

Risultati istopatologici cardiaci dell'autopsia in 2 Adolescenti dopo il secondo Dose di vaccino COVID-19

Dott. James R. Gill; Dott. Randy Tashjian; Dott. Emily Duncanson

- **Contesto.**-La miocardite negli adolescenti è stata diagnosticata clinicamente in seguito alla somministrazione della seconda dose di un vaccino a mRNA per la malattia da coronavirus 2019 (COVID-19).

Obiettivo.-Esaminare i risultati microscopici dell'autopsia cardiaca nei decessi di adolescenti avvenuti poco dopo la somministrazione della seconda dose di Pfizer-BioNTech COVID-19 per determinare se la miocardite descritta in questi casi presenta l'istopatologia tipica della miocardite.

Progetto.-Indagine clinica e autoptica su 2 ragazzi adolescenti deceduti poco dopo la somministrazione della seconda dose di Pfizer-BioNTech COVID-19.

Miocardite negli adolescenti (in particolare nei ragazzi adolescenti) è stato segnalato dopo la seconda dose del vaccino Pfizer-BioNTech contro il COVID-19.¹⁻⁷Poiché in questi casi le biopsie cardiache vengono raramente eseguite su pazienti clinicamente stabili, la patologia miocardica non è stata ancora chiarita con chiarezza.⁸La miocardite viene raramente diagnosticata all'autopsia nei decessi dovuti all'infezione da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) della sindrome respiratoria acuta grave.^{9,10}È stato dimostrato che l'incidenza della miocardite, sebbene bassa, aumenta dopo la somministrazione del vaccino BNT162b2, in particolare dopo la seconda dose nei giovani maschi.¹¹Inoltre, è stato scoperto che la prima settimana dopo la seconda dose di vaccino rappresenta la principale finestra di rischio.¹¹La manifestazione clinica della miocardite dopo la vaccinazione era solitamente lieve.¹¹

Riportiamo i risultati dell'autopsia, compresi i reperti miocardici microscopici, di 2 ragazzi adolescenti deceduti entro la prima settimana dopo aver ricevuto il secondo vaccino Pfizer-BioNTech

Accettato per la pubblicazione il 9 febbraio 2022.

Pubblicato online il 14 febbraio 2022.

Contenuti digitali supplementari sono disponibili per questo articolo su <https://meridian.allenpress.com/aplm> nell'indice di agosto 2022.

Dall'ufficio del medico legale capo del Connecticut, Farmington, Connecticut, (Gill); dal dipartimento di patologia, Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut (Gill); dall'ufficio del medico legale della contea di Wayne, Detroit, Michigan (Tashjian); dal dipartimento di patologia, Università del Michigan, Ann Arbor (Tashjian); e dal registro delle malattie cardiovascolari Jesse E. Edwards, St Paul, Minnesota (Duncanson).

Gli autori non hanno alcun interesse finanziario rilevante nei prodotti o nelle aziende descritte nel presente articolo.

Autore corrispondente: James Gill, MD, OCME, 11 Shuttle Rd, Farmington, CT 06032 (email: jgill@ocme.org).

Risultati.—L'esame microscopico ha rivelato caratteristiche simili a quelle di una lesione indotta da catecolamine e non alla tipica patologia della miocardite.

Conclusioni.Il danno miocardico osservato in questi cuori post-vaccino è diverso dalla miocardite tipica e ha un aspetto che ricorda molto da vicino una cardiomiopatia da stress (tossica) mediata dalle catecolamine. Comprendere che questi casi sono diversi dalla miocardite tipica e che la tempesta di citochine ha un noto meccanismo di feedback con le catecolamine può aiutare a orientare lo screening e la terapia.

(Arch Pathol Lab Med.2022;146:925-929; doi: 10.5858/arpa.2021-0435-SA)

Dose di COVID-19. I reperti microscopici non presentano le alterazioni osservate nella tipica miocardite. Ciò suggerisce un ruolo della tempesta citochinica, che può verificarsi in caso di risposta infiammatoria eccessiva, poiché esiste anche un meccanismo di feedback tra catecolamine e citochine.¹²

Vedi anche p. 921 e p. 924.

MATERIALI E METODI

L'ufficio del medico legale capo del Connecticut e il Michigan Institute of Forensic Science and Medicine indagano su tutte le morti inaspettate e non naturali nelle rispettive giurisdizioni: Connecticut e contee del Michigan di Alcona, Gladwin, Huron, Lapeer, Ogemaw e Saginaw.

Sono state eseguite autopsie medico-legali standard, inclusi test macroscopici, microscopici e tossicologici. Il tampone nasale per il SARS-CoV-2 è stato eseguito mediante test di reazione a catena della polimerasi con trascrittasi inversa. I tessuti sono stati inviati alla sezione del National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases dei Centers for Disease Control and Prevention per studi molecolari.

Sono stati eseguiti test molecolari cardiaci con analisi di sequenza e test di delezione/duplicazione dei 100 geni elencati nel pannello completo di aritmie e cardiomiopatie di Invitae.

RISULTATI

Vengono presentati i risultati delle autopsie di 2 ragazzi adolescenti trovati morti nel loro letto 3 e 4 giorni dopo aver ricevuto la seconda dose del vaccino Pfizer-BioNTech contro il COVID-19 (Tabella). Entrambi i ragazzi sono stati dichiarati morti a casa senza alcun tentativo di rianimazione.

Riepilogo dei risultati clinici e autoptici		
Paziente	Cuore Grosso	Microscopico e molecolare
Ragazzo adolescente A, BMI 1421. Storia dell'attenzione deficit iperattività sindrome	280 g, normale	Si è riscontrata una lesione miocardica globale con aree di miocitoli coagulativa e bande di contrazione, con un quadro infiammatorio perivascolare costituito prevalentemente da neutrofili con istiociti, scarsi linfociti e occasionalmente eosinofili (Figure da 1 a 4; Figure supplementari 1 e 2). In alcune sezioni il danno miocardico era prevalentemente subepicardico, mentre in altre sezioni era a chiazze e transmurale. Nella parete posteriore, era presente una cicatrice fibrosa subepicardica/transmurale, senza sostituzione adiposa. Non erano presenti trombi acuti o in organizzazione. Il quadro generale del danno era coerente con una cardiomiopatia da stress con bande di contrazione e un infiltrato neutrofilo/istiocitario.
Ragazzo adolescente B, BMI 1430 con obesità	520 g con biventricolare dilatazione e marcata edema polmonare (polmone combinato peso 1481 g)	I test PCR sui tessuti eseguiti dal CDC su cuore e polmoni non hanno rilevato prove molecolari dell'infezione da SARS-CoV-2 I test molecolari sul sangue post-mortem hanno rilevato 2 varianti di incerto significato: DOLK (c.1257C.G [p.Ile419Met] eterozigote) e MAP2K2 (c.581-3C.T [intronico] eterozigote) Si è verificato un danno miocardico globale simile a quello osservato sopra, ma con alterazioni ischemiche transmurali più diffuse e maggiore infiammazione interstiziale, ancora una volta con una componente neutrofila predominante con istiociti e scarsi linfociti (Figure da 5 a 7; Figure supplementari 3 e 4). Diverse sezioni presentavano aree transmurali confluenti di miociti ipereosinofili; aree confluenti di bande di contrazione separate da qualsiasi infiammazione; e infiammazione neutrofila florida con alcuni istiociti. In questo caso, non è stata osservata una distribuzione subepicardica del danno. Non sono stati osservati trombi acuti o in fase di organizzazione. I test tissutali mediante PCR eseguiti dal CDC su cuore e polmoni non hanno rilevato prove molecolari di infezione da SARS-CoV-2.

Abbreviazioni: BMI, indice di massa corporea; CDC, Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie; PCR, reazione a catena della polimerasi.

Il ragazzo A lamentava mal di testa e disturbi gastrici, ma si sentiva meglio entro il terzo giorno post-vaccinazione. Non c'erano precedenti problemi medici (aveva assunto anfetamina/destroamfetamina prescritta durante l'anno scolastico per il disturbo da deficit di attenzione e iperattività, ma al momento non la assumeva) o precedente infezione da SARS-CoV-2. Il ragazzo B non presentava disturbi, problemi di salute pregressi o precedente infezione da SARS-CoV-2. Nessuno dei due ragazzi lamentava febbre, dolore toracico, palpitazioni o dispnea. Le autopsie non hanno evidenziato anomalie, fatta eccezione per l'obesità in un ragazzo e per i riscontri cardiaci (Figure da 1 a 7; Figure supplementari da 1 a 4 [vedere il contenuto digitale supplementare su <https://meridian.allenpress.com/aplm nell'indice di agosto 2022>]). I riscontri cardiaci unici nel ragazzo A includevano fibrosi miocardica e nel ragazzo B ipertrofia cardiaca. Non c'erano eruzioni cutanee o linfoadenopatia.

I test tossicologici forensi estesi hanno dato esito negativo per farmaci e droghe d'abuso. Il SARS-CoV-2 non è stato rilevato dal tampone post-mortem (test di reazione a catena della polimerasi con trascrittasi inversa) in nessuno dei due ragazzi. Sono state sottoposte a sezioni cardiache dai ventricoli destro e sinistro (12 sezioni nel ragazzo A e 29 sezioni nel ragazzo B). I sistemi di conduzione cardiaca non sono stati esaminati.

DISCUSSIONE

La miocardite è una malattia infiammatoria del miocardio che può manifestarsi isolatamente o come parte di disturbi immunomediatori multiorgano/sistemici o di reazioni a sostanze esogene/endogene.¹³ Le eziologie sono varie e includono cause infettive e non infettive. Le cause non infettive includono condizioni immunitarie/autoimmuni (autoantigeni, associazione con malattie immunomediate, alloantigeni e allergeni), farmaci/sostanze tossiche (ad esempio, ipersensibilità o effetti tossici diretti) e altre cause (ad esempio, radiazioni, punture di insetti, morsi di serpente).¹³ La miocardite linfocitaria è il sottotipo istologico più comune, caratterizzato

caratterizzata da un infiltrato miocardico infiammatorio tipicamente costituito da cellule mononucleate. Nelle fasi acute/attive, è solitamente accompagnata da danno/necrosi dei miociti.¹³ Sebbene i criteri siano in evoluzione, i criteri di Dallas richiedono "infiltrati infiammatori del miocardio con necrosi e/o degenerazione deladiacentemiociti, non tipici del danno ischemico associato alla malattia coronarica."¹⁴⁻¹⁶

La miocardite tossica è una classificazione eziologica che coinvolge un danno miocardico diretto causato da vari farmaci o sostanze.^{13,17,18} Sebbene variabili, le caratteristiche istologiche consistono in due quadri principali: uno stadio iniziale con focolai di soli miociti necrotici/danneggiati e la fase successiva di "miocardite". La miocardite tossica indica solitamente stadi infiammatori del danno miocardico indotto dalle catecolamine. La tossicità delle catecolamine sul cuore è stata descritta per la prima volta in pazienti con feocromocitoma.¹⁹⁻²¹ Queste lesioni sono state descritte in pazienti con emorragie subaracnoidee e, più recentemente, in cuori di donatori rifiutati per il trapianto in persone dichiarate morte secondo criteri neurologici, secondarie al rilascio di catecolamine durante la "tempesta simpatica" successiva alla morte cerebrale o somministrate come supporto farmacologico (vedere materiale supplementare).^{22,23} L'ampio spettro di queste lesioni è stato studiato in dettaglio nell'esame patologico di routine dei cuori dei donatori non idonei al trapianto.²²

Entrambi i ragazzi adolescenti presentavano quadri clinici simili, senza sintomi cardiaci evidenti. L'esame istopatologico non ha evidenziato una miocardite tipica. In questi casi, si osservano infiltrati linfocitari (o a cellule giganti) con necrosi miocitaria adiacente; sono assenti alterazioni come miociti ipereosinofili e bande di contrazione. In questi due casi post-vaccinazione, sono presenti aree di bande di contrazione e miociti ipereosinofili distinti dall'infiammazione. Questo quadro di lesione è invece simile a quello osservato

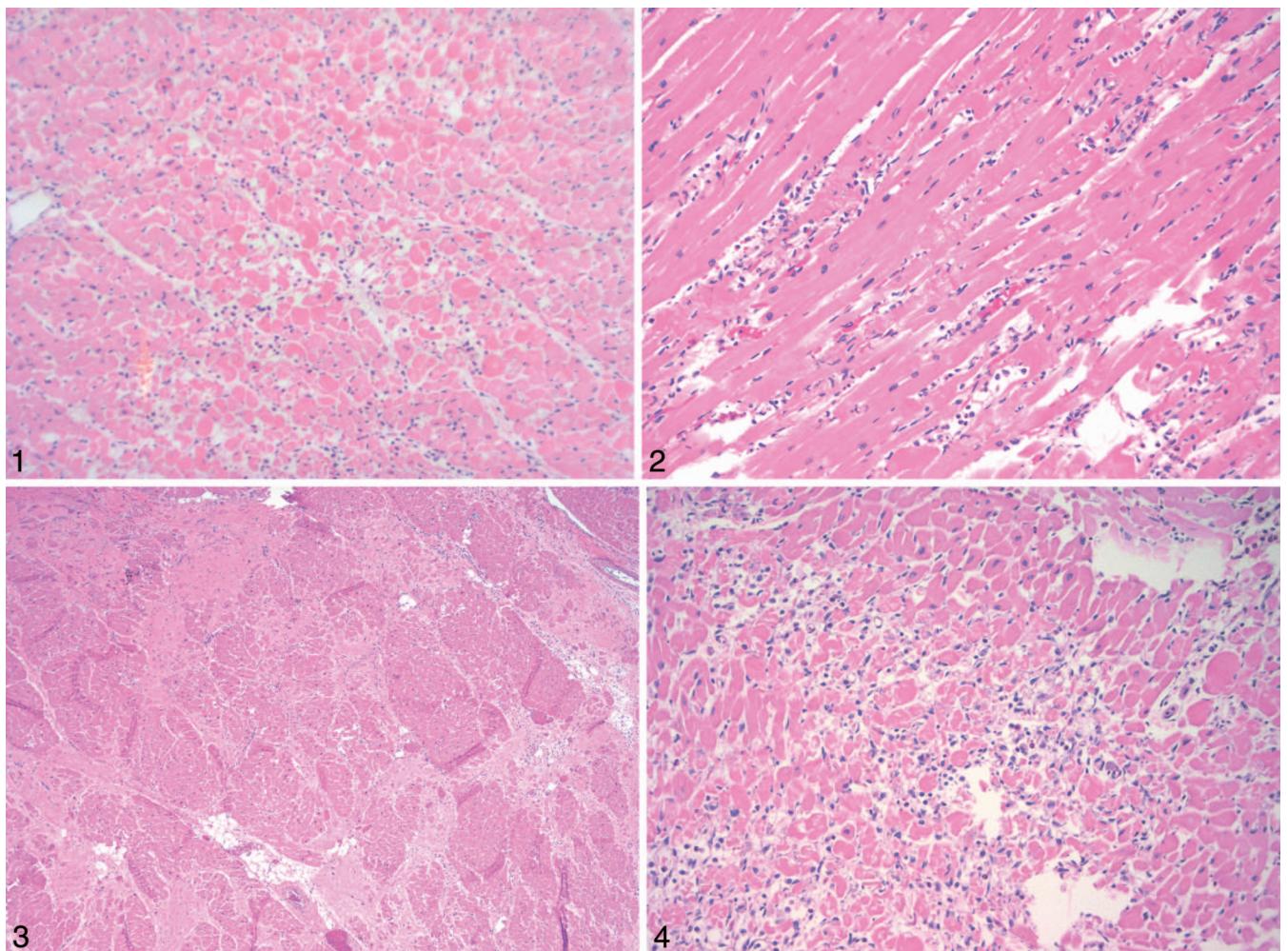


Figura 1. Caso A, cuore: aree confluenti di ischemia (ematossilina-eosina, ingrandimento originale 3100).

Figura 2. Caso A, cuore: necrosi coagulativa e delle bande di contrazione (ematossilina-eosina, ingrandimento originale 3200).

Figura 3. Caso A, cuore: fibrosi subepicardica. Apparentemente più antica rispetto al momento della prima dose di vaccino. Si tratta di una possibile cardiomiopatia aritmogena, ma il suo aspetto è più coerente con un'ischemia o un'infiammazione guarite (ematossilina-eosina, ingrandimento originale 3400).

Figura 4. Caso A, cuore: aree confluenti di ischemia con bande di contrazione e miocitoli coagulativa (ematossilina-eosina, ingrandimento originale 3200).

si osserva nel miocardio dei pazienti a cui è stata diagnosticata clinicamente la cardiomiopatia di Takotsubo, tossica o da stress, che è una lesione miocardica temporanea che può svilupparsi in pazienti sottoposti a stress fisici, chimici o talvolta emotivi estremi.²⁴⁻³¹

La cardiomiopatia da stress è un processo ischemico mediato dalle catecolamine che si osserva in stati di elevato livello di catecolamine in assenza di malattia coronarica o spasmo.^{17,31} È stata anche chiamata "lesione miocardica neurogena" e "sindrome del cuore infranto".^{18,24-36} I picchi di catecolamine possono avere diversi fattori scatenanti (risposta di lotta o fuga, patologia surrenale, ecc.). I meccanismi proposti per lo stordimento mediato dalle catecolamine nella cardiomiopatia da stress includono spasmo epicardico, disfunzione microvascolare, contrattilità iperdinamica con ostruzione del tratto medioventricolare o di efflusso ed effetti diretti delle catecolamine sui cardiomiociti.³³

Lo stordimento miocardico mediato dalle catecolamine può essere dovuto a un danno diretto dei miociti, poiché le catecolamine elevate diminuiscono la vitalità dei miociti attraverso l'adenosina ciclica

sovraffatto di calcio mediato da monofosfati. Le catecolamine sono anche una potenziale fonte di radicali liberi derivati dall'ossigeno, che possono interferire con i trasportatori di sodio e calcio, causando potenzialmente una disfunzione dei miociti attraverso un aumento dell'afflusso di calcio transsarcolemmato e un sovraccarico di calcio cellulare.³⁷

Istologicamente, gli effetti delle catecolamine sono stati associati alla necrosi a bande di contrazione, caratterizzata da sarcomeri ipercontratti, dense bande trasversali eosinofile e una risposta infiammatoria mononucleare interstiziale distinta dall'infiammazione polimorfonucleare osservata nell'infarto. Inoltre, le cellule mononucleate non causano la necrosi dei miociti; esiste una distribuzione distinta e separata.³⁷

Sospettiamo che le alterazioni cardiache acute osservate in questi due ragazzi siano il risultato di effetti mediati dall'adrenalina sui cardiomiociti. Questi eventi hanno generalmente una prognosi favorevole; tuttavia, alcuni pazienti possono morire a causa della causa sottostante (non cardiaca) dei riscontri miocardici.

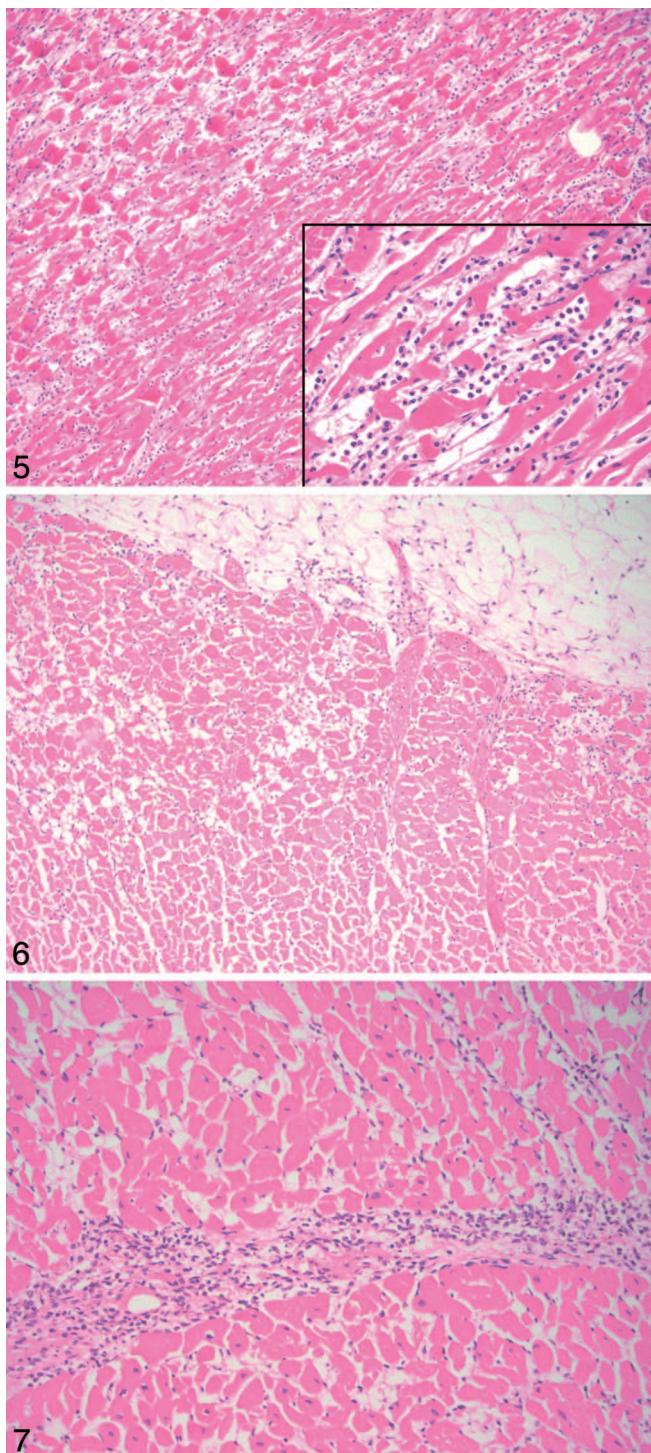


Figura 5. Caso B, cuore: miociti ipereosinofili, contrazione necrosi a banda e miocitolisi coagulativa. Riquadro: l'infiltrato è prevalentemente neutrofili (ematossilina-eosina, ingrandimenti originali 3100 e 3400 [riquadro]).

Figura 6. Caso B, cuore: miocitolisi coagulativa subepicardica/necrosi a bande di contrazione (ematossilina-eosina, ingrandimento originale 3100).

Figura 7. Caso B, cuore: infiammazione perivascolare (ematossilina-eosina, ingrandimento originale 3200).

(ad esempio, come nell'emorragia subaracnoidea). Istologicamente, si osservano miociti ipereosinofili diffusi, bande di contrazione e miocitolisi coagulativa, con un aspetto irregolare e casuale e un infiltrato di cellule neutrofile/mononucleate. Con una sopravvivenza più lunga, può svilupparsi un'ischemia miocardica globale.³⁷

Questa reazione post-vaccino potrebbe rappresentare una risposta immunitaria eccessivamente esuberante, con il danno miocardico mediato da meccanismi immunitari simili a quelli descritti con SARS-CoV-2 e con le tempeste di citochine della sindrome infiammatoria multisistemica.³⁸ La sindrome infiammatoria multisistemica è una rara malattia sistematica che si manifesta con febbre persistente e infiammazione estrema a seguito dell'esposizione al SARS-CoV-2. I bambini affetti presentano febbre persistente e possono presentare dolore addominale acuto con diarrea o vomito, dolori muscolari/malessere e ipotensione. Altri sintomi segnalati includono eruzioni cutanee, linfonodi ingrossati e gonfiore.

Una reazione di ipersensibilità rientra nella diagnosi differenziale; tuttavia, la scarsa frequenza o l'assenza di eosinofili sarebbe insolita. Il denominatore comune di una reazione di ipersensibilità è l'infiltrato eosinofilo, che può essere la principale componente infiammatoria o parte di un quadro complesso di infiammazione mista con linfociti, macrofagi, plasmacellule, microgranulomi malformati e cellule giganti.³⁹ Uno studio autoptico su 69 casi di miocardite da ipersensibilità ha esaminato lo spettro dei reperti istologici, tra cui la distribuzione degli infiltrati, nonché la loro estensione e composizione.⁴⁰ Gli autori hanno riferito che la miocardite da ipersensibilità era "definita dalla presenza di eosinofili, da un infiltrato linfoistiocitario misto lungo i piani naturali di separazione e dall'assenza di fibrosi o tessuto di granulazione nelle aree di infiltrato".⁴⁰

Nonostante l'indagine molecolare, l'eziologia della fibrosi nel caso A non è chiara. È ipotizzabile che questo processo sia iniziato con la prima dose di vaccino e che gli effetti miocardici iniziali si siano risolti e guariti nel tempo. La seconda dose potrebbe aver riavviato il processo. Ci si potrebbe aspettare una certa cicatrizzazione/riparazione dopo alcune settimane, sebbene la cicatrizzazione nel caso A appaia più organizzata rispetto all'intervallo di 3 settimane tra le dosi di vaccino. Inoltre, si tratta di un caso isolato. Rimane possibile che la fibrosi rappresenti una cardiomiopatia aritmogena. Purtroppo, i test molecolari cardiaci hanno dato risultati ambigui.

Indipendentemente dall'eziologia della fibrosi, l'estensione della cicatrizzazione di per sé è potenzialmente aritmogena e potrebbe essere un fattore che contribuisce al danno miocardico acuto post-vaccino. Analogamente, l'ipertrofia cardiaca nel caso B potrebbe aver reso il cuore più suscettibile a un'aritmia. Il punto chiave è che, poiché questi ragazzi sono morti improvvisamente e inaspettatamente nel sonno senza rianimazione, se l'aritmia fosse stata dovuta alla cicatrice miocardica (ragazzo A) o alla cardiomegalia (ragazzo B), il danno miocardico globale fulminante non sarebbe stato un reperto atteso. Queste due anamnesi cliniche supportano l'eziologia del danno miocardico acuto come fattore primario, non come artefatto agonale secondario o post-rianimatorio.

Di recente sono stati segnalati due casi di adulti (di 42 e 45 anni) con miocardite diagnosticata istologicamente (uno tramite autopsia e uno tramite biopsia) in seguito alla vaccinazione contro l'mRNA del SARS-CoV-2.⁴¹ Uno si è verificato 10 giorni dopo la somministrazione della prima dose del vaccino Pfizer-BioNTech contro il COVID-19 e l'altro 14 giorni dopo la somministrazione della seconda dose di mRNA-1273 (Moderna). Istologicamente, entrambi sono stati descritti come "miocardite fulminante" con "cardiomiociti multifocali"

danno associato a infiltrazione infiammatoria mista." Oltre alle aree di necrosi dei miociti associate all'infiltrato infiammatorio, le microfotografie dimostrano cambiamenti ischemici distinti dall'infiammazione, simili ai nostri risultati.

La tempesta di citochine è stata descritta come una risposta infiammatoria eccessiva e incontrollata e vi è un ciclo di feedback tra catecolamine e citochine.¹² Le complicazioni cliniche possono includere compromissione cardiaca, difficoltà respiratorie e ipercoagulazione.⁴² Il danno miocardico osservato in questi cuori post-vaccino ha un aspetto istologico simile alla cardiomiopatia da stress mediata da catecolamine e all'infezione grave da SARS-CoV-2, inclusa la miocardite, che è associata alla sindrome da rilascio di citochine.³⁸ Riconoscere che questi casi sono diversi dalla tipica miocardite e che la tempesta di citochine ha un noto ciclo di feedback con le catecolamine può aiutare a orientare lo screening, la diagnosi e la terapia.

Riferimenti

1. Wise J. Covid-19: dovremmo preoccuparci dei casi di miocardite e pericardite segnalati dopo i vaccini a mRNA? *BMJ*. 2021;373:n1635.
2. Shay DK, Shimabukuro TT, DeStefano F. Miocardite che si verifica dopo l'immunizzazione con vaccini COVID-19 basati su mRNA. *JAMA Cardiol*. 2021;6(10):1115-1117.
3. Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, et al. Uso del vaccino mRNA contro il COVID-19 dopo segnalazioni di miocardite tra i vaccinati: aggiornamento del Comitato consultivo sulle pratiche di immunizzazione - Stati Uniti, giugno 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(27):977-982.
4. Rosner CM, Genovese L, Tehrani BN, et al. Miocardite temporaneamente associata alla vaccinazione contro il COVID-19. *Circolazione*. 2021;144(6):502-505.
5. Navar AM, McNally E, Yancy CW, O'Gara PT, Bonow RO. Associazioni temporali tra immunizzazione con vaccini a mRNA contro il COVID-19 e miocardite: il sistema di sorveglianza della sicurezza dei vaccini funziona. *JAMA Cardiol*. 2021;6(10):1117-1118.
6. Muthukumar A, Narasimhan M, Li QZ, et al. Valutazione approfondita di un caso di presunta miocardite dopo la seconda dose di vaccino mRNA contro il COVID-19. *Circolazione*. 2021;144(6):487-498.
7. Montgomery J, Ryan M, Engler R, et al. Miocardite successiva all'immunizzazione con vaccini mRNA contro il COVID-19 nei membri dell'esercito statunitense. *JAMA Cardiol*. 2021;6(10):1202-1206.
8. Marshall M, Ferguson ID, Lewis P, et al. Miocardite acuta sintomatica in 7 adolescenti dopo la vaccinazione Pfizer-BioNTech contro il COVID-19. *Pediatrica*. 2021;148(3):e2021052478.
9. Halushka MK, Vander Heide RS. La miocardite è rara nelle autopsie per COVID-19: riscontri cardiovascolari in 277 esami post-mortem. *Patologia cardiovascolare*. 2021;50:107300.
10. Fox SE, Falgout L, Vander Heide RS. Miocardite da COVID-19: analisi quantitativa dell'infiltrato infiammatorio e meccanismo proposto. *Patologia cardiovascolare*. 2021;54:107361.
11. Mevorach D, Anis E, Cedar N, et al. Miocardite dopo il vaccino mRNA BNT162b2 contro il Covid-19 in Israele. *N Engl J Med*. 2021;385(23):2140-2149.
12. Staedtke V, Bai RY, Kim K, et al. L'interruzione di un ciclo di catecolamine autoamplificante riduce la sindrome da rilascio di citochine. *Natura*. 2018;564(7735):273-277.
13. Leone O, Pieroni M, Rapezzi C, Olivotto I. Lo spettro della miocardite: dalla patologia alla clinica. *Arco di Virchow*. 2019;475(3):279-301.
14. Aretz HT. Miocardite: i criteri di Dallas. *Hum Pathol*. 1987;18(6):619-624.
15. Baughman KL. Diagnosi di miocardite: morte dei criteri di Dallas. *Circolazione*. 2006;113(4):593-595.
16. Basso C, Calabrese F, Angelini A, Carturan E, Thiene G. Classificazione e diagnosi istologica, immunoistochimica e molecolare della malattia miocardica infiammatoria. *Rev. Insufficienza cardiaca*. 2013;18(6):673-681.
17. Cebelin M, Hirsch C. Cardiomiopatia da stress nell'uomo: lesioni miocardiche nelle vittime di aggressioni omicide senza lesioni interne. *Hum Pathol*. 1980;11(2):123-132.
18. Berman M, Ali A, Ashley E, et al. La cardiomiopatia da stress è la causa sottostante della disfunzione ventricolare associata alla morte cerebrale? *J Trauanto di cuore e polmone*. 2010;29(9):957-965.
19. Wang AR, Dean SA, Grebe SK, Hood IC. Cardiotossicità fatale indotta da catecolamine associata a feocromocitoma: segnalazione di un caso postpartum e revisione della letteratura. *Acad Forensic Pathol*. 2016;6(2):315-324.
20. Frustaci A, Loperfido F, Gentiloni N, Caldarulo M, Morgante E, Russo MA. Cardiomiopatia indotta da catecolamine nella neoplasia endocrina multipla: uno studio istologico, ultrastrutturale e biochimico. *Petto*. 1991;99(2):382-385.
21. Van Vliet PD, Burchell HB, Titus JL. Miocardite focale associata a feocromocitoma. *N Engl J Med*. 1966;274(20):1102-1108.
22. Leone O, Angelini A, Bruneval P, Potena L. *La patologia del trapianto cardiaco: una prospettiva clinica e patologica*. Cham, Svizzera: Springer; 2016.
23. Pine DS, Tierney L, Jr. Risoluzione clinica dei problemi: un'interazione stressante. *N Engl J Med*. 1996;334(23):1530-1534.
24. Lindsay J, Paixao A, Chao T, Pichard AD. Patogenesi della sindrome di Takotsubo: un'ipotesi unificante. *Am J Cardiol*. 2010;106(9):1360-1363.
25. Indorato F, Bartoloni G. Diagnosi post-mortem della cardiomiopatia di Takotsubo: la sfida è aperta! *Medicina forense, medicina legale, patologia*. 2016;12(2):227-228.
26. Angelini P. I patologi sono concordi su come diagnosticare la cardiomiopatia di Takotsubo? *Medicina forense, medicina legale, patologia*. 2016;12(2):226.
27. Indorato F, Akashi YJ, Rossitto C, Raffino C, Bartoloni G. Cardiomiopatia di Takotsubo associata a rottura dell'apice ventricolare sinistro: valutazione delle caratteristiche istopatologiche di un caso fatale e revisione della letteratura. *Medicina forense, medicina legale, patologia*. 2015;11(4):577-583.
28. Tran K, Milne N, Duhig E, Altman M. Correlazione clinico-patologica della cardiomiopatia di Takotsubo invertita. *Am J Forensic Med Pathol*. 2013;34(3):217-221.
29. Savall F, Dedouit F, Telmon N, Rouge D. Cardiomiopatia di Takotsubo in un gioielliere a seguito di una rapina: considerazioni forensi. *J Scienze forensi*. 2013;58(6):1648-1650.
30. Toni C, Iannaccone F, Chella P, Basolo F, Pucci A. Morte improvvisa in un caso di sindrome di Takotsubo ricorrente. *Medicina forense, medicina legale, patologia*. 2019;15(4):595-597.
31. Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, Ueyama T. Cardiomiopatia di Takotsubo: una nuova forma di insufficienza cardiaca acuta e reversibile. *Circolazione*. 2008;118(25):2754-2762.
32. Assuncao LA, Grams AC, Ribeiro CS, Magalhaes T. Sindrome del "cuore spezzato" in un caso di abuso sugli anziani: considerazioni forensi dal caso. *Medicina forense, medicina legale, patologia*. 2011;7(2):217-221.
33. Lyon RA, Rees PS, Prasad S, Poole-Wilson PA, Harding SE. Cardiomiopatia da stress (Takotsubo): una nuova ipotesi fisiopatologica per spiegare lo stordimento miocardico acuto indotto dalle catecolamine. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5(1):22-29.
34. Boland TA, Lee VH, Bleck TP. Cardiomiopatia indotta da stress. *Medicina critica*. 2015;43(3):686-693.
35. Akashi YJ, Nef HM, Mollmann H, Ueyama T. Cardiomiopatia da stress. *Annu Rev Med*. 2010;61:271-286.
36. Sacha J, Maselko J, Wester A, Szudrowicz Z, Pluta W. Rottura apicale del ventricolo sinistro causata da cardiomiopatia di Takotsubo: indagine patologica cardiaca completa. *Circ J*. 2007;71:982-985.
37. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Caratteristiche neuromotorie dello stordimento miocardico dovuto a stress emotivo improvviso. *N Engl J Med*. 2005;352(6):539-548.
38. Gubbi S, Nazari MA, Taieb D, Klubo-Gwiazdinska J, Pacak K. Fisiologia delle catecolamine e sue implicazioni nei pazienti con COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(12):978-986.
39. Al Ali AM, Straatman LP, Allard MF, Ignaszewski AP. Miocardite eosinofila: serie di casi e revisione della letteratura. *Can J Cardiol*. 2006;22(14):1233-1237.
40. Burke AP, Saenger J, Mullick F, Virmani R. Miocardite da ipersensibilità. *Arch Pathol Lab Med*. 1991;115(8):764-769.
41. Verma AK, Lavine KJ, Lin CY. Miocardite dopo vaccinazione mRNA contro il Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385(14):1332-1334.
42. Aronoff SC, Hall A, Del Vecchio MT. La storia naturale della sindrome respiratoria acuta grave, sindrome infiammatoria multisistemica correlata al coronavirus 2 nei bambini: una revisione sistematica. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;9(6):746-751.