

Endocarditi infettive: aspetti eziologici e diagnostica microbiologica

A. Camporese, M. Avolio

Struttura Complessa di Microbiologia e Virologia, Azienda Ospedaliera "S. Maria degli Angeli", Pordenone

Riassunto

L'endocardite infettiva (EI) è una patologia con caratteristiche peculiari in continuo divenire, caratterizzata da un sostanziale mutamento dell'inquadramento epidemiologico e microbiologico.

Nonostante notevoli miglioramenti sotto il profilo diagnostico e terapeutico, l'EI rimane ancora una malattia dalla prognosi infelice e gravata da elevata mortalità.

Da un punto di vista epidemiologico, l'inquadramento dell'EI è cambiato sostanzialmente negli ultimi anni, soprattutto nei Paesi industrializzati. Un tempo malattia tipica di una popolazione di giovani adulti già affetti da deficit valvolari (per lo più di natura reumatica), oggi si è trasformata in una malattia spesso conseguenza di procedure correlate all'assistenza, che affligge pazienti di età più avanzata già portatori di protesi valvolari, ma anche soggetti senza precedenti anamnestici a carico delle valvole cardiache.

L'emocoltura rimane il *gold standard* diagnostico sotto il profilo microbiologico, permettendo di ottenere un isolato microbico su cui eseguire anche i test di sensibilità.

La *polymerase chain reaction* (PCR), in aggiunta all'esame colturale, può essere utile per consentire di diagnosticare con rapidità le EI dovute a microrganismi difficili da coltivare e nei casi in cui l'emocoltura abbia fornito un risultato negativo.

Summary

Infective endocarditis: etiology and microbiological diagnosis

Infective endocarditis (IE) is a peculiar and evolving disease, with changes in its epidemiological and microbiological profile. Despite major advances in both diagnostic and therapeutic procedures, this disease still carries a poor prognosis and a high mortality. The epidemiological profile of IE has changed substantially over the last years, especially in industrialized nations. Once a disease affecting young adults with previously well-identified (mostly rheumatic) valve disease, IE is now affecting older patients who more often develop IE as the result of health care-associated procedures, either in patients with no previously known valve disease or in patients with prosthetic valves.

Positive blood cultures remain the cornerstones of diagnosis and provide live bacteria for susceptibility testing. The polymerase chain reaction (PCR) allows rapid and reliable detection of fastidious and non-culturable agents in patients with IE and can be useful as an adjunct to traditional culture methods to facilitate diagnosis of IE, especially in cases where blood culture is negative.

Key-words: etiology, infective endocarditis, microbiological diagnosis, blood culture.

Endocardite infettiva: concetti generali

L'endocardite Infettiva (EI) è un'infezione endovascolare delle strutture miocardiche native (valvole, endocardio atriale o ventricolare) o impiantate chirurgicamente (valvole protesiche, pacemaker o elettrodi di un Intracardiac Device).

Il termine "endocardite infettiva" ha da tempo sostituito la definizione più riduttiva di "endocardite batterica", in

quanto anche i funghi sono stati chiamati in causa quali possibili agenti eziologici^{1,2}.

Elemento eziopatogenetico indispensabile per parlare di endocardite infettiva è la dimostrazione di un possibile agente patogeno, la cui identificazione e sensibilità agli antibiotici orienta la scelta della terapia antimicrobica mirata, la durata della stessa, la prognosi e l'eventuale strategia chirurgica.

E' possibile, infatti, porre diagnosi di EI quando viene dimostrato un interessamento dell'endocardio in corso di sepsi o di processo infettivo sistemico.

Qualora vengano riscontrati anche batteriemia o la presenza di DNA batterico, l'endocardite è definita "a diagnosi certa" con colture/quadro microbiologico positivo, altrimenti essa può essere definita come EI con colture/quadro microbiologico negativo^{1,2}.

Dal momento che la presentazione clinica dei pazienti con EI è molto variabile, in relazione all'agente eziologico riscontrato, alla presenza/assenza di patologie cardiache predisponenti o di altre patologie associate, per una diagnosi precoce di EI è di fondamentale importanza un elevato indice di sospetto clinico, in base a precisi criteri definiti dalle più recenti linee guida^{1,2}, come descritto nella Tabella I.

Incidenza ed eziologia

Nonostante i progressi conseguiti con la terapia antibiotica, l'EI rimane un problema di estrema attualità e gravità tra le patologie cardiache.

La sua esatta incidenza nella popolazione è ancora oggi incerta nei paesi occidentali, anche per la scarsità degli studi prospettici e i risultati per lo più "datati" delle indagini epidemiologiche in merito. Essa viene comunque riferita tra 1.7 a 6.2 casi l'anno per 100.000 abitanti, con un rapporto maschi/femmine di 1.7:1¹⁻³. Oltre i 60 anni, l'incidenza sale a 15-30 casi/100.000/anno¹⁻³.

Negli ultimi anni, il profilo epidemiologico dell'EI è molto cambiato. L'età media dei pazienti è, infatti, aumentata a causa di svariati fattori, quali la riduzione della prevalenza della malattia reumatica acuta, l'incremento delle malattie degenerative dell'anziano e l'emergenza di endocarditi nosocomiali causate da procedure invasive (ad es.: cateteri intravascolari, *pacemakers*, *shunts* per dialisi)³.

Le valvole più frequentemente interessate sono quelle del cuore sinistro; rari sono, invece, il coinvolgimento della tricuspide (frequente nei tossicodipendenti e come complicanza di infezione da cateteri venosi centrali e *pacemakers*) e quello contemporaneo di più valvole⁴.

L'eziologia è prevalentemente correlata alle condizioni del paziente e all'eventuale presenza di una valvola protesica^{1,2}.

I principali agenti eziologici di EI sono gli streptococchi cosiddetti "viridanti", ospiti abituali della cavità orale. Frequente è anche l'isolamento di enterococchi e di *Streptococcus bovis* (ospite delle vie digerenti), mentre *Streptococcus pneumoniae* viene osservato soprattutto nelle endocarditi che colpiscono gli etilisti e i diabetici.

Staphylococcus aureus infetta sia le valvole native, sia le valvole protesiche; gli stafilococchi coagulasi-negativi, invece, costituiscono la causa più frequente di endocardite su valvola protesica. Nei tossicodipendenti per via venosa, l'endocardite è abitualmente dovuta a *S. aureus* e a *Pseudomonas spp.* Le forme da miceti (*Candida spp* e *Aspergillus spp* in particolare) si osservano soprattutto nei tossicodipendenti, nei pazienti sottoposti a interventi di cardiocirurgia e nei pazienti immunocompromessi portatori di cateteri intravascolari. L'endocardite polimicrobica è poco frequente e interessa soprattutto i tossicodipendenti e i soggetti con cateteri intravascolari^{1,2}.

La forma di EI "a emocoltura negativa" è così definita, in quanto i patogeni interessati non sono stati isolati a causa di un trattamento antimicrobico in corso o pregresso, o perché l'eziologia è riferibile a microrganismi a difficile crescita nei normali terreni di coltura (es. *Brucella spp*, *Coxiella burnetii*, *Bartonella spp*, *Chlamydia spp*, *Mycoplasma spp*, *Legionella spp*, *Tropheryma whippelii*)⁵.

Diagnosi microbiologica

L'endocardite infettiva (EI) è sempre associata a batteriemia, pertanto la diagnosi di EI non può prescindere dall'indagine microbiologica, che si basa ancora oggi sostanzialmente sull'esecuzione dell'emocoltura, considerata il *gold standard* analitico, anche se l'uso dei metodi molecolari sta lentamente evolvendo, soprattutto in relazione alla possibilità di rilevare con notevole anticipo l'agente eziologico rispetto all'esame colturale, anche quando il trattamento antibiotico sia già stato iniziato^{1,2}. Il vantaggio dell'esame colturale consiste, invece, nella possibilità di ottenere il mi-

Tabella I. Criteri di sospetto di endocardite infettiva (EI) (da Rif. 1 modificato).

Elevato indice di sospetto clinico (indicazione clinica urgente)

Recente insorgenza di lesione valvolare/soffio (da rigurgito)

Evento/i embolico/i di origine sconosciuta

Sepsi di origine sconosciuta

Ematuria, glomerulonefrite, sospetto infarto renale

Febbre associata a:

- presenza di materiale protesico all'interno delle cavità cardiache;
- alto livello di predisposizione all'EI dovuto ad altre ragioni;
- aritmie ventricolari o disturbi della conduzione di recente insorgenza;
- prima manifestazione di insufficienza cardiaca;
- emocolture positive (se gli organismi identificati sono tipici per NVE/PVE);
- manifestazioni cutanee (Osler, Janeway) od oftalmiche (Roth);
- infiltrati polmonari multifocali/a rapida evoluzione (EI del cuore destro);
- ascessi periferici (renali, splenici, spinali) di origine sconosciuta;
- predisposizione e recenti procedure diagnostico-terapeutiche note per causare una significativa batteriemia.

Basso indice di sospetto clinico (indicazione clinica differibile)

Febbre senza nessuna delle manifestazioni precedentemente elencate

crorganismo responsabile e di eseguire un test di sensibilità per guidare la terapia.

Le principali fonti o i fattori favorevoli di batteriemia possono essere:

1. Apparato cardiovascolare: cateteri venosi e arteriosi, *pacemakers* temporanei e definitivi, pratiche angiografiche, dispositivi meccanici di assistenza circolatoria.
2. Apparato osteo-articolare: infezioni ossee, infezioni articolari.
3. Interventi chirurgici: in cardiocirurgia, chirurgia plastica, chirurgia del tratto vascolare-urogenitale, dell'apparato gastroenterico, odontoiatrici (più spesso transitoria).
4. Terapie immunosoppressive: opportunità da saprofiti e funghi.

In merito ai fattori di rischio, accanto a quelli classici come le infezioni cardiache congenite e l'infezione reumatica, come si è detto, risultano oggi emergenti l'uso di droga per via venosa, la sclerosi valvolare nei soggetti anziani, le infezioni nosocomiali a seguito di pratiche invasive, l'uso di device, interventi chirurgici, la pratica dialitica.

Il prelievo per l'emocoltura deve essere eseguito da sangue venoso, in quanto esso consente, rispetto al prelievo arterioso, di ottenere un maggior numero di isolamenti batterici e un minore numero di contaminazioni^{1,2}.

L'esecuzione ottimale va fatta prima del rialzo febbrile e della somministrazione degli antibiotici. Qualora si sia già iniziato un trattamento, i prelievi vanno eseguiti al livello di valle del farmaco. Devono essere prelevati in sequenza non meno di due set di emocolture, ciascuno costituito da un flacone per aerobi e uno per anaerobi.

I test di sensibilità sui microrganismi isolati, soprattutto se si tratta di batteri che esprimono particolari meccanismi di resistenza critici per il successivo trattamento (ad esempio *S. aureus* meticillino resistente, MRSA), devono prevedere la misura puntuale della MIC (Minima Concentrazione Inibente) in modo da determinare con precisione il livello di sensibilità di farmaci, quali ad esempio la vancomicina, che si sa essere affetti da scarse *performance* in presenza di elevati livelli di MIC, anche se al di sotto del *breakpoint* di sensibilità, e decidere eventualmente se *scalfare* a farmaci più efficaci⁶.

Contestualmente, è noto che la terapia di altri microrganismi è strettamente correlata in termini di dosaggio e durata al livello di MIC rilevato, come avviene ad esempio nel caso di penicillina nei confronti degli streptococchi viridanti. Inoltre, quando possibile, oltre alla MIC è assai utile ricorrere anche alla misura della MBC (Minima Concentrazione Battericida), per valutare il livello di battericidia del farmaco scelto⁷.

Sarebbe poi utile disporre di un monitoraggio dell'antibiotico (*Therapeutic Drug Monitoring*, TDM) soprattutto per farmaci particolarmente difficili da gestire in termini di battericidia rapportata al livello di MIC, come ad esempio vancomicina⁶.

Infine, per quanto riguarda l'utilizzo della diagnostica

molecolare, disponibile in laboratori di eccellenza, essa oggi trova una notevole indicazione nella diagnosi di endocardite⁸⁻¹⁰.

La nostra ormai consolidata esperienza maturata nell'utilizzo di queste metodiche analitiche¹¹ suggerisce, infatti, di sfruttare le loro caratteristiche, sempre contestualmente all'esecuzione delle emocolture, per ridurre i tempi di individuazione dell'agente eziologico di malattia, nei casi di EI a emocoltura negativa, e comunque in tutte le circostanze nelle quali l'esame colturale dimostra comunque una scarsa sensibilità, come ad esempio nei pazienti che hanno già iniziato un trattamento antibiotico.

Bibliografia

1. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25:267-76.
2. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005; 111:e394-434.
3. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet* 2004; 363:139-49.
4. Scotton PG, Chirillo F, Rocco F, Vaglia A, Stritoni P, Valfrè C. Endocardite infettiva. Diagnosi e terapia antibiotica. *Il Giornale Italiano di Cardiologia Invasiva* 2006; 1:18-28.
5. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:177-207.
6. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66:82-98.
7. Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, Taubert KA, Bayer A, Kaye D, et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. *JAMA* 1995; 274:1706-13.
8. Prendergast BD. Diagnosis of infective endocarditis. *BMJ* 2002; 325:845-6.
9. Anguita-Alonso P, Patel R. Molecular methods in the diagnosis of endocarditis. *Curr Infect Dis Rep* 2004; 6:270-5.
10. Casalta JP, Gouriet F, Roux V, Thuny F, Habib G, Raoult D. Evaluation of the LightCycler SeptiFast test in the rapid etiologic diagnosis of infectious endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28:569-73.
11. Avolio M, Diamante P, Zamparo S, Modolo ML, Grosso S, Zigante P, et al. Molecular identification of bloodstream pathogens in patients presenting to the emergency department with suspected sepsis. *Shock* 2010; 34:27-30.