

Donna di 72 anni, ricoverata per febbricola (37.5° C, per: peggioramento aritmia cardiaca (endocardite già nota)

Es. obiettivo: Soffio sistolico 4/6, metallico
Non embolie, non epatosplenomegalie

Esami ematochimici nella norma, lieve anemia; PCR = 1.3, PCT= neg

RX torace: cardiomegalia, segni di scompenso cardiaco

Emocolture: positività per *Enterococcus fecium* (1 emocoltura)



1. SEPSI DA "FOCOLAI CLASSICI"

Polmoniti
ENDOCARDITI
Meningiti
Osteomieliti

2. SEPSI DA AGENTI PARTICOLARI

Febbre tifoide, Brucellosi, Rickettsiosi, Bartonellosi, Listeriosi, Lyme, Leptosirosi, Micosi sistemiche, ecc

Infezioni da:

- CVC
- Cutanee
- Addominali e IVU
- Sito chirurgico

Endocardite Infettiva

Infezione dell'endotelio cardiaco a carico delle superfici valvolari

- Lesione tipica = **vegetazione**
- Può essere acuta o subacuta



- Interessa una valvola nativa o una protesi valvolare
- Segni e sintomi di infezione sistemica, embolizzazione e danno valvolare
- Elevata mortalità

CARATTERISTICHE EVOLUTIVE DELLA SINDROME CLINICA DELL'ENDOCARDITE INFETTIVA

- Aumento età media e rapporto Maschi/Femmine.
- Aumentata proporzione dei casi di EI acuta.
- Ridotta incidenza dei segni clinici periferici "classici".
- Riduzione dei casi da streptococco/aumento di quelli da stafilococco.
- **A Elevata Mortalità Intraospedaliera**
- Aumentato numero di casi da inoculazione diretta (TD).
- Aumentato numero di infezione di protesi valvolari.
- Aumento numero di casi di endocardite **associati a Spondilodiscite**
- Aumentata incidenza in associazione all'AIDS

3-10 casi x 100.000; M/F 2:1

Varia a seconda che si tratti di EI su Valvola Nativa o Protesica

- *Stafilococco aureus* (**in aumento**) e CONS
- *Enterococchi* (*E. faecium*, *E. faecalis*)
- Gram - (*P. aeruginosa*, *N. gonorreae*)

RARI

- *Bartonella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Coxiella*, *Listeria*
- Miceti (*Candida*, *Aspergillus*)
- **Etiologia Polimicrobica**

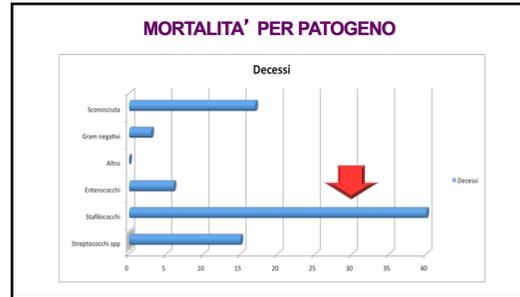
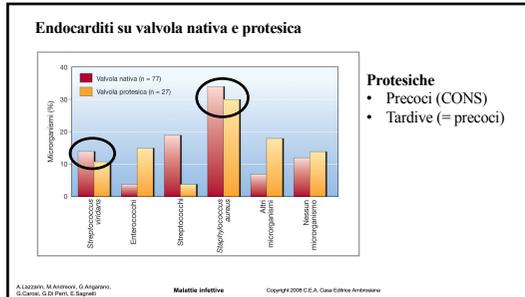
HACEK (5%)

Haemophilus
Cardiobacterium
Actinobacillus
Eikenella, *Kingella*

CLASSIFICAZIONE endocarditi

- Su Valvola Nativa
- Su Valvola Protesica (10-15%; **precoci e tardive**)
- Nel Tossicodipendente
- Nosocomiale
- Da procedure invasive





- ### Principali patologie da S. aureus
- **Infezioni cutanee:** foruncoli, favi, impetigine, infezioni di ferite e ustioni, necrolisi epidemica acuta (se lo stilpe infettante produce tossina epidermolitica), fasciti
 - **Endocarditi, Polmoniti, Osteieliti e Infezioni di protesi**
 - **Infezioni del tratto urinario**
 - **Accessi cerebrali e meningite**
 - **Batteriemie e sepsi**
 - **Sindrome dello shock tossico (tossina I)**
 - **Intossicazioni (tossinfezioni) alimentari** da S. aureus enterotossigeno (> frequenti A, B, C (C1, C2 e C3), D, E, G, I. La tossina **più frequente è la A** ma alcuni ceppi di S. aureus possono produrre anche due o più enterotossine contemporaneamente)
- SINTOMI: vomito (insorgenza dopo 1-6 ore dall'ingestione dell'alimento contaminato) e raramente diarrea per l'azione emetica delle enterotossine sui visceri addominali e per quella tossica derivante dalla proprietà di superantigene. I cibi più a rischio sono quelli ricchi di lipidi come panna, crema, etc.

Fattori predisponenti

Lesioni pregresse dell'endotelio valvolare (superficie atriale della Mitrale e ventricolare dell'Aorta)

Età (30-60 anni nel 50% dei casi) per declino cardiopatia reumatica (un tempo frequente, oggi < 20%)

Febbre reumatica

E' una **malattia autoimmune** scatenata dall'infezione streptococcica dove alcuni epitopi della proteina M del batterio sono comuni con proteine del tessuto cardiaco (miosina, fosforilasi ed altre) e nei confronti del quale si scatena una risposta immunitaria anticorpale e cellulo-mediata (lesioni dei tessuti valvolari) indotta dal batterio

- Eritema marginato
- Noduli sotto-cutanei
- Còrea (sindrome nervosa con movimenti involontari)
- Poliartrite, Cardite

- ### Fattori predisponenti più frequenti
- **Prolasso mitralico e la valvulopatia calcifica aterosclerotica (40%)**
 - **Interventi di cardiocirurgia** (EI Precoci, Intermedie e Tardive)
 - **Anziani in seguito a** procedure ospedaliere o portatori di valvole protesiche
 - **Cardiopatie congenite** (dotto Botallo pervio, setto interventri-colare, coartazione aortica, Fallot)
 - **EI su pace maker**
- Categorie a rischio maggiore: tossicodipendenti da droghe iniettabili, soggetti HIV positivi, pazienti affetti da spondilodiscite, anziani con protesi valvolari

3. Fattori predisponenti SPONDILODISCITI

Infezione del **disco** intervertebrale (*forma primaria a carico del nucleo polposso*), con secondario interessamento dei piatti cartilaginei e corpo vertebrale.

- Ematogena** 60-70%
- Iatrogena** (dopo intervento chirurgico o procedure invasive anche extravertebrali)
- Per contiguità** da foci vicini:



Fattori di Rischio ed Etiologia

- ✓ **INFEZIONI RICORRENTI VIE URINARIE** → *E. coli*
- ✓ **MANOVRE CAVO ORALE** → Streptococchi viridanti
- ✓ **NEOPLASIE/DIVERTICOLITI DEL COLON** → *S. bovis*
- ✓ **ANZIANO MANOVRE VIE URINARIE** → Enterococchi
- ✓ **DIABETE MELLITO** → Streptococchi β-emol. A e B
- ✓ **TOSSICODIPENDENTI** → Stafilococchi + HACEK
- ✓ **TATUAGGI e PIERCING** → *S. aureus*

Spesso vi è una patologia cardiaca preesistente (es. esito di febbre reumatica)




Penetrazione (Batteriemia)

Implant sul cuore
Flusso turbolento, trauma x l'endotelio
→ ulcerazione o infiammazione
deposizione di piastrine e fibrina

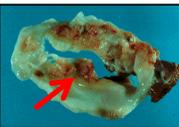
Formazione del Focolaio Sepsigeno (lambi valvolari o cori e tendinee)

SEPSI
(Alimentata da emboli batterici, continua batteriemia)

Eventuale formazione di infarti asettici o metastatici (apparato cuore dx o sx)

Reazione immunitaria ospite (Ac ed Ae-Ag e fenomeni correlati)

Fibrina, piastrine, eritrociti, microbi, formazione microtrombi

Replicazione batterica

▲

Avascolari

▼

Friabili

▼

Emboli batterici




DIFFERENZE TRA FORMA SUBACUTA ED ACUTA di ENDOCARDITE INFETTIVA

SUBACUTA	ACUTA
<ul style="list-style-type: none"> • Settimane-mesi • <i>S. Viridans</i>, Enterococco • Frequente In Soggetti Con LESIONI CARDIACHE • Focolaio Extracardiaco: Genito-Urinario, Dentario • INIZIO INSIDIOSO con Astenia • Sintomi Similinfluenzali • Embolia come 1a Manifestazione • Trattamento Antibiotico che induce Resistenza • Scompenso Cardiaco Acuto o blocco A-V • Possibilità di Recidive 	<ul style="list-style-type: none"> • Dura 1-2 Settimane • Patogeni Ad Elevata Virulenza (<i>S. Aureus</i>, <i>S. Pneumoniae</i>) • Spesso In Soggetti Immunodeficienti • Esordio TUMULTUOSO (> Febbre, Astenia, Pallore, Calo Ponderale, Soffio Con Rigurgito, Splenomegalia, Petecchie, Ecc. • Manifestazioni entro pochi giorni • Perforazioni Valvolari con Manifestazioni Cliniche • Insufficienza Acuta Ventricolare Sinistra • Cardiocirurgia Precoce • Possibilità di Recidive

- Paziente di 41 anni, fumatore con problemi di malattia parodontale
- Prende antibiotici di vario genere senza giovamento
- Sviluppa ascesso dentale periapicale come conseguenza di carie gravemente complicata e successiva estrazione
- Dopo 3 mesi, febbre 37,5-38° C con brivido
- Ricovero in Malattie Infettive.....
- Emocolture positive per S. viridans e Candida
- Diagnosi:?



	Segni o Sintomi	Prevalenza media %
Segni clinici	Febbre	80-90
	Brividi, sudorazione	40-75
Laboratorio	Astenia, calo ponderale Anoressia	25-50
Es. strumentali	Artralgie, mialgie	15-30
	Rumori cardiaci (soffio)	80-85
	Rumori da rigurgito	10-40
	Fenomeni embolici (setticci e asettici)	>50
	Blocco A-V	5-8
	Splenomegalia	20-40
	Manifestazioni neurologiche	20-40
	“ cutanee	10-25
	“ renali	20-30

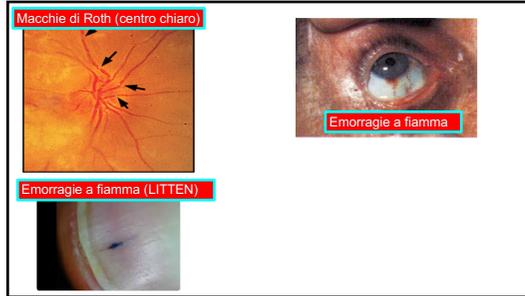
- Febbre tenace > 2 settimane, persistente (80-90%)
 - Pallore intenso
 - Calo ponderale
 - Splenomegalia
 - ✓ Soffio cardiaco che si modifica per intensità e timbro
 - ✓ Fibrilazione, segni di scompenso cardiaco, Blocco A-V
- FENOMENI EMBOLICI LOCALI O DISSEMINATI (Cute, Cuore, Cervello, Milza, Occhio, ecc)**

SEGNII CUTANEI

- ✓ **Petecchie** (20-40%), chiazze di Janeway, emorragie subungueali
- ✓ **Emorragie retiniche** a fiamma (segno di Litten) o con centro chiaro (segno di Roth)
- ✓ Noduli di **Ostler** periungueali e periplantari (dolenti)

Glomerulonefrite diffusa o parcellare (da IC)
Endoteliti, vasculiti (da IC)





Complicanze Legate a Fenomeni Embolici
Embolie Cuore Destro/Cuore Sn

- Dx: Embolie polmonari: ascessi, e pleurite da endocardite su tricuspide o polmonare, **broncopolmoniti**
- Sn: Embolie sistemiche: possono decorrere in modo asintomatico (specie a livello splenico). Le localizzazioni più gravi sono quelle **cerebrali, e coronarie con infarto del miocardio**
- Aneurismi micotici: possono colpire qualsiasi vaso, più frequentemente interessano i vasi cerebrali
- Complicanze renali da embolie: spesso insufficienza renale acuta che puo richiedere dialisi

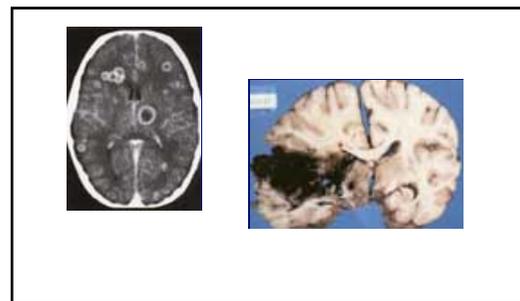
ANEURISMA MICOTICO

Dilatazione localizzata arteriosa irreversibile per distruzione della parete del vaso a causa di Emboli Settici per coinvolgimento infettivo

Più comune con S. viridans

Sempre a proposito del Cuore

- Disfunzione valvolare o della protesi: insufficienza valvolare acuta
- **Insufficienza cardiaca: più frequente nell'infezione della valvola aortica (prognosi non favorevole)**
- **Infarto miocardico**
- Ascessi cardiaci: 30% dell'endocarditi su valvola nativa e nel 50% di quelle su protesi. Spesso si complicano con Blocco atrio-ventricolare



SEGNI CLINICI

Sospettare ENDOCARDITE se:

Febbre che dura da più di 8-10 gg in paziente con valvulopatia
Soffio di recente insorgenza
Anemia, splenomegalia, ematuria microscopica, segni cutanei

Emocolture

Esami di Laboratorio

Es. strumentali

European Heart Journal (2006) 27, 517-526




ESC Guidelines
Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis
 Executive Summary

The Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology

Task Force Members: Dieter Horstkotte, Chairperson* (Germany), Ferenc Follath (Switzerland), Erno Gutschik (Denmark), Maria Lengyel (Hungary), Ali Oto (Turkey), Alain Pavie (France), Jordi Soler-Soler (Spain), Gaetano Thiene (Italy), Alexander von Graevenitz (Switzerland)

CRITERI DI DUKES (modificati)

Criteri maggiori
Emocolture positive per EI
Microorganismi tipici compatibili con EI isolati da 2 emocolture separate:
 Streptococcus viridans, Streptococcus bovis, Staphylococcus aureus, o gruppo HACEK, Enterococchi acquisiti in comunita' in assenza di un focus primario
Microorganismi compatibili con EI isolati da emocolture persistentemente positive, definite come:
 -almeno 2 emocolture positive ottenute distanziate da più di 12 ore
 - tutte e 3 o la maggior parte di 4 emocolture separate, la prima e l'ultima distanziate da più di 1 ora
 Singola emocoltura positiva per *Coxiella burnetii* o titolo anticorpale IgG antifase I superiore a 1/800
Evidenza di interessamento endocardico
 Risultati ecocardiografici positivi per EI (TEE raccomandato per valvole protesiche, EI possibile secondo criteri clinici, o EI complicata [ad es., ascesso paravalvolare])
 Nuova insufficienza valvolare (peggioramento o variazione di un soffio preesistente non costituiscono criterio sufficiente)

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
 oppure
 + 3 criteri minori

L'evoluzione della Terapia dell'Endocardite

Era preantibiotica → 100% mortalità
PENICILLINA

1951 → 30-40 % mortalità
 [Hunter TN. Bacterial endocarditis. Am Heart Journal 1951;42:472-482.]

CARDIOCHIRURGIA

1961: prima vegetectomia su lembo tricuspideale
 [May 26. Surgical cure of Osler's Mitralis endocarditis with open heart surgery. Ann Surg 1961;253:607-612.]

1965: prima sostituzione valvolare per endocardite
 [Walsh AG. Treatment of acute bacterial endocarditis by valve excision and replacement. Circulation 1965;31:433-3.]

2003 → 10-30 % mortalità
 [Otisov L. Current best practices and guidelines indications for surgical intervention in infective endocarditis. Cardiol Clin. 2003 May;21(2):235-51, vii.]

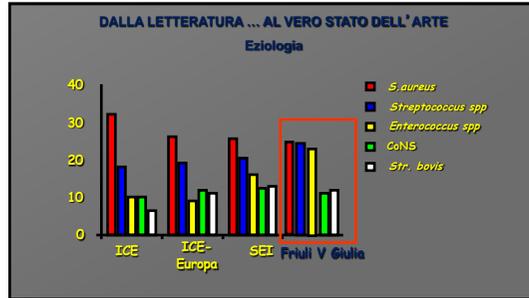
Scelta Antibiotico

- Valutare se il paziente ha assunto antibiotici recentemente
- Epidemiologia locale (se ceppi batterici resistenti)
- Se l'infezione coinvolge una valvola nativa (NVE) o protesica (PVE)

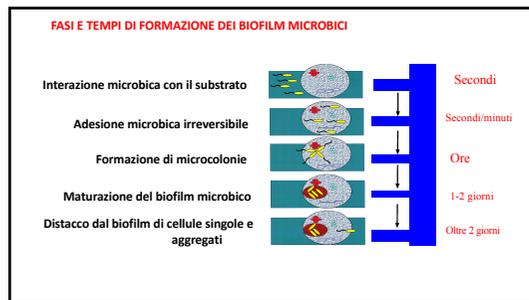
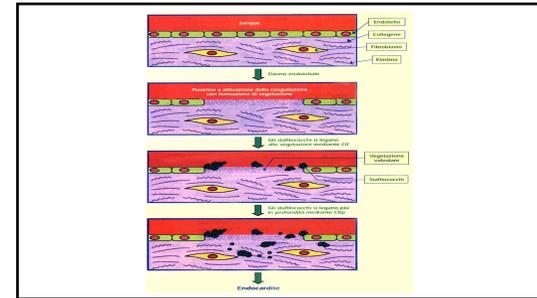
Dati relativi a 509 casi di EI raccolti da Studio Endocarditi Italiano (SEI)

Patogeno	All cases (527 strains)	NVE (228 strains)	PVE (127 strains)
Staphylococcus aureus	117 (22.6%)	81 (35.5%)	36 (28.3%)
Staphylococcus epidermidis	32 (6.1%)	2 (0.9%)	28 (22.1%)
Catets non epidermidis (S.lugdunensis)	24 (4.5%)	11 (4.8%)	13 (10.2%)
Streptococcus bovis group	38 (7.2%)	34 (14.9%)	4 (3.1%)
Viridans streptococci mixed group	6 (1.2%)	5 (2.2%)	1 (0.8%)
Viridans streptococci other than mixed group	87 (16.5%)	68 (30.0%)	18 (14.2%)
Other / unidentified streptococci	11 (2.2%)	9 (4.0%)	2 (1.6%)
Enterococcus faecalis	65 (12.5%)	47 (20.8%)	18 (14.2%)
Enterococcus faecium	9 (1.7%)	4 (1.7%)	5 (3.9%)
Other / unidentified enterococci	7 (1.3%)	7 (3.1%)	0 (0.0%)
HACEK	2 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (1.6%)
Pseudomonas aeruginosa	4 (0.8%)	4 (1.7%)	0 (0.0%)
Fungi	3 (0.6%)	3 (1.3%)	0 (0.0%)
Other	25 (4.7%)	14 (6.2%)	11 (8.6%)

Abstract presentato ad Heidelberg ESCOVID 2007



Di che cosa dobbiamo tenere anche conto nella scelta dell'antibiotico?



BIOFILM

Comunità strutturate di cellule batteriche racchiuse in una matrice polimerica (slime) che esse stesse producono ed aderente ad una superficie sia inerte che vivente

Quorum Sensing

S. aureus

Piastrine, fibrina batteri, emazie

Replicazione batterica

Avascolari

Friabili

Emboli batterici

Germe sconosciuto

- *b-lattamico* (Ampicillina Sulbactam o Amoxicillina-Ac. Clavulanico)

+

- Amirocetidici

Terapia antibiotica
ENDOVENOSA, CONTINUA, MASSIVA, PROLUNGATA E BATTERICIDA (MIC)

Germi Difficili

Hacek: ceftriaxone
 Bartonella: gentamicina+ doxiciclina
 Coxiella: doxiciclina per 1 anno
 EI Micotiche: amfotericina B per 6-8 sett.

Prognosi EI

- Agente Etiologico (*S. aureus incluso MRSA*, funghi, Gram -, *S. viridans*, Enterococco, *S. aureus*; polimicrobiche;
- Caratteristiche del paziente (pz anziano, portatore di valvole, co-morbidity);
- Presenza di Complicanze (IC, IR, Shock settico, Stroke)
- Ecocardiografia (severa insuff mitro-aortica, bassa frazione eiezione, vegetazioni importanti, ipertensione polmonare)

Prognosi peggiore per pazienti a rischio elevato di EI

- Over 70/75
- Storia pregressa EI
- Pazienti con cardiopatia congenita **cianogena** sottoposti o no a chirurgia riparativa
- Pazienti sottoposti a trapianto cardiaco
- Segni o sintomi clinici > 3 mesi
- Inizio terapia antibiotica dopo 2/3 settimane di febbre
- Interessamento della valvola aortica
- Vegetazioni > 1 cm nel cuore sn (rischio elevato per emboli e scompenso)
- Scarsa risposta clinica alla terapia antibiotica

PROFILASSI

RISCHIO ELEVATO: Portatori di **protesi valvolari**, pregressa EI, cardiopatie congenite complesse cianogene, interventi cardiocirurgia, insuff. card post-trapianto

RISCHIO MODERATO: prolasso mitralico con rigurgito, cardiopatia congenita non cianogene (tetralogia Fallot, coart. aortica, ecc) cardiomiopatia ipertrofica, disfunzioni valvolari acquisite in coloro che dovranno eseguire: avulsioni dentarie, cateterismo vescicale, broncoscopia, gastroscopia, cistoscopia

Singola dose di amoxicillina (2 g monodose) o amoxi-clavulanato (2.2 g monodose) o clindamicina, se allergia (600 mg) 1 h prima di procedure che possono causare una batteriemia

NON INDICAZIONE ALLA PROFILASSI

- Cardiopatie ischemiche
- Alcuni difetti congeniti (difetto interatriale tipo secundum, senza difetti residui)
- Prolasso mitrale
- Pacemaker, defibrillatori impiantabili, tranne che nel periodo perioperatorio

Il ruolo della Cardiocirurgia

- Ripristinare le funzione valvolare
- Prevenire lo scompenso cardiaco
- Concorrere con la terapia medica a:
 - Eradicare l'infezione
 - Prevenire la recidiva
 - Prevenire le manifestazioni extra-cardiache

Il risultato della terapia chirurgica dell'endocardite dipende da molti fattori

- Condizioni pre-operatorie del paziente
- Antibiotico-terapia mirata e prolungata
- Timing chirurgico
- Management peri-operatorio
- Tecnica chirurgica
- Management post-operatorio

} **Decisioni difficili basate sull'ESPERIENZA**

↓

Esperienza del chirurgo e della propria istituzione

