

“CHALLENGES IN CARDIOLOGIA: DIAGNOSI DI ENDOCARDITE SU VALVOLA NATIVA E PROTESICA”

M. Pepi, M. Muratori

Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milano.

Abstract

Le nuove tecnologie di imaging cardiovascolare hanno fortemente influenzato la diagnosi di Endocardite Batterica (EI).

La presentazione clinica dell'EI è polimorfa, il che giustifica la difficoltà di diagnosi e il ritardo nel trattamento. Sintomi quali febbre, brividi, perdita dell'appetito e di peso e fenomeni embolici rendono fortemente sospetta la diagnosi di endocardite, ma non sempre sono presenti, in particolare nei pazienti anziani o in pazienti immunodepressi. Peraltro sintomi sfumati in pazienti ad alto rischio per lo sviluppo di EI, quali i portatori di protesi valvolari o di device intracardiaci, i pazienti con cardiopatie congenite ed i soggetti tossicodipendenti devono far sospettare come altamente probabile una diagnosi di endocardite infettiva.

In questa rassegna ci concentreremo sulle diagnosi di EI complesse in valvole native e protesi valvolari.

Introduzione

L'Endocardite Infettiva è una patologia complessa che può presentarsi con aspetti differenti a seconda degli organi interessati, della patologia cardiaca sottostante, del microrganismo interessato e delle caratteristiche del singolo paziente. La prognosi è spesso infausta con elevata mortalità intra-ospedaliera.

La diagnosi di EI si basa tuttora sui criteri modificati di Duke, che utilizzano una combinazione di dati microbiologici ed ecocardiografici (criteri maggiori) e dati clinici (febbre, condizioni predisponenti, fenomeni immunologici e vascolari) e ancora microbiologici, per stratificare i pazienti con endocardite certa, possibile o improbabile.

I criteri modificati di Duke, usati come algoritmo diagnostico fin dal

2000, utilizzano una combinazione di dati microbiologici ed ecocardiografici (criteri maggiori) e dati clinici e microbiologici minori per stratificare pazienti con EI certa, possibile, improbabile ¹.

L'imaging ed in particolare l'ecocardiografia, gioca un ruolo fondamentale sia nella diagnosi che nella gestione dei pazienti affetti da EI. Risulta essenziale nella valutazione prognostica del paziente, nella valutazione iniziale del rischio embolico e quindi sulle successive decisioni terapeutiche, oltre ad avere un ruolo fondamentale nel follow-up della terapia medica e chirurgica. All'ecocardiografia di recente si sono affiancate la TAC, la RMN e le tecniche di medicina nucleare, in particolare la PET/CT (tomografia ad emissione di positroni associata a CT) con F-fluorodesossiglucosio o con leucociti marcati ².

Va comunque sottolineato come tra tutte le tecniche di imaging, l'ecocardiografia (transtoracica e transesofagea) è la metodica ampiamente disponibile in grado di fornire dati anatomici e funzionali, con elevata sensibilità e specificità.

La tabella I riassume i principali dati ecocardiografici che identificano le diverse condizioni anatomo-patologiche che caratterizzano la diagnosi di EI.

Tabella I - Dati ecocardiografici che caratterizzano la diagnosi di EI.

	Anatomia	Ecocardiografia
VEGETAZIONE	Massa infetta adesa ad una struttura endocardica o a materiale proteico intracardiaco.	Massa intracardiaca oscillante o non oscillante adesa ad una valvola, ad altre strutture endocardiche o a materiale intraprotetico cardiaco.
ASCESSO	Cavità perivalvolare con necrosi e materiale purulento non comunicante con il lume cardiovascolare.	Area perivalvolare ispessita e disomogenea con aspetto ecodenso.
PSEUDOANEURISMA	Cavità perivalvolare comunicante con il lume cardiovascolare.	Spazio pulsatile, eco-privo perivalvolare con presenza di flusso identificata con il Color Doppler.
PERFORAZIONE	Interruzione della continuità del tessuto endocardico.	Interruzione della continuità del tessuto endocardico attraversata dal flusso Color Doppler
FISTOLA	Comunicazione tra due cavità contigue attraverso una perforazione.	Passaggio di flusso al Color Doppler attraverso una perforazione tra due cavità contigue.
ANEURISMA VALVOLARE	Espansione sacculare di tessuto valvolare.	Espansione sacculare di tessuto valvolare.
DEISCENZA DI PROTESI	Deiscenza di una protesi.	Rigurgito paravalvolare con o senza movimento oscillante della protesi.

La lesione endocarditica più frequentemente visualizzata con l'ecocardiografia è la vegetazione. La vegetazione consiste in un trombo settico che si localizza sulla superficie a bassa pressione della struttura valvolare e pertanto sul lato atriale delle valvole atrioventricolari e sul lato ventricolare delle valvole semilunari. L'accuratezza diagnostica dell'ecocardiografia non è peraltro del 100%. In particolare la sensibilità dell'ETT nell'individuare le vegetazioni è del 70% su valvola nativa, ma scende al 50% in presenza di protesi o device. La specificità della metodica è per contro del 90% sia su valvola nativa che su protesi valvolare e/o device. L'EcoTransEsofageo (ETE) raggiunge una sensibilità del 90% su valvola nativa e di circa l'85% su valvola protesica, mentre la specificità è superiore al 90%. Questo significa che la negatività di un ETE non deve escludere a priori la patologia, soprattutto se l'esame è eseguito in fase precoce di malattia quando le vegetazioni sono ancora troppo piccole per essere rilevate. In presenza di un elevato sospetto clinico le Linee Guida raccomandano quindi la ripetizione dell'esame transesofageo dopo 7-10 gg dal precedente. Infine, una specificità dell'ETE inferiore al 100%, implica la possibilità di falsi positivi (tumori, trombi, rottura di corda o strands fibrosi della valvola o fibrielastomi). Questo significa che l'esame va sempre interpretato alla luce della presentazione clinica e della probabilità di endocardite.

L'ETE è inoltre obbligatorio in presenza di protesi cardiaca e/o device intracardiaco, anche quando la ETT ha già confermato la diagnosi di EI, perché fornisce ulteriori informazioni sull'eventuale coinvolgimento perivalvolare. L'ETE va inoltre sempre eseguita intraoperatoriamente in tutti i casi di EI che richiedono trattamento chirurgico^{1,3-5}.

La TAC è una modalità fondamentale aggiuntiva per lo studio di ascessi/pseudoaneurismi in particolare in presenza di protesi valvolari con accuratezza diagnostica pari se non superiore alla TEE. È utile soprattutto nella dimostrazione delle complicanze degli ascessi perivalvolari con eventuali fistolizzazioni e/o degli aneurismi micotici, essendo meno soggetta della TEE agli artefatti protesici. La TAC consente inoltre la valutazione del circolo coronarico in pazienti che non possono eseguire coronarografia per endocardite su valvola e/o protesi valvolare aortica e può essere vantaggiosa nel definire il grado di calcificazione della valvola, della radice aortica e/o dell'aorta ascendente. È inoltre fondamentale nella valutazione delle complicanze emboliche dei distretti extracardiaci (cerebrale, spinale, toracica e viscerale) e pertanto va sempre eseguita nei pazienti con diagnosi di endocardite. L'ecografia addominale viene fortemente suggerita nello screening di lesioni emboliche ed è particolarmente utile in pazienti critici essendo eseguibile al letto del paziente.

Con l'introduzione delle apparecchiature ibride sia per la medicina nucleare convenzionale (TC a emissione di fotone singolo SPECT/TC) sia per la PET (PET/TC), le tecniche di imaging nucleare e molecolare stanno diventando uno strumento aggiuntivo importante per i pazienti con sospetta EI. Tuttavia i risultati della F-FDG PET/TC nei pazienti recentemente sottoposti a chirurgia cardiaca devono essere interpretati con molta cautela, in quanto un'eventuale reazione infiammatoria post-intervento può tradursi in una captazione aspecifica del tracciante nell'immediato post-operatorio. Pur con questo limite la F-FDG PET/CT nel sospetto di EI su protesi valvolare (se eseguita nei sospetti di endocardite su protesi impiantate >3 mesi prima) aumenta la sensibilità dei criteri di Duke dal 70 al 95%.

Multimodalità ed “Endocarditis Team”

Per tutti gli aspetti descritti due importanti novità clinico-organizzative sono state suggeriti negli ultimi anni. Da un lato l'importanza di un approccio multimodale, dall'altro l'indispensabilità, nei centri di ampio volume cardiologico e cardiocirurgico, di un team di esperti (Endocarditis Team) che, sin dall'ingresso di un sospetto di endocardite, e successivamente in tutte le fasi diagnostiche, cliniche (sia in termini farmacologici o chirurgici) collaborino alla migliore gestione dei casi di EI. Nel team è molto importante che il clinico sia affiancato dall'infettivologo. L'identificazione dell'agente patogeno è infatti fondamentale e la terapia antibiotica è strategicamente determinante in tutte le fasi mediche, chirurgiche e di follow-up.

Vari studi hanno validato l'importanza di un team di esperti (clinico, infettivologo, esperto di imaging, anestesista, cardiocirurgo, neurologo ed eventualmente neurochirurgo) che porti a decisioni condivise soprattutto nei casi più complessi. Tra questi il trattamento dell'EI di protesi e device è tra i più difficili, anche se sempre più si fa strada la necessità di una chirurgia precoce in pazienti con protesi valvolari infette.

In particolare il ruolo dell'endocardite team è quello di discutere i pazienti più fragili o estremamente compromessi, perché se le indicazioni alla chirurgia (necessaria in circa 50% dei casi di endocardite infettiva) è ben stabilita dalle Linee Guida, il timing chirurgico e il follow-up dei pazienti è tuttora motivo di dibattito.

Infatti la decisione chirurgica deve prendere in considerazione non solo la localizzazione e l'estensione dell'infezione, ma anche lo stato preoperatorio e le comorbidità del paziente e pertanto la reale fattibilità di una chirurgia molto precoce. Gli score attualmente in uso in cardiocirurgia (Euroscore II o STS score) non sono specifici ed accurati per i pazienti con endocardite infettiva. Mancano quindi degli strumenti che possano aiutare a selezionare i pazienti che maggiormente possono beneficiare della chirurgia. A questo scopo sono stati recentemente stati validati dei nuovi score (e-risk Score e Endoval score) che possono svolgere questa funzione e che potrebbero quindi essere utilizzati nelle discussioni dell'endocarditis team.

Alcune delle domande più complesse e rilevanti che emergono di fronte a casi complessi di EI

Quando l'intervento cardiocirurgico è fortemente raccomandato?

- a) In presenza di scompenso cardiaco ed instabilità emodinamica
- b) Assenza di risposta alla terapia (batteriemie ed iperpiressia) in presenza di patogeni resistenti
- c) Blocco AV, ascessi o lesioni destruenti i piani valvolari
- d) Emboli ricorrenti o vegetazioni grandi non rispondenti a terapia
- e) Endocardite su protesi da stafilococco o batteri non -Hacek gram negativi.

Quando operare in presenza di vegetazioni mobili ed in assenza di scompenso cardiaco?

Le Linee Guida ESC indicano la necessità di intervenire (Classe IIa) per prevenire l'embolismo in presenza di vegetazioni >10 mm associate a severo rigurgito o stenosi valvolare. In assenza di una valvulopatia severa, ma di am-

pie vegetazioni (>15 mm) può essere preso in considerazione l'intervento.

Quale tecnica ecocardiografica utilizzare in presenza di un sospetto di endocardite?

Sia l'ETT che l'ETE hanno negli ultimi anni visto importanti miglioramenti tecnologici. La risoluzione temporale e spaziale facilita il riconoscimento delle vegetazioni e delle complicanze di EI. Vari nuovi tools 3D quali la transilluminazione, gli effetti di trasparenza e vari altri accorgimenti tecnici proposti dalle varie compagnie rendono le immagini più realistiche e soprattutto permettono di sovrapporre simultaneamente i jets in 3D colore all'interno delle immagini tridimensionali. In questo modo sede ed entità di rigurgiti, perforazione dei lembi, fistole possono essere identificate con maggiore semplicità ed accuratezza.

Le figure 1 e 2 mostrano vari esempi di immagini ecocardiografiche 2D, 3D e 3D con tools avanzati.

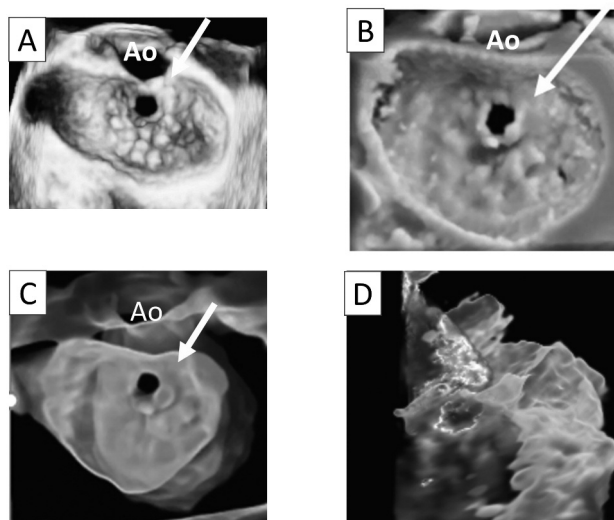


Fig. 1. Caso di endocardite su valvola nativa mitralica.

Nell'esame Transesofageo 3D si osserva: A: immagine convenzionale 3DETE che mostra un'evidente perforazione del lembo anteriore (freccia); B: stessa immagine con effetto della transilluminazione e C dell'effetto "vetro/trasparenza"; D: l'effetto trasparenza in visione longitudinale consente la sovrapposizione del colore che mostra un severo rigurgito a livello della perforazione. Sono inoltre visibili piccole vegetazioni sul lembo posteriore nella visione chirurgica (A, B, C). Ao: Aorta.

Diagnosi di EI in presenza di protesi valvolari e devices.

Sia nelle protesi valvolari che in presenza di cateteri intracavitari o devices (sul setto interatriale, interventricolare, auricola sinistra etc) gli esami 2D ETT, 2DETE, 3DETE sono complementari e il suggerimento è quello di eseguire sempre un completo esame ETT e Doppler prima di quello ETE. L'ETT può essere limitato e meno accurato nella ricerca di vegetazioni o complicanze specifiche, ma è indispensabile per caratterizzare i dati emodinamici, la

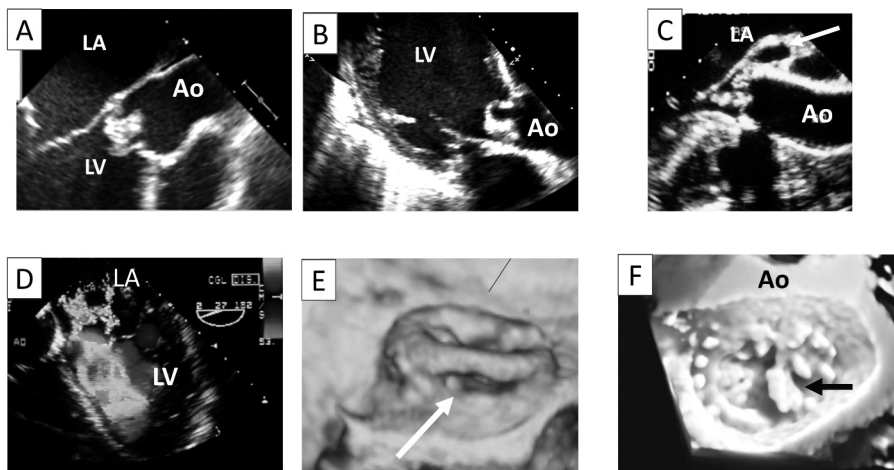


Fig. 2. Vari esempi di casi di endocardite.

A: Vegetazione su valvola nativa aortica (asse lungo ETE); B: Aneurisma della cuspidе coronarica destra in asse lungo ETT; C: tubo valvolare- aorta ascendente – Bentall in ETE asse lungo; evidente vegetazione sul piano valvolare ed ascesso paraprotetico (freccia); D: 4 camere ETE con evidenza di 2 perforazioni del lembo anteriore mitralico; E: distacco protesico (freccia) di protesi biologica mitralica in 3DETE; F: immagine ETE con effetto transilluminazione con plurime vegetazioni (la freccia indica la vegetazione di maggiori dimensioni).

Legenda: Ao: Aorta; LV: Ventricolo Sinistro; LA: Atrio Sinistro.

funzionalità biventricolare, presenza di multiple valvulopatie, versamento pericardico e pleurico. In molti casi, pur non diagnosticando con certezza l'EI, fa sospettare la presenza di nuovi jets patologici, immagini dubbie a livello delle strutture protesiche, cavità ascessuali e, in caso di precedenti esami, è possibile verificare cambiamenti morfologici o funzionali^{6,7}.

Come già però sottolineato l'ETE è indispensabile per approfondire gli accertamenti e definire con precisione la patologia. Di grande rilievo è la tecnica 2DETE e 3DETE per valutare possibili leak valvolari o distacchi valvolari e la presenza di pseudoaneurismi, perforazioni ed ascessi. La transilluminazione è di grande utilità per meglio identificare presenza e sede dei leaks. L'effetto "ombra" alla base della transilluminazione permette infatti di avere la percezione tridimensionale su uno schermo piatto e nel caso di leaks evita di confondere un vero leak da un drop-out o artefatto⁸.

Inoltre le protesi si possono ora indagare simultaneamente con immagini 3D dal lato ventricolare ed atriale nel caso delle protesi mitraliche o da altri piani in base ai singoli devices. Un'eventuale vegetazione può infatti non essere visibile dal lato atriale, ma identificabile dal lato ventricolare (specie quando si incunea nella struttura protesica).

Una diagnosi a volte molto difficile riguarda l'EI su PM e cavi endocavitari. L'incidenza può arrivare all'1-3% di differenti casistiche ed ha una mortalità tuttora molto elevata (sino al 25%). La decisione terapeutica medica o di estrazione è dunque molto rilevante e la diagnosi spesso complessa. Il rischio sale in presenza di revisioni, ematomi post-impianto, età e condizioni cliniche del pz, e molti altri fattori. La sensibilità dell'ETT è bassa e l'ETE nel so-

petto di endocardite su cavi da PM o ICD è indicata. Le immagini sono simili a quelle dell'EI su valvola riconoscibili come mobili, a bassa ecogenicità e spesso multiple ed irregolari⁹.

La distinzione tra trombo e vegetazione su cateteri è pressochè impossibile ed è la clinica associata ai dati emoculturali ed ematologici ad indirizzare la diagnosi. L'ECO ETE 3D ed in alcuni casi l'eco intracardiaco possono ulteriormente aiutare non solo nell'identificare sede e posizione delle vegetazioni, ma anche i danni valvolari eventualmente associati (valvola tricuspidale e polmonare). Il ricorso alla medicina nucleare può essere utile, ma non sempre è semplice porre diagnosi di infezione su catetere.

Un discorso a parte merita poi l'endocardite a carico delle strutture valvolari del cuore destro. Questa forma di endocardite è in linea di massima associata ad un miglior outcome, rispetto all'endocardite delle camere sinistre. Questo per molteplici fattori, in primo luogo perché ne sono affetti di solito pazienti più giovani, perché la disfunzione della valvola tricuspidale ha minor impatto emodinamico rispetto alla valvola mitrale e/o aortica, e perché l'embolizzazione delle vegetazioni è meno frequente. Inoltre la formazione di ascessi è meno frequente e si verifica una minor resistenza agli antibiotici. La mortalità generalmente è < al 5-10% anche senza chirurgia. L'indicazione chirurgica per queste forme consiste in una infezione non eradicabile (solitamente da funghi o stafilococco), nelle ripetute embolizzazioni polmonari (di solito quando le vegetazioni sono di dimensioni >20 mm) o quando è presente scompenso destro in presenza di severo rigurgito polmonare/tricuspidale. Nelle forme di endocardite del cuore destro non sono applicabili i nuovi score applicati nelle forme del cuore di sinistra. Anche l'eziologia oltre a quella simile all'EI delle altre valvole è peculiare e frequentemente relata ad utilizzo di sostanze stupefacenti.

Casi di estrema complessità cardiocirurgica

In presenza di un'infezione e distruzione tissutale molto avanzata, perforazioni, fistole, ascessi l'intervento chirurgico assume un rischio molto elevato e va pianificato con estrema attenzione (se ritenuto possibile ed indicato in base alla condizione del pz e del rischio-beneficio discusso dal team dell'EI). Le varie tecniche ecocardiografiche e TAC sopradescritte vanno eseguite integrando i dati diagnostici di ciascuna di esse ed ottenendo tutte le informazioni richieste dal cardiocirurgo.

Un esempio è la cosiddetta Commando procedure che deve essere eseguita in presenza della distruzione dello scheletro fibroso mitro-aortico. Varie tecniche proposte consistono nella sostituzione mitro-aortica (solo a volte sono possibili riparazioni valvolari), ricostruzione con patch del tessuto distrutto, ricostruzione del tratto d'efflusso¹⁰.

L'eco pre-operatorio ed intraoperatorio (spesso anche completati da dati TAC) mirano ad una precisa valutazione del danno endocarditico definendo ogni dettaglio che possa anticipare il planning del gesto chirurgico che naturalmente il cardiocirurgo poi adatterà alla situazione anatomica che dovrà affrontare. Fondamentale ad intervento terminato e ripresa ad uscita dalla CEC l'esecuzione di un ETE perioperatorio attento a valutare funzionalità protesica, possibili residue fistole/leaks, funzionalità biventricolare.

Conclusioni

Nonostante gli avanzamenti diagnostici, terapeutici e chirurgici l'EI rimane una patologia molto severa gravata da rilevante mortalità. Gli sforzi organizzativi che comprendono la presenza di tutte le metodologie diagnostiche più avanzate, la creazione di un team endocardite, i miglioramenti cardiocirurgici e la raccolta dati dei casi osservati nei singoli centri devono essere perseguiti con rigore per mettere in atto procedure rapide e ridurre la mortalità dell'EI.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Habib G, Lancellotti P, Antunes M et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J* 2015; 36:3075-3123
- 2) *Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, et al.* Multi-modality imaging assessment of native valvular regurgitation: an EACVI and ESC council of valvular heart disease position paper. *Eur Heart J Card Imaging* 2022; Mar 16:jeab253. doi: 10.1093/ehjci/jeab253. Online ahead of print
- 3) *Pepi M, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, Flachskampf F, et al on behalf of the European Association of Echocardiography.* Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism. *Eur J Echocardi* 2010; 11:461-476
- 4) *Lang RM, Badano LP, Tsang W, et al.* EAE/ASE Recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2012 Jan; 25(1):3-46
- 5) *Cohen A, Donal E, Delgado V, et al.* EACVI recommendations on cardiovascular imaging for the detection of embolic sources: endorsed by the Canadian Society of Echocardiography. *Eur Heart J Card Imaging* 2021; 00:1-34 EACVI Document
- 6) *Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J et al.* Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Card Imaging* 2016 Jun; 17(6):589-90
- 7) *Muratori M, Fusini L, Mancini M et al.* The Role of Multimodality Imaging in Left-Sided Prosthetic Valve Dysfunction. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022 Jan; 4(9):12
- 8) *Volpato V, Mantegazza V, Tamborini G, et al.* Diagnostic Accuracy of Transillumination in Mitral Valve Prolapse: Side-by-Side Comparison of Standard Transthoracic Three-Dimensional Echocardiography against Surgical Findings. *J Am Soc Echocardiogr* 2020 Oct 6; S0894-7317(20):30549-6
- 9) *Malagù M, Donazzan L, Capanni A et al.* Risk Scores for Cardiac Implantable Electronic Device Infection: Which One to Believe In? *J Clin Med* 2022 Nov 4; 11(21):6556
- 10) *Giambuzzi I, Bonalumi G, Di Mauro M et al.* Surgical Aortic Mitral Curtain Replacement: Systematic Review and Metanalysis of Early and Long-Term Results. *J Clin Med* 2021; 10:3163