

LE PORTE D'INGRESSO E TIMING CHIRURGICO DELL'ENDOCARDITE INFETTIVA

F. Bovenzi, L. Borelli, L. Cortigiani

Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale San Luca, Lucca.

Abstract

L'endocardite infettiva è un'infezione dell'endocardio coinvolto in un processo infettivo sistemico. Nonostante il progressivo miglioramento della terapia, l'endocardite resta associata ad una prognosi infausta, con elevata mortalità. La sua profilassi antibiotica è raccomandata solo nei casi ad alto rischio, in previsione di procedure capaci di creare batteriemia significativa. È necessario svolgere una profilassi educativa eseguendo una buona igiene del cavo orale, della cute, degli apparati genito-urinario e gastro-intestinale. Analoga attenzione dev'essere posta da parte dei medici e degli infermieri nelle pratiche di disinfezione della cute e delle mucose in caso di procedure medico-chirurgiche, anche semplici, come le punture per i prelievi ematici o per le terapie infusionali. L'identificazione delle porte d'ingresso per i microorganismi responsabili della patologia e la successiva eradicazione delle fonti infettive risultano particolarmente importanti, permettendo la prevenzione delle non rare recidive. Il trattamento chirurgico precoce viene raccomandato, in assenza di severe comorbilità, in caso di endocardite complicata da scompenso cardiaco, nelle infezioni non controllate, legate ad estensione perivalvolare o causate da microorganismi multi-resistenti oppure per prevenire lo sviluppo di eventi embolici. Inoltre, nelle infezioni su device intracardiache è necessaria non solo una terapia antibiotica prolungata, ma la rimozione del dispositivo con estrazione percutanea per ridurre i rischi di una chirurgia tradizionale. Sebbene le più recenti Linee Guida chiariscano meglio le indicazioni al trattamento chirurgico ottimale, il suo timing resta incerto.

L'endocardite infettiva è un'infezione endovascolare delle strutture miocardiche native (valvole, endocardio atriale o ventricolare) o impiantate chirur-

gicamente (protesi valvolari, elettrodi di stimolazione intracardiaca). La prima descrizione della malattia risale al 1554 per merito di Jean Francois Fernel, medico francese ¹. Dopo circa 300 anni, nel lontano 1885, studi dedicati proseguirono con Sir William Osler. L'elemento eziopatogenetico indispensabile per parlare di endocardite infettiva è la dimostrazione di un agente patogeno, la cui identificazione e sensibilità agli antibiotici orienta la scelta su una terapia antimicrobica mirata, oltre che sulla durata e prognosi della malattia. La sua incidenza è stimata intorno a 3-9 casi per 100.000 abitanti/anno nei paesi industrializzati, con rapporto tra uomo e donna di circa 2:1 ². La più alta prevalenza è osservata nei portatori di protesi valvolari e device intracardiache, così come nei pazienti con cardiopatie congenite cianotiche non operate o con storia di pregressa endocardite. Nonostante il progressivo miglioramento delle terapie, l'endocardite infettiva tende a recidivare dal 5 al 10% dei casi ³ e presenta ancora un'elevata mortalità ⁴. Per questo, ricercare e curare le porte d'ingresso dell'endocardite è utile, anche perché possono essere concausa di ricorrenti episodi di malattia ⁵.

Le porte d'ingresso dell'endocardite infettiva

In un ampio studio multicentrico ⁶, avere avuto in anamnesi un episodio di endocardite rappresenta un fattore di rischio indipendente di nuova malattia. La letteratura scientifica riguardo all'investigazione delle possibili porte d'ingresso dell'endocardite infettiva è scarsa, né all'interno delle ultime Linee Guida Europee ⁷ si fa menzione alla metodologia della loro ricerca e a come intervenire. Il rationale dell'opportunità della scelta clinica è stato espresso molto bene in un recente studio ⁸ prospettico, nel quale venivano sistematicamente indagate e identificate le possibili porte d'ingresso per i microorganismi responsabili dei casi di endocardite infettiva. Tutti i pazienti ricoverati in un arco di tempo compreso tra il 2005 ed il 2011 venivano esaminati da parte di dentisti, otorinolaringoiatri, gastroenterologi e urologi per gli uomini, ginecologi per le donne. Le eventuali infezioni dermatologiche venivano valutate dal dermatologo. Grazie alla diagnostica radiologica venivano ricercate anche possibili infezioni dentali, cerebrali o toraco-addominali. Per ogni singolo paziente venivano quindi studiate le possibili porte d'ingresso della malattia (tab. I) in base al risultato dell'esame clinico, della diagnostica per immagini, con particolare attenzione al naturale habitat dell'agente patogeno identificato. In caso di scoperta di microorganismi di origine gastro-intestinale, nei soggetti più a rischio con età maggiore di cinquant'anni, storia o familiarità per tumori inte-

Tabella I - Le potenziali porte d'ingresso da ricercare nell'endocardite infettiva.

Le potenziali porte d'ingresso dell'endocardite infettiva

- Cutanee
 - Dentali-dal cavo orale
 - Gastro-intestinali
 - Genito-urinarie
 - Respiratorie
 - Orecchio-naso-gola
-

stinali, veniva effettuata una colonscopia di controllo. Sono state pertanto curate, dove possibile, le sedi di infezione con terapia medica mirata. Le porte d'ingresso dei casi di endocardite infettiva sono state individuate nel 74% dei pazienti studiati: nel 40% la porta di ingresso era dovuta a lesioni cutanee correlate per lo più con pratiche medico-chirurgiche e con l'uso di droghe, seguite nel 29% da infezioni dentali o del cavo orale e solo nel 23% da poliposi intestinale. Forme più rare erano rappresentate da infezioni genito-urinarie o di pertinenza otorino-laringoiatrica. Questo lavoro originale dimostra come la ricerca delle porte d'ingresso dell'endocardite infettiva sia clinicamente fattibile nella maggior parte dei casi in cui si parte da un'attenta e sistematica ispezione del cavo orale, riservando le indagini di imaging più avanzate o la colonscopia solo in casi selezionati.

Profilassi e ricerca della porta d'ingresso

Negli ultimi anni il tema della profilassi dell'endocardite infettiva è stato molto discusso e dibattuto. Contrariamente al passato⁹, le ultime Linee Guida Europee⁷ raccomandano la profilassi antibiotica solo nel paziente ad alto rischio, in previsione di procedure odontoiatriche capaci di creare batteriemia significativa. La cavità orale ha un alto indice di colonizzazione batterica, con massima concentrazione a livello della placca, della tasca peri-odontale, della base della lingua e della mucosa del palato. Pertanto rimane necessaria l'attenzione per la corretta gestione della pulizia dentale quotidiana, in modo da tenere sotto controllo le batteriemie di basso grado¹⁰. Lo sviluppo dell'endocardite infettiva è condizionato dall'entità della batteriemia, dalla virulenza dei germi e dalle caratteristiche immunologiche del paziente. I vizi valvolari congeniti o acquisiti, soprattutto quelli delle cavità sinistre sottoposte ad alta velocità di flusso ematico, sono più facilmente esposti a danno endoteliale, predisponendosi alla colonizzazione batterica¹¹. Quest'ultima può essere sostenuta da batteri poco virulenti (ad es. Streptococchi Viridans) su lesioni endoteliali in soggetti con cardiopatie congenite pre-esistenti, oppure da batteri ad alta virulenza (ad es., *Stafilococcus Aureus*) su endotelio normale. Le Linee Guida Europee⁷ hanno identificato i soggetti ad alto rischio di sviluppare endocardite infettiva, come i portatori di protesi valvolari, di device intracardiaci e i pazienti con alcuni tipi di cardiopatia congenita. Questi necessitano non solo della profilassi antibiotica, ma anche di un'attenta ricerca di eventuali infezioni da risolvere tempestivamente¹². Ad eccezione di queste categorie, tenendo conto che gli antibiotici possono dare effetti collaterali anche gravi e che la loro frequenza potrebbe essere simile al numero delle potenziali endocarditi infettive prevenute, l'uso della profilassi non è raccomandato su larga scala. I rischi della terapia antibiotica comprendono reazioni allergiche di vario grado fino allo shock anafilattico, la selezione di *Clostridium difficile*, lo sviluppo di antibiotico-resistenza, di tossicità, di aritmie. Trattandosi di una malattia potenzialmente molto pericolosa, è doveroso ricorrere alla profilassi almeno nei gruppi in cui la prognosi sarebbe peggiore in caso di malattia. Delahaye⁸ ha osservato che nel 18% le porte d'ingresso cutanee erano legate ad accessi vascolari, per cui è sempre consigliabile seguire adeguate misure di igiene e disinfezione prima di ogni tipo di puntura, in modo da evitare conta-

minazioni loco-regionali e rendere la batteriemia trascurabile. Particolare attenzione bisogna porre all'uso prolungato di cateteri venosi centrali, che determina un elevato rischio di contaminazione e potenziale endocardite¹³. Il tipo di diagnostica da eseguire per ricercare le possibili porte d'entrata della malattia dovrebbe essere guidato dalle caratteristiche dell'organismo isolato responsabile della patologia: in caso di infezione da *Stafilococcus Aureus* dovrebbe essere attentamente esaminata la cute, se presente uno streptococco dovrebbe essere ispezionato il cavo orale e la faringe, mentre in presenza di enterococchi o *Streptococcus Bovis* potrebbe essere utile una colonscopia¹⁴.

Timing chirurgico dell'endocardite infettiva

Le indicazioni alla chirurgia nell'endocardite infettiva sono state chiaramente definite nelle Linee Guida Europee⁷. Lo scompenso cardiaco è la più frequente e severa complicanza dell'endocardite infettiva, può essere di vario grado e arrivare fino allo shock cardiogeno. In assenza di controindicazioni chirurgiche assolute o di severe comorbidità esistenti, la presenza di scompenso cardiaco causato da insufficienza mitralica o aortica severa o da fistole intracardiache impone una chirurgia in emergenza, mentre lo scompenso secondario ad ostruzione del tratto di efflusso ventricolare da parte di vegetazioni di grosse dimensioni, che determina instabilità emodinamica, necessita un trattamento chirurgico in urgenza¹⁵. Grazie alla chirurgia la riduzione della mortalità risulta maggiore in caso di sviluppo di scompenso cardiaco di grado moderato-severo. Anche i pazienti che sviluppano insufficienza mitralica o aortica acuta, con segni ecocardiografici di aumento delle pressioni di riempimento con o senza ipertensione polmonare, devono rapidamente accedere in urgenza alla cardiocirurgia per una precoce correzione del difetto valvolare. Le infezioni non controllate rappresentano un'altra temibile complicanza della malattia e sono la seconda causa di indicazione chirurgica precoce. Spesso sono causate da microorganismi più virulenti o multiresistenti, per cui la sola terapia medica non è in grado di eradicare la causa della malattia. Tali infezioni persistono nonostante la terapia antibiotica e, in assenza di altre fonti infettive extracardiache (per esempio ascessi splenici, renali o vertebrali), si associano ad aumento delle dimensioni delle vegetazioni, estensione perivalvolare della malattia e formazione di temibili ascessi, pseudoaneurismi o fistole. Le Linee Guida suggeriscono che la chirurgia dovrebbe essere presa in considerazione anche in caso di febbre persistente associata a emocolture che rimangono positive dopo una settimana di appropriata terapia antibiotica. Infine, la prevenzione dell'embolia sistemica rappresenta la terza indicazione all'intervento cardiocirurgico in urgenza di sostituzione o riparazione valvolare. In presenza di vegetazioni di grosse dimensioni mobili (maggiori di 10 mm) e di precedenti eventi embolici nonostante la terapia antibiotica, o di steno-insufficienza valvolare di grado severo, viene ancora raccomandata la chirurgia in urgenza¹⁶. Comunque, in presenza di una singola vegetazione di grosse dimensioni, rimane controverso il valore di una chirurgia precoce. In caso di complicanze neurologiche che si sviluppano come conseguenza di emboli settici, il paziente dovrebbe essere inviato rapidamente alla chirurgia, considerando ovviamente il rischio operatorio. In questi casi l'uso intraoperatorio della

terapia anticoagulante potrebbe favorire o peggiorare l'emorragia cerebrale, mentre l'ipotensione legata al by-pass cardio-polmonare potrebbe facilitare l'ischemia cerebrale, con possibile aggravamento delle condizioni neurologiche. I due principali obiettivi della chirurgia nella cura dell'endocardite infettiva sono la completa rimozione dei tessuti infetti e la ricostruzione dell'anatomia cardiaca, preferendo, dove possibile, la ricostruzione valvolare. Il tipo di protesi, meccanica o biologica, usata nella sostituzione valvolare, non sembra influire sulla prognosi del paziente. Quindi il ritardo del trattamento chirurgico, potrebbe essere associato ad un drammatico aumento della mortalità intraoperatoria, come conseguenza del progressivo aggravamento dello scompenso cardiaco o la progressione dell'infezione capace di generare ulteriori complicanze, come i già citati ascessi, fistole, embolizzazioni sistemiche e rimaneggiamento valvolare. Quindi, solo in rari casi il trattamento chirurgico dovrebbe essere programmato in elezione, dopo un'adeguata terapia antibiotica e sotto attento controllo clinico strumentale. La chirurgia precoce, rispetto a quella in elezione, è associata a ridotta mortalità intraospedaliera e a lungo termine¹⁷. Nonostante siano state chiarite le indicazioni alla chirurgia, il suo timing chirurgico ottimale resta in molti casi una decisione clinica difficile e complessa. Persino la definizione di chirurgia precoce secondo le Linee Guida Internazionali è oggi incerta. Le Linee Guida Europee⁷ classificano la chirurgia da effettuare in emergenza entro 24 ore, in urgenza entro pochi giorni, mentre in elezione la chirurgia da eseguire dopo una o due settimane di terapia antibiotica. Invece le Linee Guida Americane⁹ definiscono la chirurgia precoce, in modo più ampio, come il trattamento che dovrebbe avvenire durante la prima ospedalizzazione e prima di aver completato il ciclo di terapia antibiotica. La scelta della terapia chirurgica e il corretto timing chirurgico dovrebbero essere pensati sul singolo paziente in un team composto da cardiologi, cardiocirurghi e microbiologi, altri specialisti quando opportuno, per ottenere il trattamento più efficace e mirato e migliorare la prognosi.

Conclusioni

La letteratura che studia le cause fisiopatologiche delle non rare recidive di malattia è modesta. Recenti dati suggeriscono che le potenziali vie d'ingresso andrebbero sistematicamente identificate, analizzate e trattate. Potrebbe quindi essere interessante verificare in futuro, non essendo ancora presenti studi al riguardo, se l'eradicazione di queste porte d'entrata aggiuntive possa davvero favorire una migliore prognosi a lungo termine. I pazienti con endocardite infettiva complicata dovrebbero essere operati precocemente, sebbene il timing esatto della procedura risulta ancora molto spesso di difficile e incerta decisione. Rari sono gli studi randomizzati, mentre le Linee Guida Europee sembrano accrescere la sensibilizzazione verso una cultura più interventistica delle temibili infezioni e verso un precoce timing chirurgico. Lo scompenso cardiaco, le infezioni difficili da controllare e la prevenzione in molti casi dell'embolia sistemica rappresentano le tre principali indicazioni certe alla chirurgia.

Una volta presa la decisione di operare il paziente, non ci dovrebbero essere ritardi o attese che potrebbero risultare non solo poco vantaggiose ma addirittura dannose.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Fye WB, Jean Francois Fernel.* Clin Cardiol 1997; 20(12):1037-8
- 2) *Hoehn B, Duval X.* Infective Endocarditis. N Engl J Med 2013; 368:1425-33
- 3) *Alagna L, Park LP, Nicholson BP, et al.* Repeat endocarditis: analysis of risk factors based on the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. Clin Microbiol Infect 2014; 20:566-75
- 4) *Bovenzi F, Borelli L, Cortigiani L, Giorgi D, Lisi C, Nosari D.* L'endocardite infettiva: frustrazione del cardiologo. In: Conoscere e Curare il Cuore 2014. Edizioni Urban, pp. 273-280
- 5) *Chu V. H.* When the Cat's Out of the Bag. J Am Coll Cardiol 2016; 67:159-61
- 6) *Chu V. H, Sexton DJ, Cabell CH, et al.* Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection. Clin Infect Dis 2005; 41:406-9
- 7) *Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2015 Nov 21; 36(44):3075-128
- 8) *Delahaye F, M'Hammedi A, Guerpillon B, De Gevigney G, Boibieux A, Dauwalder O et al.* Systematic search for present and potential portals of entry for infective endocarditis. J Am Coll Cardiol 2016; 67:151-8
- 9) *Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP III, Guyton RA et al.* 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014; 63:e57-185
- 10) *Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D.* Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. Lancet 2012; 379:965-75
- 11) *Werdan K, Dietz S, Löffler B, Niemann S, Bushnaq H, Silber RE et al.* Mechanisms of infective endocarditis: pathogen-host interaction and risk states. Nat Rev Cardiol 2014 Jan; 11(1):35-50
- 12) *Thornhill MH, Dayer MJ, Forde JM et al.* Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study. BMJ 2011; 342:d2392
- 13) *Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al.* Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 49:1-45
- 14) *Lazarovitch T, Shango M, Levine M, et al.* The relationship between the new taxonomy of Streptococcus bovis and its clonality to colon cancer, endocarditis, and biliary disease. Infection 2013; 41:329-37
- 15) *Prendergast B. D, Tornos P.* Surgery for infective endocarditis: who and when? Circulation 2010; 121:1141-52
- 16) *Duk-Hyun K, Yong-Jin K, Sung-Han K, Byung Joo S, Dae-Hee K, Sung-Cheol Y, et al.* Early Surgery versus Conventional Treatment for Infective Endocarditis. N Engl J Med 2012; 366:2466-73
- 17) *Liang F, Song B, Liu R, Yang L, Tang H, Li Y.* Optimal timing for early surgery in infective endocarditis: a meta-analysis. Interact CardioVasc Thorac Surg 2016; 22:336-45