

Infezioni dell'apparato cardiovascolare

14

ENDOCARDITI INFETTIVE

Definizione e classificazione. Con il termine endocardite infettiva si indicano più entità cliniche, diverse per patogenesi, eziologia e prognosi, accomunate da un identico substrato biologico: l'invasione e il conseguente danno dell'endocardio ad opera di popolazioni microbiche. Per motivi funzionali le strutture normalmente interessate sono le valvole cardiache ma, in realtà, l'infezione può estendersi all'endotelio murale e, in presenza di difetti strutturali, anche ai setti.

Nella definizione di caso è necessario rimarcare tre aspetti classificativi: forme acute (molto rare) oppure forme subacute; endocarditi del cuore sinistro (localizzate alla valvola mitrale e/o aortica) o del cuore destro (localizzate alla valvola tricuspide o, molto più raramente, alla polmonare); endocarditi su valvola nativa o su valvola protesica. Questa classificazione è clinicamente assai importante, perché sono diversi gli agenti eziologici coinvolti e i principi gestionali. Del tutto recentemente si è andata affermando un'ulteriore entità nosologica, l'endocardite su dispositivo intracardiaco (defibrillatore o *pacemaker*), il cui peso epidemiologico è direttamente proporzionale alla costante espansione dell'utilizzo di tali presidi medicali.

Eziologia ed epidemiologia. L'incidenza delle endocarditi è difficile da stimare, per la sporadicità della malattia, la variabilità delle definizioni usate nel tempo, l'esistenza di entità cliniche diverse, la persistente difficoltà di diagnosi, la carenza di studi di popolazione. La revisione degli studi disponibili evidenzia incidenze tra 1,4 e 6,2 casi per 100.000 abitanti per anno, che verosimilmente sottostimano la realtà del problema, in quanto le casistiche autoptiche dimostrano che almeno il 30% dei casi non viene diagnosticato in vita. Recenti esperienze italiane e francesi dimostrano valori superiori a 10 per 100.000 nei soggetti di età superiore a 65 anni, con picco di incidenza (15 casi per 100.000) nella fascia di età compresa tra 70 e 79 anni. Il crescente coinvolgimento della popolazione adulto-anziana è l'aspetto che maggiormente differenzia l'epidemiologia attuale rispetto al passato. Esso è correlato sia alla riduzione di prevalenza di alcuni classici fattori di rischio endogeni, quali la malattia reumatica e i difetti cardiaci congeniti misconosciuti, sia all'invecchiamento della popolazione, che a sua volta condiziona una maggiore

frequenza di malattie degenerative dell'endocardio su base aterosclerotica. In più, l'aumento di medicalizzazione della popolazione adulto-anziana e l'impiego esteso di dispositivi endovascolari temporanei o a permanenza contribuiscono a mantenere elevato il numero di condizioni esogene predisponenti (vedi *Patogenesi*). Infine, il crescente ricorso alla chirurgia protesica valvolare e all'impianto di dispositivi intracardiaci permanenti influisce sulla frequenza delle forme occorrenti su valvola non nativa.

Le endocarditi infettive possono essere causate da un'estrema molteplicità di microrganismi, con importante variabilità in rapporto a tipo di valvola coinvolta (nativa o protesica), fattori di rischio esogeni, età dei pazienti e popolazioni studiate. In realtà, lo spettro di agenti causali con prevalenze significative è molto più ristretto: basandosi primariamente sui dati dell'International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort, che ha raccolto 2.781 casi riportati da 58 Centri in 25 paesi, è possibile affermare che *Staphylococcus aureus*, stafilococchi coagulasi-negativi, streptococchi "viridanti" (*Streptococcus mitis*, *S. oralis*, *S. sanguinis*, *S. mutans*, *S. salivarius*), *Streptococcus gallolyticus* ssp. *gallolyticus* (*S. bovis*), altri streptococchi (in particolare di gruppo D) ed *Enterococcus* spp. rendono conto di oltre l'80% dei casi (Tab. 14.1). Altri microrganismi con prevalenze degne di nota (comunque mai superiori al 2%) sono quelli del gruppo HACEK (*Haemophilus baemolyticus*, *H. parahaemolyticus* e *H. parainfluenzae*; *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *A. aphrophilus*, *A. paraphrophilus* e *A. segnis*; *Cardiobacterium hominis*; *Eikenella corrodens*; *Kingella kingae*), Enterobacteriaceae e *Candida* spp. Infine, una percentuale di casi compresa tra l'8 e il 10% risulta non identificata dalle emocolture, metodica diagnostica di riferimento. Le endocarditi ad emocolture negative possono essere frutto di precedenti esposizioni ad antibiotici, essere espressione di coinvolgimento di batteri con peculiari esigenze nutrizionali non coltivati in modi e per tempi adeguati, essere causate da microrganismi intracellulari. Tra questi ultimi, i più comuni, da ricercare con metodiche sierologiche o di biologia molecolare sono *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp., *Tropheryma whipplei*, *Chlamydia* spp. e *Mycoplasma hominis*.

Il dato epidemiologico più rilevante dell'ultimo decennio è costituito dall'aumento delle endocarditi da *S. aureus*, che in

Tab. 14.1 Prevalenza media (%) di isolamento dei principali agenti eziologici di endocardite infettiva nelle più importanti situazioni clinico-epidemiologiche.

Agenti eziologici	Endocardite infettiva su valvola nativa		Endocardite infettiva su valvola protesica		Endocardite infettiva su dispositivi cardiovascolari impiantabili
	Soggetti non tossicodipendenti	Tossicodipendenti / portatori di catetere vascolare	Precoce	Tardiva	
<i>Staphylococcus aureus</i>	28	68	36	18	29
Stafilococchi coagulasi-negativi	9	3	17	19	42
Streptococchi "viridanti"	21	10	2	10	4
<i>Streptococcus gallolyticus</i> ssp. <i>gallolyticus</i> (<i>S. bovis</i>)	7	1	2	8	
Altri streptococchi	7	2	–	4	
<i>Enterococcus</i> spp.	11	5	7	13	
Gruppo HACEK*	2	–	–	2	–
Bacilli gram-negativi	–	–	2	0	9
Miceti	1	1	9	3	2
Emocolture negative	4	5	17	12	4

* *Haemophilus haemolyticus*, *H. parahaemolyticus* ed *H. parainfluenzae*; *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *A. aphrophilus*, *A. paraphrophilus* e *A. segnis*; *Cardiobacterium hominis*; *Eikenella corrodens*; *Kingella kingae*.

talune casistiche ha superato per frequenza gli streptococchi "viridanti", in passato largamente prevalenti. Tale aspetto ha importante valenza clinica, in quanto le prime hanno più frequente tendenza ad embolizzazione, maggiore letalità e più elevata necessità di gestione combinata medico-chirurgica. Questa evoluzione epidemiologica è correlata all'aumento delle endocarditi "nosocomiali", ossia acquisite a seguito di eventi batteriemici occorsi in rapporto a pratiche assistenziali (emodialisi, cateteri vascolari, chirurgia protesica, anche extracardiaca). In tali forme di endocardite viene isolato assai spesso *S. aureus* con profili di chemiosensibilità complessa, *in primis* meticillino-resistenza (MRSA). È però necessario segnalare un possibile fattore di distorsione insito nelle casistiche di riferimento: esse derivano dai dati di registri basati sui casi segnalati soprattutto in strutture di alta specializzazione, che normalmente raccolgono i casi di maggiore complessità; ciò potrebbe portare da un lato ad una sovrastima delle infezioni da *S. aureus* (più gravi e quindi più spesso centralizzate), dall'altro a una sottostima di quelle da *Streptococcus* spp. ed *Enterococcus* spp., più sovente gestite in Centri di primo livello, ovvero non diagnosticate. In effetti, nel predetto studio di popolazione italiano, dove l'arruolamento non avveniva sulla base di segnalazione spontanea, streptococchi "viridanti" e *S. gallolyticus* ssp. *gallolyticus* (*S. bovis*) sono risultati gli agenti eziologici più frequenti nella popolazione generale, con *Enterococcus* spp. prevalenti in quella anziana.

Patogenesi. L'endocardite infettiva è frutto della concomitanza di due fattori: uno endogeno, il danno dell'endotelio valvolare, e uno esogeno, la batteriemia. L'endocardio è assai

resistente alle infezioni batteriemiche anche ad alta carica o da specie/ceppi molto virulenti, per cui affinché si generi l'evento endocardite è necessario anzitutto che si realizzi un'alterazione della sua integrità. Una valvulopatia congenita, oppure alterazioni valvolari degenerative secondarie ad aterosclerosi, rappresentano i fattori predisponenti più classici: le turbe emodinamiche da essi indotte alterano il flusso laminare del sangue durante il passaggio valvolare, condizionando una riduzione della pressione laterale e quindi un'ipoperfusione dell'intima, responsabile del danno endoteliale. Nel soggetto tossicodipendente per via venosa le macroparticelle presenti nelle "sostanze da taglio" esercitano invece un danno meccanico diretto sulle valvole cardiache, interessando non a caso prevalentemente la tricuspide, esposta al flusso sanguigno venoso, massimamente contaminato. Nel paziente sottoposto a intervento di protesizzazione valvolare, le superfici rappresentano, fino a quando non si realizzi una completa riendotelizzazione, un *locus minoris resistentiae* su cui si può innescare il processo endocarditico. Una volta realizzata la riendotelizzazione, il rischio è invece correlato all'eventuale malfunzionamento della valvola protesica. Proprio in rapporto alla diversità della condizione endogena predisponente, le endocarditi su valvola protesica sono usualmente distinte in *precoci* (occorrenti entro le prime 6-8 settimane) e *tardive*, nelle quali il ventaglio di agenti eziologici è più simile a quello delle endocarditi su valvola nativa.

Sulla lesione dell'endocardio comunque determinata, oppure sulle superfici non endotelizzate di valvole e dispositivi intracardiaci, si accumulano piastrine, eritrociti e fibrina, con formazione di microtrombi adesi alla su-

perficie endoteliale della valvola (*endocardite trombotica non batterica*). I microtrombi sono un substrato ideale per l'adesione di colonie microbiche circolanti in corso di batteriemia, secondo momento patogenetico cruciale. All'adesività dei microrganismi concorrono componenti sia dell'ospite (fibrinogeno, laminine, collagene) sia microbiche. La capacità delle diverse specie di produrre molecole di adesione ne condiziona la prevalenza: per esempio, la quantità di destrano prodotta da *Streptococcus* spp. è proporzionale alla capacità di produrre endocardite, suggerendo il valore dell'interazione tra destrano presente sulla parete cellulare e sull'endotelio. Analogamente, per *S. aureus* la capacità di produrre fibronectina favorirebbe fortemente la capacità di aderire alla lesione trombotica primitiva.

Le fonti potenziali di batteriemia sono numerose e di entità variabile. La batteriemia può essere un evento parafisiologico, del tutto asintomatico, e può verificarsi numerose volte nella vita, a partenza dai molteplici siti non sterili dell'organismo umano. È per tale motivo che una percentuale di pazienti non rivela alcuna fonte apparente di batteriemia all'anamnesi. A parte la tossicodipendenza per via venosa, dove il rapporto causale con la batteriemia è evidente, numerosi atti medici sono ad essa correlati: si stima che il rischio di batteriemia sia tra il 20 e l'80% nella chirurgia del periodonto ed in caso di estrazione dentale, tra il 30 e il 50% nella tonsillectomia, giunga al 15% in caso di manovre endoscopiche, superi il 40% nella chirurgia prostatica transuretrale, sia presente con percentuali vicine al 10% in caso di parto eutocico. Analogamente, l'esposizione a cateterismo vascolare e/o ad intervento chirurgico configura un rischio di batteriemia non irrilevante. Quanto più l'evento batteriemico è ad alta carica e/o reiterato, in presenza di lesioni endoteliali predisponenti, tanto maggiore è il rischio di endocardite. Fanno parzialmente eccezione a tale meccanismo patogenetico le endocarditi su valvola protesica precoci, dove è possibile anche la contaminazione microbica intraoperatoria. L'adesione e la conseguente colonizzazione microbica richiamano altre piastrine e fibrina, dando ulteriore *pabulum* alle popolazioni microbiche e innescando un meccanismo capace di automantenersi, che porta progressivamente allo sviluppo di una vera e propria vegetazione endocarditica e al danno valvolare. La vegetazione è quindi un ammasso di fibrina, leucociti, piastrine e colonie microbiche ad altissima densità (fino a 10^{11} CFU/g) ed è sia un ecosistema idoneo a garantire la sopravvivenza microbica, sia un eccellente mezzo di protezione dall'azione dei farmaci: infatti, le condizioni di ridotta perfusione ematica comportano la selezione di specie e ceppi a ridotta attività metabolica e più lenta replicazione, quindi più capaci di resistere agli antimicrobici. La vegetazione aumenta via via di dimensioni, alterando progressivamente la funzionalità valvolare con potenziale rischio di altre complicanze, quali l'ulcerazione e poi la perforazione della valvola con scompenso cardiaco acuto, la rottura delle corde tendinee, la formazione di ascessi perivalvolari, l'estensione del processo infettivo al miocardio e al sistema di conduzione, con conseguente rischio di aritmie. L'aumento di dimensioni delle vegetazioni le rende sempre più fragili, per cui si possono generare microemboli settici in grado di determinare un danno d'organo su base ischemica o emorragica, oppure di

generare localizzazioni secondarie di malattia, con formazione di ascessi. È sufficientemente condiviso il concetto che il rischio embolico aumenta con l'incremento volumetrico delle vegetazioni e che specifici agenti eziologici (per esempio, *Candida* spp.) o localizzazioni (valvola mitrale) si associno a maggiori dimensioni della vegetazione. Indipendentemente dal distacco di emboli settici, la vegetazione rappresenta sempre una fonte di batteriemia continua, con persistente stimolo immunologico e costante rischio di evoluzione verso condizioni di sepsi grave e shock settico.

Anatomia patologica. Il determinante anatomopatologico dell'endocardite infettiva è la vegetazione, singola o multipla, disposta più spesso sui lembi valvolari, ma anche sulle corde tendinee, sull'endocardio parietale, oppure sui dispositivi cardiaci (Figg. 14.1 e 14.2). Essa può raggiungere dimensioni notevoli, fino a 1,5 cm, soprattutto qualora siano in causa specie microbiche di bassa patogenicità o ceppi di modesta virulenza; in caso di infezioni da microrganismi più aggressivi, prima che le vegetazioni raggiungano dimensioni cospicue si manifestano lesioni valvolari o danni tessutali da estensione del processo al miocardio. In particolare, la tendenza a formare rapidamente ascessi perivalvolari è una connotazione peculiare delle endocarditi su valvola protesica a eziologia stafilococcica. In circa il 40% delle endocarditi è coinvolta la mitrale, nel 30% l'aortica, nel 20% entrambe, mentre la tricuspide è interessata nel 5% dei pazienti.

Nelle endocarditi su valvola protesica le lesioni sono localizzate soprattutto all'anello di sutura. In un'elevata percentuale di infezioni si estendono alle strutture adiacenti, con formazione di ascessi perianulari e progressivo distacco valvolare in oltre l'80% dei pazienti, come dimostrato da casistiche autoptiche. Se è coinvolta l'aortica, il processo infettivo può propagarsi all'arco, al miocardio ed al pericardio, con pericardite purulenta di varia entità in circa il 20% dei casi.

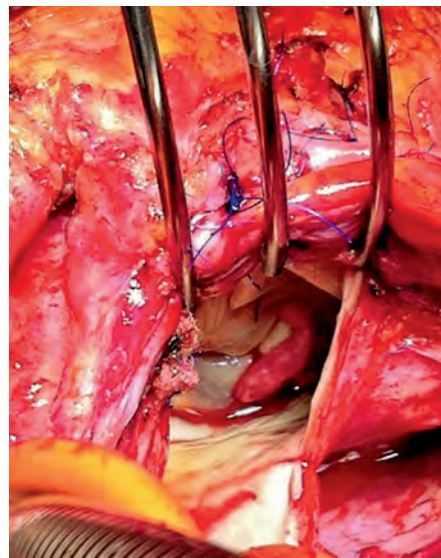


FIG. 14.1 - Endocardite infettiva: reperto di vegetazione valvolare nel corso dell'intervento cardiocirurgico.

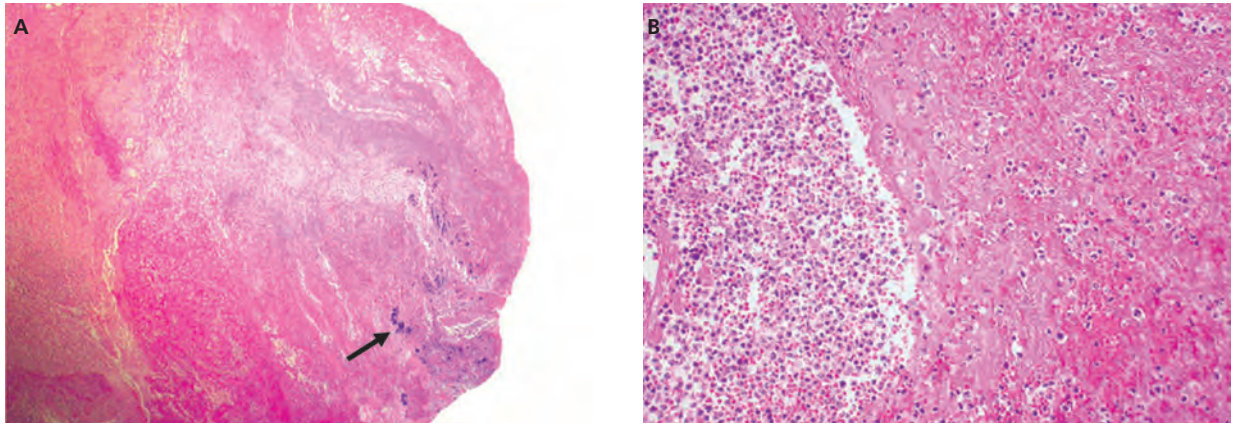


FIG. 14.2 - Endocardite infettiva batterica della valvola mitrale. **(A)** (ematossilina-eosina $\times 25$): vegetazione costituita da fibrina e piastrine, nel cui contesto sono presenti colonie batteriche (freccia). **(B)** (ematossilina-eosina $\times 200$): granulociti neutrofilici e scarse cellule ematiche mononucleate.

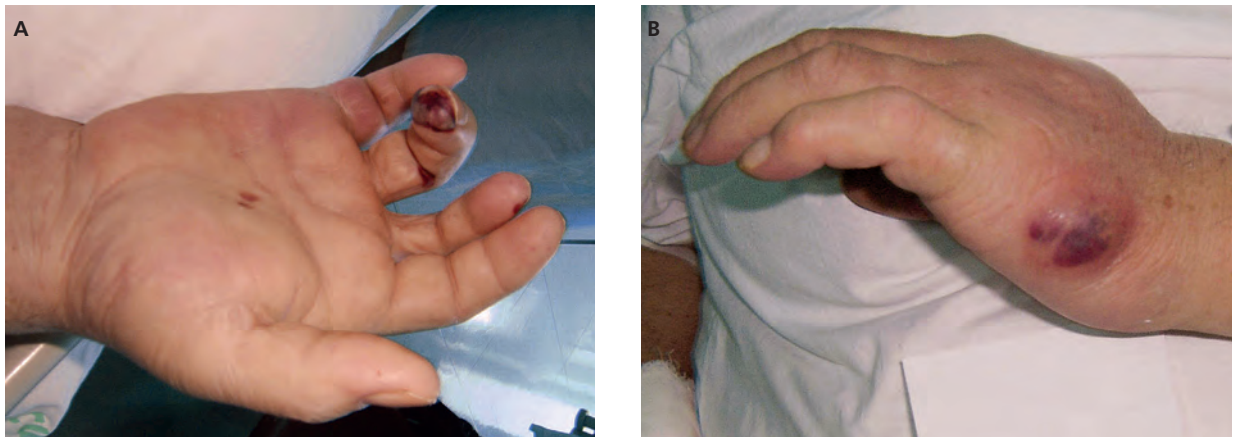


FIG. 14.3 - Noduli di Osler in pazienti affetti da endocardite infettiva.

I fenomeni embolici possono interessare qualsiasi organo. I siti maggiormente coinvolti sono, in ordine decrescente, gli organi splancnici, il sistema nervoso centrale, i reni e i polmoni, questi ultimi specie in caso di localizzazione tricuspидale. Degna di nota è l'associazione tra endocardite ed osteomielite vertebrale, localizzazione molto rivalutata nelle casistiche più recenti, in rapporto al maggiore uso della risonanza magnetica nucleare (RMN). Anche la colonizzazione batterica dei *vasa vasorum* delle pareti arteriose rientra nelle complicanze emboliche più comuni: in questa evenienza, il progressivo danno della tunica muscolare determina la formazione di aneurismi, definiti "micotici" da William Osler nel 1885 in rapporto alla loro peculiare morfologia. Anche fenomeni microembolici a livello dei *vasa vasorum* e il deposito di immunocomplessi sembrano avere un ruolo accessorio nella formazione degli aneurismi micotici.

A prescindere dagli eventi embolici, l'endocardite determina molto spesso quadri patologici in più organi, sia in rapporto all'azione microbica sia in virtù della disregolazione della risposta immune secondaria all'infezione. A livello splenico si osservano iperplasia dei follicoli, proliferazione del reticolo e, talora, dell'endotelio dei seni. Il rene è spesso coinvolto,

con differenti quadri di glomerulonefrite: focale, correlata verosimilmente a microembolizzazione, da immunocomplessi a patogenesi immunomediata, e membranoproliferativa, quest'ultima più frequente in corso di malattia da *Staphylococcus* spp. Anche la cute può essere interessata da manifestazioni, sia direttamente dovute a propagazione microbica sia immunomEDIATE. Espressione di localizzazione microembolica sono le *lesioni di Janeway*, piccole macule indolenti situate alle estremità, mentre correlati a vasculite autoimmune sono i classici *noduli di Osler*, localizzati in sede sottocutanea più spesso alle estremità, caratteristicamente rilevati e dolenti, con potenziale evoluzione necrotica (Fig. 14.3). Sempre su base autoimmune sono altresì i *noduli di Roth*, emorragie ovalari della retina, sebbene non specifici delle endocarditi.

Sintomatologia. La malattia si caratterizza per un'estrema variabilità di segni e sintomi, variamente correlati alla condizione di infezione sistemica, agli eventi embolici e alle complicanze cardiache o extracardiache. Nelle rare forme ad andamento acuto, il paziente presenta di solito un quadro di sepsi grave o shock settico, senza alcun dato clinico specifico per la sede d'infezione. Nelle forme subacute, la

vera estrinsecazione clinica della malattia, i segni e sintomi correlati all'infezione sono molteplici e tuttavia mai specifici (Tab. 14.2). Prevalgono, ma possono essere assenti, febbre e astenia; è quasi sempre evidenziabile un'anemia normocromica o modestamente ipocromica, normocitica o lievemente microcitica, con iposideremia ed aumento della ferritinemia (caratteristiche distintive dell'anemia delle malattie croniche); è rilevabile con elevata frequenza un aumento degli indici di flogosi (VES, PCR, fibrinogenemia, α_2 -globuline); è patognomonico il riscontro di soffio cardiaco, ma solo nei casi in cui esso non fosse certamente presente in precedenza. Spesso i pazienti mostrano una splenomegalia, ma anche questo è un reperto aspecifico, così come l'osservazione del corteo sintomatologico e funzionale delle glomerulonefriti, nel cui studio causale deve essere sempre compresa anche l'endocardite. In altri casi il quadro clinico è aperto dai segni riferibili a una manifestazione embolica, specie se avviene a livello cerebrale. Essa può manifestarsi con un quadro di ictus ischemico, conseguenza di embolizzazione, oppure emorragico, dovuto alla rottura di un aneurisma micotico del circolo cerebrale. Nei pazienti con endocardite del cuore destro, sede preferenziale dell'endocardite del tossicodipendente e talvolta anche di quelle associate a cateterismo vascolare, è frequente l'embolizzazione nel circolo polmonare, che può determinare un quadro clinico e radiologico di polmonite a focolai multipli o di aspetto miliariforme. Non devono mai essere trascurate le localizzazioni cutanee, che occorrono in percentuali comprese tra il 20 e il 40% dei casi. Oltre alle già descritte lesioni di Janeway e ai noduli di Osler (rari, ma patognomonici), molto comuni sono le petecchie, causate da fenomeni vasculitici, che

si localizzano più sovente sulla superficie anteriore del tronco e sulle mucose del cavo orale, della faringe e delle congiuntive. Esse non impallidiscono con la pressione, non sono dolenti e dolorabili, e compaiono abitualmente a gettate successive. Infine, la malattia può evidenziarsi con un quadro di scompenso cardiaco acuto e/o con gravi aritmie e/o con un quadro di infarto miocardico, conseguenti rispettivamente a grave danno valvolare, a estensione del processo infettivo alle vie di conduzione, a fenomeni tromboembolici nel circolo coronarico.

Nelle endocarditi su valvola protesica precoci, febbre elevata, segni e sintomi di sepsi e alterazioni del ritmo hanno una frequenza maggiore. Una febbre persistente nelle settimane successive a un intervento di chirurgia valvolare, associata a mancato decremento degli indici di flogosi, deve sempre ingenerare il sospetto di un'endocardite infettiva.

Diagnosi di laboratorio e strumentale. In assenza di segni e sintomi patognomonici, è il ragionamento clinico, capace di correlare tra loro dati anamnestici, sintomi, segni e dati di laboratorio, che porta a definire l'ipotesi di endocardite e dare corso alle indagini diagnostiche, ossia le emocolture e lo studio ecocardiografico. Le *emocolture*, che risultano positive in percentuali vicine al 90%, devono essere eseguite sempre in numero multiplo (2-3 set), per garantirne la massima specificità, e su adeguate quantità di sangue (40-60 mL) per raggiungere la massima sensibilità. Il laboratorio di microbiologia va avvertito dell'ipotesi diagnostica, perché provveda a mantenere il campione in incubazione per un tempo superiore a quello consueto e a supplementare i terreni di coltura, così da facilitare la possibilità di isolare microrganismi a lenta crescita o con necessità metaboliche particolari. Se il paziente giunge all'osservazione con terapia antibiotica in corso, è opportuno interrompere il trattamento, per migliorare la sensibilità microbiologica; la durata di tale pausa è direttamente proporzionale all'emivita dei farmaci assunti dal paziente: mediamente 36-48 ore, ma con numerose eccezioni (per esempio, se è in corso terapia con ceftriaxone, farmaco a lunga emivita, l'interruzione non dovrebbe essere inferiore a 96 ore).

In caso di negatività delle emocolture, lo studio microbiologico va integrato con le indagini sierologiche e/o di biologia molecolare in grado di identificare gli agenti eziologici intracellulari, primi responsabili delle forme ad emocoltura negativa (vedi *Eziologia ed epidemiologia*).

Lo *studio ecocardiografico* può essere effettuato per via transtoracica e/o transesofagea, secondo la discrezionalità dello specialista, che deve essere messo a conoscenza dell'ipotesi diagnostica. Infatti, in presenza di un ragionevole sospetto clinico, in caso di negatività dell'indagine transtoracica (la cui sensibilità è del 65% circa, con soglia dimensionale intorno ai 2 mm), lo stesso cardiologo provvederà all'esecuzione dell'indagine per via transesofagea, metodica invasiva, ma con sensibilità superiore al 90% (Fig. 14.4).

I principi interpretativi dei vari parametri diagnostici sono mirabilmente sintetizzati nei criteri proposti da Durack et al., che permettono di circoscrivere le forme certe e probabili, per le quali è giustificato il trattamento, rispetto alle condizioni in cui la diagnosi è escludibile (Fig. 14.5). Una

Tab. 14.2 Manifestazioni cliniche e anormalità dei parametri di laboratorio nelle endocarditi infettive.

Sintomo o segno	Prevalenza (%)
Manifestazioni cliniche	
Febbre	80-90
Brividi, sudorazione	40-75
Anoressia, astenia, perdita di peso	25-50
Artralgie, mialgie	15-30
Rumori cardiaci	80-85
Rumore da rigurgito nuovo o peggiorato	10-30
Emboli arteriosi	20-50
Splenomegalia	15-50
Manifestazioni neurologiche	20-40
Manifestazioni cutanee	20-40
Anormalità dei parametri di laboratorio	
Anemia	70-90
Leucocitosi	20-30
Ematuria microscopica	30-60
Aumento della velocità di eritrosedimentazione e della proteina C reattiva	90-100
Fattore reumatoide	50
Ipocomplementemia	5-40
Immunocomplessi circolanti	65-100

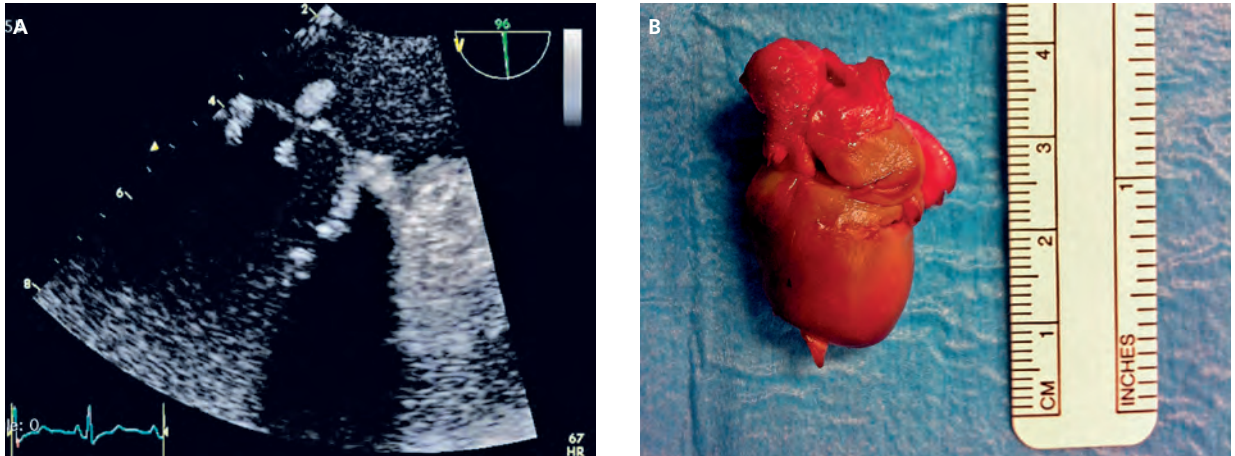


FIG. 14.4 - Vegetazioni valvolari in pazienti affetti da endocardite infettiva. (A) Quadro ecocardiografico. (B) Vegetazione asportata durante l'intervento chirurgico di sostituzione valvolare.

volta posta diagnosi di endocardite infettiva, è necessario completare lo studio del paziente con specifico riferimento alla rilevazione di eventuali sedi di embolizzazione. Anche in assenza di sintomatologia d'organo, quindi, è indispensabile eseguire una diagnostica per immagini idonea a rilevare foci distali d'infezione agli organi splanchnici, al rene e all'encefalo, quest'ultima possibilmente mediante RMN, dimostratasi la tecnica più sensibile.

Prognosi. La letalità intraospedaliera è mediamente compresa tra il 16 e il 20%, con variabilità correlata all'agente eziologico, al tipo di endocardite, alla sua localizzazione, alle patologie concomitanti e alla qualità della gestione.

La letalità a lungo termine, quantificata in uno studio osservazionale di riferimento su oltre 250 pazienti, è pari al 25% a 6 mesi, 29% a un anno, 50% a 6 anni e 60% a 10 anni. Nelle infezioni su valvola protesica la letalità intraospedaliera è normalmente più elevata, specie nelle forme stafilococciche, ma la prognosi a medio-lungo termine non cambia. Le variabili indipendentemente correlate alla letalità intraospedaliera sono: infezione su valvola protesica, complicanze ascessuali paravalvolari, coinvolgimento della valvola mitrale, età avanzata, presenza di edema polmonare acuto, infezione da *Staphylococcus* spp. All'opposto, un'infezione da streptococchi "viridanti", un alto valore della VES e un trattamento combinato medico-chirurgico costituiscono variabili protettive. Anche le complicanze vascolari cerebrali, alcune malattie coesistenti quali diabete mellito, patologie cardiovascolari o polmonari croniche, una presentazione clinica con quadro di sepsi grave o shock settico, un'elevata pressione arteriosa diastolica e l'evidenza di ipertensione polmonare all'ecografia sono riconosciute come fattori prognostici negativi.

Terapia. I cardini gestionali delle endocarditi sono la terapia antimicrobica e l'approccio chirurgico. Quest'ultimo è stato recentemente oggetto di profonda rivalutazione, specie per le infezioni su valvola nativa. In passato, esso era indicato fondamentalmente a scopo riparativo, oppure in caso di scompenso cardiaco acuto conseguente a malfunzionamento della valvola e/o in presenza di aneurismi e/o

in caso di vegetazioni di particolare grandezza (>10 mm e associate a episodi embolici). Nel 2009, invece, le linee guida delle Società europee di cardiologia, di microbiologia clinica e malattie infettive e di chemioterapia hanno raccomandato l'indicazione chirurgica anche per l'infezione non controllata, definita dalla persistenza di febbre ed emocolture positive ad oltre 7-10 giorni dall'inizio della terapia antimicrobica, oppure da formazione di ascessi, ingrandimento delle vegetazioni, comparsa di aneurismi in corso di terapia, nonché in caso di eziologia fungina o da microrganismi multiresistenti. Questa decisione è dovuta alla considerazione che più studi retrospettivi hanno dimostrato una significativa riduzione della letalità ospedaliera. Nel 2012 è stato altresì pubblicato il primo studio clinico randomizzato che comparava la chirurgia precoce (entro 48 ore dalla randomizzazione) al trattamento convenzionale, su una coorte di 76 pazienti con endocardite infettiva del cuore sinistro associata a insufficienza valvolare media/grave e/o a vegetazioni di dimensioni superiori a 10 mm, documentando un significativo vantaggio della prima in termini di letalità intraospedaliera, 3% vs 23%. Nelle endocarditi su valvola protesica il ricorso alla chirurgia è meno discusso, e diventa indispensabile in presenza di formazioni ascessuali perivalvolari e di distacchi protesici. Nelle endocarditi su dispositivo intracardiaco le linee guida internazionali sostengono la rimozione sistematica dello stesso dopo un periodo di terapia antibiotica di almeno 2-4 settimane, sebbene a fronte di una diagnosi molto precoce non sia irrazionale postulare un trattamento conservativo.

Ovviamente, il trattamento antimicrobico – corretto per scelta, dose giornaliera e modalità di somministrazione – rappresenta il cardine della terapia. In tale ottica è fondamentale disporre dell'isolato e conoscerne il quadro di chemiosensibilità, che deve essere basato sulla determinazione puntuale del valore della concentrazione minima inibente (MIC), e non semplicemente sulla definizione di sensibilità o resistenza. Questo perché, anche nell'ambito di ceppi sensibili a una determinata serie di antibiotici, il valore della MIC può guidare scelte, posologie e combinazioni differenti. In assenza, o in attesa, dei dati microbiologici è lecito iniziare una terapia

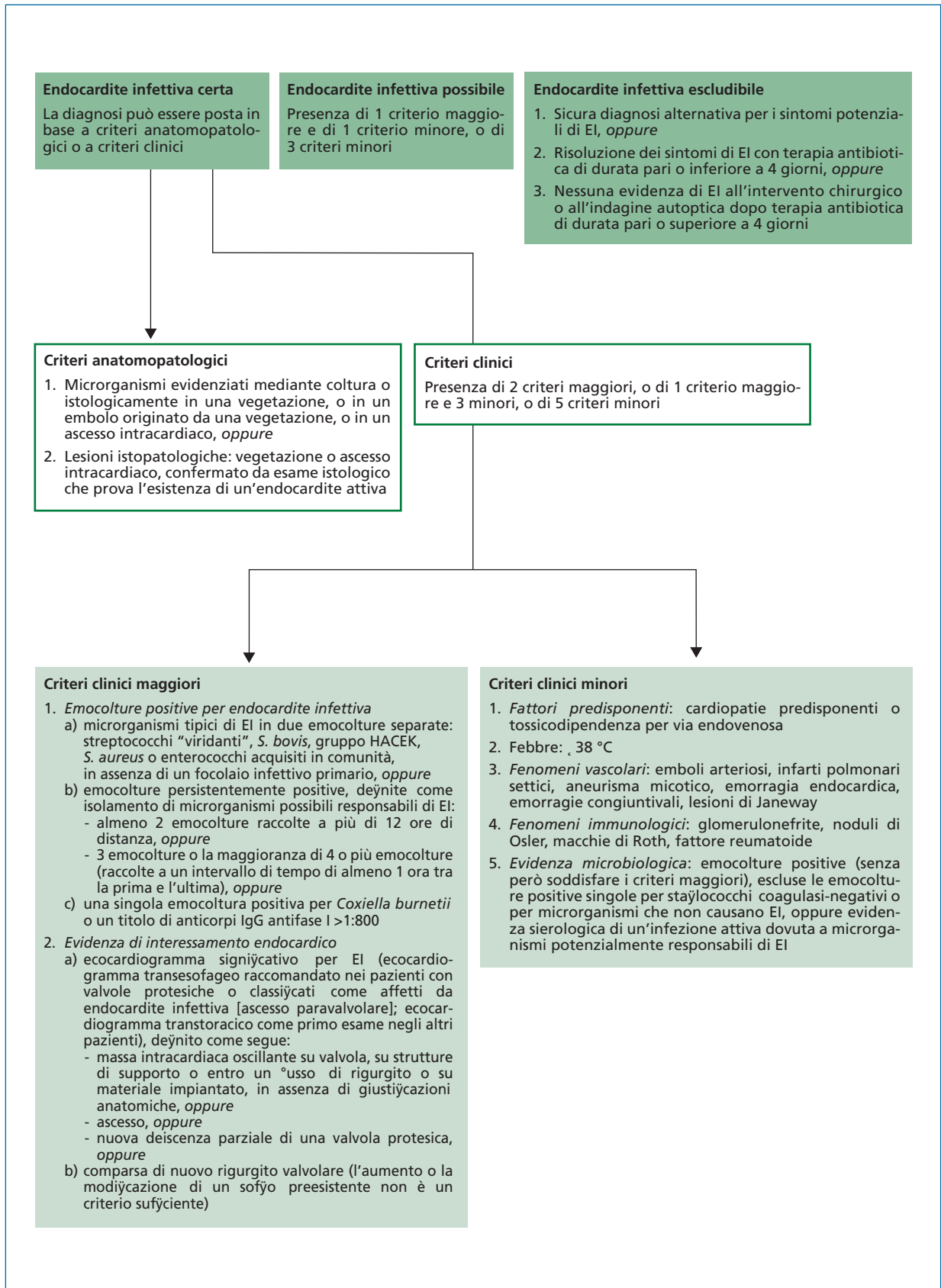


FIG. 14.5 - Criteri per la diagnosi di endocardite infettiva (EI) secondo Durack et al., 1994, modificati da Li et al., 2000.

empirica, sulla scorta dei patogeni maggiormente probabili in rapporto al tipo di endocardite (Tab. 14.3). Poiché si tratta di infezioni nelle quali è presente un'altissima carica microbica in siti difficili dal punto di vista farmacodinamico (le vegetazioni), è sempre necessario che la terapia sia fondata su dosaggi massimali e su modalità di somministrazione congrue con le caratteristiche cinetico-dinamiche dei composti impiegati, e che venga condotta per tempi prolungati, al fine di ottenere la più elevata capacità eradicante. Per avere la massima garanzia di efficacia, e al contempo evitare rischi di tossicità, è fondamentale gestire queste infezioni adattando la posologia all'obiettivo farmacodinamico tramite il dosaggio

delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci. Nella Tab. 14.4 sono riportati gli schemi terapeutici di riferimento per la terapia mirata.

Profilassi. La somministrazione di regimi di profilassi antimicrobica è basata sul principio patogenetico che una batteriemia può determinare un considerevole rischio di malattia in soggetti con condizione cardiaca predisponente; il suo valore è confermato dai dati dell'infezione nel modello animale. In passato, le indicazioni alla profilassi erano molto estese, ma in tempi più recenti tutte le Società scientifiche le hanno limitate soltanto alle procedure mediche a massimo rischio, ed

Tab. 14.3 Terapia empirica (in attesa dei dati microbiologici) delle principali forme di endocardite infettiva.

Tipologia di endocardite	Farmaco/i	Posologia
Valvola nativa – pazienti non tossicodipendenti	Ampicillina	4 g/6 h
	+ Oxacillina	12-16 g/24 h in infusione continua oppure 2-3 g/4 h in infusione estesa
	oppure Amoxicillina – acido clavulanico	2,2 g/6 h
	+ Gentamicina	3 mg/kg/24 h
Valvola nativa – possibile forma nosocomiale	Daptomicina	6-8 mg/kg/24 h in infusione rapida (15-30 min)
	+ Oxacillina	12-16 g/24 h in infusione continua oppure 2-3 g/4 h in infusione estesa
Valvola nativa – pazienti tossicodipendenti	Oxacillina	12-16 g/24 h in infusione continua oppure 2-3 g/4 h in infusione estesa
Valvola protesica – infezione precoce	Daptomicina	6-8 mg/kg/24 h in infusione rapida (15-30 min)
	+ Oxacillina	12-16 g/24 h in infusione continua oppure 2-3 g/4 h in infusione estesa
	+ Rifampicina	600-900 mg/24 h ev o per os
Valvola protesica – infezione tardiva	Ampicillina	4 g/6 h
	+ Oxacillina	12-16 g/24 h in infusione continua oppure 2-3 g/4 h in infusione estesa
Emocolture persistentemente negative Valvola nativa oppure valvola protesica, infezione tardiva (dopo esclusione di cause non infettive)	Ampicillina	4 g/6 h
	+ Gentamicina	3 mg/kg/24 h
	+ Ciprofloxacina	750 mg/12 h per os
Emocolture persistentemente negative Valvola protesica, infezione precoce (dopo esclusione di cause non infettive)	Daptomicina	6-8 mg/kg/24 h in infusione rapida (15-30 min)
	+ Oxacillina	12-16 g/24 h in infusione continua oppure 2-3 g/4 h in infusione estesa
	+ Rifampicina	600-900 mg/24 h ev o per os

4 h, ogni 4 ore; 6 h, ogni 6 ore; 12 h, ogni 12 ore; 24 h, ogni 24 ore.

N.B.: se non altrimenti indicato, la somministrazione si intende per via endovenosa.

Le posologie consigliate si riferiscono a pazienti adulti con funzionalità renale ed epatica normale.

Tab. 14.4 Terapia mirata delle principali forme di endocardite infettiva.

Agenti eziologici	Farmaco/i	Posologia	Durata (settimane)	
Streptococchi con MIC per penicillina $\leq 0,1 < 0,5$ $\mu\text{g/mL}$: streptococchi "viridanti" (maggioranza dei ceppi), <i>S. pyogenes</i> , <i>S. pneumoniae</i> (maggioranza dei ceppi), <i>S. gallolyticus</i> ssp. <i>gallolyticus</i> (<i>S. bovis</i> – maggioranza dei ceppi)	Benzilpenicillina	18 milioni UI/24 h in infusione continua oppure 3 milioni UI/4 h	4	
	oppure Ceftriaxone	2 g/24 h		
Streptococchi con MIC per penicillina $> 0,1 < 0,5$ $\mu\text{g/mL}$: streptococchi "viridanti" (alcuni ceppi), <i>S. pneumoniae</i> (alcuni ceppi), <i>S. gallolyticus</i> ssp. <i>gallolyticus</i> (<i>S. bovis</i> – alcuni ceppi), streptococchi "tolleranti", varianti di streptococchi con particolari esigenze nutrizionali (<i>Abiotrophia</i> spp., <i>Granulicatella</i> spp.)	Benzilpenicillina + Gentamicina	24 milioni UI/24 h in infusione continua oppure 4 milioni UI/4 h 3 mg/kg/24 h	4 2	
	oppure Ampicillina + Gentamicina	4 g/6 h 3 mg/kg/24 h	4 2	
Streptococchi con MIC per penicillina $> 0,5 < 2$ $\mu\text{g/mL}$: streptococchi "viridanti" (alcuni ceppi), <i>S. pneumoniae</i> (alcuni ceppi), <i>S. gallolyticus</i> ssp. <i>gallolyticus</i> (<i>S. bovis</i> - alcuni ceppi), varianti di streptococchi con particolari esigenze nutrizionali (<i>Abiotrophia</i> spp., <i>Granulicatella</i> spp.). Enterococchi sensibili a benzilpenicillina, ampicillina, vancomicina e gentamicina	Benzilpenicillina + Gentamicina	24 milioni UI/24 h in infusione continua oppure 4 milioni UI/4 h 3 mg/kg/24 h	4-6 4	
	oppure Ampicillina + Gentamicina	4 g/6 h 3 mg/kg/24 h	4-6 4	
Enterococchi penicillino-sensibili con resistenza intermedia agli aminoglicosidi (MIC gentamicina < 500 $\mu\text{g/mL}$)	Ampicillina + Gentamicina	4 g/6 h 3 mg/kg/24 h	6 4	
	oppure Ampicillina + Ceftriaxone	4 g/6 h 2 g/12 h	4-6 4-6	
Enterococchi penicillino-sensibili con alta resistenza agli aminoglicosidi (MIC gentamicina ≥ 500 $\mu\text{g/mL}$)	Ampicillina	4 g/6 h	6-8	
	oppure Ampicillina + Ceftriaxone	4 g/6 h 2 g/12 h	6-8 6-8	
Enterococchi penicillino-resistenti con resistenza intermedia agli aminoglicosidi	Teicoplanina + Gentamicina	10 mg/kg/24 h (livello plasmatico di valle – obiettivo 20-30 $\mu\text{g/mL}$) 3 mg/kg/24 h	6	
Enterococchi penicillino-resistenti con alta resistenza agli aminoglicosidi	Teicoplanina + Imipenem	10 mg/kg/24 h (livello plasmatico di valle – obiettivo 20-30 $\mu\text{g/mL}$) 500 mg/4 h	6-8 6-8	
	oppure Daptomicina + Ampicillina	6-8 mg/kg/24 h in infusione rapida (15-30 min) 2-4 g/4 h	6-8 6-8	
Enterococchi vancomicino-resistenti e con alta resistenza agli aminoglicosidi (abituamente <i>E. faecium</i>)	Linezolid	600 mg/12 h	6-8	
<i>Staphylococcus aureus</i> e stafilococchi coagulasi-negativi meticillino-sensibili su valvola nativa	Oxacillina	12-16 g/24 h in infusione continua oppure 2-3 g/4 h in infusione estesa	6	
<i>Staphylococcus aureus</i> e stafilococchi coagulasi-negativi meticillino-sensibili su valvola protesica	Oxacillina + Rifampicina	12 g/24 h in infusione continua oppure 2 g/4 h in infusione estesa 900-1.200 mg/die ev o per os	6	
<i>Staphylococcus aureus</i> e stafilococchi coagulasi-negativi meticillino-resistenti con MIC per vancomicina < 1 $\mu\text{g/mL}$	Vancomicina + Rifampicina	30 mg/kg/24 h in infusione continua oppure 500 mg/6 h 900-1.200 mg/24 h ev o per os	6-8	

Tab. 14.4 (seguito)

Agenti eziologici	Farmaco/i	Posologia	Durata (settimane)
<i>Staphylococcus aureus</i> e stafilococchi coagulasi-negativi meticillino-resistenti con MIC per vancomicina ≥ 1 $\mu\text{g/mL}$ su valvola nativa	Daptomicina + Oxacillina	6-8 mg/kg/24 h in infusione rapida (15-30 min) 12-16 g/24 h in infusione continua oppure 2-3 g/4 h in infusione estesa	6-8
<i>Staphylococcus aureus</i> e stafilococchi coagulasi-negativi meticillino-resistenti con MIC per vancomicina ≥ 1 $\mu\text{g/mL}$ su valvola protesica o dispositivo intracardiaco	Daptomicina + Oxacillina + Rifampicina	6-8 mg/kg/24 h in infusione rapida (15-30 min) 12-16 g/24 h in infusione continua oppure 2-3 g/4 h in infusione estesa 600-900 mg/die ev o per os	4-6
Gruppo HACEK	Amoxicillina – acido clavulanico oppure Ceftriaxone	2,2 g/6 h 2 g/24 h (se isolato sensibile)	4 4
<i>Corynebacterium</i> spp. (cosiddetti “difteroidi”)	Vancomicina + Gentamicina oppure Benzilpenicillina + Gentamicina	30 mg/kg/24 h in infusione continua oppure 500 mg/6 h 3 mg/kg/24 h 24 milioni UI/24 h in infusione continua oppure 4 MU/4 h 3 mg/kg/24 h	4 4 4 4
Enterobacteriaceae	Scelta definita dai risultati dell'antibiogramma		4-6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Scelta definita dai risultati dell'antibiogramma		4-6
<i>Coxiella burnetii</i>	Doxiciclina + Clorochina oppure Doxiciclina + Ciprofloxacina	100 mg/12 h per os 200 mg/8 h per os 100 mg/12 h per os 750 mg/12 per os	≥ 36 ≥ 36
<i>Bartonella henselae</i> , <i>Bartonella quintana</i>	Doxiciclina + Gentamicina oppure Ceftriaxone + Gentamicina	100 mg/12 h per os 3 mg/kg/24 h Quasi sempre indispensabile la sostituzione valvolare 2 g/24 h 3 mg/kg/24 h Quasi sempre indispensabile la sostituzione valvolare	6 4 6 4
<i>Candida</i> spp.	Amfotericina B in formulazione lipidica poi Fluconazolo oppure Caspofungina poi Fluconazolo	3-5 mg/kg/24 h fino a emocolture negativizzate 6 mg/kg/24 h 50 mg/kg/24 h (dopo dose di carico di 70 mg) fino a emocolture negativizzate 6 mg/kg/24 h	4-6 24-36 dopo la sostituzione valvolare 4-6 24-36 dopo la sostituzione valvolare

4 h, ogni 4 ore; 6 h, ogni 6 ore; 12 h, ogni 12 ore; 24 h, ogni 24 ore.

N.B.: se non altrimenti indicato, la somministrazione si intende per via endovenosa.

Le patologie consigliate si riferiscono a pazienti adulti con funzionalità renale ed epatica normale.

esclusivamente quando vengano effettuate in pazienti a loro volta a rischio massimale. Questi ultimi sono classificabili in quattro categorie, sulla base sia del rischio di endocardite, sia dell'entità delle complicanze e/o degli elevati livelli di letalità ad essa correlati, come riportato nella Tab. 14.5.

Per quanto concerne le procedure, non è ritenuta a rischio massimale alcuna manovra diagnostico-terapeutica che riguardi l'apparato digerente, l'albero respiratorio, l'apparato genitourinario e la cute qualora non siano presenti infezioni, mentre rimangono considerati tali gli interventi di chirurgia odontoiatrica che richiedano manipolazioni gengivali o della regione periapicale o la perforazione della mucosa orale. Anche nei confronti di pratiche quali il *piercing* e il tatuaggio (fortemente scoraggiate nei pazienti a rischio) non si pone l'indicazione alla chemioprophilassi, ma semplicemente si ribadisce l'esigenza di rispettare le norme di sterilità. Il farmaco di riferimento per la chemioprophilassi è tuttora l'amoxicillina (2 g in monodose, assunti 1 ora prima della procedura se si impiega la formulazione orale, all'induzione dell'anestesia locale se si usa la formulazione ev), sebbene il ricorso all'amoxicillina-acido clavulanico (2,2 g monodose) appaia molto razionale in rapporto alla garanzia di attività antistafilococcica. In caso di allergia, la prima alternativa è la clindamicina, 600 mg in dose unica *per os* o ev.

MIocarditi infettive

Classificazione ed epidemiologia. Le malattie infiammatorie del miocardio sono relativamente comuni e hanno sintomatologia variabile, da quadri acuti a forme del tutto asintomatiche. La loro reale incidenza non è definibile, ma la prevalenza, stimata su dati autoptici, risulta di circa 8 casi per milione di persone, tasso che diviene maggiore del 20% nelle casistiche riferite a pazienti con morte improvvisa, specie se di età inferiore a 30 anni. Il peso clinico di questa entità nosologica è altresì correlato al fatto che anche le forme asintomatiche

potrebbero avere un ruolo nell'ambito dello sviluppo di cardiomiopatie su base non ischemica. L'eziologia delle miocarditi include forme infettive e non, queste ultime associate a malattie autoimmuni, a reazioni di ipersensibilità a farmaci (antibiotici, antipsicotici, antinfiammatori, chemioterapici) e a sostanze d'abuso (in particolare cocaina), nonché a tossicità diretta da veleni animali o agenti fisici.

Eziologia. Il novero dei microrganismi capaci di determinare una miocardite infettiva è molto ampio (Tab. 14.6). Tuttavia, in Europa e negli Stati Uniti l'eziologia largamente più frequente è quella virale. Con lo sviluppo delle tecniche di

Tab. 14.5 Pazienti e procedure a massimo rischio di endocardite, per i quali è raccomandata la profilassi antibiotica.

Pazienti a massimo rischio

Portatori di protesi valvolare e/o di altro dispositivo a permanenza
Soggetti con pregressa endocardite

Pazienti con malattia cardiaca congenita cianogena:

- non sottoposti a chirurgia riparativa
- sottoposti a chirurgia riparativa con applicazione di protesi di qualsiasi tipo. In questi casi è raccomandata la profilassi per i 6 mesi successivi all'intervento stesso o sino a quando non sia prevedibile la completa endotelizzazione
- sottoposti a chirurgia riparativa con esito parziale e persistenza di materiale protesico

Soggetti sottoposti a trapianto di cuore

Procedure a massimo rischio

Procedure odontoiatriche che richiedano manipolazioni gengivali o della regione periapicale dentaria o macrosoluzioni di continuo della mucosa orale (per esempio, chirurgia implantologica)

Procedure invasive a livello della mucosa orofaringea, delle vie aeree inferiori, del tratto gastroenterico, dell'apparato urogenitale, in presenza di infezioni documentate

Procedimenti chirurgici che interessino la cute e i suoi annessi, i tessuti sottocutanei e l'apparato muscoloscheletrico, in presenza di infezioni in atto

Tab. 14.6 Eziologia delle miocarditi.

Eziologia	Agenti eziologici prevalenti
Infettiva	Virus Adenoviridae, Enterovirus (virus coxsackie, virus echo), parvovirus B19, Herpesviridae (citomegalovirus umano, virus di Epstein-Barr, herpesvirus umano 6), virus dell'epatite C, HIV, virus dell'influenza A
	Batteri <i>Actinomyces</i> spp., <i>Chlamydia</i> spp., <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Legionella</i> spp., <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycoplasma</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Leptospira interrogans</i> , <i>Treponema pallidum</i> , <i>Coxiella burnetii</i>
	Miceti <i>Aspergillus</i> spp., <i>Candida</i> spp., <i>Cryptococcus</i> spp.
	Protozoi <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Trypanosoma cruzi</i>
	Elminti <i>Echinococcus granulosus</i> , <i>Trichinella spiralis</i>
Autoimmune	Malattia celiaca, malattia di Crohn, colite ulcerosa, sindrome di Churg-Strauss, dermatomiosite, sclerodermia, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, sarcoidosi, malattia di Kawasaki
Ipersensibilità a farmaci	Penicilline, ampicillina, cefalosporine, tetracicline, sulfamidici, antiflogistici, benzodiazepine, clozapina, diuretici dell'ansa, metildopa, antidepressivi triciclici, anatoxina tetanica
Tossicità farmacologica	Anfetamine, antracicline, catecolamine, cocaina, ciclofosfamide, 5-fluorouracile, fenitoina, trastuzumab
Altri	Etanolo, arsenico, radioterapia

biologia molecolare e di ibridazione *in situ*, lo spettro di agenti virali coinvolti si è esteso dai classici enterovirus (coxsackie A, sierotipi 2-5, ed echo, sierotipi 9 e 22) e adenovirus, ai membri della famiglia Herpesviridae (in particolare HHV-6) e, soprattutto, al parvovirus B19. Anche nell'infezione da HIV, un interessamento miocardico è stato descritto in elevate percentuali di casi (fino al 50% su casistiche autoptiche). Per quanto riguarda le forme non virali, tra le eziologie batteriche sono ben note la miocardite in corso di difterite e di malattia reumatica poststreptococcica. In più, molti dei batteri che causano endocardite (*Staphylococcus* spp., *in primis*) possono raggiungere il miocardio per contiguità, mentre parecchi altri possono farlo durante episodi setticemici. Altrettanto rilevante è la possibilità di miocardite nella fase tardiva della malattia di Lyme. Numerosi altri microrganismi possono poi determinare una miocardite su base immunomediata. Infine, non deve essere dimenticato il ruolo di *Trypanosoma cruzi*, protozoo responsabile della malattia di Chagas, nella quale l'interessamento del miocardio è pressoché costante (vedi oltre, *Tripanosomiasi americana*). Degno di nota è altresì il ruolo di *Toxoplasma gondii* nella miocardite da riattivazione dell'infezione nei soggetti sottoposti a trapianto di cuore.

Patogenesi. Non è del tutto chiarita, e verosimilmente varia in rapporto ai patogeni responsabili. La ricerca sui modelli animali suggerisce un'evoluzione in fasi successive della malattia ad eziologia virale, che inizia con la penetrazione dell'agente nel miocito mediata da recettori e corecettori specifici, la cui mancata espressione sulla cellula impedisce infatti l'infezione. Dopo l'ingresso, la replicazione del virus induce un effetto citopatico diretto che causa necrosi cellulare, esposizione dell'antigene e attivazione immunitaria T-mediata. Si passa così dalla fase acuta, della durata di pochi giorni, a quella subacuta, in cui prevale il danno immunomediato. La produzione di anticorpi verso proteine del virus e della cellula cardiaca e l'attivazione citochinica (TNF- α , IL-1 e IL-6) aggravano il danno cardiaco, provocando l'alterazione della funzione contrattile. Dopo alcune settimane o mesi, nella maggior parte dei casi l'entità della risposta immune si riduce progressivamente in rapporto all'eliminazione delle cellule infette e la funzione ventricolare viene recuperata. In alcuni casi, invece, il processo autoimmune si mantiene indefinitamente e la malattia procede verso la cardiopatia dilatativa.

Anatomia patologica. I reperti istopatologici per alcuni agenti eziologici sono tipici, analoghi a quelli che si rilevano in altre localizzazioni dello stesso microrganismo (granulomi, micro-ascessi, fenomeni vasculitici). Nelle miocarditi virali, all'inizio si osservano eosinofilia tra le miofibrille, edema diffuso e poche cellule infiammatorie; in fase più avanzata le miofibrille mostrano fenomeni di degenerazione nucleare e di frammentazione e appaiono circondate da linfociti, plasmacellule e macrofagi. Il processo acuto può risolversi completamente o lasciare come esito un quadro di fibrosi interstiziale.

Sintomatologia. La clinica è molto variabile, con una percentuale significativa di forme asintomatiche, ma anche con casi rapidamente evolutivi verso lo shock cardiogeno. Successivamente alla sintomatologia sistemica correlata all'infezione

primitiva (nel caso delle forme virali, febbre, astenia, anorexia, turbe dispeptiche), la miocardite può manifestarsi in modo subacuto con tachicardia, tachipnea, dispnea da sforzo ed edemi declivi, oppure in modo acuto con aritmie, precordialgia, toracodinia, segni e sintomi di scompenso cardiaco acuto. L'esame obiettivo evidenzia tutti i segni dipendenti dalla ridotta funzione miocardica, con variabilità connessa alla gravità del danno. Negli adulti la sintomatologia tende quasi sempre a risolversi spontaneamente in un tempo variabile da poche settimane ad alcuni mesi, con *restitutio ad integrum* della funzione cardiaca. Molto peggiore è la prognosi nel neonato, dove allo scompenso cardiaco si associano segni di grave sofferenza neurologica e la prognosi è sfavorevole in oltre il 50% dei casi. Durante la fase di stato della malattia, le indagini funzionali e la diagnostica per immagini mostrano profonde alterazioni: all'ECG si documentano anomalie del ritmo e della conduzione, oppure turbe della ripolarizzazione. In altri casi l'ECG simula le alterazioni osservate nell'infarto miocardico acuto o nella pericardite acuta. L'ecocardiografia dimostra una riduzione variabile della frazione di eiezione. La RMN si è progressivamente affermata come un'indagine diagnostica di riferimento, per la sua elevata sensibilità nell'identificare già durante la fase precoce della malattia il quadro di "infiammazione miocardica acuta", definito da una peculiare impregnazione del mezzo di contrasto sia precoce sia nelle scansioni tardive. I parametri bioumorali, pur non specifici, sono utili a scopo diagnostico e prognostico: in particolare, è stata dimostrata una correlazione significativa tra livelli di troponina I ed esito clinico.

Diagnosi. La biopsia miocardica costituisce l'indagine ottimale ai fini diagnostici. Benché non venga eseguita di routine, è una procedura relativamente priva di effetti collaterali, che occorrono in percentuale non superiore all'1%. Il suo impiego è giustificato sia dal fatto che i reperti istologici aiutano a distinguere le forme infettive da quelle autoimmuni, da ipersensibilità o su base tossica, sia dalla possibilità di ottenere l'identificazione microbiologica sui tessuti. Infatti, le tradizionali indagini sierologiche sono gravate da significativi problemi di sensibilità nelle fasi precoci, ma soprattutto di specificità, in rapporto all'elevata prevalenza media di positività anticorpale nella popolazione, conseguente alla diffusione dei virus potenzialmente causali. Invece, le tecniche di ibridazione *in situ* e di PCR su tessuto consentono, in una buona percentuale di casi, di individuare genomi virali nella cellula cardiaca, portando alla corretta definizione eziologica.

Prognosi. La prognosi delle miocarditi virali è favorevole nella maggioranza dei casi che si manifestano nei giovani adulti. Nelle forme batteriche e da protozoi è correlata all'andamento della malattia di base. Nella malattia di Chagas, nella difterite e nella malattia di Lyme il giudizio prognostico deve considerarsi sempre riservato.

Terapia. Non esiste una terapia specifica per le miocarditi virali, sebbene il ricorso a farmaci immunodepressivi, finalizzati a contrastare la fase autoimmune della malattia, sia sempre più condiviso per i casi gravi. Nella miocardite

reumatica trovano utilizzo i salicilici e i corticosteroidi; l'uso di questi ultimi nelle forme virali deve invece essere accuratamente ponderato, perché in alcuni casi possono peggiorarne l'evoluzione. Il reale problema delle miocarditi infettive è rappresentato dalla necessità di mantenere artificialmente la funzione cardiaca nel periodo necessario al recupero dell'autonomia funzionale. La gestione si fonda, quindi, sulla terapia cardiologica di supporto che, con livelli di aggressività correlati alla gravità clinica, consta di antiaritmici, ACE-inibitori, diuretici, di impianto di *pacemaker* o cardioversori, o, infine, del ricorso al cuore artificiale, per garantire un ponte tra la fase di stato e quella di recupero spontaneo. Nei casi di mancata ripresa funzionale vi è l'indicazione al trapianto cardiaco.

PERICARDITI INFETTIVE

Classificazione ed epidemiologia. La pericardite è un evento clinico relativamente frequente, che può essere espressione di una patologia localizzata oppure di una malattia sistemica. Nella sua forma acuta viene diagnosticata in circa 1 ogni 1.000 ricoveri ospedalieri e nel 5% di quelli dovuti alla comparsa di dolore toracico. Le cause di pericardite sono molteplici: in circa un terzo dei casi l'eziologia non è infettiva (malattie autoimmuni, neoplasie, malattie metaboliche, tossicità farmaco-correlata), mentre nei rimanenti la responsabilità va attribuita a un agente microbico. Tuttavia, in molti pazienti non si raggiunge la definizione eziologica o patogenetica; normalmente, però, questi rispondono a una terapia empirica antinfiammatoria.

Eziologia e patogenesi. Gli agenti eziologici potenziali sono moltissimi, con valore epidemiologico variabile in relazione al contesto sociosanitario. Per esempio, nei paesi in via di sviluppo la tubercolosi è la prima causa di pericardite acuta o ricorrente, con frequenza particolarmente elevata nei soggetti

con infezione da HIV, mentre in Europa prevalgono largamente le forme ad eziologia virale, mostrando una significativa sovrapposizione con gli agenti eziologici delle miocarditi (Tab. 14.7). Sebbene meno comuni che in passato, hanno ancora rilievo epidemiologico e clinico le pericarditi da piogeni, soprattutto *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*. Le pericarditi infettive possono avere geni immunomediata, oppure derivare da un danno microbico diretto: in tali casi i patogeni raggiungono il pericardio per via ematogena, oppure da un focolaio infettivo contiguo quale il polmone, la pleura, i linfonodi mediastinici o l'endocardio. Anche nelle forme virali non è raro il coinvolgimento del miocardio, che determina il quadro anatomoclinico della miopericardite.

Anatomia patologica. Si distinguono forme sierofibrinose, essudativo-purulente, granulomatose e costrittive: queste ultime sono caratterizzate da organizzazione dell'essudato sierofibrinoso con aderenze tra i due foglietti della sierosa e tra pericardio e pleura. Sia nelle flogosi croniche costrittive, sia nelle pericarditi acute essudativo-purulente, specie se il versamento pericardico si costituisce rapidamente e raggiunge un volume cospicuo, possono manifestarsi alterazioni emodinamiche importanti, riconducibili all'ipoespressibilità diastolica ventricolare, all'aumento della pressione atriale, venosa sistemica e venosa polmonare, realizzando il quadro del tamponamento cardiaco.

Sintomatologia. La malattia ha abitualmente esordio acuto, con dolore precordiale o toracico, esacerbato dall'inspirazione e dalla tosse. In una percentuale rilevante di casi è presente febbre; in circa un terzo delle forme virali l'episodio febbrile precede di qualche settimana le manifestazioni della pericardite. L'esame obiettivo dimostra ingrandimento dell'aia di ottusità cardiaca, ovattamento dei toni nelle forme essuda-

Tab. 14.7 Eziologia delle pericarditi.

Eziologia	Agenti eziologici prevalenti
Infettiva	Virus Adenoviridae, Enterovirus (virus coxsackie, virus echo), parvovirus B19, Herpesviridae (citomegalovirus umano, virus di Epstein-Barr, herpesvirus umano 6)
	Batteri <i>Chlamydia</i> spp., <i>Haemophilus</i> spp., <i>Legionella</i> spp., <i>Listeria</i> spp., <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycoplasma</i> spp., <i>Neisseria</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Leptospira interrogans</i>
	Miceti <i>Aspergillus</i> spp., <i>Candida</i> spp., <i>Blastomyces</i> spp., <i>Histoplasma capsulatum</i>
	Protozoi <i>Toxoplasma gondii</i>
	Elminti <i>Echinococcus</i> spp.
Neoplastica	Neoplasie primitive: mesotelioma
	Neoplasie secondarie: linfomi, tumori del polmone, tumori della mammella
Autoimmune	Dermatomiosite, sclerodermia, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, s. di Sjögren, sarcoidosi, s. di Behçet, vasculiti sistemiche, febbre familiare mediterranea
Metabolica	Uremia, mixedema
Traumatica/iatrogena	Trauma toracico, fistola esofagea, radioterapia, inserzione di <i>pacemaker</i> , ablazione transcateretere
Tossicità farmacologica	Procainamide, idralazina, isoniazide, fenitoina, doxorubicina, daunorubicina

tive, sfregamenti pericardici in quelle fibrinose e costrittive, nonché il fenomeno del polso paradossale, connesso all'ipoespansibilità ventricolare in diastole. L'aumento dell'essudato si associa alla riduzione del dolore e alla scomparsa degli sfregamenti pericardici. Qualora il tamponamento persista, e quindi l'aumento della pressione venosa non si risolve, compaiono edemi, ascite ed epatomegalia, espressione di ridotto ritorno venoso. Nei casi in cui il versamento pericardico si forma rapidamente, il tamponamento cardiaco può mettere a repentaglio la vita del paziente se non si procede tempestivamente alla sua evacuazione mediante pericardiocentesi.

Diagnosi. È relativamente semplice e si basa sulla presenza di almeno due dei seguenti criteri: dolore toracico, sfregamenti pericardici, sopraelevazione del segmento ST all'ECG, evidenza di versamento pericardico all'ecocardiografia. L'alterazione degli indici di flogosi conferma la presenza di malattia, mentre le determinazioni seriali di creatinfosfochinasi e troponina I permettono di verificare l'eventuale coinvolgimento miocardico. Più difficile è la diagnosi eziologica, cui si giunge in meno del 50% dei casi. Per tale motivo, in assenza di segni e sintomi predittivi di una causa non virale, ed in mancanza di segni prognostici sfavorevoli, è ritenuto corretto instaurare un trattamento empirico con antinfiammatori, senza tentativi di riconoscere l'agente responsabile. I segni clinici che pongono l'indicazione allo studio microbiologico sono la febbre superiore a 38 °C, un andamento subacuto, la provenienza da aree ad alta endemicità tubercolare e una contemporanea terapia immunodepressiva, la presenza di significativo versamento pericardico, il fallimento della terapia antinfiammatoria. Gli ultimi due sono anche elementi prognostici negativi, per quanto concerne sia l'evoluzione a pericardite costrittiva, sia la ricorrenza, sia la letalità. Pertanto quando presenti, impongono l'ospedalizzazione e una diagnostica eziologica di massima aggressività, finalizzata *in primis* a escludere la tubercolosi, l'infezione stafilococcica, pneumococcica o micotica e le neoplasie. In tale ottica, la pericardiocentesi ecoguidata costituisce un esame decisivo. La biopsia pericardica non è invece un'indagine di primo livello, e viene eseguita di norma solo in caso di approccio chirurgico a forme recidivanti.

Prognosi. È favorevole *quoad vitam et valetudinem* per le pericarditi idiopatiche e virali, in cui si assiste alla guarigione entro 2-4 settimane nella maggioranza dei pazienti, sebbene non siano infrequenti casi ad andamento più protratto. Una quota intorno al 25% di esse tende a recidivare una o più volte, prima di spegnersi definitivamente. L'evoluzione verso la forma costrittiva è rara. Al contrario, questa è frequente nei casi di natura tubercolare o da piogeni, che sono altresì gravati da un modesto rischio di letalità.

Terapia. Nelle pericarditi di eziologia virale accertata o presunta il trattamento è puramente sintomatico: riposo, somministrazione di antinfiammatori e analgesici (acido acetilsalicilico, ibuprofene, indometacina). I corticosteroidi vanno riservati alle situazioni più gravi, a causa degli effetti collaterali e del rischio potenziale di facilitare le recidive. Nella pericardite idiopatica, soprattutto per la prevenzione delle recidive, si è affermato il ricorso alla colchicina (500 mg *per os* ogni

12 ore, per 6 mesi nelle malattie ricorrenti), che ha in larga misura sostituito l'azatioprina e la ciclofosfamide. Le forme tubercolari richiedono un prolungato trattamento specifico, meglio se guidato dalle prove di sensibilità *in vitro*; il contemporaneo uso dei corticosteroidi abbrevia la durata della fase essudativa (si preferiscono inizialmente dosi elevate, pari – per gli adulti – a 120 mg/die di prednisone). Le pericarditi da piogeni impongono ripetuti drenaggi mediante pericardiocentesi o pericardiectomia e impiego il più possibile precoce degli antibiotici: nell'attesa dei risultati delle indagini colturali, è corretto iniziare una terapia empirica antistafilococcica. Qualora si manifestino segni di tamponamento cardiaco, è indispensabile una tempestiva pericardiocentesi ecoguidata. I casi di pericardite costrittiva, da qualsiasi causa determinata, devono essere necessariamente sottoposti a pericardiectomia.

TRIPANOSOMIASI AMERICANA

La tripanosomiasi americana, o malattia di Chagas, è un'infezione dovuta a *Trypanosoma cruzi*, generalmente trasmessa all'uomo da cimici ematofaghe; nella sua forma cronica, la più grave, si manifesta con un quadro clinico caratterizzato soprattutto da segni di miocardite.

Eziologia e ciclo biologico. *Trypanosoma cruzi* è un protozoo che negli ospiti vertebrati si presenta in due forme: nelle cellule del sistema monocitico-macrofagico e nelle fibre muscolari come amastigote non flagellate, nel sangue come tripomastigote flagellato (elementi pleiomorfi lunghi 15-20 µm e larghi 1-2 µm, con nucleo centrale e cinetoplasto subterminale). Ospiti invertebrati del parassita sono alcune specie di cimici della sottofamiglia Triatominae; nell'intestino di queste i tripomastigoti, ingeriti con il sangue, si trasformano in epimastigoti, che si moltiplicano e passano nell'ampolla rettale ove continuano a riprodursi per divisione binaria. Assunta poi la forma di tripomastigoti metaciclici (identici a quelli presenti nel sangue dei mammiferi), i protozoi infetteranno le feci dell'insetto per tutta la sua vita. I parassiti possono essere classificati, in base all'analisi isoenzimatica, in tre zimodemi principali (Z1, Z2 e Z3). La tipizzazione molecolare permette di riconoscere sei unità principali (DTU): I e IIa-e, recentemente ridenominate *T. cruzi* I-VI. *T. cruzi* I è la causa principale di malattia nelle regioni settentrionali del Sudamerica e in America centrale, ed è diffuso tra i mammiferi ad *habitat* silvestre dell'intero continente. Nelle zone meridionali, invece, quali responsabili dell'infezione umana prevalgono *T. cruzi* II, IV e VI.

Epidemiologia, patogenesi e anatomia patologica. La malattia di Chagas, più spesso contratta durante l'infanzia, viene osservata in tutto il continente americano, dagli Stati Uniti sudoccidentali all'Argentina e al Cile. Nei paesi endemici la prevalenza dell'infezione umana (determinata mediante test sierologici) è ancora elevata, benché in progressiva diminuzione, mentre la malattia clinicamente rilevabile è meno frequente. Si stima che, nel mondo, i soggetti sieropositivi per *T. cruzi* siano circa 10 milioni, la grande maggioranza dei quali in America Latina; negli ultimi decenni, tuttavia, la mobilità delle popolazioni ha portato all'osservazione di casi in tutti

i continenti, postulando la necessità di eseguire indagini sierologiche nei soggetti migranti dalle aree endemiche, specie se sintomatici e/o se donatori o riceventi di trapianti e/o se donatori di sangue. In effetti, nel 2010 la malattia di Chagas ha provocato la morte di circa 10.300 pazienti; si stima che più di 25 milioni di persone siano oggi da considerare a rischio di malattia. In Italia si valuta che vi siano da 6.000 a 12.500 casi di malattia tra gli immigrati latinoamericani.

Nelle zone endemiche la principale fonte di infezione risulta l'uomo ammalato; la parassitosi, però, interessa oltre 100 specie di mammiferi domestici e selvatici, ad alcuni dei quali (cane, roditori, opossum, cavia) si riconosce un importante ruolo epidemiologico. Le cimici ematofaghe che pungono l'uomo vivono nelle fessure delle pareti e degli infissi e nei tetti, costruiti con materiali vegetali, delle abitazioni rurali. Al momento della puntura (generalmente notturna), le cimici defecano ed i tripomastigoti presenti nelle deiezioni penetrano attraverso le soluzioni di continuo cutanee e le mucose. Le campagne di lotta contro le triatomine hanno ridotto, negli ultimi decenni, la prevalenza delle infestazioni domestiche, ma il fenomeno dell'urbanizzazione delle popolazioni rurali ha portato a un aumento relativo di trasmissione della tripanosomiasi con le trasfusioni di sangue non controllato. A volte la malattia viene trasmessa per via transplacentare (l'infezione fetale si verifica nell'1% circa dei casi di sieropositività materna), per ingestione di alimenti contaminati da deiezioni delle cimici, tramite trapianti d'organo, per via sessuale o a causa di infezioni di laboratorio.

Pervenuti nell'organismo, i protozoi assumono il morfotipo di amastigoti e si moltiplicano nelle cellule del sistema monocitico-macrofagico; si trasformano poi in tripomastigoti, invadono il sangue e successivamente il miocardio, i muscoli scheletrici e talvolta il sistema nervoso centrale e i gangli del sistema nervoso autonomo, dove assumono nuovamente l'aspetto di amastigoti e si moltiplicano ulteriormente. L'interessamento miocardico appare pressoché costante; nella tripanosomiasi acuta si osservano alterazioni disseminate, con distruzione di fibre muscolari e infiltrati di cellule mononucleate, mentre nella parassitosi cronica gli infiltrati sono accompagnati da fibrosi diffusa. Le lesioni sembrano dovute sia all'invasione diretta da parte del parassita, sia a un meccanismo autoimmunitario, che avrebbe importanza preponderante nei casi cronicizzati (*T. cruzi* possiede antigeni in comune con i tessuti cardiaci). I tripanosomi, inoltre, sembrano in grado di eludere la risposta anticorpale per la variabilità antigenica delle loro glicoproteine di superficie e di indurre la liberazione di citochine immunosoppressive (TGF- β , IL-10) che inibiscono la capacità dell'interferone γ di attivare i macrofagi. La degenerazione progressiva del tessuto miocardico conduce a stati di scompenso cardiaco congestizio e a gravi disturbi della conduzione: nelle zone di endemia, *T. cruzi* è la causa principale dei decessi dovuti ad affezioni cardiovascolari (circa 45.000 morti ogni anno). Nella malattia di Chagas cronica dell'apparato digerente, l'esofago e il colon appaiono dilatati in misura variabile. All'esame microscopico si osservano lesioni infiammatorie con infiltrazione linfocitaria e riduzione del numero dei neuroni nel plesso mioenterico.

Sintomatologia. La gravità clinica della *fase acuta* è molto variabile: la maggior parte delle infezioni rimane asintomatica; il 10-20% dei pazienti presenta soltanto una lieve sindrome febbrile non differenziata; una malattia pericolosa, con interessamento cardiaco o meningoencefalico, viene osservata in meno del 5% dei casi. Nel punto di penetrazione del parassita spesso si può osservare una piccola area eritematosa, infiltrata (*chagoma*), o un caratteristico edema palpebrale unilaterale, accompagnato da congiuntivite (segno di Romana).

Dopo un *periodo di incubazione* compreso tra 8 e 14 giorni, compaiono febbre remittente o continua, tumefazioni linfoghiandolari diffuse, epatomegalia, splenomegalia. Frequentemente si rilevano tachicardia, ipotensione e transitorie alterazioni elettrocardiografiche; talora già in questa fase si instaura una meningoencefalite rapidamente fatale. Le infezioni congenite possono risultare asintomatiche alla nascita (50-75% dei casi), oppure avere un esito grave: aborto spontaneo, parto prematuro, malattia neonatale (manifestazioni emorragiche, meningoencefalite, segni di interessamento cardiaco).

Gli *esami di laboratorio* comuni dimostrano generalmente linfocitosi periferica, aumento delle transaminasi sieriche ed ipergammaglobulinemia all'elettroforesi delle sieroproteine. Nella maggior parte dei casi, la fase acuta termina con la guarigione spontanea; altre volte, dopo un lungo periodo di latenza (10-20 anni), la malattia evolve verso la cronicità. Durante lo *stadio cronico* i sintomi dipendono essenzialmente dalle lesioni cardiache: palpitazioni, precordialgie, episodi di scompenso congestizio (specialmente a carico del cuore destro) con edemi e ascite progressivamente più gravi. Frequenti i fenomeni di embolizzazione cerebrale, renale, splenica e polmonare per il distacco di trombi murali, e le morti improvvise dovute a disturbi della conduzione o a episodi di aritmia ventricolare. Le alterazioni della muscolatura liscia viscerale e del sistema nervoso autonomo, inoltre, causano l'instaurarsi di megaesofago (disfagia) e megacolon (stipsi). Nei pazienti che vanno incontro a immunocompromissione (quali i soggetti con infezione da HIV) la parassitosi può riattivarsi. Il quadro clinico, più grave di quello della malattia di Chagas acuta negli immunocompetenti, è spesso caratterizzato dal coinvolgimento del sistema nervoso centrale.

Diagnosi. È difficile. In fase acuta la tripanosomiasi americana va differenziata soprattutto da malaria, leishmaniosi viscerale, tubercolosi e linfomi; la forma cronica deve essere discriminata da tutte le affezioni che possono provocare cardiomegalia (valvulopatie reumatiche, cardiopatia ipertensiva, miocardiopatie tossiche e virali, miocardiopatia idiopatica e così via). L'*accertamento* all'inizio si basa sulla dimostrazione del parassita nel sangue (preparati *a fresco*, ove si osserva la sua mobilità, o strisci colorati secondo Giemsa); l'uso delle tecniche di concentrazione aumenta la sensibilità degli esami. Nei soggetti immunocompromessi in cui si sospetta la malattia è consigliabile esaminare anche altri campioni (aspirato midollare, liquido pericardico, liquor). Presso i laboratori specializzati viene utilizzata con ottimi risultati la PCR per identificare il DNA del cinetoplasto del tripanosoma nel sangue periferico. In questa fase le prove sierologiche (ricerca delle IgM specifiche) hanno un ruolo modesto, perché poco standardizzate. Nei casi dubbi si usano l'emocultura

in terreni liquidi, l'inoculazione nel topo o la xenodiagnosi: quest'ultima consiste nel nutrire con il sangue del soggetto in esame ninfe di triatomine sicuramente esenti da *T. cruzi*, ricercando poi i protozoi nelle feci dell'insetto 30-60 giorni dopo. Nell'infezione cronica si ricercano gli anticorpi specifici di classe IgG mediante fissazione del complemento, emoagglutinazione indiretta, test immunoenzimatico e immunofluorescenza indiretta. Poiché tutti questi metodi hanno una specificità piuttosto bassa, è prudente esaminare il siero con due o tre test prima di concludere circa un'eventuale infezione. Più attendibili sono il test di radioimmunoprecipitazione, le prove sierologiche che utilizzano antigeni ottenuti con la tecnologia del DNA ricombinante e la tecnica *Western blot* con impiego di antigeni secreti-escreti di tripomastigoti di *T. cruzi* (TESA-blot).

Prognosi. Risulta relativamente benigna per le forme acute non complicate da serie manifestazioni cardiache o meningoencefaliche. Nella tripanosomiasi cronica la letalità è invece elevata: meno del 50% dei pazienti con cardiopatia manifesta ha una sopravvivenza di 4 anni.

Terapia. Le possibilità di successo sono modeste, poiché mancano farmaci attivi sugli amastigoti di *T. cruzi* nella loro localizzazione intracellulare. Durante la fase di parassitemia si ottengono buoni risultati (efficacia del 70-95%) con il nifurtimox alla seguente posologia: negli adulti, 8-10 mg/kg/die

per os in 4 dosi per 4 mesi; negli adolescenti di 11-16 anni, 12,5-15 mg/kg/die *per os* in 4 dosi per 3 mesi. L'interferone γ , somministrato per 20 giorni insieme al nifurtimox, sembra poter ridurre la durata della malattia acuta. Preparato alternativo – attualmente preferito, perché meglio tollerato e più facilmente reperibile – è il benznidazolo (negli adulti e nei bambini, 5-7 mg/kg/die in 2 dosi per 30-90 giorni). La somministrazione dei farmaci è consigliata anche durante la fase indeterminata, il lungo periodo di latenza che segue lo stadio acuto della malattia. Nello stadio cronico, invece, la terapia farmacologica è inutile. Anche il trapianto di cuore, proposto da alcuni per i casi più gravi di cardiomiopatia chagastica, sembra sconsigliabile per la possibilità di riattivazione dell'infezione. Il trattamento delle manifestazioni riferibili a miocardiopatia è analogo a quello delle forme consimili di altra eziologia (antiaritmici, impianto di *pacemaker*). Per il megaeosofago e il megacolon in fase avanzata è indicata la correzione chirurgica.

Profilassi. Consiste soprattutto nella lotta ai vettori e nel risanamento delle precarie abitazioni rurali. Non si dispone di vaccini. I migranti provenienti da regioni endemiche dovrebbero sottoporsi al test sierologico ed essere esclusi dalle donazioni di sangue e/o organi fino a definizione della sieronegatività. Il personale di laboratorio a contatto con *T. cruzi* o con vettori infetti deve indossare guanti e protezione oculare.

SELEZIONE BIBLIOGRAFICA

Endocarditi infettive

- Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC et al. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:458-477.
- Bishara J, Leibovici L, Gartman-Israel D et al. Long-term outcome of infective endocarditis: the impact of early surgical intervention. *Clin Infect Dis* 2001;33:1636-1643.
- Durack DT, Lukes AS, Bright DK et al. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994;96:200-209.
- Duval X, Iung B, Klein I et al. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med* 2010;152:497-504.
- Fernández Guerrero ML, Álvarez B, Manzarbeitia F et al. Infective endocarditis at autopsy: a review of pathologic manifestations and clinical correlates. *Medicine (Baltimore)* 2012;91:152-164.
- Gould FK, Denning DW, Elliott TS et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:269-289.
- Habib G, Hoen B, Tornos P et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). *Eur Heart J* 2009;30:2369-2413.
- Hoen B, Duval X. Infective endocarditis. *N Engl J Med* 2013;368:1425-1433.
- Kang DH, Kim YJ, Kim SH et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med* 2012; 366:2466-2473.
- Li JS, Sexton DJ, Mick N et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633-638.
- Murdoch DR, Corey GR, Hoen B et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century. The International Collaboration on Endocarditis - Prospective Cohort Study *Arch Intern Med* 2009; 169:463-473.
- Scudeller L, Badano L, Crapic M et al. Population-based surveillance of infectious endocarditis in an Italian region. *Arch Intern Med* 2009;169:1720-1723.
- Thuny F, Grisoli D, Collart F et al. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet* 2012; 379:965-975.
- Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H et al. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest* 2007;132:1025-1035.
- Wang A, Athan E, Pappas PA et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA* 2007;297:1354-1361.

Miocarditi infettive

- Kindermann I, Barth C, Mahfoud F et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:779-792.
- Maisch B, Pankuweit S. Standard and etiology-directed evidence-based therapies in myocarditis: state of the art and future perspectives. *Heart Fail Rev* 2012 Dec 8. [Epub ahead of print] doi:10.1007/S10741-012-9362-7.
- Maya Guglin M, Nallamshetty L. Myocarditis: diagnosis and treatment. *Curr Treat Op Cardiovasc Med* 2012;14:637-651.
- Noutsias M, Patil VJ, Maisch B. Cellular immune mechanisms in myocarditis. *Herz* 2012;37:830-835.
- Yilmaz A, Ferreira V, Klingel K et al. Role of cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) in the diagnosis of acute and chronic myocarditis. *Heart Fail Rev* 2012 Oct 18 [Epub ahead of print] doi:10.1007/S10741-012-9365-5.

Pericarditi infettive

- Dudzinski DM, Mak GS, Hung JW. Pericardial diseases. *Curr Probl Cardiol* 2012;37:75-118.
- Imazio M. Pericarditis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr Infect Dis Rep* 2011;13:308-316.

Imazio M. Contemporary management of pericardial diseases. *Curr Opin Cardiol* 2012;27:308-317.

Imazio M, Brucato A, Cemin R et al. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;155:409-414.

Imazio M, Brucato A, Cemin R et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med* 2013;369:1522-1528.

Tripanosomiasi americana

- Dubner S, Schapachnik E, Riera AR et al. Chagas disease: state-of-the-art of diagnosis and management. *Cardiol J* 2008;15:493-504.
- Rassi A Jr, Dias JC, Marin-Neto JA et al. Challenges and opportunities for primary, secondary, and tertiary prevention of Chagas' disease. *Heart* 2009;95:524-534.
- Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet* 2010;375:1388-1402.
- World Health Organization: Research priorities for Chagas disease, human African trypanosomiasis and leishmaniasis. Technical report of the TDR Disease Reference Groups on Chagas Disease, Human African Trypanosomiasis and Leishmaniasis. Geneva: World Health Organization; 2012.