

La diagnosi di endocardite infettiva

Francesco Enia, Gianfranco Di Stefano, Fabio Tinè

U.O. di Cardiologia II e U.O. di Medicina I, Azienda Ospedaliera V. Cervello, Palermo

(Ital Heart J 2002; 3 (Suppl 3): 23S-27S)

© 2002 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Francesco Enia

via F. Liszt, 47
90145 Palermo

E-mail: fenia@tin.it

La diagnosi di endocardite infettiva (EI) può avvenire, come per altre malattie, secondo due linee principali: una immediata, basata su una valutazione probabilistica della realtà clinica per molti versi soggettiva (pur se aggiustata con elementi, in genere esterni, oggettivi quali la sensibilità e la specificità) e una mediata da schemi, sostanzialmente l'adeguamento a un modello predefinito. I due approcci, che non sono in contraddizione e che rispondono a esigenze diverse, possono essere adoperati insieme (per esempio lo schema può servire per una conferma *a posteriori* della valutazione probabilistica).

La valutazione probabilistica della realtà clinica

La diagnosi di EI, ovvero l'individuazione dello stato settico, l'identificazione del microrganismo responsabile e il riconoscimento della localizzazione endocardica, si basa sulla corretta valutazione del quadro clinico, delle emocolture e dell'esame ecocardiografico¹.

Il quadro clinico. Il pattern clinico, polimorfo e talora difficilmente decifrabile, può oscillare da un quadro paucisintomatico che dura mesi, minando l'organismo subdolamente, a un quadro drammaticamente esplosivo, fulminante in pochi giorni.

Le manifestazioni variamente associate, già elencate da Osler² nel 1885, dipendono:

- dalla sepsi (per esempio la febbre, presente nella quasi totalità dei pazienti);
- dai fenomeni immunologici (per esempio le artralgie e i noduli di Osler);
- dall'eventuale distruzione valvolare (per esempio le manifestazioni acute di insufficienza del ventricolo sinistro);

- dalle eventuali complicanze emboliche, secondarie a frammenti di vegetazioni che possono raggiungere tutti i distretti, talora con impianto metastatico dell'infezione.

Per muoversi in questo terreno, è necessario un elevato indice di sospetto che attivi la corretta percezione del quadro clinico e il processo di generazione dell'ipotesi endocardite. Il ritardo diagnostico, testimoniato da un tempo mediano di 5 settimane circa dalla comparsa dei sintomi alla diagnosi, dipende dalle frequenti presentazioni atipiche. Secondo Oakley³, buona parte delle diagnosi mancate o ritardate di EI si deve paradossalmente alla classica raccomandazione di Friedberg: la malattia deve essere sospettata in ogni paziente con soffio cardiaco e febbre inspiegabile; infatti i medici sembrano particolarmente abili nel trovare spiegazioni diverse dall'EI per le febbri del loro paziente.

Le emocolture. Con le emocolture è possibile identificare il germe responsabile, ossia l'elemento più importante per la diagnosi e la terapia. In base all'etiologia l'EI può essere suddivisa in diversi sottogruppi che in realtà configurano piuttosto vere e proprie malattie specifiche.

Le emocolture sono positive in più del 90% dei casi, se correttamente eseguite e soprattutto se il paziente non è stato trattato impropriamente con antibiotici. In particolare, è positiva la prima emocoltura nel 96% delle EI streptococciche e nell'86% delle forme non streptococciche⁴. La specificità dell'esame aumenta rispettando una tecnica di prelievo rigorosamente asettica e pretendendo la positività di più emocolture se il germe isolato è sospetto di inquinamento (per esempio *Staphylococcus epidermidis*).

Di fronte a un'emocoltura positiva dobbiamo domandarci se alla batteriemia cor-

risponda una localizzazione endocardica. Possono aiutarci nella risposta:

- il contesto clinico e soprattutto la dimostrazione ecocardiografica di vegetazioni valvolari;
- la persistenza della batteriemia: una batteriemia transitoria (con scomparsa del microrganismo dopo 30 min) non è indicativa di EI;
- il tipo di germe isolato: è rara una batteriemia persistente da *Streptococchi viridanti* in assenza di EI; invece è frequente una batteriemia persistente da gram negativi senza EI;
- la ricerca di altre cause eventuali che possano spiegare la batteriemia persistente (per esempio, un'infezione urinaria, se sono stati isolati gram negativi, un catetere venoso infetto se sono stati isolati stafilococchi coagulase negativi).

L'ecocardiogramma. Con l'esame ecocardiografico è possibile delineare con sufficiente precisione il quadro anatomico-patologico dell'EI. La vegetazione in M-mode appare come un insieme di echi grossolani e irregolari ("shaggy" and "fuzzy" secondo gli autori anglosassoni) in stretta connessione con i lembi valvolari che conservano il loro normale movimento. Il corrispettivo bidimensionale è una massa di grandezza e morfologia variabile, attaccata al lembo valvolare ma con un movimento proprio, per certi versi indipendente^{5,6}. È possibile determinarne la localizzazione esatta, l'ampiezza, la morfologia, il movimento e la consistenza⁷.

L'esame transesofageo ha il vantaggio, rispetto al transtoracico, di mostrare immagini più chiare; permette inoltre di visualizzare più accuratamente vegetazioni piccole, ascessi perivalvolari e il coinvolgimento delle protesi valvolari (in particolare quelle in sede mitralica); ha lo svantaggio del rischio di complicanze che, se pur rare, non possono essere ignorate^{8,9}. Con l'ecocardiografia Doppler (transtoracica e transesofagea) si ottengono preziose informazioni emodinamiche sull'eventuale disfunzione valvolare (insufficienza o, più raramente, stenosi) e su alcune complicanze (rotture, fistole, ecc.)¹⁰.

La sensibilità dell'esame transtoracico nel rilievo di vegetazioni endocarditiche oscilla dal 34 all'86%; la sensibilità dell'esame transesofageo è maggiore (86-96%). L'incidenza dei falsi negativi (il limite della sensibilità) ha alcune spiegazioni: anzitutto, raramente si possono rilevare vegetazioni prima che siano trascorse 2 settimane dall'inizio dei sintomi; occorre inoltre considerare le dimensioni delle vegetazioni (l'esame ecocardiografico evidenzerebbe vegetazioni di almeno 3 mm); infine, può essere la stessa valvulopatia eventualmente preesistente a mascherare gli echi delle vegetazioni. La specificità è alta con entrambe le tecniche: 91-98% per la transtoracica e 98% per la transesofagea. I pochi falsi positivi (il limite della specificità) hanno varie motivazioni: calcificazioni, fibrosi valvolari, lembi prolassanti, ecc.

L'articolazione diagnostica. L'interpretazione dei sintomi e segni della malattia e del risultato dei test di laboratorio e strumentali implica una variabile incertezza o – il che è lo stesso – una variabile convinzione (il "belief" degli autori anglosassoni) sul significato da attribuire ai dati raccolti. Possiamo credere, per esempio, che sia molto o poco probabile che il paziente portatore di protesi valvolare cardiaca, velocità di eritrosedimentazione persistentemente elevata e deterioramento del compenso, abbia l'EI e/o che il risultato di un'emocoltura o dell'esame ecocardiografico aumenti o riduca questa probabilità di malattia.

Seguendo l'impostazione bayesiana possiamo avvicinarci alla diagnosi integrando la probabilità pre-test di malattia (prevalenza) con la sensibilità e la specificità degli esami diagnostici (emocolture ed esame ecocardiografico, saggiati singolarmente o in serie). È possibile in tal modo ricavare inferenze che ci orientino sulla probabilità post-test di malattia, rispettando l'ordine con il quale queste informazioni arrivano, la "clinical hierarchy" di Feinstein¹¹. Un metodo più utile, che ci limitiamo soltanto a citare, prevede l'articolazione di quella peculiare funzione della probabilità rappresentata dalla verosimiglianza ("likelihood ratio").

Il processo diagnostico si configura quindi come un percorso logico caratterizzato da acquisizioni di informazioni e successivi salti di probabilità, finché un'ipotesi prevarrà sulle altre e sarà considerata la migliore spiegazione possibile del problema clinico. La lista delle ipotesi possibili deve essere esaustiva (pur se una è principale e le altre alternative); infatti, una diagnosi non potrà mai emergere come causa potenziale dei sintomi del paziente se non è stata preliminarmente considerata¹². Ogni ipotesi deve essere mutuamente esclusiva rispetto alle altre e ogni probabilità condizionale deve essere indipendente dalle altre¹³.

La figura 1 rappresenta una semplificazione del processo. Consideriamo la sensibilità e la specificità delle emocolture rispettivamente 90 e 90%; la sensibilità e la specificità dell'ecocardiografia transtoracica 60 e 95%; la sensibilità e la specificità dell'ecocardiografia transesofagea 95 e 95%. Saggiando questi esami in serie in tre diverse prevalenze teoriche (20, 50 e 80%) otteniamo diverse probabilità post-test di malattia.

In caso di prevalenza dell'80% (alto sospetto clinico di EI), l'emocoltura positiva significa in pratica la certezza di malattia (97%). L'ecocardiografia positiva aggiunge ben poco dal punto di vista diagnostico, pur conservando intatto il suo valore prognostico. Fondamentale invece è il riscontro di un ecocardiogramma positivo in caso di emocolture negative (predittività positiva 84% per l'ecocardiogramma transtoracico e 90% per il transesofageo). In caso di emocoltura positiva (valore predittivo 97%), un ecocardiogramma transtoracico negativo ha un significato trascurabile (resta una predittività positiva del 93%); un ecocardiogramma transesofageo negativo abbassa la predittività positiva a

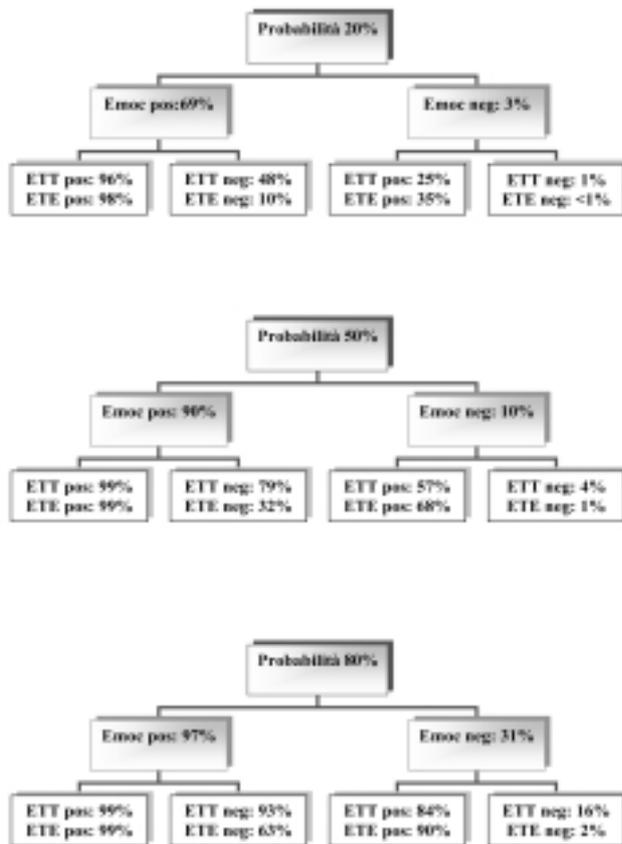


Figura 1. Probabilità post-test di endocardite infettiva saggiando in serie emocolture ed ecocardiogramma in tre diverse situazioni teoriche di prevalenza di malattia (20, 50 e 80%). Emoc = emocoltura; ETE = ecocardiografia transesofagea; ETT = ecocardiografia transtoracica.

63%; resta cioè un forte sospetto di malattia e, tenendo presente la possibilità di falsi negativi (per esempio il fatto che le vegetazioni possono svilupparsi nell'arco di settimane), va programmata la ripetizione dell'esame.

In caso di prevalenza del 20%, un esame ecocardiografico transesofageo negativo abbassa la probabilità di malattia al 10% se l'emocoltura è risultata positiva. Però in questo contesto di sospetto clinico basso, un esame ecocardiografico positivo significa la certezza della malattia (96-98%) se anche l'emocoltura è risultata positiva.

In caso di prevalenza del 50%, l'accoppiata emocolture-ecocardiografia positive significa la certezza di malattia (99%), mentre l'accoppiata emocolture-ecocardiografia negative permette di escluderla (1-4%). In questo contesto è interessante rilevare come in caso di emocoltura positiva, l'ecocardiografia transtoracica negativa porti a una probabilità di malattia del 79% mentre l'ecocardiografia transesofagea negativa a una probabilità del 32%. Il problema clinico resta dunque aperto e va risolto caso per caso. Come bilanciare due tipi diversi di rischio, ovvero il rischio di non diagnosticare un'EI (con le sue possibili devastanti complicanze) e il rischio di programmare una lunga degenza e una fastidiosa terapia antibiotica, che può comportare anche reazioni avverse immediate o ritardate? Ci aiuta il con-

petto di soglia; la domanda infatti può essere espressa in questi termini: qual è la soglia di probabilità alla quale è possibile escludere l'EI? La soglia, che può essere calcolata con i metodi dell'analisi decisionale conoscendo benefici e rischi sia del trattamento sia dei test diagnostici^{14,15}, è la probabilità di malattia alla quale due scelte (per esempio trattare con antibiotici vs non trattare) hanno lo stesso valore, dunque per probabilità inferiori alla soglia è appropriato un comportamento, per probabilità superiori è appropriato l'altro comportamento.

Nella valutazione probabilistica della diagnosi il momento più importante è il punto di partenza, cioè il giudizio sulla prevalenza della malattia nel contesto clinico (probabilità pre-test). Alcuni esempi di prevalenza di EI: > 90% in caso di batteriemia persistente e nuovo soffio; > 50% in caso di batteriemia persistente e cardiopatia preesistente; 30% in caso di batteriemia e inoculazione endovena di droghe; 14% in caso di batteriemia da *Streptococchi viridanti*; 6% in caso di batteriemia da *Staphylococcus aureus* secondaria a infezione di cateteri; < 2% in caso di batteriemia da gram negativi con chiara origine non cardiaca dell'infezione¹⁶. Sono ancora pochi gli studi che si occupano di valutare direttamente le stime relative di malattia, identificando e conservando in adeguati database l'informazione proveniente dai dati clinici. Consistenti passi in avanti in questa direzione sono in corso laddove l'epidemiologia clinica è adeguatamente coltivata¹⁷.

Gli schemi

Nel 1977 Pelletier e Petersdorf¹⁸ presentano una casistica di 125 casi di EI, ricoverati dal 1963 al 1972 in Ospedali di Washington, suddivisa in tre gruppi: EI sicura, probabile e possibile.

La prima categoria (sicura) si basa su criteri esclusivamente anatomico-chirurgici; le altre due si basano su criteri clinici. Questo mix di diagnosi esclusiva con dati anatomico-patologici (EI sicura) e diagnosi con dati clinici (probabile e possibile) tradisce lo scopo principale della classificazione, dichiarato esplicitamente dagli autori: raggiungere una sufficiente uniformità di linguaggio utile soprattutto per gli studi epidemiologici. Il ragionamento clinico invero segue un'altra strada: i dati anatomico-patologici (chirurgici o autoptici) possono essere una conferma o meno di un iter diagnostico che deve pervenire ad una probabilità di malattia adoperando criteri clinici.

Von Reyn et al.¹⁹ nel 1981, in una serie di 123 casi di EI, ritoccano i criteri di Pelletier e Petersdorf per ottenere uno schema più sensibile. L'EI sicura è identificata sempre con dati anatomico-chirurgici. La distinzione tra malattia probabile e possibile, pur seguendo la stessa logica di Pelletier e Petersdorf, è fatta adoperando criteri più precisi (vengono indicate le cardiopatie predisponenti ed i fenomeni vascolari, viene de-

finito il significato di emocoltura persistentemente positiva, ecc.). Viene introdotta infine la categoria di EI esclusa ed i criteri che permettono di escludere la malattia.

Gli scopi dello schema sono indicati nei seguenti punti: standardizzare i report; facilitare le ricerche epidemiologiche; facilitare validi paragoni di outcome; aiutare potenzialmente il clinico nel lavoro diagnostico.

Durack et al.²⁰ nel 1994 propongono i loro fortunati criteri, valutati in una casistica di 405 episodi di EI. Rispetto agli schemi precedenti vengono introdotte alcune modifiche sostanziali, per ottenere un maggior rendimento clinico, anche se Durack et al. sentono l'esigenza di precisare che "good diagnostic criteria may help to clarify the early assessment of such patients, but their main value often comes later, when further information has accumulated. Accordingly, it should be emphasized that these criteria are not intended primarily to govern management decisions".

Anzitutto lo schema è semplificato: vi sono due situazioni chiare (EI sicura ed EI esclusa) e una terza dubbia (EI possibile). La semplificazione è ambivalente: può essere positiva se valutata dal punto di vista dello schema (che tende al bianco e al nero); può essere negativa se valutata dal punto di vista della realtà clinica (che deve tener conto della scala dei grigi).

La novità più rilevante è introdotta nell'identificazione delle EI sicure. Questo gruppo non è più identificato con esclusivi criteri anatomico-patologici. Poiché la classificazione vuole avere valore clinico occorre considerare anche un'EI sicura identificata con soli criteri clinici. Pur permanendo un certo mix tra anatomia patologica e clinica, indubbiamente Durack et al. innalzano la clinica al livello dell'anatomia patologica, con un processo inverso rispetto a quello operante nell'ultimo secolo¹¹.

Il ragionamento clinico per identificare l'EI è articolato con criteri clinici maggiori e minori: l'endocardite è sicura se vi sono due criteri maggiori o uno maggiore e tre minori o cinque minori. Questa articolazione diagnostica è stata criticata in quanto considerata più adatta per malattie multisistemiche, di incerta etiologia e variabili²¹.

I criteri clinici maggiori sono analoghi a quelli patologici: identificazione del microrganismo con le emocolture e identificazione della lesione endocarditica con l'ecocardiografia. L'inserimento dei dati ecocardiografici è la seconda rilevante novità introdotta nello schema dal gruppo di Durack.

Tra i criteri maggiori c'è il riscontro di un'insufficienza valvolare nuova. È un criterio sottoposto a critica. Uno schema diagnostico dovrebbe essere sufficientemente robusto da non essere condizionato in modo sostanziale da un segno, come il rilievo di insufficienza aortica, estremamente soggetto alla variabilità interservatore. Infatti, una lieve insufficienza aortica ascoltata prima della malattia è un criterio minore (valvulopatia predisponente); ascoltata dopo è un criterio maggiore²¹.

Tra i criteri minori è inserita la tossicodipendenza; sono escluse le petecchie e le "splinter hemorrhages", considerate aspecifiche.

È stato criticato che due elementi fondamentali della diagnostica osleriana (cardiopatie preesistenti e fenomeni vascolari) siano relegati tra i criteri minori, con lo stesso peso, per esempio, del fattore reumatoide positivo²¹.

In 4 pazienti della serie di Durack et al. la diagnosi clinica di EI sicura è stata successivamente smentita. Un esempio: paziente tossicodipendente con febbre, due emocolture positive per *Staphylococcus aureus* e aneurisma vascolare nella sede delle iniezioni. La diagnosi di EI sicura, fatta sulla scorta di un criterio maggiore e tre minori, è risultata sbagliata: il paziente aveva un'infezione del vaso sede delle iniezioni. Adoperando criteri clinici, dunque, l'endocardite "sicura" dovrebbe essere definita più correttamente "sufficientemente sicura".

Le endocarditi possibili costituiscono il 37% di tutta la casistica. Ci troviamo di fronte a un limite degli schemi: in questa consistente fetta di pazienti non si arriva a una razionale e articolata quantificazione di probabilità. Ci si limita a dire "possibile", ma cosa vuol dire possibile? 10% di probabilità? 50%? 70%? Lo schema non può dare di più.

I criteri della Duke University mostrano una buona sensibilità (dal 76 all'80%), con alta specificità (97%) e alto valore predittivo negativo (92%)²²⁻²⁴.

Pur essendo la sensibilità di questi criteri nettamente più alta rispetto ai precedenti, tuttavia l'EI non è stata identificata correttamente nel 20% circa dei pazienti, con successiva conferma chirurgica. Sono stati proposti quindi svariati ritocchi per incrementare la sensibilità dei criteri: aumentare i criteri minori (inserendo velocità di eritrosedimentazione, proteina C reattiva, microematuria, ecc.); aumentare il peso diagnostico della sierologia positiva per febbre Q (*Coxiella burnetii*); inserire tecniche di identificazione genetica per gli stafilococchi; limitarsi a un criterio maggiore e due minori, nel caso il paziente sia stato trattato precedentemente in modo incongruo con antibiotici, ecc.²⁵⁻²⁷.

L'esigenza di modificare lo schema alla ricerca di una maggiore sensibilità ce ne fa percepire il limite probabilmente più importante: la realtà non può essere sostituita dallo schema per quanto lo schema si sforzi di somigliare alla realtà.

Bibliografia

1. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001; 345: 1318-30.
2. Osler W. Malignant endocarditis. *Lancet* 1885; 1: 415-8, 459-64, 505-8.
3. Oakley C. The struggle to reduce the continuing high mortality of infective endocarditis. *Int J Cardiol* 1988; 19: 55-7.
4. Scheld WM, Sande MA. Endocarditis and intravascular infections. In: Mandell GL, Douglas GR, Bennet JE, eds.

- Principles and practice of infectious disease. New York, NY: Churchill Livingstone, 1990: 670-706.
5. Lindner RJ, Case RA, Dent JM, et al. Diagnostic value of echocardiography in suspected endocarditis. An evaluation based on the pretest probability of disease. *Circulation* 1996; 93: 730-6.
 6. Shively BK, Gurule FT, Roldan CA, et al. Diagnostic value of transesophageal compared with transthoracic echocardiography in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 391-7.
 7. Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB, et al. Echocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis. Prediction of risk for complications. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1191-9.
 8. Muge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 631-8.
 9. Shapiro SM, Young E, De Guzman S, et al. Transesophageal echocardiography in diagnosis of infective endocarditis. *Chest* 1994; 105: 377-82.
 10. Jaffe WM, Morgan DE, Pearlman AS. Infective endocarditis, 1983-1988. Echocardiographic findings and factors influencing morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1227-33.
 11. Feinstein AR. *Clinical judgment*. Malabar, FL: Williams & Wilkins, 1967.
 12. Pakurer SG. Clinical decision making. In: Wyngaarden JB, Smith LH Jr, eds. *Cecil textbook of medicine*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1988: 74-9.
 13. Sox HC Jr. Probability theory in the use of diagnostic tests. An introduction to critical study of the literature. *Ann Intern Med* 1986; 104: 60-6.
 14. Pakurer SG, Kassirer JP. Therapeutic decision making: a cost-benefit analysis. *N Engl J Med* 1975; 293: 229-34.
 15. Pakurer SG, Kassirer JP. The threshold approach to clinical decision making. *N Engl J Med* 1980; 302: 1109-17.
 16. Heidenreich PA, Masoudi FA, Maimi B, et al. Echocardiography in patients with suspected endocarditis. A cost-effectiveness analysis. *Am J Med* 1999; 107: 198-208.
 17. McAlister FA, Straus SE, Sackett DL. Why we need large, simple studies of the clinical examination: the problem and a proposed solution. CARE-COAD1 Group. Clinical Assessment of the Reliability of the Examination-Chronic Obstructive Airways Disease Group. *Lancet* 1999; 354: 1721-4.
 18. Pelletier LL Jr, Petersdorf RG. Infective endocarditis: a review of 125 cases from the University of Washington Hospitals, 1963-72. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56: 287-313.
 19. Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, Friedland G, Crumpacker CS. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med* 1981; 94: 505-18.
 20. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994; 96: 200-9.
 21. Von Reyn CF. Case definitions for infective endocarditis. *Am J Med* 1994; 96: 220-2.
 22. Dodds GA, Sexton DJ, Durack DT, et al. Negative predictive value of the Duke criteria for infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1996; 77: 403-7.
 23. Cecchi E, Parrini I, Chinaglia F, et al. New diagnostic criteria for infective endocarditis. A study of sensitivity and specificity. *Eur Heart J* 1997; 18: 1149-56.
 24. Sekeres MA, Abrutyn A, Berlin JA, et al. An assessment of the usefulness of the Duke criteria for diagnosing active infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1185-90.
 25. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications of the Duke criteria to the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 303-4.
 26. Habib G, Dermeaux G, Avierinos JF, et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 2023-9.
 27. Perez-Vasquez A, Farinas MC, Garcia-Palomo JD, et al. Evaluation of the Duke criteria in 93 episodes of prosthetic valve endocarditis: could sensitivity be improved? *Arch Intern Med* 2000; 160: 1185-91.