

Η θέση των βιοδεικτών στην πρόγνωση και στη θεραπευτική στρατηγική των ασθενών με COVID-19

ΤΖΗΚΑΣ ΣΤΕΡΓΙΟΣ, ΜΠΟΥΛΜΠΟΥ ΑΡΙΣΤΗ, ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ, ΒΑΣΙΛΙΚΟΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ

Γ' Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ, Γ.Ν.Θ. "Ιπποκράτειο", Θεσσαλονίκη

Λέξεις Ευρετηρίου: covid, βιοδείκτες, μυοκαρδιακή ισχαιμία, πρόγνωση

Δε μπορεί να αμφισβητηθεί η συγκλονιστική πορεία της πανδημίας COVID-19 στον πλανήτη, καθώς πλέον ο ιός αριθμεί πάνω από 4.000.000 κρούσματα, ενώ οι συνολικοί θάνατοι έχουν ξεπεράσει τους 270.000. Ιδιαίτερο πρόβλημα έχει προκαλέσει στην παγκόσμια καρδιολογική κοινότητα ο πιθανός άμεσος ή έμμεσος αντίκτυπος της νόσου στο καρδιαγγειακό σύστημα, καθώς τα υπάρχοντα δεδομένα δεν επαρκούν για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Έχει διαπιστωθεί ότι σε μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρή ή και θανατηφόρα προσβολή από τη νόσο βρίσκονται ηλικιωμένοι ασθενείς, ιδίως όσοι πάσχουν από υποκείμενα νοσήματα, μεταξύ των οποίων και τα καρδιαγγειακά.

Είναι γνωστό ότι οι επιπλακείσες με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια ιογενείς λοιμώξεις, μέσω της υποξίας και της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης, είναι ικανές να οδηγήσουν σε μυοκαρδιακή ισχαιμία λόγω της δυσανάλογης ζήτησης και προσφοράς οξυγόνου στο μυοκάρδιο (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου τύπου 2). Υπάρχουν δεδομένα ότι

ιοί, όπως ο ιός της γρίπης, είναι ικανοί να βλάψουν το μυοκάρδιο προκαλώντας οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου έπειτα από οξεία λοίμωξη αναπνευστικού. Σε περιπτώσεις COVID-19 που αναφέρθηκαν σε Κίνα και Ιταλία, βαρέως πάσχοντες ασθενείς δεν παρουσίασαν καθ' όλη τη διάρκεια της νόσησης ακτινολογική εικόνα συμβατή με προσβολή από τον ιό, αλλά επιδεινώθηκαν ραγδαία εντός της δεύτερης εβδομάδας της νόσου αναπτύσσοντας καρδιακή ανεπάρκεια. Από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στην Wuhan, στην "καρδιά" της πανδημίας COVID-19, αλλά και σε έντονα πληγείσες χώρες, όπως η Ιταλία και το Ηνωμένο Βασίλειο, υπάρχουν ενδείξεις ότι ο ιός προκαλεί μυοκαρδιακή βλάβη, η οποία εκφράζεται με αύξηση των καρδιακών βιοδεικτών, με έκπτωση της καρδιακής λειτουργίας, με δυνητικά θανατηφόρες αρρυθμίες ή με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

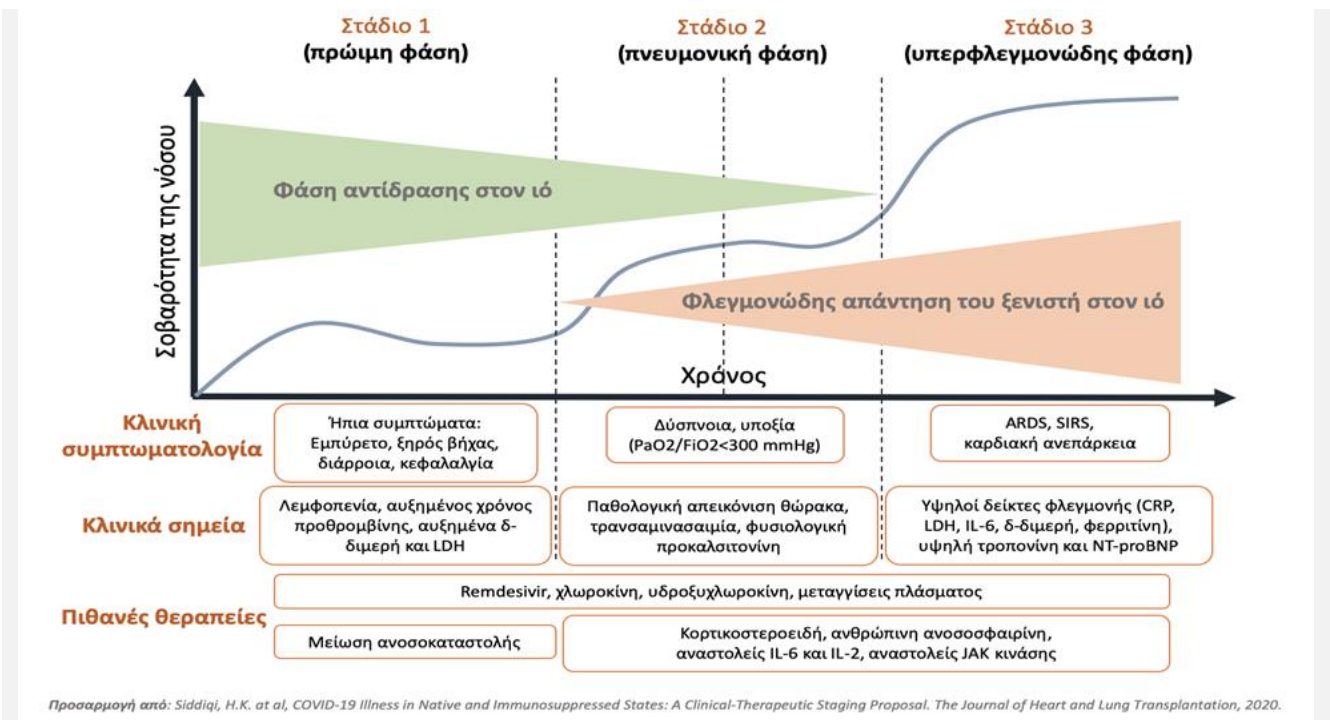
Παρόλα αυτά, δεν είναι ακόμα πλήρως αποσαφηνισμένος ο μηχανισμός μέσω του οποίου ο SARS-CoV-2 προκαλεί βλάβη στο μυοκάρδιο. Πιθανολογείται είτε ότι ο ιός δρα

απευθείας στα μυοκαρδιακά κύτταρα, καθώς έχει βρεθεί το γονιδίωμα του ιού εντός αυτών, είτε με έμμεσο τρόπο, μέσω της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης και του στρες που επιφέρει στον οργανισμό η οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια. Επιπλέον, σαν πιθανός μηχανισμός βλάβης που προκαλεί ο SARS-CoV-2 στην καρδιά έχει προταθεί η χρήση του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (ACE), το οποίο εκφράζεται σε μεγάλο ποσοστό στα μυοκαρδιακά κύτταρα και χρησιμοποιείται από τον SARS-CoV-2 για να εισέλθει στο κύτταρο και να πολλαπλασιαστεί. Ο SARS-CoV-2, μέσω της υπερφλεγμονώδους κατάστασης και της υπερπηκτικότητας που προκαλεί, φαίνεται να αποτελεί αιτία οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου τύπου 1 λόγω αποσταθεροποίησης της αθηρωματικής πλάκας, ή και αιτία οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου τύπου 2 στα πλαίσια της συστηματικής υποξίας. Η ύπαρξη ενός μόνο μηχανισμού ή και συνδυασμού αυτών, θεωρείται πιθανή.

Η οξεία εξέλιξη της νόσου που προκαλεί ο SARS-CoV-2 διαχωρίζεται σε τρία στάδια: μια πρώιμη φάση, που χαρακτηρίζεται από ήπια συμπτωματολογία και μη ειδικά εργαστηριακά ευρήματα (λεμφοπενία, ήπια αύξηση δ-διμερών και γαλακτικής δεϋδρογενάσης - LDH), μια δεύτερη επακόλουθη φάση χαρακτηριζόμενη ως “πνευμονική φάση”, η οποία παρουσιάζεται με ακτινολογική επιδείνωση και έντονη συμπτωματολογία από το αναπνευστικό σύστημα, και μια τελική φάση υπερφλεγμονώδους αντίδρασης. Η τελευταία επιπλέκεται συχνά από σηπτική καταπληξία, ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων ή σύνδρομο οξείας ανα-

πνευστικής δυσχέρειας (ARDS) και είναι το στάδιο στο οποίο παρατηρείται μεγάλη κινητοποίηση δεικτών φλεγμονής [C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), LDH, ιντερλευκίνης-6 (IL-6), φερριτίνης], καθώς και βιοδεικτών που αντανακλούν τη μυοκαρδιακή λειτουργία, δηλαδή της τροπονίνης και του β-νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP). Τα χρονικά όρια μετάβασης από τη μία φάση στην άλλη, η αλληλεπικάλυψη τους και η διάρκεια της κάθε φάσης δεν είναι ακόμη σαφώς καθορισμένα (Εικόνα 1).

Δε μπορεί να αμφισβητηθεί ο ιδιαίτερα σημαντικός ρόλος των καρδιακών βιοδεικτών στην έγκαιρη διάγνωση του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, στη διαστρωμάτωση κινδύνου, στην παρακολούθηση της πορείας της νόσου αλλά και στην επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής αντιμετώπισης. Ειδικά στη νόσο που προκαλεί ο SARS-CoV-2, η στενή παρακολούθηση των επιπέδων των βιοδεικτών δείχνει να έχει εξέχουσα σημασία: σε πρόσφατη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Wuhan της Κίνας, μεταξύ ασθενών που νόσησαν από COVID-19, το 22,5% των θανόντων εμφάνισαν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης, φερριτίνης, LDH και IL-6 σε σχέση με τους επιζώντες, ενώ οι τιμές των βιοδεικτών είχαν ανοδική πορεία όσο αυξανόταν η βαρύτητα της νόσου. Η άνοδος ή και η πτώση της τροπονίνης παρατηρείται συχνά μεταξύ ασθενών με οξείες λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος και έχει συνδεθεί με τη σοβαρότητα τους. Φαίνεται να υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ μυοκαρδιακής βλάβης και θνητότητας στους ασθενείς με COVID-19, ενώ διαπιστώ-



Εικόνα: Τα στάδια της νόσου που προκαλεί ο SARS-Cov-2

θηκε ότι ένας στους δύο ασθενείς που κατέληξαν από COVID-19 είχαν μυοκαρδιακή βλάβη. Παράλληλα, η τιμή της τροπονίνης ακολούθησε ανάλογη αύξηση με την τιμή της CRP, γεγονός που καταδεικνύει ότι η μυοκαρδιακή βλάβη συσχετίζεται με την ένταση της φλεγμονώδους απάντησης κατά τη διάρκεια της νόσου.

Τα αυξημένα επίπεδα των δ-διμερών έχουν σχετιστεί επίσης με τη σοβαρότητα και την έκβαση της νόσου που προκαλεί ο COVID-19. Τα νατριουρητικά πεπτίδια και ιδίως το BNP, συνιστούν βιοδείκτες που αντανακλούν το μυοκαρδιακό στρες και αυξάνονται συχνά σε σοβαρές λοιμώξεις αναπνευστικού, όταν αυτές επιπλέκονται με αυξημένες πιέσεις πλήρωσης των καρδιακών κοιλοτήτων ή με καρδιακή ανεπάρκεια. Οι ασθενείς με COVID-19 που έχουν αυξημένες τιμές BNP φαίνεται να

παρουσιάζουν χειρότερη πρόγνωση, καθώς οι υψηλές τιμές συσχετίζονται με μεγαλύτερη πιθανότητα εξέλιξης σε ARDS, αλλά η ειδικότητα του ευρήματος αμφισβητείται. Εάν δεν υπάρχουν τα ανάλογα κλινικά σημεία, τα υψηλά επίπεδα BNP δεν αποτελούν ένδειξη για χορήγηση αγωγής καρδιακής ανεπάρκειας.

Σύμφωνα με όλα τα παραπάνω, ο SARS-CoV-2 έχει αποδειχθεί ικανός να προκαλέσει μυοκαρδιακή βλάβη και να επιδεινώσει τυχόν προϋπάρχοντα καρδιαγγειακά νοσήματα. Οι βιοδείκτες μπορούν να αποβούν ιδιαίτερα χρήσιμοι, τόσο στη διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών, όσο και στην παρακολούθηση της πορείας της νόσου. Χρειάζεται να τονιστεί το γεγονός ότι τα αυξημένα επίπεδα τροπονίνης δεν σχετίζονται πάντοτε με μυοκαρδιακή ισχαιμία. Αναλογιζόμενοι τη συχνότητα και τη μη ειδική φύση των

βιοδεικτών, η μέτρηση της τροπονίνης πρέπει να γίνεται μόνο όταν οι κλινικές ενδείξεις συνηγορούν προς οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Απαραίτητη είναι η σφαιρική εκτίμηση του ασθενούς και η ορθή διαχείρισή του με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα που αφορούν τις θεραπευτικές στρατηγικές. Η πανδημία COVID-19 έχει γίνει αιτία έξαρσης στην ερευνητική δραστηριότητα, και ήδη εντός 6 μηνών από την έναρξή της, υπάρχουν ενθαρρυντικά δεδομένα που αφορούν την βαθύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογικής βάσης. Παρόλα αυτά, πολλά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα, καθώς παρά την προγνωστική χρησιμότητα των βιοδεικτών, η ακριβής σύνδεσή τους με τα στάδια της νόσου αποτελεί αντικείμενο έρευνας. Μελλοντικές μελέτες θα διευκρινίσουν τους μηχανισμούς που χρησιμοποιεί ο SARS-CoV-2 για να προκαλέσει βλάβη στο μυοκάρδιο και θα ανοίξουν το δρόμο για κατάλληλους θεραπευτικούς χειρισμούς και για ανάπτυξη νέων φαρμάκων κατά του ιού.

Συμπερασματικά, η διαλογή των ασθενών με COVID-19 με βάση την παρουσία υποκείμενης καρδιαγγειακής νόσου και υποψίας μυοκαρδιακής βλάβης είναι υψίστης σημασίας, με στόχο την προτεραιότητα στην αντιμετώπιση και την εφαρμογή πιο επιθετικών θεραπευτικών στρατηγικών.

Βιβλιογραφία

1. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* 2020;395:1054-1062.
2. Shi S, Qin M, Shen B et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020.
3. Akhmerov A, Marban E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res* 2020.
4. Guo T, Fan Y, Chen M et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020.
5. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020.
6. Madjid M, Casscells SW. Of birds and men: cardiologists' role in influenza pandemics. *Lancet* 2004;364:1309.
7. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020.
8. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020.

Υπεύθυνος Επικοινωνίας: Στέργιος Τζήκας
Επεμβατικός Καρδιολόγος – Εντατικολόγος, Επιμελητής Α' Καρδιολογίας
Γ' Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ, Γ.Ν.Θ. "Ιπποκράτειο"
Κωνσταντινουπόλεως 49, 54642 Θεσσαλονίκη
T: 2310 89 2605, F: 2310 89 2605
E: tzikas@auth.gr