

Roberto Cauda  
Mario Tumbarello

# Endocarditi

# 1

## Definizione

Il termine endocardite indica un'infezione dell'endocardio che può interessare soprattutto, ma non esclusivamente, i lembi valvolari. Le cause più frequenti di questa infiammazione sono infettive, più raramente immunologiche. L'endocardite infettiva configura un'entità clinica autonoma e come tale viene trattata in questo capitolo, mentre le rimanenti endocarditi si inscrivono nel quadro clinico di altre malattie, nelle quali l'endocardite è un caso particolare dell'interessamento di vari organi e apparati.

L'endocardite infettiva è caratterizzata dalla localizzazione all'endocardio, e per lo più sui lembi valvolari, di microrganismi (Fig. 8.1). Per questo motivo si verificano un danno delle strutture valvolari e la persistente immissione in circolo di microrganismi, con prolungata stimolazione del sistema immunitario. Questa stimolazione è responsabile di molti dei sintomi e dei segni propri della malattia.

Per numerosi anni l'endocardite infettiva è stata classificata in due tipi: acuta e subacuta. Secondo questa distinzione, l'endocardite infettiva acuta è provocata da microrganismi virulenti, invasivi, che si impiantano anche su valvole cardiache sane, ove esercitano notevoli processi distruttivi. L'immissione in circolo di questi microrganismi provoca frequentemente focolai infettivi metastatici in varie sedi. L'endocardite infettiva subacuta è invece provocata da microrganismi poco virulenti e non invasivi, che si fissano su valvole cardiache già lese da precedenti processi patologici. A causa della scarsa virulenza dei microrganismi, la loro immissione in circolo difficilmente dà luogo a focolai infettivi metastatici, mentre prevalgono gli effetti della prolungata stimolazione del sistema immunitario. Questa distinzione non è più corrispondente alla realtà clinica comune. L'impiego precoce di antibiotici, se pure non a dosi sufficienti per una terapia efficace dell'endocardite infettiva, fa sì che, anche quando sono in causa microrganismi virulenti e invasivi, il quadro della malattia sia spostato verso quello proprio della forma subacuta. Perciò, al giorno d'oggi, quest'ultima è la variante di endocardite di gran lunga più frequente, anche se esistono casi nei quali la malattia ha un'espressione che è a metà tra i due quadri tipici.

Una classificazione più appropriata dell'endocardite infettiva, pertanto, deve considerare altri parametri oltre allo stato di attività della malattia: la diagnosi (definita/probabile), il sito anatomico (sinistra/destra), se si tratta di endocardite su valvola nativa (NVE) o protesica (PVE) e l'agente eziologico dell'infezione.

La PVE è inoltre classificata come precoce (entro 2 mesi dall'intervento chirurgico), tardiva (oltre 12 mesi dopo) o intermedia (tra 2 e 12 mesi dall'intervento), anche se alcuni considerano un'unica classe di PVE tardive quelle insorte dopo 2 mesi dall'intervento.

Sono inoltre definite endocarditi nosocomiali quelle insorte 72 ore dopo il ricovero ospedaliero, anche se un ruolo sempre più importante viene svolto dalle infezioni che si manifestano in soggetti che, pur non ricoverati, vengono sottoposti a procedure diagnostico-terapeutiche in regime ambulatoriale o di assistenza domiciliare (infezioni Health Care Associated, HCA).

## Epidemiologia

Anche se i soggetti potenzialmente suscettibili all'endocardite infettiva sono molti, la malattia è relativamente rara, con un'incidenza mediana di 3,6 casi per 100.000 soggetti. Il maggior numero di casi di endocardite si manifesta in soggetti di sesso maschile di età compresa tra i 35 e i 70 anni, con una correlazione con le età più avanzate. L'aumento delle patologie degenerative valvolari dell'anziano correlate alla maggiore longevità della popolazione, associato a un più frequente utilizzo di dispositivi del tipo pacemaker (PM) o defibrillatori impiantabili (ICD), ha favorito un aumento dei casi di NVE che solo parzialmente è stato contrastato dal ridotto numero di pazienti che hanno come fattore predisponente una valvulopatia reumatica. Restano sempre validi altri fattori predisponenti, come le cardiopatie congenite e l'uso di sostanze stupefacenti per via endovenosa.

Le PVE sono segnalate in aumento e rappresentano ormai il 20-30% di tutte le endocarditi infettive. Il rischio di PVE è stimato dell'1% a 12 mesi dall'intervento e del 2-3% a 60 mesi, con maggiore frequenza per le protesi valvolari aortiche.

## Eziologia e fattori di rischio

Numerosi microrganismi possono provocare l'endocardite infettiva. Essi sono per lo più derivati dal cavo orale e dalle alte vie aeree, dalla cute, dal colon, dall'apparato uro-genitale. Il loro passaggio in circolazione è favorito da manovre, quali interventi odontoiatrici anche modesti, traumatismi cutanei anche banali (come nel caso di aghi usati per somministrazione di sostanze stupefacenti per via endovenosa), posizionamento di dispositivi come PM o ICD, indagini endoscopiche a livello del retto o del



**Figura 8.1**  
Vegetazioni  
sulle valvole  
cardiache in corso  
di endocardite  
infettiva.

(a) Sulle semilunari aortiche, una delle quali è perforata. (b) Sulla valvola mitrale.

colon, cateterismi delle vie urinarie, raschiamenti uterini, inserimento di contraccettivi del tipo degli IUD (Intra Uterine Device).

Tuttavia, nella maggior parte dei casi di endocardite infettiva non si riesce a individuare un fattore esogeno determinante la batteriemia.

Nella tabella 8.1 sono elencati in forma sintetica gli agenti eziologici di endocardite infettiva su valvola nativa o valvola protesica. Per quanto la lista sia lunga, si può osservare che in quasi la metà dei casi sono implicati degli streptococchi. In era preantibiotica gli agenti eziologici erano, nella stragrande maggioranza dei casi, rappresentati da streptococchi del tipo *viridans* (ossia  $\alpha$ -emolitici). Oggi la prevalenza di queste infezioni è diminuita, mentre sono aumentate le endocarditi causate da altri streptococchi e da enterococchi, provenienti più spesso dall'intestino, dalle vie urinarie e dalle vie genitali femminili. Questi microrganismi hanno maggiore attitudine a infettare valvole cardiache già precedentemente lese.

Gli stafilococchi vengono al secondo posto come causa di NVE e sono i principali agenti eziologici delle PVE; la loro provenienza è solitamente dalla cute (perciò sono una comune causa di endocardite nei tossicodipendenti). Lo *Staphylococcus aureus* può infettare anche valvole assolutamente integre, mentre gli stafilococchi coagulasi-negativi (*S. epidermidis* ecc.) colpiscono più facilmente portatori di protesi valvolari.

**Tabella 8.1** Principali patogeni responsabili di endocarditi (percentuale approssimativa di casi)

Patogeni	Endocarditi su valvola native				Endocarditi su valvola protesica		
	Neonati	Età 2-5 anni	Età 16-60 anni	Età > 60 anni	Precoci (< 60 giorni dopo la procedura)	Intermedie (60 giorni-12 mesi dopo la procedura)	Tardive (> 12 mesi dopo la procedura)
<i>Streptococcus</i> spp.	15-20	40-50	45-65	30-45	1	7-10	30-33
<i>Staphylococcus aureus</i>	40-50	22-27	30-40	25-30	20-24	10-15	15-20
Stafilococchi coagulasi-negativi	8-12	4-7	4-8	3-5	30-35	30-35	10-12
<i>Enterococcus</i> spp.	< 1	3-6	5-8	14-17	5-10	10-15	8-12
Bacilli Gram—	8-12	4-6	4-10	5	10-15	2-4	4-7
Funghi	8-12	1-3	1-3	1-2	5-10	10-15	1
Culture negative e organismi HACEK*	2-6	0-15	3-10	5	3-7	3-7	3-8
Difteroidi	< 1	< 1	< 1	< 1	5-7	2-5	2-3
Polimicrobiche	3-5	< 1	1-2	1-3	2-4	4-7	3-7

\*I pazienti le cui emocolture erano state effettuate dopo terapia antibiotica sono esclusi. Al gruppo HACEK appartengono: le specie di *Haemophilus* (*H. parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*), *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*. (Da: Mylonakis et al. NEJM 2001;345:1318-30.)

Più rare sono invece le endocarditi causate dagli altri microrganismi elencati nella tabella 8.1. Esse possono verificarsi come complicanza della malattia fondamentale (per esempio, brucellosi o febbre Q), ma gli agenti eziologici possono penetrare in circolo nella maniera già descritta, indipendentemente da altra patologia, per lo più attraverso la cute o le mucose. I batteri Gram- e i funghi prevalgono tra i tossicodipendenti e i portatori di protesi valvolari. Molti di questi microrganismi possono insediarsi su valvole precedentemente sane.

Perché l'endocardite infettiva possa iniziare, occorre che i microrganismi si attacchino all'endocardio. Solo i microrganismi più virulenti possono farlo direttamente su cellule endoteliali integre, mentre quelli meno virulenti possono farlo se trovano circostanze favorevoli alla loro fissazione. Queste si verificano quando le cellule endoteliali vengono danneggiate e, in conseguenza di questo danneggiamento, si ha la deposizione sull'endocardio di piastrine con o senza fibrina.

I fattori meccanici che possono condurre a questo danneggiamento endoteliale sono stati studiati da Rodbard, il quale ha dimostrato che la condizione più propizia perché si verifichi questo processo e si abbia la fissazione di microrganismi sull'endocardio è rappresentata da un getto ematico spinto da una pressione elevata che, attraverso un orifizio ristretto, si riversi in una camera cardiaca a pressione bassa. Una condizione di questo tipo si può verificare, per esempio, in alcuni vizi valvolari. Nell'insufficienza mitralica il getto è rappresentato dal sangue che rigurgita in sistole nell'atrio sinistro; nell'insufficienza aortica, dal sangue che rigurgita nel ventricolo sinistro in diastole; nella pervietà interventricolare, dal sangue che passa in sistole dal ventricolo sinistro (a pressione elevata) in quello destro (a pressione bassa). In tutti questi casi gli esperimenti di Rodbard hanno dimostrato che, a causa del flusso vorticoso, si ha un danno endoteliale, e una conseguente adesione dei microrganismi, immediatamente a valle dell'orifizio ristretto attraverso cui passa il getto ematico e, subordinatamente (localizzazione satellite), sulle strutture che sono investite direttamente dal getto ematico. Perciò, per restare agli esempi precedenti, nell'insufficienza mitralica la localizzazione delle lesioni avverrà preferibilmente sulla faccia atriale dei lembi valvolari e (localizzazione satellite) sulla parete dell'atrio sinistro; nell'insufficienza aortica avverrà sulla faccia ventricolare delle semilunari aortiche e (localizzazione satellite) sulle corde tendinee del ventricolo sinistro; nella pervietà interventricolare avverrà sul lato destro del setto interventricolare e (localizzazione satellite) sulla valvola tricuspide e sulla parete opposta al setto del ventricolo destro.

È importante tenere presente che, in assenza di batteriemia, in queste sedi di traumatismo endocardico possono episodicamente aversi piccoli depositi di piastrine, che però sono destinati a dissolversi rapidamente senza conseguenze. È solo quando alla deposizione di piastrine segue la fissazione di microrganismi che si innesca un processo irreversibile che conduce alla lesione tipica dell'endocardite infettiva. Il deposito di piastrine sull'endocardio è indispensabile per fornire ai microrganismi un punto di aggancio. Tuttavia, una volta che i microrganismi si sono fissati, essi danneggiano ulteriormente l'endocardio amplificando la formazione del trombo e favorendo così,

nel suo contesto, un ambiente adatto alla colonizzazione microbica.

Da quanto detto finora risulta evidente che esistono fattori predisponenti allo sviluppo di un'endocardite infettiva. Essi sono infatti rappresentati da quelle anomalie cardiache acquisite o congenite (tra le quali i vizi valvolari) che creano le condizioni adatte alla fissazione dei microrganismi all'endocardio. I soggetti che presentano queste anomalie sono a rischio, mentre coloro che hanno un cuore integro lo sono molto meno e solamente nei riguardi di microrganismi molto virulenti. Nel passato molti dei casi di endocardite infettiva si verificavano in soggetti con valvulopatie reumatiche e più spesso con malattie della valvola mitrale. Oggi, grazie alla diminuita prevalenza della malattia reumatica, si riconoscono sempre più spesso endocarditi infettive che si sovrappongono a lesioni valvolari degenerative negli anziani, di solito a carico delle semilunari aortiche (più facili in caso di valvola bicuspidale), ma anche possibili a livello dell'anulus della valvola mitrale.

Anche le cardiopatie congenite possono predisporre all'endocardite infettiva. Tra queste ultime, il rischio massimo si ha nella pervietà interventricolare e il minimo nella pervietà interatriale (anzi, in questa il rischio sembra nullo se non coesiste un'alterazione della valvola mitrale).

Attualmente la più comune diagnosi di alterazione cardiovascolare riconosciuta come fattore predisponente all'endocardite infettiva è il prolasso della mitrale. Ciò dipende dall'elevata frequenza di questa condizione nella popolazione generale.

### Patogenesi e anatomia patologica

La lesione elementare dell'endocardite infettiva è rappresentata da una vegetazione costituita da piastrine e fibrina, adesa da un lato all'endocardio e per il resto sporgente in una cavità cardiaca. Il volume della vegetazione è per lo più modesto, ma in certi casi, particolarmente quando l'endocardite è provocata da miceti, può essere tanto grande da interferire con il passaggio del sangue attraverso la valvola colpita. Questa vegetazione costituisce un ottimo habitat per i microrganismi, i quali vi si possono moltiplicare in una situazione relativamente protetta rispetto all'azione delle cellule fagocitiche e degli anticorpi. Infatti, gli strati subendocardici, e particolarmente i lembi valvolari, non sono forniti di capillari e perciò le cellule fagocitiche (neutrofili, monociti) non possono concentrarsi come fanno solitamente in altre sedi anatomiche quando esiste una localizzazione infettiva. D'altro canto, le stratificazioni di piastrine e di fibrina sulle vegetazioni coprono i microrganismi e li proteggono in qualche modo dall'azione degli anticorpi circolanti. È per questo motivo che, in assenza di terapia antibiotica, l'endocardite infettiva non guarisce spontaneamente.

D'altra parte, la presenza delle vegetazioni cariche di microrganismi determina alcuni importanti effetti che si possono schematizzare come segue:

- azioni lesive locali, importanti soprattutto sui lembi valvolari;
- distacco di frammenti dalle vegetazioni che, trasportati dalla corrente sanguigna, possono provocare embolizzazione di vasi periferici;

- formazione di focolai infettivi metastatici da parte dei microrganismi veicolati dagli emboli infetti;
- persistente immissione in circolo di complessi antigene-anticorpo, nei quali l'antigene è rappresentato da prodotti microbici;
- stimolazione cronica del sistema immunitario.

### Azioni lesive locali

Sono rappresentate inizialmente dalla necrosi delle cellule endoteliali in corrispondenza della vegetazione e, successivamente, da un approfondimento dei fenomeni necrotici nel connettivo immediatamente sottostante. Si formano pertanto lesioni cosiddette "ulcerative" che, in casi particolari, possono approfondirsi tanto da bucare da parte a parte un lembo valvolare o da determinare il distacco di una corda tendinea, che resta perciò fluttuante nella cavità ventricolare. L'entità di queste lesioni ulcerative è dipendente dalla patogenicità del microrganismo.

A volte alla periferia delle vegetazioni possono formarsi dei veri e propri microascessi, i quali, se raggiungono l'anulus fibrosus di una valvola, possono farsi strada nella cavità pericardica determinando una pericardite. Questa evoluzione è, tuttavia, rara e si può verificare solo quando i microrganismi infettanti sono molto patogeni. Quando il processo endocarditico è localizzato alle valvole semilunari aortiche, la sua propagazione può anche danneggiare il sistema di conduzione cardiaco e determinare vari tipi di blocchi.

### Embolizzazione periferica

È più spesso determinata da frammenti molto piccoli delle vegetazioni. Questa microembolizzazione è sicuramente molto più comune di quanto sia clinicamente rilevabile e può provocare lesioni cutanee e mucose (si veda oltre), retiniche e soprattutto renali sotto forma di una glomerulonefrite focale. Più rara, ma possibile, è anche la macroembolizzazione, con la conseguente comparsa di fenomeni ischemici in distretti dipendenti da vasi arteriosi periferici che risultano occlusi. Gli emboli di grosso volume sono provenienti più spesso da vegetazioni endocarditiche determinate da miceti (le quali, possono essere particolarmente grandi), ma sono possibili in qualsiasi tipo di endocardite. La loro localizzazione più comune è nella grande circolazione (dato che l'endocardite infettiva è più spesso localizzata nelle cavità sinistre del cuore), ma è possibile l'embolia polmonare quando l'endocardite è nelle cavità destre (come avviene quando il fattore favorente è la pervietà interventricolare, o nelle localizzazioni alla valvola tricuspidale).

### Formazione di focolai infettivi metastatici

È una forma rara. Più spesso il fatto che i microemboli siano infetti conferisce una caratteristica infiammatoria alle lesioni periferiche determinate da questi. Solo con microrganismi molto patogeni (per esempio, *S. aureus*) è possibile la formazione di veri ascessi metastatici (per esempio, in sede cerebrale o renale). Meno rara e più insidiosa è l'evenienza che si verifichi la lesione delle pareti di vasi arteriosi di medio calibro, o per localizzazioni metastatiche endoarteriche o per microembolizzazione infetta dei vasa vasorum. Questo determina la formazione di piccoli aneurismi (detti micotici) particolarmente im-

portanti nella circolazione cerebrale, ove la loro rottura può portare a emorragie subaracnoidee mortali.

### Persistente immissione in circolo di complessi antigene-anticorpo

È la caratteristica patogenetica più importante dell'endocardite infettiva nella forma più comunemente osservata al giorno d'oggi. In realtà, se anche i microrganismi non esercitano un'azione lesiva diretta particolarmente grave (sia perché scarsamente patogeni sia perché antagonizzati dalla terapia antibiotica), è inevitabile che riversino in circolo prodotti di loro derivazione e sollecitino la formazione dei corrispondenti anticorpi. In eccesso di antigene si possono formare complessi antigene-anticorpo solubili che sono trasportati con la circolazione e si depositano sulle pareti dei vasi sanguigni, determinando localmente fenomeni infiammatori per l'attivazione della sequenza complementare. In questo processo si possono avere manifestazioni del tipo della "malattia da siero", tra le quali meritano particolarmente di essere ricordate le artralgie (o addirittura l'artrite) e le infiammazioni delle sierose, inclusa l'evenienza che si sviluppi una pericardite.

L'effetto più importante della circolazione di complessi antigene-anticorpo nell'endocardite infettiva è però la possibilità di una glomerulonefrite acuta diffusa.

Un problema controverso è se alcune o tutte le lesioni mucocutanee e retiniche dell'endocardite infettiva, tradizionalmente attribuite a microembolizzazione infetta, non siano in realtà di natura "vasculitica" e determinate perciò da complessi antigene-anticorpo circolanti.

In realtà i due meccanismi patogenetici non sono mutuamente esclusivi (i microemboli potrebbero veicolare microrganismi legati ai corrispondenti anticorpi).

### Stimolazione cronica del sistema immunitario

È dovuta non solamente alla risposta specifica nei confronti degli antigeni propri dei microrganismi infettanti, ma anche a sollecitazioni aspecifiche. Infatti, molti prodotti batterici stimolano la proliferazione dei linfociti B, indipendentemente dalla specificità antigenica contro cui questi sono diretti.

La conseguenza è un'attivazione cosiddetta "policlonale" (perché interessa simultaneamente numerosi cloni di linfociti) della produzione anticorpale, che comporta lo sviluppo di un'ipergammaglobulinemia e la comparsa a titolo significativo di vari tipi di anticorpi non direttamente correlati con l'agente infettante.

### Manifestazioni cliniche

La forma di presentazione comune dell'endocardite infettiva è quella di un processo febbrile, di entità più o meno elevata, che risulta persistente e poco influenzato (o influenzato solo transitoriamente) da eventuali terapie antibiotiche condotte "alla cieca" in dosaggi convenzionali. Il sintomo che accompagna più frequentemente la febbre è rappresentato dalle artralgie, che possono spesso interessare le grandi articolazioni e talora assumere l'aspetto dell'artrite migrante.

L'esame obiettivo dimostra una tachicardia (spesso in eccesso rispetto a quanto dovuto alla febbre) e un reperto

cardiaco rappresentato da soffi di vario tipo. Nei giovani questi soffi coincidono con il reperto dei vizi valvolari deposti nell'anamnesi, negli anziani più spesso viene percepito un soffio sistolico di eiezione al focolaio aortico. La diffusione dell'impiego diagnostico dell'ecocardiografia ha chiarito che possono darsi casi nei quali una vegetazione endocarditica è presente e un soffio non è percepibile. Questo avviene generalmente quando l'endocardite infettiva si sviluppa su valvole sane ed è in fase iniziale. Occorre precisare che, nell'endocardite infettiva, i soffi percepiti inizialmente (e che sono dovuti ai fattori cardiaci predisponenti all'endocardite) possono modificarsi per il sopravvenire delle lesioni valvolari destruenti indotte dal processo patologico e per l'aggravamento dei vizi valvolari preesistenti o, in caso di rottura dei lembi valvolari, per l'instaurazione di vizi valvolari nuovi (per esempio, un'insufficienza valvolare mitralica o aortica dove prima esisteva solo una stenosi). In questo caso i soffi hanno spesso un particolare timbro musicale o sono percepiti come un "pigolio" (rumore che è stato attribuito a una corda tendinea fluttuante libera in una cavità ventricolare). È importante ricordare che la rilevazione di un soffio cardiaco non è un reperto obbligatorio nell'endocardite infettiva. Infatti nelle endocarditi del cuore destro (per esempio, nei tossicodipendenti) e, più raramente, quando l'endocardite è localizzata in un trombo murale infetto, il reperto di un soffio può totalmente mancare.

Solo raramente possono essere percepiti sfregamenti pericardici dovuti a una pericardite indotta, o da propagazione di un focolaio infettivo o da sierosite nell'ambito di una reazione tipo "malattia da siero". Piuttosto comunemente, nelle forme di endocardite infettiva della variante subacuta, viene constatata una splenomegalia. Se l'endocardite infettiva dura sufficientemente a lungo, si può avere una deformazione delle unghie "a vetrino d'orologio" (dita ippocratiche).

Il quadro classico della malattia comprende anche una serie di alterazioni mucocutanee e retiniche che oggi sono divenute relativamente rare, ma che meritano di essere ricordate. Le alterazioni meno infrequenti sono rappresentate da petecchie (piccoli punti rosso scuro delle dimensioni della capocchia di uno spillo che non scompaiono con la pressione) a localizzazione cutanea (ovunque sulla cute, ma soprattutto sulla porzione superiore della faccia anteriore del torace) e mucosa (palato, faringe, congiuntive). Le petecchie sottoungueali hanno una forma lineare e sono definite "a scheggia", quelle mucose hanno spesso un centro chiaro. Più rare sono altre manifestazioni, come i noduli di Osler, le lesioni di Janeway e le chiazze di Roth.

I noduli di Osler sono a localizzazione sottocutanea, del diametro di quasi un centimetro, arrossati e dolenti, e si trovano più comunemente ai polpastrelli delle dita delle mani e dei piedi.

Le lesioni di Janeway sono alterazioni maculari rilevate sul palmo delle mani.

Le chiazze di Roth vengono rilevate all'osservazione con l'oftalmoscopio del fondo dell'occhio e consistono in emorragie retiniche con area centrale chiara.

Il quadro clinico dell'endocardite infettiva può essere notevolmente aggravato dal sopravvenire di macroembolizzazione. Possono pertanto verificarsi repentinamente perdita completa del visus in un occhio (occlusione em-

bolica di un'arteria retinica), emiplegia (embolizzazione di un'arteria cerebrale), dolore, pallore e ipotermia in un arto (embolizzazione in un'arteria periferica), dolore in sede splenica (infarto splenico), dolore in sede renale seguito da ematuria macroscopica (infarto renale), dolore addominale con quadro di addome acuto (infarto mesenterico), infarto del miocardio (occlusione embolica di una coronaria). Il sopravvenire di un'emorragia subaracnoidea (rottura di un aneurisma) provoca un quadro drammatico, caratterizzato da cefalea con rigidità nucale e gravi alterazioni neurologiche, con evoluzione più spesso mortale.

## Diagnosi

L'endocardite infettiva deve essere sospettata in presenza di ogni febbre di natura indeterminata che sia prolungata e accompagnata da artralgie. Il medico che pretendesse di trovare tutti i segni classici mucocutanee e retinici per riconoscere l'endocardite infettiva rischierebbe seriamente di mancare la diagnosi (con conseguenze disastrose). Infatti, come si è già detto, questi segni sono attualmente divenuti rari per il frequente ricorso a terapie antibiotiche empiriche che possono mascherare il quadro clinico.

Un altro indice di sospetto può essere conferito al quadro clinico dalla rilevazione di qualche soffio cardiaco. Tuttavia, questo reperto non è patognomonico perché può essere causato da altre condizioni, oppure può essere dovuto alla coincidenza di un vizio valvolare pregresso con una malattia del tutto indipendente. Per contro, come si è detto, in presenza di endocardite del cuore destro può mancare qualsiasi soffio. Molto significativa è invece una variazione delle caratteristiche del soffio che, però, deve essere clamorosa, perché variazioni lievi possono essere dovute a cause banali (per esempio, cambiamenti nella frequenza cardiaca).

Anche alterazioni degli esami di laboratorio (leucocitosi, anemia, aumento di VES e PCR) associati a un quadro clinico suggestivo devono indurre il sospetto di endocardite infettiva, tuttavia gli elementi più utili per la diagnosi sono le emocolture (che debbono essere prelevate più volte a distanza di tempo e sempre prima di iniziare una terapia antibiotica) e l'ecocardiografia.

Si è visto che le emocolture sono spesso, ma non sempre, positive. Una negatività può essere dovuta al fatto che il paziente è stato trattato alla cieca con antibiotici prima del prelievo (e in questo caso possono passare vari giorni prima che le emocolture divengano nuovamente positive) o al fatto che l'agente eziologico è un microrganismo insolito, oppure che richiede terreni culturali particolari.

La tecnica della Polymerase Chain Reaction (PCR) può essere impiegata per dimostrare microrganismi non coltivabili su vegetazioni escisse chirurgicamente.

Un'indagine strumentale molto utile è rappresentata dall'ecocardiografia, che non solo è in grado di mettere in evidenza vizi valvolari preesistenti, ma anche di visualizzare direttamente le vegetazioni endocarditiche. Queste ultime possono, tuttavia, sfuggire a questo tipo di indagine se hanno un diametro inferiore a 2mm. Esistono casi nei quali una vegetazione endocarditica è rilevabile solo con l'ecocardiogramma transesofageo (generatore di ultrasuoni posto con una sonda in esofago) e non con la tecnica classica transtoracica (TTE). Infatti, un ecocardiogramma transtoracico può essere inadeguato in circa il 20% dei



pazienti adulti, a causa di obesità, broncopneumopatia cronica ostruttiva o deformità toraciche. L'ecocardiogramma transesofageo (TEE) ha una sensibilità superiore all'85%. Come regola generale, è stato suggerito che nei soggetti a basso rischio di endocardite un TTE non patologico è sufficiente a escludere la diagnosi, viceversa nei soggetti ad alto rischio bisogna effettuare un'ecocardiografia per via transesofagea, procedura più invasiva e costosa ma che, come detto, aumenta la sensibilità diagnostica. Nonostante la disponibilità di strumenti sempre più perfezionati, un ecocardiogramma può essere falsamente negativo per la presenza di vegetazioni molto piccole o per la difficoltà di identificare vegetazioni nel contesto di gravi alterazioni anatomiche preesistenti; in tale caso si suggerisce di ripetere l'esame dopo una decina di giorni. Un esempio di algoritmo per l'uso dell'ecocardiogramma nei pazienti con sospetta endocardite è presentato nella figura 8.2. Comunque, al fine di sintetizzare il complesso quadro clinico, laboratoristico e strumentale, le più recenti linee

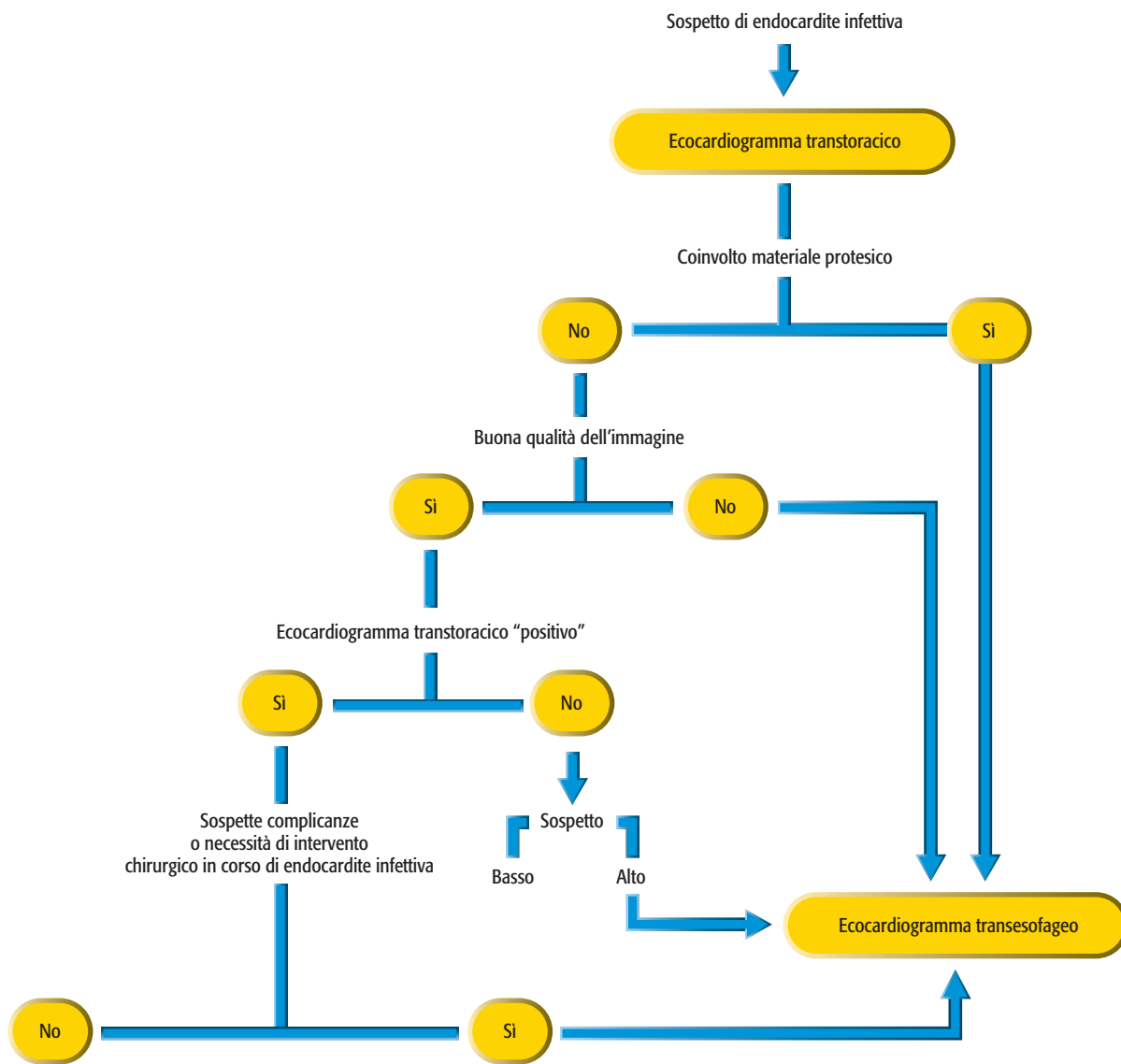
guida consigliano di utilizzare i criteri di Duke per la diagnosi di endocardite infettiva (Tab. 8.2)

### Terapia



Il fondamento della terapia dell'endocardite infettiva consiste nella somministrazione quotidiana, per infusione venosa continua o con molte dosi refratte, di elevate quantità di antibiotici battericidi per un periodo prolungato di tempo.

Dato che gli streptococchi, che sono gli agenti eziologici più comuni di questa malattia, sono di solito molto sensibili alla penicillina G, questo è il farmaco che viene adoperato più comunemente, alla dose di 2-4 milioni di unità ogni 4 ore per via endovenosa (oppure 20 milioni in infusione continua ogni 24 ore); opzionale l'aggiunta di gentamicina 3 mg/kg



**Figura 8.2**  
Algoritmo per l'uso dell'ecocardiogramma transtoracico e transesofageo in caso di sospetto di endocardite infettiva.

(Da: Horstkotte D et al. Eur Heart J 2004;25:267-76, modificata.)

**Tabella 8.2** Criteri di Duke modificati per la diagnosi di endocardite infettiva**Criteri maggiori**

Emocolture positive per endocardite infettiva

Microrganismi tipici compatibili con endocardite isolati da due emocolture separate:

- *Streptococcus viridans*, *S. bovis*, *Staphylococcus aureus* o gruppo HACEK
- enterococchi acquisiti in comunità in assenza di un focus primario

Microrganismi compatibili con endocardite isolati

da emocolture persistentemente positive, definite come:

- almeno due emocolture positive ottenute distanziate da più di 12 ore
- tutte e tre o la maggior parte di quattro emocolture separate, la prima e l'ultima distanziate da più di 1 ora

Singola emocoltura positiva per *Coxiella burnetii* o titolo anticorpale IgG anti-fase I superiore a 1/800

Evidenza di interessamento endocardico:

- risultati ecocardiografici positivi per endocardite infettiva (TEE raccomandato per valvole protesiche, endocardite infettiva possibile secondo criteri clinici o endocardite infettiva complicata: per esempio, ascesso paravalvolare)
- nuova insufficienza valvolare (peggioramento o variazione di un soffio preesistente non costituiscono criterio sufficiente)

**Criteri minori**

Condizione cardiaca predisponente o uso di droghe per via endovenosa

Temperatura > 38 °C

Fenomeni vascolari: embolia arteriosa maggiore, infarti polmonari settici, aneurismi micotici, emorragia intracranica o congiuntivale, lesioni di Janeway

Fenomeni immunologici: glomerulonefrite, noduli di Osler, macchie di Roth, positività del fattore reumatoide

Evidenza microbiologica: un'emocoltura positiva non costituente criterio maggiore (come definito sopra) o evidenza sierologica di infezione attiva da parte di microrganismo compatibile con endocardite infettiva

**Endocardite certa**

- Evidenza istologica e/o microbiologica di infezione all'intervento chirurgico o al riscontro autoptico
- 2 criteri maggiori
- 1 criterio maggiore e 3 criteri minori
- 5 criteri minori

**Endocardite possibile**

- 1 criterio maggiore e 1 criterio minore
- 3 criteri minori

**Endocardite esclusa**

- Reperti negativi all'intervento chirurgico o al riscontro autoptico in un paziente trattato con terapia antibiotica per un periodo uguale o inferiore a 4 giorni
- Diagnosi alternativa certa
- Risoluzione della malattia con terapia antibiotica per un periodo uguale o inferiore a 4 giorni
- Assenza di criteri per endocardite infettiva possibile

(massimo 240 mg/die) e.v. in 3 dosi per le prime 2 settimane. In caso di allergia alla penicillina si usa la vancomicina 30 mg/kg/die e.v. in 2 dosi. La durata della terapia è di 4-6 settimane.

Nel caso di endocardite da enterococco è consigliata la simultanea somministrazione di gentamicina (o di un altro aminoglicoside) che è sinergica con la penicillina o l'ampicillina (Tab. 8.3). Altri antibiotici possono essere scelti in base alla sensibilità del microrganismo infettante isolato nelle emocolture, purché siano battericidi e siano impiegati a dosi elevate per via endovenosa.

La scelta della terapia antibiotica dell'endocardite stafilococcica dipende essenzialmente dalla sensibilità degli isolati. In linea generale nella NVE causata da stafilococchi meticillino-sensibili è consigliata l'oxacillina, mentre nelle endocarditi causate da stafilococchi meticillino-resistenti o se il paziente è allergico alle β-lattamine si consiglia l'uso di glicopeptidi (vancomicina o teicoplanina). Nelle PVE è consigliata l'associazione di oxacillina o vancomicina con rifampicina e gentamicina (Tab. 8.4). Da segnalare infine che il nuovo lipopeptide daptomicina (6 mg/kg/die ev), recentemente approvato per il trattamento dell'endocardite del cuore destro da *S. aureus*

meticillino-resistente (MRSA), rappresenta una valida alternativa in casi selezionati.

In assenza di un'indicazione clinica per una causa sospetta, nelle endocarditi con emocolture negative che insorgono su valvole native il trattamento è individualizzato e basato sull'impiego di antibiotici come la penicillina, l'ampicillina, il ceftriaxone o la vancomicina, spesso in combinazione con un aminoglicoside. Nel caso di endocardite su valvola protesica che insorge 12 mesi o più dopo l'intervento cardiocirurgico, è importante che il trattamento includa il ceftriaxone o il cefotaxime, per colpire anche alcuni organismi che raramente sono trovati sulle valvole native (cosiddetti organismi HACEK, acronimo che indica una pluralità di specie tra le quali alcune di *Haemophilus*, diverse da *H. influenzae*).

Un caso particolarmente delicato è la terapia dell'endocardite della febbre Q, che ha una fortissima tendenza a recidivare e per la quale è indicata una terapia con doxiciclina e idrossiclorochina per una durata di trattamento di almeno 2 anni.

La terapia anticoagulante non è risultata efficace nel prevenire gli episodi tromboembolici e può facilitare le emorragie da aneurismi intracranici. Non è perciò raccomandata.

**Tabella 8.3** Terapia antibiotica delle endocarditi causate da enterococchi

Penicillina G 3-4 milioni di unità e.v. ogni 4 ore + gentamicina 3 mg/kg (massimo 240 mg/die) e.v. in 3 dosi entrambe per 4-6 settimane

Ampicillina 2 g e.v. ogni 4 ore + gentamicina 3 mg/kg (massimo 240 mg/die) e.v. in 3 dosi entrambe per 4-6 settimane

Vancomicina 30 mg/kg/die e.v. in 2 dosi per 4-6 settimane ± gentamicina 3 mg/kg (massimo 240 mg/die) in 3 dosi entrambe per 4-6 settimane (per i pazienti con allergia a penicillina e ampicillina)

Una combinazione di terapia antibiotica e intervento chirurgico con rimozione del tessuto infetto ed eventuale posizionamento di protesi valvolare è necessaria in circa il 25% dei casi di endocardite infettiva. Tale percentuale è più alta nelle endocarditi su valvola protesica. Le indicazioni all'intervento sono:

- grave scompenso cardiaco congestizio conseguente al danno valvolare causato dall'infezione;
- fenomeni embolici ricorrenti;
- persistente positività delle emocolture nonostante appropriata terapia antibiotica;
- presenza di vegetazioni di ampie dimensioni (> 15 mm);
- endocardite causata da funghi e, secondo alcuni, anche da batteri antibiotico-resistenti.

Anche se, in generale, le indicazioni all'intervento chirurgico sono ampiamente riconosciute, la decisione di un intervento chirurgico precoce (fatti salvi i casi che rientrano nelle emergenze) è a volte difficile in pazienti con gravi comorbilità che possono presentare un rischio operatorio elevato. Inoltre l'intervento chirurgico (e la terapia anticoagulante necessaria per la circolazione extracorporea) può comportare rischi di deterioramento neurologico e perciò una recente complicanza cerebrovascolare dell'endocardite infettiva viene da alcuni considerata una relativa controindicazione a un intervento di protesi valvolare.

### Decorso e prognosi

In assenza di terapia antibiotica, l'endocardite infettiva è invariabilmente mortale. La morte consegue a emorragia subaracnoidea, incidenti embolici o scompenso cardiaco per gravi lesioni valvolari. Al giorno d'oggi è molto improbabile che un'endocardite infettiva, se pure non diagnosticata, venga lasciata priva di ogni terapia. Più facile è che terapie antibiotiche vengano somministrate alla cieca secondo schemi convenzionali. Questa pratica è molto dannosa, perché non è in grado di guarire l'endocardite, ma al massimo di attenuarne l'espressione clinica

**Tabella 8.4** Terapia antibiotica delle endocarditi causate da stafilococchi

#### Endocardite su valvola nativa

*S. aureus* meticillino-sensibile Oxacillina 8-12 g/die e.v. in 3-4 dosi per almeno 4 settimane ± gentamicina 3 mg/kg (massimo 240 mg/die) e.v. in 3 dosi per i primi 5 giorni

*S. aureus* meticillino-resistente o *S. aureus* meticillino-sensibile in paziente con allergia alla penicillina Vancomicina 30 mg/kg/die e.v. in 2 dosi per 4-6 settimane ± gentamicina 3 mg/kg (massimo 240 mg/die) in 3 dosi e.v. per i primi 5 giorni

#### Endocardite su valvola protesica

*S. aureus* meticillino-sensibile Oxacillina 8-12 g/die e.v. in 3-4 dosi + rifampicina 900 mg/die per os entrambe per 6-8 settimane + gentamicina 3 mg/kg (massimo 240 mg/die) in 3 dosi e.v. per le prime 2 settimane

*S. aureus* meticillino-resistente o *S. aureus* meticillino-sensibile in paziente con allergia alla penicillina Vancomicina 30 mg/kg/die e.v. in 2 dosi + rifampicina 900 mg/die per os entrambe per 6-8 settimane + gentamicina 3 mg/kg (massimo 240 mg/die) in 3 dosi e.v. per le prime 2 settimane

e di prolungarne il decorso. Inoltre può rendere negative le emocolture, rendendo difficile la diagnosi clinica ed eziologica. Può perciò capitare che pazienti non diagnosticati e inappropriatamente trattati continuino ad avere per mesi febbri recidivanti che restano inspiegate. Questi pazienti, prima o poi, sviluppano le complicanze proprie dell'endocardite infettiva e la loro prognosi è infausta. Se il processo morboso è sufficientemente prolungato, la compromissione renale può anche esitare in insufficienza renale cronica.

Quando appropriatamente trattata, l'endocardite infettiva guarisce nella maggioranza dei casi se i microrganismi sono poco virulenti e in quasi la metà dei casi se i microrganismi sono molto virulenti. La mortalità complessiva resta tra il 20 e il 25% tanto per le endocarditi su valvole native, quanto per quelle su valvole protesiche. Dal punto di vista anatomico, la guarigione è caratterizzata dalla sostituzione delle vegetazioni e delle lesioni valvolari con tessuto cicatriziale che si retrae. Possono perciò aggravarsi vizi valvolari preesistenti o crearsene di nuovi (insufficienza mitralica o aortica). Questi danni non sono, in genere, molto gravi se la malattia è diagnosticata e trattata precocemente.



## Bibliografia

- Duval X, Leport C, Danchin N. The new American Heart Association guidelines on the prevention of infective endocarditis: culmination of a long process of thought. *Heart* 2008 Jun;94(6):715-6.
- Embil JM, Chan KL. The American Heart Association 2007 endocarditis prophylaxis guidelines: a compromise between science and common sense. *Can J Cardiol* 2008 Sep;24(9):673-5.
- Fowler VG, Scheld WM, Bayer AS. Endocarditis and intravascular infections. In: Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005.
- Hill EE, Herijgers P, Herregods MC et al. Evolving trends in infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2006 Jan;12(1): 5-12. Review.
- Hill EE, Herregods MC, Vanderschueren S et al. Management of prosthetic valve infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2008 Apr 15;101(8):1174-8. Epub 2008 Feb 7.
- Horstkotte D, Follath F, Gutschik E et al. The task force on infective endocarditis of the European Society of cardiology. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. Executive summary. *Eur Hearth J* 2004;25:267-76.
- Kaye D. Infective endocarditis. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, editors. *Infectious diseases*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
- Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force. ACC/AHA 2008 guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008 Aug 19;118(8):887-96.

