi

(IVIG) è stata associata a miglioramenti della frazione di eiezione ventricolare sinistra in insufficienza cardiaca cronica sintomatica di varie cause, ma non ci sono raccomandazioni forti per il suo uso nella miocardite. La terapia immunosoppressiva ha mostrato risposta principalmente nelle forme croniche negative per virus, nella miocardite a cellule giganti e nella miocardite autoimmune.(28)

### 10.3 Assistenza meccanica al circolo (MCS)

L'assistenza meccanica cardiaca (MCS) è cruciale per i pazienti con miocardite che presentano insufficienza cardiaca refrattaria o shock cardiogeno. I dispositivi più comunemente utilizzati sono dispositivi temporanei come intra-aortic balloon pumps (IABP), Extracorporeal membrane oxygenators (ECMO). Studi osservazionali e registri multicentrici riportano una sopravvivenza a breve termine senza trapianto dal 55% all'80% nei pazienti con miocardite fulminante che hanno ricevuto MCS temporaneo. Tra il 2005 e il 2014, l'utilizzo di MCS temporaneo negli USA è cresciuto dal 4,5% all'8,6%, con IABP come supporto più usato (3,8%). L'impiego di dispositivi che riducono il post-carico del ventricolo sinistro potrebbe favorire il recupero miocardico più del solo supporto extracorporeo venoarterioso, attraverso meccanismi emodinamici e antinfiammatori. Se dopo 2-3 settimane non si ottiene lo svezzamento dal MCS, si considera l'uso di un dispositivo di assistenza ventricolare sinistra a lungo termine o il trapianto cardiaco urgente. (29)

### 10.4 Ruolo del trapianto cardiaco

Il trapianto di cuore rappresenta una terapia salvavita per i pazienti con insufficienza cardiaca terminale, inclusi quelli con miocardite che non rispondono alle terapie convenzionali e presentano una disfunzione cardiaca significativa. La miocardite può risolversi spontaneamente nel 50% dei casi nelle prime 2-4 settimane, ma circa il 25% sviluppa disfunzione cardiaca persistente e dal 12% al 25% può deteriorarsi rapidamente, evolvendo verso una cardiomiopatia dilatativa allo stadio terminale con necessità di trapianto di cuore. La disfunzione biventricolare

alla presentazione è considerata il principale predittore di morte o necessità di trapianto. (10,28)

### III. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Lo studio si suddivide in due parti fondamentali: un'analisi retrospettiva utilizzando i dati del registro ISHLT e uno studio morfologico condotto sui casi di miocardite presso il nostro centro di ricerca. Questo lavoro è ispirato dal vivo dibattito scientifico relativo agli esiti clinici dei pazienti affetti da miocardite in confronto a quelli diagnosticati con cardiomiopatia dilatativa (DCM). La presenza di opinioni divergenti e risultati contrastanti negli studi pregressi evidenzia la necessità di basarsi su dati aggiornati per approfondire la comprensione delle prospettive prognostiche legate alla miocardite, in particolare in relazione al trapianto di cuore. La tabella 3 riporta un riepilogo degli obiettivi dello studio.

Tabella 3: Riepilogo degli obiettivi dello studio

Parte dello Studio	Obiettivi Principali
<b>Analisi ISHLT</b>	Confronto prognostico miocardite vs DCM. Valutazione rischi (rigetto, CAV, complicanze). Analisi mortalità/morbilità.
<b>Studio Morfologico</b>	Analisi caratteri morfologici miocardite. Correlazione con outcome pazienti. Confronto tipologie miocardite.

#### 1. Analisi Retrospettiva del Registro ISHLT: Analisi comparativa tra le miocarditi e DCM

Abbiamo condotto un'analisi dei dati provenienti dal registro ISHLT, che raccoglie informazioni su 68.022 casi di trapianto cardiaco. L'obiettivo è stato quello di valutare l'impatto prognostico della miocardite in confronto con la cardiomiopatia dilatativa (DCM). Abbiamo investigato la presenza di un rischio aumentato di rigetto umorale, vasculopatia coronarica (CAV), e altre complicanze nei pazienti affetti da miocardite rispetto a quelli con DCM. Attraverso l'analisi delle curve di sopravvivenza, abbiamo cercato di determinare se esistono differenze significative negli outcome, in

particolare riguardo alla mortalità e morbilità, tra i pazienti con miocardite e quelli affetti da DCM.

## 2. Studio Morfologico presso il Centro Trapianti di Cuore “Vincenzo Gallucci” di Padova: Caratterizzazioni istopatologiche e correlazioni cliniche

L'obiettivo per lo studio morfologico è stato quello di esaminare e analizzare i caratteri morfologici distintivi di questa condizione e la loro correlazione con gli outcome dei pazienti. Mediante analisi istopatologica, abbiamo caratterizzato questi caratteri valutando localizzazione, estensione e gravità dell'infiltrato infiammatorio e della fibrosi. Abbiamo inoltre esaminato la presenza e distribuzione di edema e necrosi. In particolare l'obiettivo specifico è stato quello di associare tali fattori morfologici al rischio di rigetto e alle evoluzioni post-trapianto e di confrontare le diverse tipologie di miocardite, quali quelle linfocitarie e gigantomitocitiche, per identificare eventuali differenze significative nel comportamento clinico e negli outcome.

## IV. MATERIALI E METODI

### 1. Accesso al Registro ISHLT e Analisi delle Popolazioni di Trapianto Cardiaco

Per questo studio retrospettivo, abbiamo ricevuto autorizzazione dall'International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) per accedere ai dati del registro internazionale, che raccoglie informazioni su 68.022 trapianti cardiaco effettuati globalmente dal 2004 al 2018 presso i centri internazionali che aderiscono al Registro internazionale. 481 centri di trapianto cardiaco in tutto il mondo hanno contribuito a fornire i dati su base volontaristica, 45 centri immettendo i dati direttamente sulla piattaforma e 345 condividendo i dati dai propri registri nazionali. Il registro dell'ISHLT contiene dati dettagliati sulle cause e sugli esiti dei trapianti

cardiaci, sui donatori, sulle procedure al momento del trapianto e al follow up annuali. Informazioni specifiche su tutti gli items presenti nel registro sono disponibili on line e nei reports pubblicati annualmente su particolari aspetti di interesse. [https://www.isHLT.org/registries/international-thoracic-organ-transplant-\(ttx\)-registry](https://www.isHLT.org/registries/international-thoracic-organ-transplant-(ttx)-registry) .

Dalla vasta gamma di dati disponibili, ci siamo focalizzati sull'analisi descrittiva delle popolazioni affette. Abbiamo categorizzato i casi di trapianto cardiaco in cinque principali gruppi diagnostici: tutte le diagnosi escluse le miocarditi, le miocarditi (sia virali che non virali), le cardiopatie dilatative non ischemiche escluse le miocarditi, le miocarditi virali e miocarditi non virali.

Abbiamo analizzato i dati con particolare attenzione alle cause che hanno portato al trapianto, con focus sul gruppo di pazienti andati al trapianto cardiaco per miocardite ed analizzato gli stessi prendendo in considerazione le seguenti caratteristiche, età al trapianto, BMI, ospedalizzazione pre-trapianto, assistenza meccanica, ricovero ospedaliero e in Unità di cura intensiva, e dati di follow-up in termini di mortalità, rigetto, e sviluppo di CAV e comparato gli stessi agli altri gruppi di pazienti che presentavano cause diverse al trapianto per rispondere ai nostri obiettivi dello studio.

## 2. Analisi Istopatologica e Morfometrica dei Campioni di Cuore Trapiantato

Dopo questa analisi dei trapianti cardiaci su scala globale, ci siamo focalizzati sugli interventi eseguiti presso il centro di Padova dal 1985 al 2023. Durante questo periodo sono stati eseguiti 1114 trapianti cardiaci.

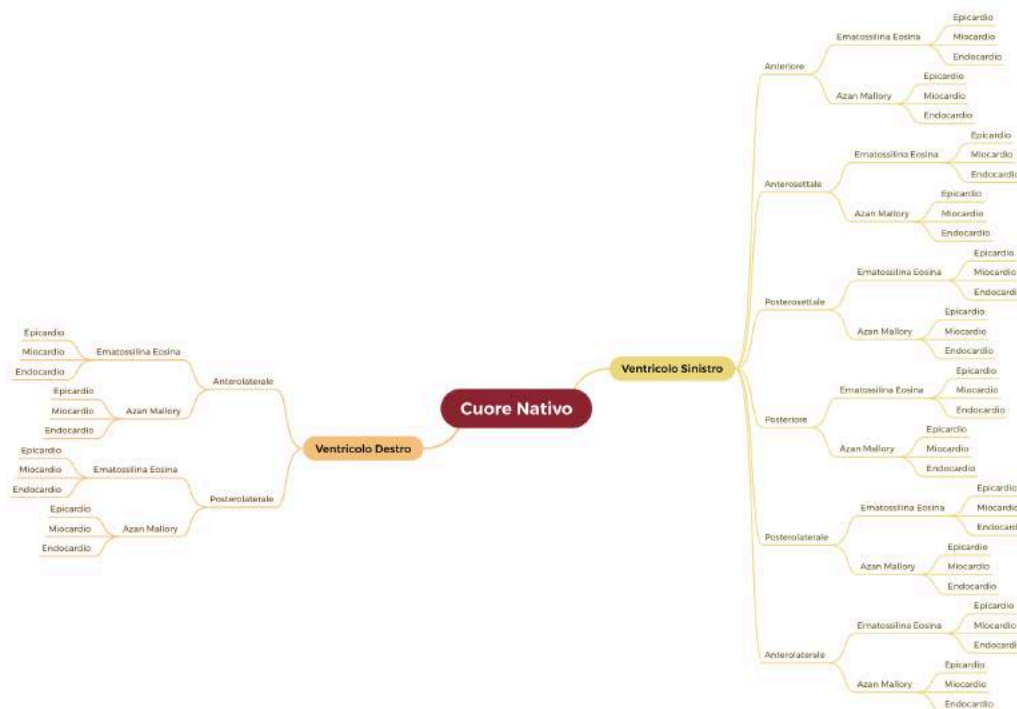
### 2.1 Approccio metodologico per l'analisi istopatologica

Dall'elenco dei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco, abbiamo selezionato quelli affetti da miocardite per un'analisi istopatologica approfondita. I cuori sono stati prelevati dagli archivi, dove erano stati conservati in formalina.

Per ogni cuore trapiantato, è stata effettuata una sezione trasversale midventricolare completa per garantire che i campioni ottenuti fossero rappresentativi di tutte le regioni ventricoli e del setto.

Specificamente, il ventricolo sinistro di ogni cuore è stato diviso in sei regioni, mentre quello destro in due. Queste aree sono state ulteriormente suddivise nei tre strati costitutivi del miocardio: epicardio, miocardio ed endocardio. (Vedi mappa 1)

In ciascuno di questi strati, abbiamo valutato diversi parametri, tra cui l'entità della fibrosi, espressa come percentuale di area con la fibrosi rispetto all'area totale del tessuto, la severità dell'infiltrato infiammatorio, quantificata come il numero di cellule infiammatorie per millimetro quadrato di tessuto, oltre alla presenza o assenza di edema e necrosi.



Mappa 1: Questa mappa concettuale illustra la divisione anatomica e strutturale del cuore nativo in sezioni e strati, evidenziando le sei regioni del ventricolo sinistro e le due del ventricolo destro. Ogni regione è ulteriormente distinta nei tre strati del miocardio: epicardio, miocardio ed endocardio, per una dettagliata comprensione delle diverse aree analizzate durante gli esami istopatologici.



Ogni campione è stato processato per essere incluso in blocchi di paraffina, dalla quale si sono ottenute sezioni sottili per l'esame microscopico. Sono state utilizzate colorazioni specifiche come l'ematossilina-eosina e l'Azan Mallory per valutare rispettivamente infiltrato, edema, necrosi e fibrosi. Alcuni cuori erano stati già oggetto di studi precedenti, e per questi, i vetrini sono stati recuperati dall'archivio.

In aggiunta all'analisi istopatologica, abbiamo effettuato la documentazione fotografica dei cuori nella loro interezza. Questo ci ha permesso di avere una visione macroscopica delle condizioni generali dell'organo, e di correlare le osservazioni macroscopiche con i dettagli istologici rilevati. (Vedi figura 7)

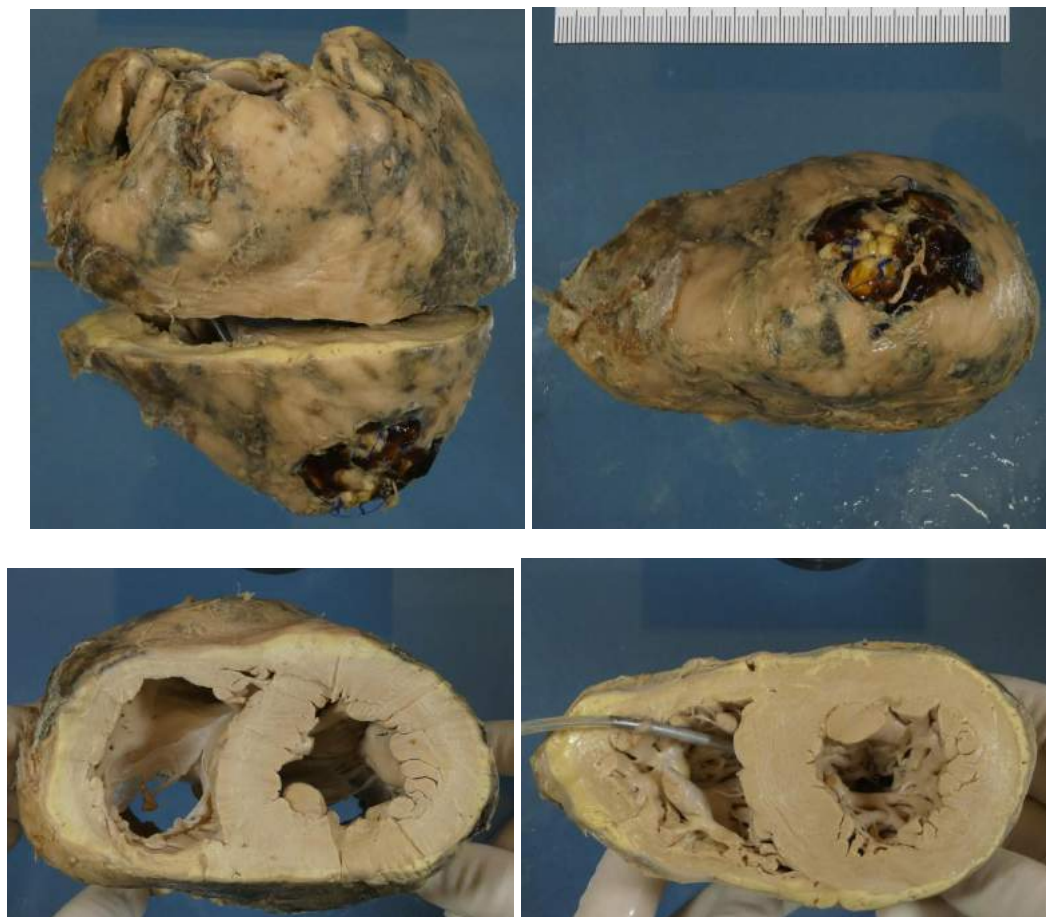


Figura 7: Esempio di cuore rimosso al trapianto con sezione trasversa midventricolare sulla quale è stato eseguito successivamente il campionamento per analisi istologica.

## 2.2 Processo di Digitalizzazione e Analisi Morfometrica

Dopo la colorazione, tutti i vetrini, sia quelli trattati con ematossilina-eosina che con Azan Mallory, sono stati digitalizzati per consentire un'analisi dettagliata morfometrica. Per i vetrini con Azan Mallory è stato utilizzato uno stereomicroscopio per l'acquisizione delle sezioni, mentre la digitalizzazione dei vetrini colorati con ematossilina-eosina è stata effettuata con l'Aperio, uno scanner ad alta risoluzione che, nonostante richieda tempi più lunghi per la scansione, permette di ottenere immagini di elevata qualità, analizzabili a ingrandimenti fino a 20x ottenendo un vetrino virtuale. (vedi figura 8)

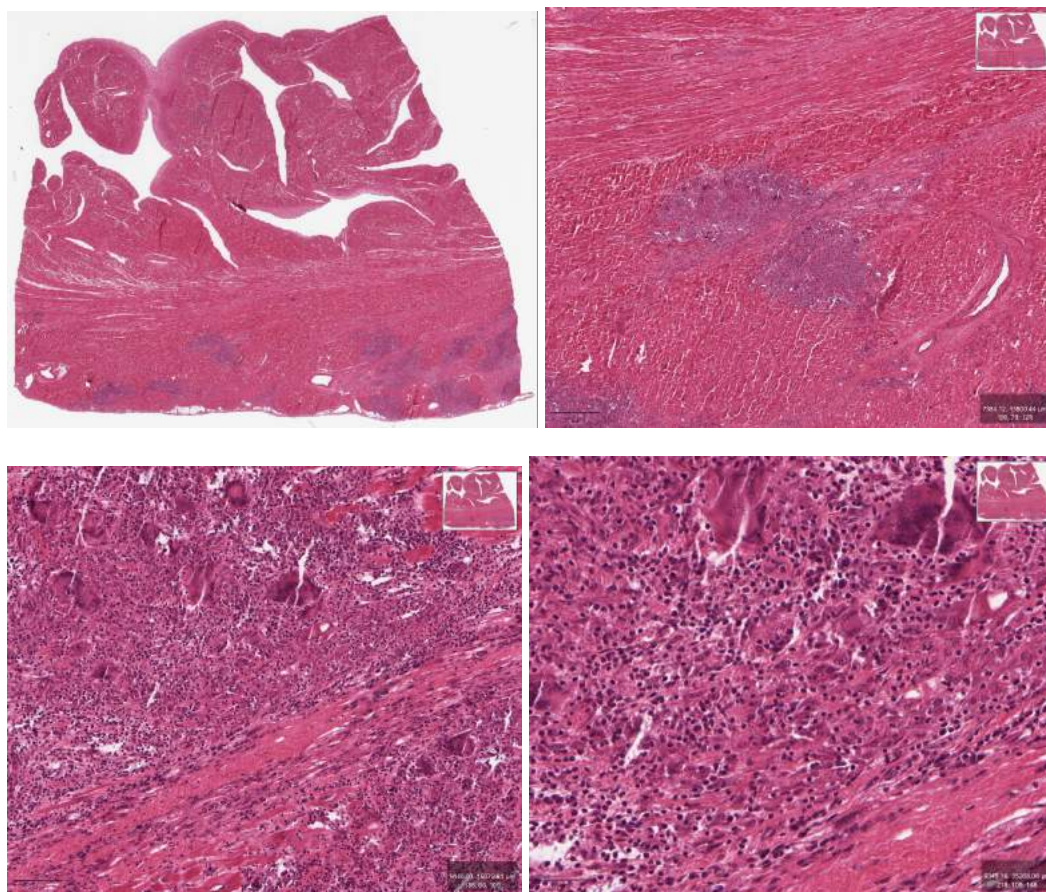


Figura 8: Sequenza di immagini istologiche di tessuto cardiaco, acquisite con il sistema Aperio. In alto a sinistra, vediamo una panoramica dell'intera sezione. Procedendo verso destra, l'immagine a 2x fornisce un ingrandimento focalizzato su aree di interesse. Le immagini inferiori mostrano ulteriori dettagli con ingrandimenti a 10x e 20x, rivelando progressivamente la densità dell'infiltrato infiammatorio e l'alterazione strutturale dei miociti.

Per assicurare la coerenza nell'analisi dei cuori trapiantati, abbiamo standardizzato le procedure di segmentazione. Data la variabilità nel numero di sezioni dovuta alla variabile dilatazione cardiaca, abbiamo definito un protocollo di segmentazione uniforme: sei sezioni per il ventricolo sinistro (anteriore, anteroseptale, posteroseptale, posteriore, postero laterale e antero laterale) e due per il destro (anterolaterale e posterolaterale).

Utilizzando immagini digitalizzate, abbiamo proceduto alla ricostruzione virtuale di ogni cuore, che poi è stato diviso digitalmente seguendo lo standard predefinito. L'uso di Picsart, un software di editing immagini, ha facilitato questo processo. Questa standardizzazione ha permesso di digitalizzare e organizzare in modo efficace le immagini per ogni cuore, facilitando l'analisi comparativa delle caratteristiche istopatologiche attraverso la ricostruzione digitale delle sezioni trasversali del cuore, garantendo così un'accurata rappresentazione e analisi dei tessuti. (vedi figura 9)



Figura 9: esempio di campionamento istopatologico con ricostruzione digitale

### 2.3 Applicazione del Machine Learning nella Quantificazione della Fibrosi e dell'Infiltrato

Una volta ottenute le immagini, l'analisi è stata avviata utilizzando Qupath, un software avanzato open source, che impiega il machine learning per i processi di quantificazione. La prima fase dell'analisi si è concentrata sulla fibrosi, addestrando il sistema a differenziare le aree fibrotiche dal miocardio sano. Questo processo si avvale dell'identificazione delle differenze di colore e contrasto tra le aree, permettendo un'accurata distinzione dei tessuti e fornendo una valutazione quantitativa dettagliata della fibrosi presente nei campioni valutati.

Per analizzare in maniera dettagliata la fibrosi nei cuori trapiantati, ogni campione è stato suddiviso in tre strati distinti: epicardio, miocardio ed endocardio. Questa divisione ha permesso di calcolare il rapporto tra l'area di fibrosi e l'area totale del tessuto per ciascuno strato, fornendo così dati precisi sull'estensione e localizzazione della fibrosi. (vedi figura 10)

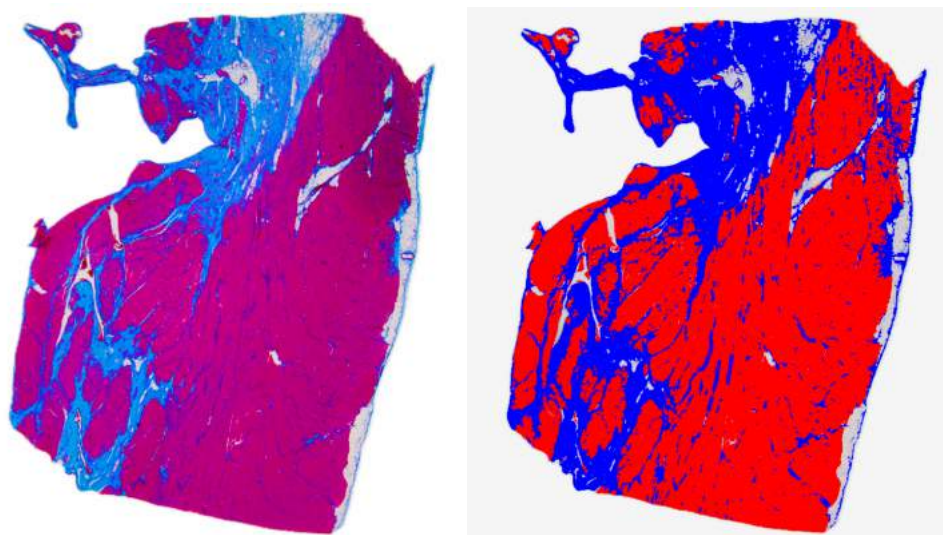


Figura 10: A sinistra, una sezione trasversale di tessuto cardiaco colorata con Masson's Trichrome, a destra, la stessa sezione dopo l'elaborazione con Qupath per la rilevazione e quantificazione della fibrosi.

Per quantificare l'infiltrato, il software è stato programmato per identificare i linfociti, utilizzando criteri specifici quali l'intensità della colorazione

nucleare e la morfologia circolare come parametri chiave per l'addestramento dell'algoritmo. Qupath, successivamente, riconosce e conteggia i linfociti, facilitando l'analisi quantitativa dell'infiammazione tessutale. Questo approccio ha permesso di analizzare dettagliatamente ogni strato del cuore - epicardio, miocardio ed endocardio - calcolando il numero di linfociti per area di tessuto. Attraverso questa metodologia, è stata valutata la severità dell'infiltrato infiammatorio in tutte le regioni e strati cardiaci della sezione trasversale, offrendo una comprensione approfondita dei substrati patologici presenti. (vedi figura 11)

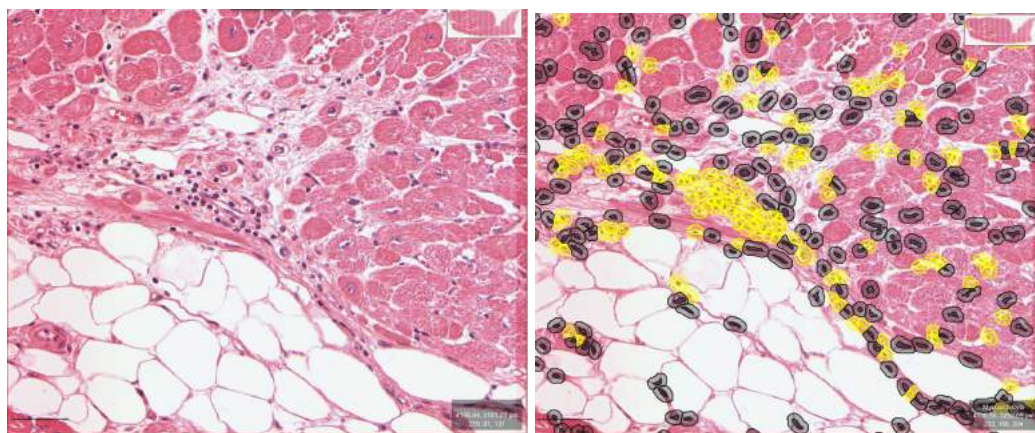


Figura 11: Confronto tra una sezione cardiaca colorata con ematossilina-eosina (sinistra) e la sua analisi tramite Qupath (destra), che evidenzia i linfociti in giallo

L'osservazione delle immagini digitali sempre in ematossilina eosina ha permesso poi di identificare la presenza di edema e necrosi, nonché di classificare il tipo di infiltrato presente nei campioni analizzati (miocardite gigantocellulare e miocardite linfocitaria). Attraverso questa analisi dettagliata, sono stati identificati specifici casi di miocardite, tra cui 4 casi di miocardite gigantocellulare e 16 casi di miocardite linfocitaria.

## 2.4 Valutazione statistica dei dati

Per l'analisi statistica dei dati raccolti, abbiamo utilizzato il software statistico RStudio. Le variabili continue sono state descritte mediante media e deviazione standard (DS), mentre le variabili categoriche sono state riassunte utilizzando frequenze e percentuali. La sopravvivenza dei pazienti è stata analizzata mediante le curve di sopravvivenza di

Kaplan-Meier, e le differenze tra i gruppi sono state valutate utilizzando il log-rank test. Per valutare gli effetti di variabili multiple sulla sopravvivenza, abbiamo applicato il modello di regressione di Cox proporzionale ai rischi. Un valore di p inferiore a 0,05 è stato considerato statisticamente significativo per tutte le analisi.

Per l'analisi della correlazione tra le caratteristiche istopatologiche e l'outcome in termini di complicanze post trapianto abbiamo correlato il rejection score ed il rejection score severo con la severità dell'infiltrato e l'estensione della fibrosi. La valutazione del rischio di rigetto post-trapianto è stata eseguita attraverso il calcolo del Rejection Score (RS) e del Rejection Score Severo (RSS). Il Rejection Score è stato determinato includendo tutti gli episodi di rigetto a partire da grado 1A, sommando i punteggi di ciascuna biopsia di follow-up e calcolando la media, il che riflette la frequenza e l'intensità complessiva del rigetto senza necessariamente indicare un intervento terapeutico.

Il Rejection Score Severo, seguendo le più recenti linee guida, include solo episodi di rigetto di grado 2R o superiore, i quali sono clinicamente significativi e richiedono interventi terapeutici mirati. Il calcolo del RSS si ottiene sommando i punteggi assegnati alle biopsie che soddisfano questa soglia di severità, dividendoli poi per il numero totale di biopsie, fornendo una misura specifica dell'impatto dei fenomeni di rigetto più gravi sul paziente.

Dopo la raccolta e la classificazione di questi dati, abbiamo proceduto al calcolo del coefficiente di correlazione di Pearson per esaminare la relazione tra l'intensità dell'infiltrato linfocitario nel cuore nativo e l'incidenza di rigetto severo. Utilizzando il software Microsoft Excel, abbiamo inserito i valori di RS e RSS in colonne distinte e abbiamo applicato la funzione **CORRELLAZIONE** per determinare l'associazione lineare tra le due serie di dati. Tale analisi quantitativa è stata fondamentale per valutare oggettivamente la relazione tra il carico infiammatorio pre-trapianto o la fibrosi e gli eventi avversi post-intervento.

Il coefficiente di correlazione di Pearson è un indice che misura il grado di relazione lineare tra due variabili quantitative. Esso varia tra -1 e +1, dove un valore di +1 indica una perfetta correlazione positiva (cioè, quando una variabile aumenta, anche l'altra aumenta in modo proporzionale), un valore di -1 indica una perfetta correlazione negativa (quando una variabile aumenta, l'altra diminuisce in modo proporzionale), e un valore di 0 indica l'assenza di correlazione lineare tra le due variabili. Questo coefficiente permette di identificare la forza e la direzione di una relazione tra due variabili, fornendo una base quantitativa per eventuali inferenze causali o decisioni cliniche.

## V.RISULTATI

### 1. Risultati Dati Registry ISHLT

Le cause principali di trapianto cardiaco sono rappresentate dalle cardiomiopatie dilatative non ischemiche con 32.388 casi (49% del totale), seguite dalle cardiopatie ischemiche con 13.682 casi (21%), e da un gruppo eterogeneo di altre condizioni cardiache, tra cui coronaropatie (5.674 casi, 9%) e patologie quali cardiopatie congenite, sarcoidosi, amiloidosi, e altre patologie meno comuni (13.903 casi, 21%). Le miocarditi appartengono alla categoria delle cardiomiopatie dilatative e costituiscono solo il 2,2% (1464) dei casi totali di trapianti. Poi a loro volta le miocarditi si dividono in forme virali che nel registro risultano 812 casi e non virale che sono 652 casi. (vedi grafico 1)

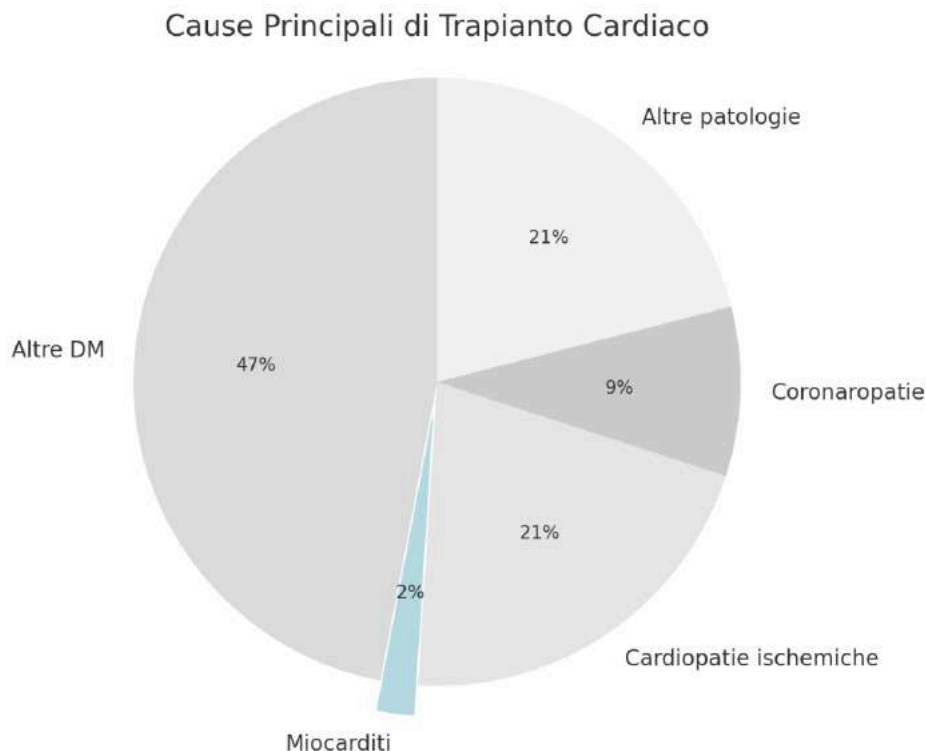


Grafico 1: Distribuzione delle cause principali di trapianto cardiaco con la maggior parte dei casi dovuti da cardiomiopatie dilatative escluse le miocarditi (Altre DM) che rappresentano il 47% del totale, seguite da cardiopatie ischemiche ed altre patologie (entrambe 21%), coronaropatie (9%). Le miocarditi, come causa di trapianto cardiaco, hanno un'incidenza relativamente bassa rispetto ad altre condizioni più frequenti. Rappresentano soltanto il 2% dei casi totali delle malattie cardiache che portano al trapianto.

## 1.1 Caratteristiche demografici delle popolazioni analizzate

### 1.1.1 Generale (Tutte le Diagnosi escluse le miocarditi)

Questa categoria include l'intero dataset del registro escluse le miocarditi, offrendo una panoramica demografica e clinica complessiva.

- Numero di Pazienti: 66.558
- Età Media: 52 anni, con una deviazione standard che varia da 37 a 60 anni.
- Genere: 44.682 maschi (67%), 21.821 femmine (33%).
- Categoria d'Età: 58.460 adulti (88%), maggiori di 18 anni; 8.070 pediatriche (12%), minori di 18 anni.



- BMI Medio: 25,5, con una deviazione standard da 21,8 a 29,2.

### 1.1.2 Cardiopatie Dilatative Non Ischemiche

Comprende diverse eziologie quali cardiomiopatia dilatativa da adriamicina, forme idiopatiche, post-partum, altre specificità, familiari, e correlate all'alcol.

- Numero di Pazienti: 30.924
- Età Media: 50 anni, con una deviazione standard che varia da 35 a 59 anni.
- Genere: 21.593 maschi (70%), 9.330 femmine (30%).
- Categoria d'Età: 27.486 adulti (89%), maggiori di 18 anni; 3.422 pediatriche (11%), minori di 18 anni.
- BMI Medio: 25,6, con una deviazione standard da 22,0 a 29,5.

### 1.1.3 Miocarditi (Virali e Non Virali)

Questo gruppo comprende tutte le miocarditi, sia quelle virali che quelle non virali:

- Numero di Pazienti: 1.464
- Età Media ( $\pm$  DS): 35 anni (intervallo 17-50 anni)
- Distribuzione di Genere: Maschi 981 (67%), Femmine 483 (33%)
- Categoria d'Età: 1091 adulti (75%), maggiori di 18 anni; 372 pediatriche (25%), minori di 18 anni.
- BMI Medio: 23,6, con una deviazione standard da 19,8 a 27,7.

### 1.1.4 Miocarditi Non Virali

- Numero di Pazienti: 812
- Età Media ( $\pm$  DS): 33 anni (intervallo 14-50 anni)
- Distribuzione di Genere: Maschi 464 (57%), Femmine 348 (43%)
- Categoria d'Età: 540 adulti (67%), maggiori di 18 anni; 272 pediatriche (33%), minori di 18 anni.
- BMI Medio: 22,3, con una deviazione standard da 17,9 a 26,4.

### 1.1.5 Miocarditi Virali

- Numero di Pazienti: 652
- Età Media ( $\pm$  DS): 36 anni (intervallo 22-50 anni)
- Distribuzione di Genere: Maschi 479 (73%), Femmine 173 (27%)
- Categoria d'Età: 551 adulti (85%), maggiori di 18 anni; 100 pediatrici (15%), minori di 18 anni.
- BMI Medio: 24,9, con una deviazione standard da 21,2 a 28,9.

## 1.2 Analisi delle Condizioni di Ospedalizzazione e dell'Impiego di Supporto Meccanico Circolatorio (MCS)

Abbiamo esaminato le condizioni di ospedalizzazione e l'uso di supporto meccanico circolatorio (MCS) pre-trapianto. L'analisi comprende le 5 categorie di diagnosi: la popolazione generale escluse le miocarditi, miocarditi totali, cardiomiopatie dilatative non ischemiche senza miocarditi, miocarditi non virali, e miocarditi virali.

### 1.2.1 Condizioni di Ospedalizzazione

- **In ICU (Unità di Cura Intensiva):** La presenza in ICU varia significativamente tra i gruppi, con il 32% della popolazione generale escluse le miocarditi, il 42% per le miocarditi totali, il 31% per le cardiomiopatie dilatative non ischemiche senza miocarditi, il 50% per le miocarditi non virali, e il 35% per le miocarditi virali.
- **Ospedalizzato ma non in ICU:** Questa condizione interessa il 17% della popolazione generale escluse le miocarditi, il 22% delle miocarditi totali, il 17% delle cardiomiopatie dilatative non ischemiche senza miocarditi, il 23% delle miocarditi non virali, e il 21% delle miocarditi virali.
- **Non Ospedalizzato:** La maggioranza dei pazienti non era ospedalizzato pre-trapianto, con il 52% nella popolazione generale escluse le miocarditi, il 36% nelle miocarditi totali, il 51% nelle cardiomiopatie dilatative non ischemiche senza miocarditi, il 28% nelle miocarditi non virali, e il 44% nelle miocarditi virali. (vedi grafico 2)

ICU, ospedalizzato ma non in ICU e non ospedalizzato

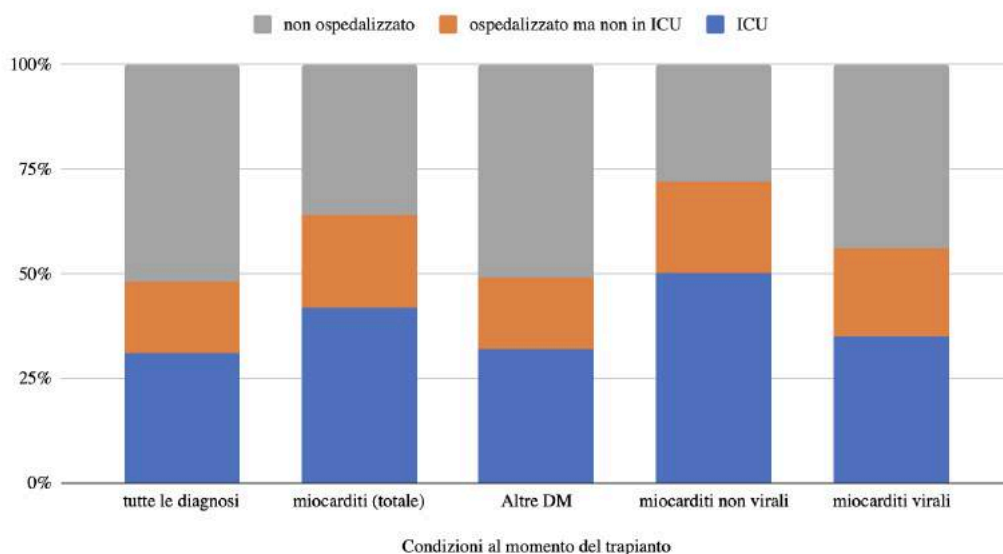


Grafico 2: Distribuzione delle condizioni dei pazienti nelle varie categorie diagnostiche al momento del trapianto. Ogni barra è suddivisa per indicare la percentuale di pazienti non ospedalizzati, quelli ospedalizzati ma non in terapia intensiva (ICU) e i pazienti in ICU.

### 1.2.2 Impiego di Supporto Meccanico Circolatorio (MCS)

- **LVAD (Left Ventricular Assist Device):** Il 30% della popolazione generale escluse le miocarditi e il 32% delle miocarditi totali beneficiavano di LVAD, con percentuali ancora maggiori tra le cardiomiopatie dilatative non ischemiche senza miocarditi (36%), le miocarditi non virali (26%), e le miocarditi virali (36%).
- **LVAD + RVAD:** Questa combinazione era meno comune, con il 3,1% nella popolazione generale escluse le miocarditi, il 13% nelle miocarditi totali, il 3,7% nelle cardiomiopatie dilatative non ischemiche senza miocarditi, il 18% nelle miocarditi non virali, e il 7,7% nelle miocarditi virali.
- **NO DEVICE:** La maggioranza dei pazienti non utilizzava dispositivi, con il 65% nella popolazione generale escluse le miocarditi, il 54% nelle miocarditi totali, il 59% nelle cardiomiopatie dilatative non ischemiche senza miocarditi, il 54% nelle miocarditi non virali, e il 54% nelle miocarditi virali.
- **RVAD e TAH:** L'uso di RVAD e TAH rimaneva marginale in tutti i gruppi, evidenziando il loro impiego limitato in specifiche condizioni cliniche. Nel

dettaglio, RVAD è stato utilizzato nel 0,3% della popolazione generale escluse le miocarditi, nel 0,2% delle miocarditi totali, nel 0,2% delle cardiomiopatie dilatative non ischemiche senza miocarditi, nel 0,2% delle miocarditi non virali e nel 0,2% delle miocarditi virali. Il TAH è stato impiegato nel 0,9% della popolazione generale escluse le miocarditi, nell'1,8% delle miocarditi totali, nel 0,9% delle cardiomiopatie dilatative non ischemiche senza miocarditi, nell'1,5% delle miocarditi non virali, e nel 2,1% delle miocarditi virali.

### 1.3 Approfondimento sugli Outcome Post-Trapianto nelle Cardiopatie Dilatative

Dopo aver delineato un quadro generale delle popolazioni di pazienti trapiantati e delle relative diagnosi, il focus dello studio si è spostato sull'analisi degli outcome post-trapianto, con particolare attenzione alla mortalità all'interno dei vari gruppi diagnostici. L'obiettivo principale è stato di valutare l'andamento delle miocarditi post-trapianto in confronto alle altre diagnosi e, più dettagliatamente, in confronto alle altre forme di cardiopatie dilatative non ischemiche escluse le miocarditi. Per raggiungere questo scopo, abbiamo implementato un'analisi di sopravvivenza mediante le curve di Kaplan-Meier. Attraverso questo metodo, abbiamo potuto confrontare la sopravvivenza nei sottogruppi di cardiopatie dilatative e, successivamente, abbiamo esaminato specificatamente le differenze tra i pazienti con miocardite, sia virale che non virale, e quelli affetti da altre forme di cardiopatie dilatative non ischemiche escluse le miocarditi.

#### 1.3.1 Analisi di Sopravvivenza con le Curve di Kaplan-Meier

Per analizzare le differenze di sopravvivenza nei pazienti con varie forme di cardiopatia dilatativa sottoposti a trapianto cardiaco, abbiamo condotto un'analisi di sopravvivenza utilizzando il metodo di Kaplan-Meier. Queste hanno evidenziato le stime di sopravvivenza in diversi periodi post-trapianto: a 1 anno, 2 anni, 3 anni, 4 anni, 5 anni e 10 anni.

L'analisi ha incluso i seguenti sottogruppi di pazienti, basandosi sulla diagnosi al trapianto:

- Adriamicina: mostrando una sopravvivenza al 1° anno del 90% (intervallo di confidenza, IC, 88%-92%), riducendosi al 65% (IC 60%-70%) al 10° anno.
- Familiare: con una sopravvivenza al 1° anno del 91% (IC 89%-92%), riducendosi al 71% (IC 68%-75%) al 10° anno.
- Idiopatica: con una sopravvivenza al 1° anno dell'87% (IC 87%-88%), diminuendo al 64% (IC 63%-65%) al 10° anno.
- Ischemica: con una sopravvivenza al 1° anno dell'86% (IC 86%-87%), che si abbassa al 54% (IC 53%-55%) al 10° anno.
- Miocarditi: con una sopravvivenza al 1° anno del 90% (IC 88%-93%), che scende al 68% (IC 63%-73%) al 10° anno.
- Altre dilatative: con una sopravvivenza al 1° anno dell'88% (IC 87%-89%), che si riduce al 67% (IC 65%-70%) al 10° anno.
- Post-partum: con una sopravvivenza al 1° anno dell'87% (IC 84%-90%), calando al 51% (IC 45%-57%) al 10° anno.
- Virale: con una sopravvivenza al 1° anno dell'88% (IC 86%-91%), che si abbassa al 67% (IC 62%-72%) al 10° anno.
- Alcol associato: con una sopravvivenza al 1° anno dell'84% (IC 79%-89%), che scende al 53% (IC 44%-64%) al 10° anno.

(vedi grafico 3)

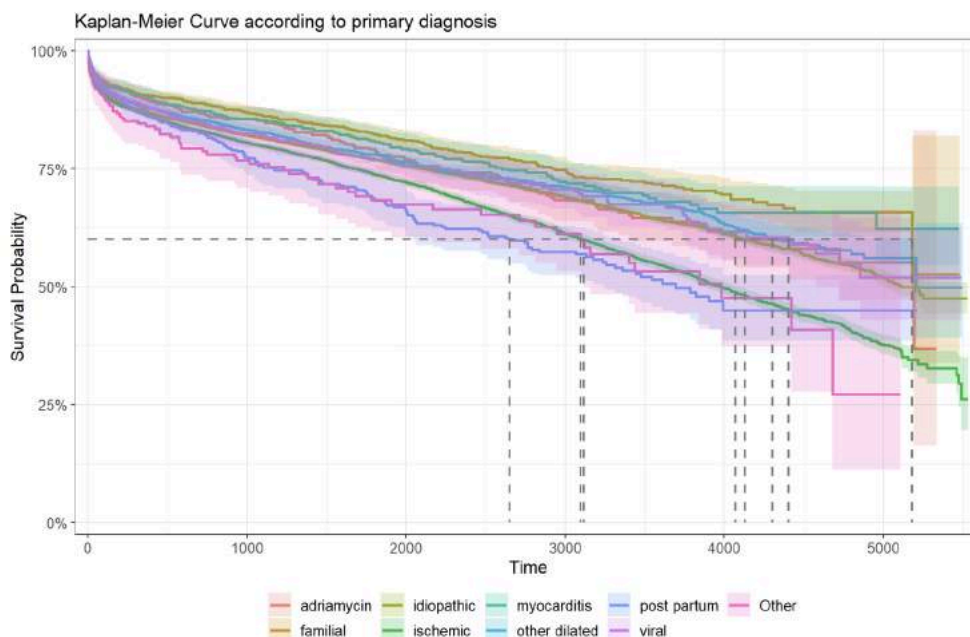


Grafico 3: Curva di Kaplan-Meier che illustra la probabilità di sopravvivenza post-trapianto cardiaco in relazione alla diagnosi primaria. Ciascuna linea rappresenta una differente diagnosi che portato al trapianto.

### 1.3.2 Curve di sopravvivenza: Miocarditi vs altre dilatative non ischemiche

Sono stati inclusi due gruppi: il primo con diagnosi di miocardite virale o non virale, il secondo comprendente tutte le altre dilatative non ischemiche. Le curve di sopravvivenza, che rappresentano graficamente la percentuale di pazienti sopravvissuti nel tempo dopo il trapianto, hanno rivelato differenze statisticamente significative ( $p=0.041$ ).

Dai dati:

Il gruppo miocardite ha mostrato una sopravvivenza all'anno 1 del 89% (IC 88%, 91%) e al decimo anno del 68% (IC 64%, 71%).

Il gruppo con altre dilatative ha avuto una sopravvivenza all'anno 1 dell'88% (IC 87%, 88%) e al decimo anno del 64% (IC 65%, 70%).

(vedi grafico 4)

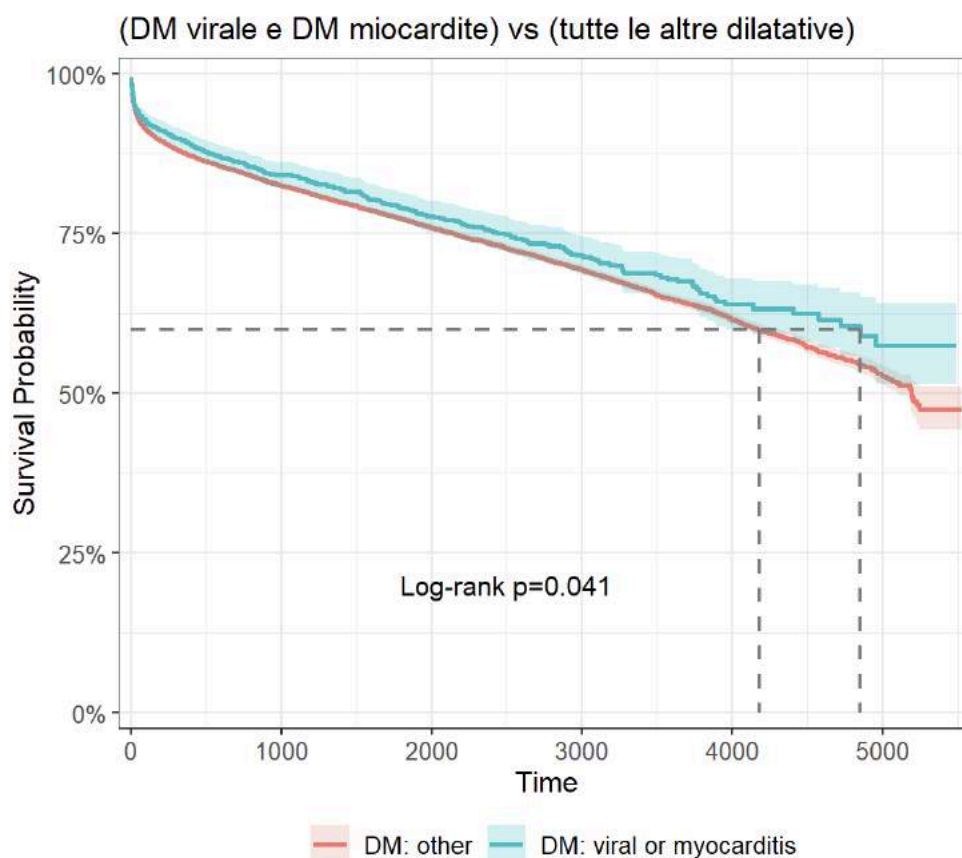


Grafico 4: Confronto della probabilità di sopravvivenza tra pazienti affetti da miocardite (sia le forme virali che non virali) e pazienti con altre forme di cardiomiopatie dilatative escluse di miocarditi, come evidenziato dalle curve di Kaplan-Meier. Il valore del log-rank  $p=0.041$  indica una differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza tra i due gruppi.

Infine, abbiamo analizzato le curve di sopravvivenza tra le cardiopatie dilatative non ischemiche escluse le miocarditi e le miocarditi distinte in virali e non virali.

### 1.3.3 Curve di Kaplan Meier: DM virale vs DM miocardite non virale vs tutte le altre DM

Nel grafico delle Curve di Kaplan-Meier, il gruppo delle miocarditi non virali (rappresentato dalla curva rossa) mostra un tasso di sopravvivenza superiore un anno dopo il trapianto e mantiene questo vantaggio durante tutto il periodo di osservazione. Sebbene nei primi anni dall'intervento le curve di sopravvivenza delle miocarditi non virali, virali (verde) e altre forme di cardiopatie dilatative (blu) appaiano simili, a lungo termine

emergono differenze significative. Questo è confermato da un p-value molto basso ( $p < 0,001$ ), indicando una sopravvivenza nettamente migliore per le miocarditi non virali rispetto a quelle virali e alle altre cardiopatie dilatative. (vedi grafico 5)

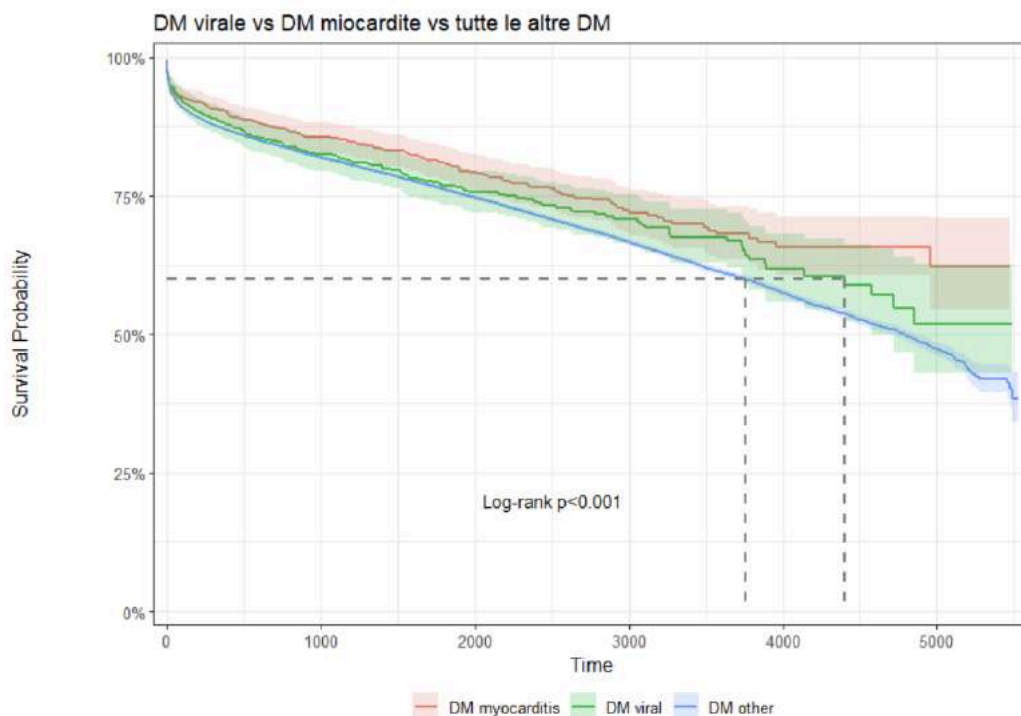


Grafico 5: Curva di Kaplan-Meier che confronta la sopravvivenza post-trapianto tra DM virale, DM miocardite e altre forme di cardiopatie dilatative. Si nota una differenza significativa, come indicato dal log-rank  $p < 0.001$

#### 1.4 Studio della morbidità post trapianto

Dopo aver esplorato le dinamiche della mortalità, il focus della nostra ricerca si è spostato verso l'indagine della morbidità associata ai trapianti cardiaci. Abbiamo esaminato l'insorgenza di due complicanze post-trapianto di particolare rilievo clinico: il rigetto acuto e la vasculopatia del trapianto cardiaco (CAV). Questi eventi sono indicatori chiave della morbidità e del funzionamento a lungo termine del graft e costituiscono pertanto aspetti fondamentali per valutare l'esito complessivo del trattamento nel tempo.



### 1.4.1 Analisi delle Complicanze post trapianto delle popolazioni analizzate

Per questa analisi abbiamo individuato 5 gruppi di popolazione: tutte le diagnosi escluse le miocarditi, le miocarditi (sia virali che non virali), le cardiopatie dilatative non ischemiche escluse le miocarditi, le miocarditi virali e miocarditi non virali.

#### Popolazione Generale escluse le miocarditi

- Sviluppo di Rigetto Acuto: 8.524 pazienti (26%) hanno sviluppato un rigetto acuto post-trapianto.
- Tempo Medio allo Sviluppo di Rigetto Acuto: Il tempo medio allo sviluppo del rigetto acuto è stato di 738 giorni, con un intervallo da 210 a 1718 giorni.
- Sviluppo della CAV: Un totale di 7.143 pazienti (24%) ha sviluppato la vasculopatia del trapianto cardiaco (CAV).
- Tempo Medio allo Sviluppo della CAV: Il tempo medio allo sviluppo della CAV è stato di 1.087 giorni, con un intervallo da 469 a 1904 giorni.

#### Miocarditi (Totale):

- Sviluppo di Rigetto Acuto: 249 pazienti (30%) hanno mostrato segni di rigetto acuto post-trapianto.
- Tempo Medio allo Sviluppo di Rigetto Acuto: Il tempo medio allo sviluppo è stato di 729 giorni, con un intervallo da 200 a 1723 giorni.
- Sviluppo della CAV: Il 24% dei pazienti, corrispondente a 185 individui, ha sviluppato la CAV post-trapianto.
- Tempo Medio allo Sviluppo della CAV: Il tempo medio allo sviluppo della CAV è stato di 1.116 giorni, con un intervallo da 521 a 2191 giorni.

#### Cardiomiopatie Dilatative Non Ischemiche Senza Miocarditi:

- Sviluppo di Rigetto Acuto: 5.953 pazienti (39%) hanno sviluppato un rigetto acuto post-trapianto.
- Tempo Medio allo Sviluppo di Rigetto Acuto: Il tempo medio allo sviluppo è stato di 728 giorni, con un intervallo che varia da 208 a 1661 giorni.
- Sviluppo della CAV: Il 22% dei pazienti, ovvero 3.138 individui, ha sviluppato la vasculopatia del trapianto cardiaco (CAV) post-trapianto.
- Tempo Medio allo Sviluppo della CAV: Il tempo medio allo sviluppo della CAV è stato di 1.078 giorni, con un intervallo da 472 a 1850 giorni.

#### Miocarditi Non Virali:

- Sviluppo di Rigetto Acuto: 167 pazienti (42%) hanno mostrato segni di rigetto acuto post-trapianto.
- Tempo Medio allo Sviluppo di Rigetto Acuto: Il tempo medio è stato di 730 giorni, con un intervallo che varia da 201 a 1746 giorni.
- Sviluppo della CAV: Il 19% dei pazienti, pari a 68 individui, ha sviluppato la CAV post-trapianto.
- Tempo Medio allo Sviluppo della CAV: Il tempo medio allo sviluppo della CAV è stato di 1.337 giorni, con un intervallo da 675 a 2265 giorni.

#### Miocarditi Virali:

- Sviluppo di Rigetto Acuto: 184 pazienti (42%) hanno sviluppato un rigetto acuto.
- Tempo Medio allo Sviluppo di Rigetto Acuto: Il tempo medio allo sviluppo è stato di 728 giorni, con un intervallo da 199 a 1686 giorni.
- Sviluppo della CAV: Il 29% dei pazienti, ovvero 117 individui, ha sviluppato la CAV post-trapianto.

- Tempo Medio allo Sviluppo della CAV: Il tempo medio allo sviluppo della CAV è stato di 1.079 giorni, con un intervallo da 397 a 2149 giorni.

(vedid grafico 6)

### sviluppo di rigetto acuto e sviluppo della CAV

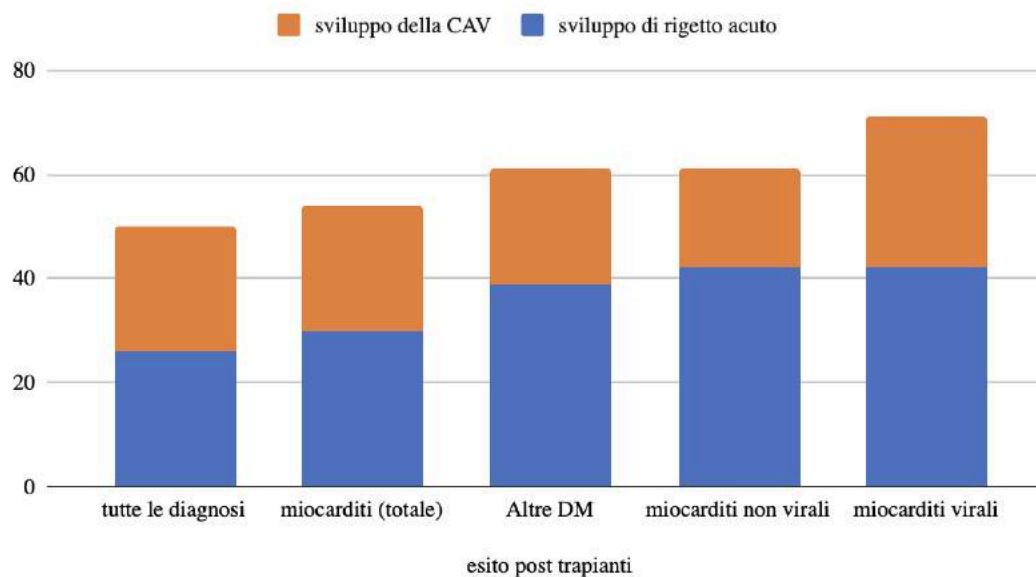


Grafico 6: Confronto dell'incidenza di rigetto acuto e CAV nei pazienti post-trapianto cardiaco, suddivisi per diagnosi.

## 2. Analisi Morfometrica dei Cuori Nativi in Pazienti con Miocardite

La seconda fase dello studio ha riguardato l'analisi dei substrati istologici dei cuori nativi rimossi da pazienti sottoposti a trapianto presso il nostro centro di cardiocirurgia "Vincenzo Gallucci" di Padova, a causa di miocardite. Abbiamo raccolto e analizzato i dati morfometrici dei cuori di 20 soggetti affetti da questa patologia.

### 2.1 Panoramica dello studio sui substrati istologici

Nel nostro istituto, dal 1985 al 2023, sono stati effettuati 1113 trapianti cardiaci, con un'età media dei pazienti di 50 anni e una deviazione standard di  $\pm 15$  anni. L'8% dei trapianti è stato eseguito su pazienti pediatrici, mentre il 92% su adulti. La distribuzione per genere indica che il

20% dei pazienti era femmina e l'80% maschio. Le principali patologie cardiache che hanno richiesto il trapianto erano le cardiopatie dilatative e ischemiche, ciascuna rappresentante il 38% dei casi. Le cardiopatie infiammatorie hanno costituito il 2% dei casi, mentre il 22% dei trapianti è stato effettuato per altre diagnosi, incluse valvulopatie e cardiopatie congenite.

## 2.2 Dati demografici dei pazienti trapiantati

I pazienti trapiantati per miocardite avevano un'età media di 37 anni e una deviazione standard di 17 anni. La distribuzione di genere per questi pazienti mostra una prevalenza del 55% di maschi rispetto al 45% di femmine. Riguardo alla distinzione delle fasce d'età, il 15% dei pazienti appartiene al gruppo pediatrico, mentre l'85% rientra nella categoria degli adulti.

## 2.3 Localizzazione dell'infiltrato e della fibrosi

L'analisi della distribuzione patologica nei cuori affetti da miocardite ha rivelato un coinvolgimento preponderante del ventricolo sinistro per quanto riguarda sia l'infiltrato infiammatorio che la necrosi, con il ventricolo destro che generalmente mostra una minore affezione.

Riguardo alla fibrosi, è stata osservata una distribuzione leggermente maggiore nella regione posteriore e postero-settale del ventricolo sinistro, indicando una localizzazione preferenziale che potrebbe riflettere un pattern specifico di risposta tessutale alla malattia cardiaca infiammatoria in queste aree.

Un'analisi approfondita degli strati del miocardio ha ulteriormente rivelato che l'epicardio è caratterizzato da una percentuale di infiltrato del 19% superiore rispetto a quella osservata nell'endocardio e nel miocardio, i quali mostrano valori simili di infiltrato. Al contrario, la fibrosi è più pronunciata nell'endocardio, dove la sua incidenza è superiore del 36% rispetto agli altri due strati tessutali.

## 2.4 Rappresentazione grafica delle caratteristiche istopatologiche.

Il grafico che segue offre una sintesi visiva dei risultati complessivi ottenuti, esponendo i valori mediani calcolati sull'insieme dei cuori per ciascuno dei quattro parametri indagati. (vedi grafico 7).

### Valori mediani del dato percentuale

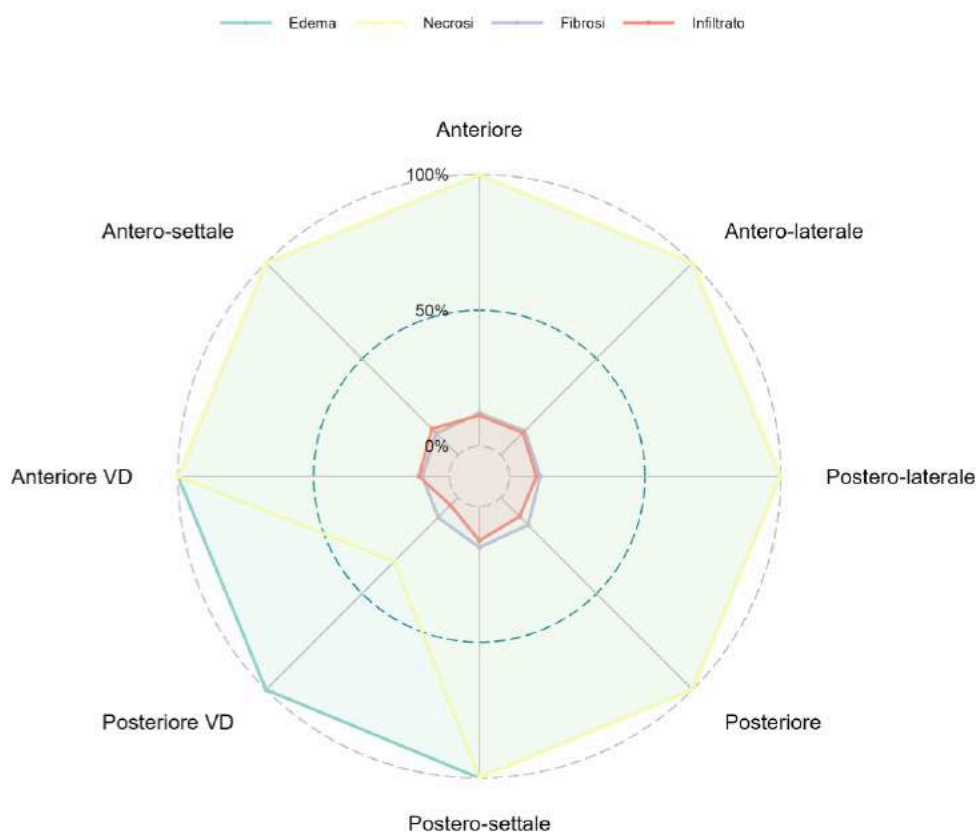


Grafico 7: Diagramma radar rappresentante i valori mediani percentuali dei parametri istopatologici osservati nei casi di miocardite linfocitaria. Ogni asse radiale corrisponde a una specifica regione cardiaca: anteriore, antero-settale, antero-laterale, postero-laterale, posteriore, postero-settale, anteriore del ventricolo destro (VD) e posteriore VD. Le variabili analizzate includono l'edema (linea celeste), la necrosi (linea nera), la fibrosi (linea blu) e l'infiltrato infiammatorio (linea rossa). Il centro del grafico indica l'assenza del parametro (0%), mentre il bordo esterno rappresenta il massimo valore osservato (100%). Il diagramma evidenzia una maggiore prevalenza di infiltrato e necrosi nel ventricolo sinistro rispetto al destro, con picchi di fibrosi principalmente nelle regioni posteriori e postero-settali del ventricolo sinistro. L'edema mostra valori medi

relativamente bassi in tutte le regioni esaminate. Questo grafico fornisce un'illustrazione visiva della distribuzione e della severità delle alterazioni istopatologiche nelle diverse sezioni del cuore affette da miocardite.

#### 2.4.1 Analisi specifica per tipo di infiltrato

Successivamente, abbiamo condotto un'analisi differenziata basata sul tipo di infiltrato presente nei campioni. In particolare, abbiamo esaminato separatamente i casi di miocardite caratterizzati da infiltrato gigantocellulare e quelli con infiltrato linfocitario. Questo approccio mirava a identificare eventuali differenze significative nei pattern di danno e risposta tissutale tra questi due sottotipi di miocardite. I risultati di tale indagine sono sintetizzati nei grafici sottostanti. (vedi grafico 8)

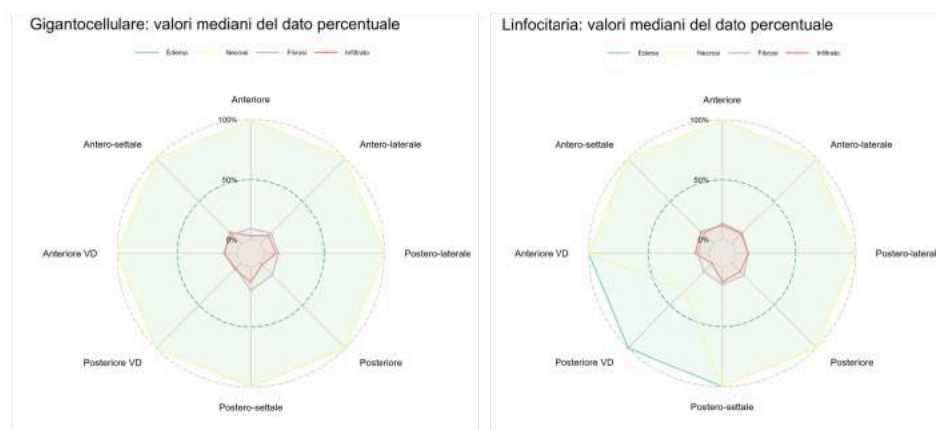


Grafico 8: Comparazione delle caratteristiche patologiche mediane nelle miocarditi gigantocellulari e linfocitarie. I grafici radar illustrano la distribuzione di edema, necrosi, fibrosi e infiltrato in varie regioni del cuore

#### 2.4.2 Analisi dei singoli Cuori

Abbiamo approfondito l'analisi esaminando i parametri precedentemente descritti per ogni singolo cuore incluso nello studio. Per ogni caso, abbiamo preparato tre distinti plot rappresentativi, ciascuno dedicato a un diverso strato del miocardio: epicardio, miocardio ed endocardio.

Nella sezione che segue sono riportati i plot relativi ai 4 casi di miocardite gigantocellulare. Questa visualizzazione fornisce un quadro chiaro e completo delle caratteristiche patologiche individuate, permettendo così di

apprezzare le specificità di ciascun caso e di effettuare confronti diretti tra i diversi strati miocardici e tra i vari cuori analizzati. (vedi grafico 9)



Grafico 9: Plot radar rappresentanti la distribuzione e la gravità di quattro parametri istopatologici valutati (fibrosi, infiltrato infiammatorio, edema e necrosi) in campioni di miocardite gigantocellulare da diversi pazienti. Ogni grafico corrisponde a uno strato specifico del cuore – epicardio, miocardio ed endocardio – permettendo un confronto diretto della presenza e dell'intensità delle caratteristiche patologiche attraverso le diverse regioni e strati del tessuto cardiaco.

Segue una rappresentazione dettagliata attraverso plot radar dei casi di miocardite linfocitaria. Questi diagrammi offrono una rappresentazione visiva immediata e distinta della distribuzione e intensità dei parametri patologici esaminati. Attraverso questa analisi, possiamo esaminare le differenze e le somiglianze tra i diversi casi, offrendo una prospettiva approfondita sull'impatto delle caratteristiche istopatologiche nel contesto della miocardite linfocitaria. (vedi grafico 10)

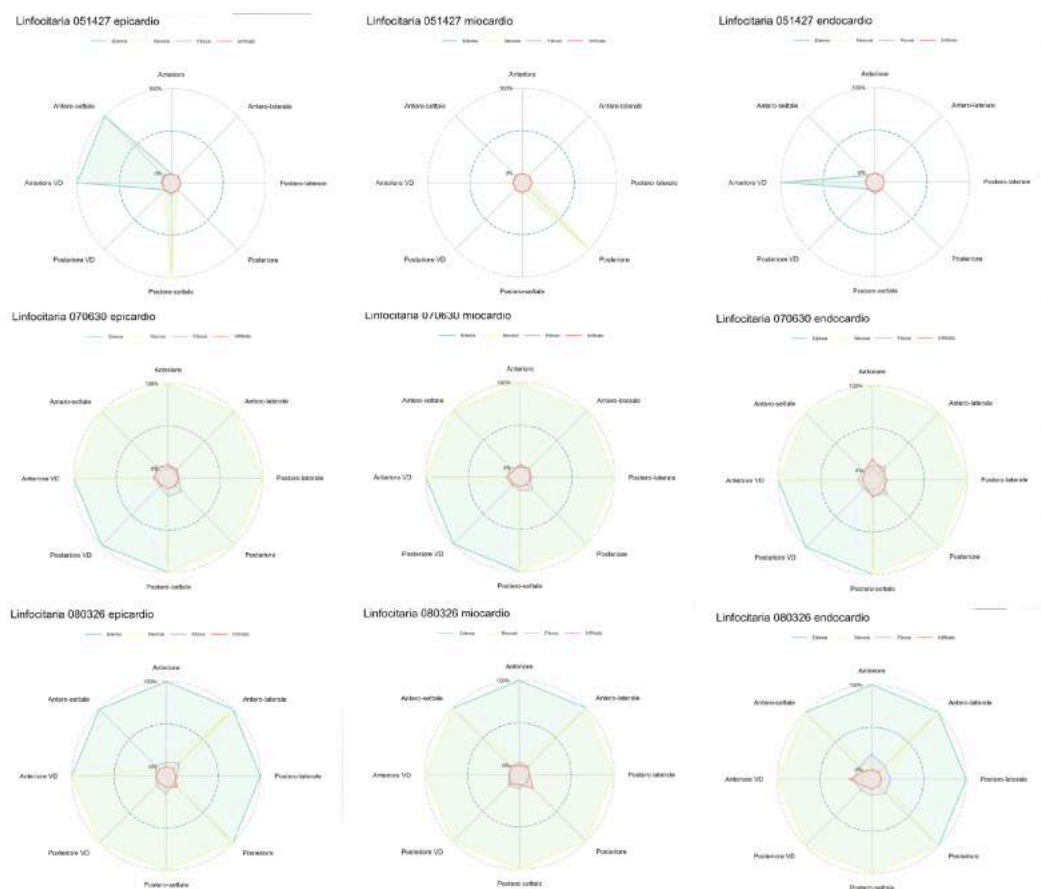










Grafico 10: Diagrammi radar che rappresentano l'analisi istopatologica dei 16 casi di miocardite linfocitaria, suddivisi per strato cardiaco: epicardio, miocardio ed endocardio. I plot illustrano la distribuzione dei quattro parametri patologici valutati: infiltrato infiammatorio, fibrosi, edema e necrosi. La diversità dei modelli riflette l'eterogeneità delle manifestazioni cliniche e delle fasi della malattia, da danni focali ad estesi

#### 2.4.3 Correlazione tra l'istopatologia e il rischio di complicanze post trapianto

Dopo un'analisi descrittiva dei cuori analizzati abbiamo effettuato una comparazione tra le caratteristiche dei substrati istopatologici di ciascun paziente con il rischio di complicanze di rigetto acuto post trapianto. Correlazioni tra i parametri istopatologici e gli indici di rigetto post-trapianto, abbiamo osservato le seguenti correlazioni:

- La correlazione tra l'intensità dell'infiltrato linfocitario e il Rejection Score Severo (RSS) è risultata essere di  $-0,09524$ , suggerendo una debole relazione inversa tra questi due parametri. Tuttavia, la prossimità di questo valore a zero indica che non c'è una chiara associazione lineare, implicando che l'intensità dell'infiltrato linfocitario non è un predittore affidabile della severità del rigetto post-trapianto.
- Analogamente, la correlazione tra l'intensità dell'infiltrato linfocitario e il Rejection Score (RS) è risultata essere ancora più bassa, con un coefficiente di  $0,010255$ . Questo valore suggerisce l'assenza di correlazione lineare tra l'infiltrato linfocitario e la frequenza o intensità complessiva del rigetto misurata dal RS.
- All'opposto, la correlazione tra la presenza di fibrosi e il RSS è stata più marcata, con un coefficiente di  $0,451282$ . Questo indica una correlazione positiva moderata e potrebbe riflettere una relazione in cui livelli più alti di

fibrosi sono associati con un aumento della severità del rigetto post-trapianto.

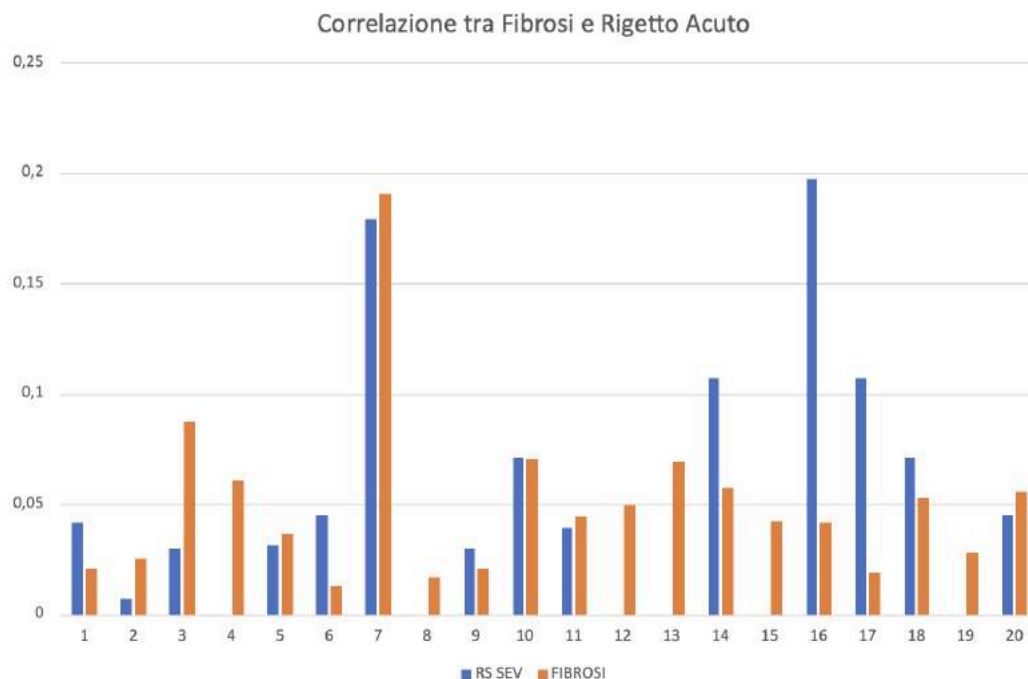


Grafico 11: Questo grafico mostra la correlazione osservata tra il grado di fibrosi (FIBROSI) e la severità del rigetto acuto (RS SEV) in pazienti sottoposti a trapianto cardiaco. Ogni coppia di barre rappresenta un caso individuale, offrendo una rappresentazione visiva della relazione tra questi due importanti parametri clinici post-trapianto.

- Quando si considera la correlazione tra fibrosi e RS, si osserva un coefficiente di 0,191914, che indica una correlazione positiva debole. Sebbene questa correlazione sia meno forte rispetto a quella osservata con il RSS, suggerisce comunque che maggiore è la fibrosi, più frequentemente si possono verificare episodi di rigetto.

## VI. DISCUSSIONE

Dati Registro ISHLT

Nell'ambito dei trapianti cardiaci raccolti dal registro internazionale, le miocarditi — sia quelle virali che non — costituiscono una minoranza, rappresentando il 2,2% del totale dei casi. Se si focalizza l'attenzione sulle sole cardiopatie dilatative non ischemiche, la percentuale di miocarditi sale

al 4,5%. Analizzando le miocarditi più nel dettaglio, il 44,5% sono classificate come virali e il 55,5% come non virali, evidenziando una leggera prevalenza delle forme non virali in questo specifico contesto clinico.

La popolazione generale esaminata presenta un'età media di 52 anni +/-17, con una prevalenza maschile (67%). Questa distribuzione di genere si mantiene costante anche nelle sottopopolazioni specifiche, sebbene con leggere variazioni. In contrasto, il gruppo di pazienti affetti da miocardite, sia virali che non virali, mostra un'età media inferiore, intorno ai 35 anni +/-24, sottolineando come tale patologia colpisca pazienti più giovani. Il gruppo delle miocarditi virali mostra una percentuale maggiore di pazienti maschi (73%) rispetto alle altre categorie, suggerendo una possibile predisposizione di genere alla condizione o semplicemente il fatto che esiste una disparità di genere nei pazienti ai quali viene offerto il trapianto.

I dati del registro mostrano che il 12% dei casi è rappresentato dai pazienti pediatrici a fronte di un'88% della popolazione adulta. In contrasto, all'interno del gruppo affetto da miocardite, la proporzione di pazienti pediatrici aumenta significativamente, arrivando al 25%. Questa distinzione età-specifica enfatizza l'essenzialità di adattare le strategie terapeutiche e i piani di follow-up post-trapianto in base all'età dei pazienti, considerando le esigenze e le risposte al trattamento potenzialmente diverse tra adulti e minori.

I dati indicano che le miocarditi colpiscono pazienti più giovani rispetto ad altre cardiomiopatie. Hanno un più alto tasso di ospedalizzazione in Unità di Cura Intensiva, anche nei pazienti con miocardite non virali. Tuttavia, la maggioranza di questi pazienti ricoverati non richiedeva l'utilizzo di dispositivi di supporto meccanico circolatorio. In termini di sopravvivenza, le miocarditi non virali mostrano un andamento migliore, superando le forme virali e le altre cardiopatie dilatative. Le miocarditi virali, nonostante una partenza promettente, tendono a un leggero declino in termini di

sopravvivenza a lungo termine, ma mantengono comunque prestazioni migliori rispetto alle altre cardiopatie dilatative. Per quanto riguarda, invece, le complicanze post trapianto cardiaco, le miocarditi in generale sia in pazienti adulti che pediatrici manifestano tassi più alti di complicanze post-trapianto come il rigetto acuto e la CAV, con le miocarditi virali che mostrano la maggiore incidenza di CAV.

Il BMI medio nella popolazione generale esclusa le miocarditi è di 25,5, con una variazione da 21,8 a 29,2, posizionandosi all'interno della gamma considerata normale o leggermente sovrappeso secondo gli standard internazionali. I pazienti con cardiopatie dilatative non ischemiche hanno un BMI analogo, 25,6. Tuttavia, nei pazienti affetti da miocarditi, si osserva un BMI medio inferiore (23,6 per le miocarditi in generale, 22,3 per le non virali, e 24,9 per le virali).

#### Condizioni Cliniche Pre-Trapianto e Supporto Meccanico

Nel corso di questo studio, abbiamo esaminato anche le condizioni cliniche dei pazienti pre-trapianto e l'impiego di supporto meccanico in attesa di attesa del trapianto. I gruppi analizzati includono l'insieme complessivo delle diagnosi escluse le miocarditi, i casi specifici di miocarditi (sia totali che suddivise in virali e non virali), le cardiomiopatie dilatative non ischemiche escluse le miocarditi, le miocarditi non virali e le miocarditi virali.

Le analisi delle condizioni di ospedalizzazione rivelano che una proporzione significativa di pazienti in ogni gruppo si trovava in ICU (Unità di Cura Intensiva) al momento dell'inserimento nel registro, con la percentuale più alta osservata nei pazienti con miocardite non virale (50%). Una quota variabile di pazienti era ospedalizzata ma non in ICU, mentre la maggior parte dei pazienti non era ospedalizzata, indicando una diversità nelle condizioni cliniche pre-trapianto tra i gruppi. (vedi tabella 5)

Tabella 5: Distribuzione delle condizioni dei pazienti al momento del trapianto, evidenziando la presenza in ICU, l'ospedalizzazione senza ICU e i pazienti non ospedalizzati, suddivisi tra tutte le diagnosi, miocarditi (totali), Altre DM, miocarditi non virali e miocarditi virali. Le percentuali indicano la proporzione dei pazienti in ciascuna categoria di condizione clinica.

Condizioni al momento del trapianto	tutte le diagnosi	miocarditi (totale)	Altre DM	miocarditi non virali	miocarditi virali
<b>ICU</b>	12062 (32%)	413 (42%)	5424 (31%)	223 (50%)	190 (35%)
<b>ospedalizzato ma non in ICU</b>	6423 (17%)	213 (22%)	2958 (17%)	102 (23%)	111 (21%)
<b>non ospedalizzato</b>	19665 (52%)	359 (36%)	8884 (51%)	124 (28%)	235 (44%)

Riguardo al supporto meccanico in attesa del trapianto, l'analisi ha evidenziato l'uso di diverse modalità, inclusi LVAD (Left Ventricular Assist Device), RVAD (Right Ventricular Assist Device), la combinazione LVAD + RVAD, e TAH (Total Artificial Heart). In particolare, il LVAD emerge come la forma di supporto meccanico più comune, soprattutto nelle cardiopatie dilatative non ischemiche escluse le miocarditi (36%) e nelle miocarditi virali (36%), rispecchiando l'importanza di questa assistenza ventricolare nei casi più gravi. La combinazione LVAD + RVAD, sebbene meno comune, mostra un'alta incidenza nelle miocarditi non virali (18%), suggerendo specifiche necessità cliniche in questo gruppo. La maggior parte dei pazienti con miocardite, tuttavia, non richiedeva dispositivi di supporto, indicando una gestione clinica diversificata a seconda della diagnosi. L'utilizzo marginale di RVAD e TAH sottolinea il loro impiego limitato, riservato a situazioni cliniche particolari. (vedi tabella 4)

Tabella 4: Distribuzione del tipo di supporto meccanico circolatorio (MCS) utilizzato nei pazienti con diverse diagnosi cardiache. La tabella mette a confronto le percentuali di utilizzo di LVAD, RVAD, TAH e nessun dispositivo tra le diagnosi totali, miocarditi totali, Altre DM, miocarditi non virali e miocarditi virali.

Tipo di MCS	tutte le diagnosi	miocarditi (totale)	Altre DM	miocarditi non virali	miocarditi virali
<b>LVAD</b>	11585 (30%)	318 (32%)	6435 (36%)	125 (26%)	193 (36%)
<b>LVAD + RVAD</b>	1203 (3.1%)	126 (13%)	659 (3.7%)	85 (18%)	41 (7.7%)
<b>NO DEVICE</b>	25414 (65%)	542 (54%)	10441 (59%)	256 (54%)	286 (54%)
<b>RVAD</b>	105 (0.3%)	2 (0.2%)	37 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
<b>TAH</b>	338 (0.9%)	18 (1.8%)	158 (0.9%)	7 (1.5%)	11 (2.1%)

## Analisi di Sopravvivenza con le Curve di Kaplan-Meier

Nell'analisi di sopravvivenza a un anno, il gruppo affetto da cardiomiopatia dilatativa familiare si distingue con il tasso di sopravvivenza più elevato (91%), seguito dal gruppo delle Miocarditi (90%). Al contrario, i pazienti con cardiomiopatia associata all'uso di Alcol mostrano il tasso di sopravvivenza più basso al primo anno (84%). A dieci anni dall'intervento, il gruppo affetto da cardiomiopatia dilatativa familiare continua a mostrare la migliore sopravvivenza (71%), mentre i pazienti del gruppo cardiomiopatia dilatativa post-partum evidenziano la riduzione più significativa, con una sopravvivenza che scende al 51%.

Se compariamo i gruppi affetti da miocarditi, sia non che virale con le cardiomiopatie dilatative notiamo una differenza significativa. A un anno dal trapianto, sia i pazienti con miocarditi non virale che quelli con forme virali presentano tassi di sopravvivenza elevato. Lo stesso vale a dieci anni con le miocarditi che mantengono una buona sopravvivenza rispetto alle dilatative.

L'andamento dei gruppi miocarditi non e virale mostrano un andamento simile. A un anno dal trapianto, i pazienti con miocarditi non virali mostrano una sopravvivenza del 90% che scende a 68% a 10 anni, con un comportamento simile ai gruppi con le migliori performance. I pazienti con miocarditi virali, partendo da una sopravvivenza al primo anno dell'88%, vedono ridurre la loro sopravvivenza al 67% a dieci anni.

Questi dati illustrano l'importanza della diagnosi specifica nel determinare gli esiti a lungo termine del trapianto cardiaco, sottolineando la necessità di strategie di trattamento e follow-up personalizzate.

## Curve di sopravvivenza: Miocarditi vs Altre dilatative non ischemiche

L'analisi delle curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier per i pazienti con miocardite, sia virale che non virale, confrontata con quelle affette da altre forme di cardiopatie dilatative non ischemiche, ha evidenziato differenze statisticamente significative nella sopravvivenza post-trapianto. Il gruppo



con miocardite ha mostrato una sopravvivenza all'anno 1 del 89% (IC 88%-91%) e al decimo anno del 68% (IC 64%- 71%). In confronto, il gruppo con altre cardiopatie dilatative non ischemiche ha registrato una sopravvivenza all'anno 1 dell'88% (IC 87%-88%) e al decimo anno del 64% (IC 65%-70%). La significatività statistica di queste differenze è confermata da un p-value di 0.041, indicando che i pazienti con miocardite tendono a mostrare un leggero vantaggio di sopravvivenza a lungo termine rispetto a quelli con altre dilatative non ischemiche.

Analisi di sopravvivenza: miocarditi virali vs non virali vs altre cardiopatie dilatative

Il gruppo delle miocarditi non virali evidenzia una sopravvivenza particolarmente positiva, non solo a un anno dal trapianto, ma anche nell'arco di tutto il periodo osservato. Le miocarditi virali, pur non mostrando risultati altrettanto favorevoli come le non virali, superano comunque le altre cardiopatie dilatative in termini di sopravvivenza. Queste differenze sono statisticamente significative e confermate da un p-value inferiore a 0,001.

Studio della morbidità post trapianto

L'analisi dei risultati mostra che le cardiomiopatie dilatative non ischemiche escluse le miocarditi hanno il tasso più alto di sviluppo di rigetto acuto post-trapianto (39%), seguite dalle miocarditi non virali e virali, entrambe con tassi elevati (42%). Il gruppo di tutte le diagnosi escluse le miocarditi presenta 26% di casi che sviluppano il rigetto acuto post trapianto. In termini di sviluppo della CAV, le miocarditi virali presentano la percentuale più alta (29%), superiore rispetto alle miocarditi non virali, dove il 19% dei pazienti sviluppa questa condizione. La popolazione generale escluse le miocarditi presenta un tasso di 24%.

Sono stati identificati 4 casi di miocardite gigantocellulare e 16 casi di miocardite linfocitaria. I casi di miocardite gigantocellulare si sono distinti per la presenza di numerosi foci di infiltrato infiammatorio che

interessavano estese aree del miocardio, accompagnati da una significativa quantità di fibrosi, nonché da molteplici aree di edema e di necrosi. Questi risultati sottolineano la natura aggressiva e il grave impatto tessutale della miocardite gigantomocellulare.

Al contrario, l'analisi dei casi di miocardite linfocitaria ha rivelato un'ampia variabilità istopatologica. Alcuni cuori mostravano segni minimi di infiammazione, con la presenza di pochi foci linfocitari isolati in regioni specifiche del cuore e assenza di fibrosi, edema o necrosi. Altri cuori presentavano una condizione moderata, mentre vi erano casi caratterizzati da una severa infiammazione, con foci linfocitari diffusi in tutte le regioni cardiache, accompagnati da edema significativo e necrosi.

L'eterogeneità osservata nei casi di miocardite linfocitaria riflette le diverse fasi della patologia. In alcuni cuori, l'infiammazione, l'edema e la necrosi erano i tratti predominanti, indicativi di una fase acuta della cardiopatia infiammatoria. In altri, la presenza marcata di fibrosi suggeriva una fase più tardiva della malattia, in cui l'infiammazione era in via di risoluzione e si assisteva a un incremento della fibrosi. Infine, alcuni casi si posizionavano in una fase intermedia, presentando sia un'importante componente fibrotica sia severi foci di infiltrato infiammatorio.

Correlazione tra il dato istopatologico e l'outcome post trapianto

I valori di correlazione tra l'intensità dell'infiltrato linfocitario e gli indici di rigetto post-trapianto rivelano dati significativi. La correlazione tra l'intensità dell'infiltrato linfocitario e il Rejection Score Severo (RSS) è risultata essere  $-0,09524$ , indicando l'assenza di una correlazione lineare significativa. Questo valore, essendo molto vicino a zero, suggerisce che, contrariamente a quanto si potrebbe attendere, non esiste una relazione diretta tra l'intensità dell'infiltrato linfocitario nel cuore nativo e la severità del rigetto post-trapianto.

La relazione tra la presenza di fibrosi e il RSS, invece, mostra un coefficiente di correlazione di  $0,451282$ , suggerendo una moderata

correlazione positiva. Questo implica che maggiore è la presenza di fibrosi nel cuore nativo, maggiore può essere il rischio di sviluppare forme severe di rigetto post-trapianto. Tale dato enfatizza il potenziale valore prognostico della fibrosi come fattore predittivo della severità del rigetto.

## VII. Conclusioni

In conclusione, il nostro studio si colloca in un vivace dibattito scientifico riguardo l'outcome post-trapianto dei pazienti affetti da miocardite. Sebbene alcune ricerche precedenti abbiano suggerito che i pazienti trapiantati per miocardite possano avere prognosi meno favorevoli rispetto a quelli trapiantati per altre diagnosi cardiache (42), studi più recenti, compreso il nostro, presentano evidenze contrarie. (43) Anzi, i dati emersi dal nostro studio indicano che, a lungo termine, i pazienti affetti da miocardite possono beneficiare di un vantaggio in termini di sopravvivenza.

Queste scoperte hanno implicazioni significative per la pratica clinica e la gestione dei pazienti affetti da miocardite che si sottopongono a trapianto cardiaco. La riconsiderazione dell'outcome a lungo termine di questi pazienti può influenzare le strategie di selezione per il trapianto, così come l'approccio terapeutico e di follow-up post-trapianto.

In particolare, si è osservato che i pazienti con miocardite virale, nonostante un decorso clinico spesso ritenuto più severo, tendono ad avere una sopravvivenza post-trapianto più favorevole rispetto a pazienti affetti da altre condizioni cardiache.

Le evidenze emerse dallo studio mostrano che, benché le miocarditi possano manifestarsi in maniera acuta e richiedere un'assistenza intensiva pre-trapianto, l'evoluzione post-intervento non comporta un outcome peggiore in confronto ad altri tipi di patologie cardiache trattate con trapianto. In effetti, una volta risolta la fase acuta della malattia, la prognosi per questi pazienti tende a essere positiva. Di conseguenza, l'approccio

terapeutico nei confronti dei pazienti con miocardite dovrebbe considerare il trapianto cardiaco come un'opzione valida e promettente.

Concludendo, il nostro studio sottolinea l'importanza di un valutato ottimismo nell'approccio al trapianto cardiaco nei pazienti con miocardite, promuovendo la fiducia nella resilienza e nel potenziale di recupero di questi pazienti durante il percorso post-operatorio.

Oltre alle osservazioni precedentemente discusse, la seconda parte del nostro studio ha approfondito l'analisi delle correlazioni tra caratteristiche istopatologiche specifiche nel cuore nativo e gli outcome post-trapianto. Dai risultati emerge che non esiste una correlazione significativa tra la quantità di infiltrato linfocitario e il rischio di rigetto acuto post-trapianto.

Inoltre, è stata identificata una moderata correlazione diretta tra la quantità di fibrosi nel cuore nativo e il rischio di rigetto post-trapianto. Questa osservazione indica che, a differenza dell'infiltrato linfocitario, la presenza di fibrosi potrebbe avere un impatto prognostico sulla frequenza di episodi di rigetto, sottolineando l'importanza di considerare la fibrosi come un elemento da valutare nella gestione pre-trapianto e nel follow-up post-trapianto dei pazienti.

Infine, i nostri risultati istopatologici, che mostrano un predominante coinvolgimento dell'epicardio nell'infiltrato linfocitario, trovano riscontro negli studi di risonanza magnetica cardiaca (CMR), i quali rilevano un simile pattern di coinvolgimento nella miocardite acuta. (44) Questa correlazione tra i dati CMR e l'analisi istopatologica conferma che l'interessamento epicardico rappresenta un marker distintivo per la malattia, offrendo nuove prospettive per la gestione clinica dei pazienti.

## VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Magnani JW, Dec GW. Myocarditis. *Circulation*. 2006 Feb 14;113(6):876–90.
2. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, Meinhardt G, Athanasiadis A, Vogelsberg H, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Assessment of Human Myocarditis. *Circulation*. 2004 Mar 16;109(10):1250–8.
3. Golpour A, Patriki D, Hanson PJ, McManus B, Heidecker B. Epidemiological Impact of Myocarditis. *J Clin Med*. 2021 Feb 5;10(4):603.
4. Chow LH, Radio SJ, Sears TD, Mcmanus BM. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1989 Oct;14(4):915–20.
5. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio ALP, Cooper LT, Felix SB, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol*. 2021 Mar 12;18(3):169–93.
6. Friedrich MG, Marcotte F. Cardiac Magnetic Resonance Assessment of Myocarditis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 Sep;6(5):833–9.
7. Aquaro GD, Perfetti M, Camastra G, Monti L, Dellegrottaglie S, Moro C, et al. Cardiac MR With Late Gadolinium Enhancement in Acute Myocarditis With Preserved Systolic Function. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Oct;70(16):1977–87.
8. Lasica R, Djukanovic L, Savic L, Krljanac G, Zdravkovic M, Ristic M, et al. Update on Myocarditis: From Etiology and Clinical Picture to Modern Diagnostics and Methods of Treatment. *Diagnostics*. 2023 Sep 28;13(19):3073.
9. Frisancho-Kiss S, Davis SE, Nyland JF, Frisancho JA, Cihakova D, Barrett MA, et al. Cutting Edge: Cross-Regulation by TLR4 and T cell Ig Mucin-3 Determines Sex Differences in Inflammatory Heart Disease. *The Journal of Immunology*. 2007 Jun 1;178(11):6710–4.
10. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. Vol. 13, *Circulation: Heart Failure*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. E007405.
11. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J*. 2008 Jul 9;29(17):2073–82.
12. Yip F, Lai B, Yang D. Role of Coxsackievirus B3-Induced Immune Responses in the Transition from Myocarditis to Dilated Cardiomyopathy and Heart Failure. *Int J Mol Sci*. 2023 Apr 23;24(9):7717.
13. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, 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 Sep 1;34(33):2636–48.

14. Yeung C, Baranchuk A. Diagnosis and Treatment of Lyme Carditis. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Feb;73(6):717–26.
15. Nelwan EJ, Shakinah S, Clarissa G, Hosea FN, Herdanto DY, Pandelaki J. Rare cardiac complication of toxoplasmosis in immunocompetent host. *IDCases*. 2022;29:e01533.
16. Stanaway JD, Roth G. The Burden of Chagas Disease: Estimates and Challenges. *Glob Heart*. 2015 Sep 1;10(3):139.
17. Caforio AL, Bauce B, Boffa GM, De Cian F, Angelini A, Melacini P, et al. Autoimmunity in myocarditis and dilated cardiomyopathy: cardiac autoantibody frequency and clinical correlates in a patient series from Italy. *G Ital Cardiol*. 1997 Feb;27(2):106–12.
18. Khawaja A, Bromage DI. The innate immune response in myocarditis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2021 May;134:105973.
19. Barmada A, Klein J, Ramaswamy A, Brodsky NN, Jaycox JR, Sheikha H, et al. Cytokinopathy with aberrant cytotoxic lymphocytes and profibrotic myeloid response in SARS-CoV-2 mRNA vaccine-associated myocarditis. *Sci Immunol*. 2023 May 26;8(83).
20. Amoah BP, Yang H, Zhang P, Su Z, Xu H. Immunopathogenesis of Myocarditis: The Interplay Between Cardiac Fibroblast Cells, Dendritic Cells, Macrophages and  $CD4^+$  T Cells. *Scand J Immunol*. 2015 Jul 18;82(1):1–9.
21. Suresh A, Martens P, Tang WHW. Biomarkers for Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy. *Curr Heart Fail Rep*. 2022 Oct 1;19(5):346–55.
22. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, et al. Update on Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Feb;59(9):779–92.
23. Zhao L, Fu Z. Roles of Host Immunity in Viral Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy. *J Immunol Res*. 2018;2018:1–12.
24. Fairweather D, Kaya Z, Shellam GR, Lawson CM, Rose NR. From Infection to Autoimmunity. *J Autoimmun*. 2001 May;16(3):175–86.
25. Sozzi FB, Gherbesi E, Faggiano A, Gnan E, Maruccio A, Schiavone M, et al. Viral Myocarditis: Classification, Diagnosis, and Clinical Implications. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Jun 20;9.
26. Basso C, Calabrese F, Angelini A, Carturan E, Thiene G. Classification and histological, immunohistochemical, and molecular diagnosis of inflammatory myocardial disease. *Heart Fail Rev*. 2013 Nov 25;18(6):673–81.
27. Lasica R, Djukanovic L, Savic L, Krljanac G, Zdravkovic M, Ristic M, et al. Update on Myocarditis: From Etiology and Clinical Picture to Modern Diagnostics and Methods of Treatment. Vol. 13, Diagnostics. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.

28. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, 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 Sep 1;34(33):2636–48.
29. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2020 Nov;13(11).
30. Bang V, Ganatra S, Shah SP, Dani SS, Neilan TG, Thavendiranathan P, et al. Management of Patients With Giant Cell Myocarditis: JACC Review Topic of the Week. Vol. 77, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier Inc.; 2021. p. 1122–34.
31. Ammirati E, Cipriani M, Moro C, Raineri C, Pini D, Sormani P, et al. Clinical presentation and outcome in a contemporary cohort of patients with acute myocarditis multicenter Lombardy registry. *Circulation*. 2018;138(11):1088–99.
32. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, 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 Sep 7;34(33):2636–48.
33. Golpour A, Patriki D, Hanson PJ, McManus B, Heidecker B. Epidemiological impact of myocarditis. Vol. 10, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2021. p. 1–15.
34. Sinagra G, Anzini M, Pereira NL, Bussani R, Finocchiaro G, Bartunek J, et al. Myocarditis in Clinical Practice. Vol. 91, *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Ltd; 2016. p. 1256–66.
35. Law YM, Lal AK, Chen S, Čiháková D, Cooper LT, Deshpande S, et al. Diagnosis and Management of Myocarditis in Children: A Scientific Statement from the American Heart Association. Vol. 144, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2021. p. E123–35.
36. Yilmaz A, Ferreira V, Klingel K, Kandolf R, Neubauer S, Sechtem U. Role of cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) in the diagnosis of acute and chronic myocarditis. *Heart Fail Rev*. 2013 Nov;18(6):747–60.
37. Chaaban N, Kshatriya S. Myocarditis on 18FDG-PET imaging. *Radiol Case Rep*. 2022 Jun;17(6):2120–2.
38. Ammirati E, Buono A, Moroni F, Gigli L, Power JR, Ciabatti M, et al. State-of-the-Art of Endomyocardial Biopsy on Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep*. 2022 May 24;24(5):597–609.
39. Grogan M, Redfield MM, Bailey KR, Reeder GS, Gersh BJ, Edwards WD, et al. Long-Term Outcome of Patients With Biopsy-Proved Myocarditis: Comparison With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. Vol. 26, *JACC*. 1995.

40. Angelini A, Calzolari V, Calabrese F, Bova GM, Maddalena F, Chioin R, et al. Myocarditis mimicking acute myocardial infarction: role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis [Internet]. Available from: [www.heartjnl.com](http://www.heartjnl.com)
41. Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, Moslehi JJ, Pang PS, Sabe MA, et al. Recognition and Initial Management of Fulminant Myocarditis: A Scientific Statement from the American Heart Association. Vol. 141, Circulation. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. E69–92.
42. Savla J, Lin KY, Lefkowitz DS, Paridon SM, William Gaynor J, Hammond R, et al. Adolescent age and heart transplantation outcomes in myocarditis or congenital heart disease. The Journal of Heart and Lung Transplantation [Internet]. 2014 Sep;33(9):943–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053249814011164>
43. Li JP, Kingsford P, Grazette L, Nattiv J, Liu GS, Genyk PA, et al. Heart Transplant Outcomes for Patients with Myocarditis. The Journal of Heart and Lung Transplantation [Internet]. 2020 Apr;39(4):S261. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053249820305854>
44. Cooper LT. Myocarditis: Entering the Mainstream. Circulation. 2024 Feb 27;149(9):639–40.