

# Revisione critica del ruolo dell'ecocardiografia transesofagea nella valutazione del rischio embolico nell'endocardite batterica subacuta

Giovanni Di Salvo, Valeria Pergola, Mauro Pepi\*, Paolo Marino\*\*, Raffaele Calabrò, Gilber Habib\*\*\*, a nome del Gruppo di Lavoro di Ecocardiografia della Società Italiana di Cardiologia

*Cattedra di Cardiologia, Seconda Università degli Studi, Napoli, \*Istituto di Cardiologia, Università degli Studi, Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milano, \*\*Cattedra e Divisione Clinicizzata di Cardiologia, Università degli Studi, Verona, \*\*\*Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Universitario "La Timone", Marsiglia, Francia*

**Key words:**  
Infective endocarditis;  
Transesophageal  
echocardiography.

**Embolic events are a frequent and life-threatening complication of infective endocarditis. This review is focused on the role of echocardiography, especially transesophageal echocardiography, in predicting embolic events and in the clinical and therapeutic management of patients with infective endocarditis.**

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (9): 687-693)

© 2004 CEPI Srl

Ricevuto il 14 luglio 2004; accettato il 14 settembre 2004.

Per la corrispondenza:

Dr. Giovanni Di Salvo

Via Omodeo, 45  
80128 Napoli

E-mail:  
giodisal@yahoo.it

## Introduzione

Gli eventi embolici sono una complicanza frequente e severa dell'endocardite batterica subacuta (EBS)<sup>1</sup> e sono dovuti alla migrazione di vegetazioni valvolari cardiache nei maggiori letti arteriosi, che includono cervello, polmoni, milza e arterie coronarie. L'EBS è gravata da un'elevata mortalità e da un alto rischio embolico<sup>2</sup>. Inoltre, l'embolismo cerebrale, la più frequente complicanza embolica, è associata ad un'aumentata morbilità e mortalità<sup>3</sup>; pertanto, un'accurata predizione del rischio embolico è un traguardo importante nella gestione del paziente con EBS.

L'ecocardiografia gioca un ruolo chiave nel management dell'endocardite infettiva per la valutazione sia diagnostica che prognostica di questi pazienti. L'avvento dell'approccio transesofageo ha migliorato l'accuratezza diagnostica dell'ecocardiografia. Identificare i caratteri che rendono le vegetazioni prone all'embolizzazione potrebbe aiutare nel management del paziente<sup>4</sup>. Tuttavia, il valore dell'ecocardiografia transesofagea (ETE) nel predire gli eventi embolici è ancora dibattuto.

## Incidenza degli eventi embolici nell'endocardite batterica subacuta

La reale incidenza degli eventi embolici in pazienti con EBS non è nota<sup>3</sup>. La per-

centuale di embolizzazione sistemica è stimata tra il 10 e il 50%<sup>5-8</sup>, ma l'esatta incidenza è difficile da definire con certezza. Sono stati riportati valori compresi tra l'8 e il 64%, che dipendono da diversi fattori:

- un significativo numero di eventi sono clinicamente silenti<sup>1</sup>; per esempio, i piccoli infarti cerebrali e gli embolismi renali e splenici sono frequentemente totalmente silenti, e sono evidenziati solo con sistematici test di imaging non invasivi, come scansioni di tomografia computerizzata (TC). Nel nostro studio, 178 pazienti con accertata endocardite infettiva<sup>1</sup> sono stati sottoposti ad una scansione TC cerebrale e addominale, anche in assenza di manifestazioni cliniche di embolismo. Eventi embolici sono stati osservati in 66 (37%) pazienti, includendo 14 (21%) embolismi silenti scoperti dalla scansione TC. Pertanto, l'inclusione o meno di embolismo silente è una prima spiegazione delle differenze nelle percentuali di eventi embolici tra i diversi studi. Studi che non hanno incluso embolismi silenti possono aver sottostimato la reale incidenza degli eventi embolici;

- l'incidenza manifesta degli eventi embolici dipende dall'inclusione o meno degli eventi che si verificano prima della terapia. Sebbene l'incidenza totale degli eventi embolici sia probabilmente circa il 35%, le embolie che si verificano dopo l'inizio della terapia antibiotica sono molto meno frequenti: 13% nella casistica di Steckelberg et al.<sup>5</sup>, 21% nella casistica di Rohmann et

al.<sup>9</sup>, 13% nella casistica di Vilacosta et al.<sup>10</sup>, e fino al 44% nella casistica di De Castro et al.<sup>6</sup>. Nel nostro studio<sup>1</sup>, sebbene l'incidenza totale di eventi embolici fosse il 36%, solo il 9% si è verificato dopo l'inizio della terapia. Inoltre, il rischio di embolismo arterioso si riduce rapidamente e diventa molto basso 15 giorni dopo l'inizio del trattamento antibiotico<sup>5</sup>, anche se un certo grado di rischio persiste indefinitamente in presenza di vegetazione. Pertanto il rischio embolico, in una popolazione di endocardite infettiva, dipende dal periodo di osservazione di questi pazienti<sup>3</sup>;

- la chirurgia in alcune casistiche è frequentemente praticata durante la fase precoce dell'endocardite infettiva, e probabilmente riduce il rischio di embolismo in questi pazienti<sup>1</sup>. Di conseguenza, la storia naturale dell'endocardite infettiva è potenzialmente alterata dalla chirurgia;
- l'incidenza dell'embolismo può variare nei diversi studi in dipendenza delle caratteristiche della popolazione presa in esame (età, malattie presenti, tipo di microorganismo coinvolto).

Infine, la definizione di EBS stessa è cambiata nel tempo<sup>11-14</sup>, e può spiegare le apparenti disparità tra le differenti casistiche.

Per tutti questi motivi, la reale incidenza degli eventi embolici è ancora sconosciuta e può essere sottostimata per alcuni fattori, sovrastimata per altri. Ciononostante, il rischio embolico resta alto, probabilmente tra il 30 e il 50% per tutti gli eventi embolici, e tra il 9 e il 21% per i nuovi eventi embolici che si verificano sotto terapia.

### Conseguenze dell'embolismo

Gli eventi embolici comportano un alto rischio di mortalità e morbilità. La conseguenza clinica dell'embolismo dipende dal sito di embolizzazione. Le arterie cerebrali e la milza sono i siti più frequenti di embolizzazione nell'EBS sinistra, mentre l'embolismo polmonare è frequente nell'EBS sulle sezioni destre e su catetere di pacemaker.

L'infarto cerebrale è stato associato ad una prognosi più severa. L'incidenza di complicazioni cerebrali nell'EBS varia dal 25 al 56%, e la mortalità dal 21 all'83% in questi pazienti<sup>15</sup>. Anche l'embolismo coronarico è una complicanza devastante dell'EBS.

Al contrario, gli embolismi splenici o cerebrali sono totalmente silenti in alcuni pazienti e possono essere evidenziati solo da test di imaging non invasivi. Nella nostra casistica<sup>1</sup>, gli embolismi silenti rappresentano il 21% di tutti gli eventi embolici. Per questi motivi, e poiché la conoscenza di embolismo silente può influenzare le strategie terapeutiche, raccomandiamo di eseguire una sistematica scansione TC cerebrale e addominale in tutti i pazienti con endocardite infettiva, eccetto in pazienti con grave insufficienza renale.

### Caratteristiche ecocardiografiche e rischio embolico

L'identificazione delle caratteristiche delle vegetazioni che sono prone all'embolizzazione può essere utile per il loro management. Molte caratteristiche ecocardiografiche di queste vegetazioni sono state associate ad un aumentato rischio embolico. Includono la presenza, le dimensioni, la mobilità della vegetazione, la sua localizzazione e l'ecogenicità.

**Presenza di una vegetazione.** La visualizzazione ecocardiografica di una vegetazione è una caratteristica dell'EBS e la sua scoperta rappresenta un criterio maggiore di endocardite<sup>12</sup>. La vegetazione appare tipicamente come una massa caotica con proprietà acustiche differenti da quella della sottostante struttura cardiaca, aderente ad un lembo valvolare, e con una mobilità indipendente dalla valvola associata. Meno frequentemente, le vegetazioni sono localizzate sull'endocardio murale o sui muscoli papillari. Aspecifiche masse nodulari addensate e non oscillanti sono considerate un criterio ecocardiografico minore di endocardite<sup>12</sup>. Sebbene la sensibilità dell'ecocardiografia per la rivelazione di vegetazioni non è del 100%, l'ETE consente la loro rilevazione nell'87-100% dei casi di endocardite infettiva. Poiché gli eventi embolici sono correlati al distacco di una vegetazione, non è sorprendente che l'incidenza degli eventi embolici sia più alta in pazienti con vegetazioni rilevate all'ecocardiografia. Tuttavia, il significato della vegetazione ecocardiograficamente identificata come un fattore di rischio per l'embolizzazione è controverso.

Casistiche più vecchie non hanno trovato questa relazione. Per esempio, Steckelberg et al.<sup>5</sup> hanno riportato che tra 207 pazienti con EBS, la presenza di vegetazione non era associata ad un aumentato rischio embolico; tuttavia, in questa casistica, era stata usata l'ecocardiografia transtoracica (ETT), e solo il 38% dei pazienti presentava vegetazioni identificabili. Similmente, Lutas et al.<sup>16</sup>, in un'analisi retrospettiva su 77 pazienti, non hanno trovato nessuna relazione tra la presenza di una vegetazione e il rischio embolico. In questi due ultimi studi, comunque, alcuni esami ecocardiografici sono stati realizzati dopo che si era verificato un evento embolico, e di conseguenza una vegetazione non si sarebbe potuta rilevare se fosse stata completamente embolizzata<sup>8</sup>. Inoltre, i più recenti studi che usano i criteri di Duke e l'ETE hanno riscontrato un'incidenza molto più alta di vegetazioni rilevate<sup>1,6</sup> e una stretta relazione tra la presenza della vegetazione e il rischio embolico<sup>1</sup>. La presenza delle vegetazioni è anche stata associata a una peggiore prognosi a 6 mesi, in termini di complicanze e mortalità, nella recente casistica di Wallace et al.<sup>17</sup>.

**Dimensioni e mobilità delle vegetazioni.** Teoricamente, l'incidenza degli eventi embolici potrebbe essere più

alta in pazienti con vegetazioni grandi e mobili, ma questa caratteristica è stata riportata solo in alcune casistiche (Tab. I)<sup>1,5-7,9,10,16,18-22</sup>. In uno studio prospettico di 105 pazienti con EBS, Mugge et al.<sup>18</sup> hanno riscontrato che pazienti con vegetazioni valvolari > 10 mm determinate con ETT e ETE hanno una maggiore frequenza di eventi embolici di quelli con una vegetazione < 10 mm, anche dopo l'esclusione di pazienti con embolismo pregresso. Tuttavia, questa differenza non era più presente quando l'EBS era confinata a una valvola aortica o a una valvola protesica. In un'analisi retrospettiva di 204 pazienti esaminati con ETT, Sanfilippo et al.<sup>20</sup> hanno utilizzato uno score composito, basato sulla mobilità, dimensioni, estensione e consistenza della vegetazione. Attraverso un'analisi multivariata, hanno rilevato che tutti questi caratteri delle vegetazioni sono associati a un aumentato rischio di embolia. Similmente, in uno studio prospettico con ETE in 118 pazienti con EBS, Rohmann et al.<sup>9</sup>, a un'analisi multivariata, hanno trovato che fattori di rischio per l'embolia sono le dimensioni della vegetazione > 10 mm e il coinvolgimento della valvola mitrale.

Se molti studi suggeriscono un maggiore rischio di embolismo in vegetazioni più grandi, altri studi non hanno dimostrato questa relazione<sup>5-7,16,19</sup>. Questi risultati contrastanti possono essere dovuti a una determinazione meno precisa delle dimensioni ottenuta con ETT, all'inclusione o meno di un'embolia pregressa, all'inclusione o meno di embolismi silenti, e se tutti i siti valvolari erano stati considerati per l'analisi<sup>4</sup>. Lutas et al.<sup>16</sup> e Steckelberg et al.<sup>5</sup> non hanno trovato alcuna relazione tra le dimensioni della vegetazione e l'incidenza di embolismo. Tuttavia, entrambi gli studi sono stati realizzati utilizzando solo ETT. L'uso di ETE oggi consente una più alta sensibilità di rilevamento delle vegetazioni ed è probabile una determinazione meno precisa delle dimensioni con ETT<sup>23-25</sup>. Pertanto, i risultati degli studi che utilizzano solo ETT devono essere interpretati con cautela. Più recentemente, anche Heinle et al.<sup>7</sup> utiliz-

zando ETT, e De Castro et al.<sup>6</sup> utilizzando ETE, non hanno confermato una relazione tra gli eventi embolici e le caratteristiche ecocardiografiche. Tuttavia, in entrambi gli studi gli embolismi silenti non erano inclusi nell'analisi e il numero di pazienti era limitato. Pertanto, i motivi dei risultati contrastanti tra casistiche includono una scarsa standardizzazione dei criteri diagnostici dell'endocardite infettiva, l'inclusione o meno degli embolismi silenti, la qualità di immagine subottimale ottenuta con ETT nelle vecchie casistiche, e campioni di piccole dimensioni<sup>1</sup>. Infatti, come mostrato in tabella I, tutti i recenti studi che usano ETE e includono più di 100 pazienti hanno trovato una relazione significativa tra embolismo e dimensione delle vegetazioni<sup>1,10,21,22</sup>.

Tra gli altri, in un nostro recente studio<sup>1</sup>, è stato incluso un ampio numero di pazienti (178) con precisi criteri di EBS. Tutti i pazienti sono stati sottoposti sia a ETE multiplanare che a emocoltura, e scansioni cerebrali e addominali sono state eseguite nel 95% dei pazienti per scoprire embolismo silente. Tale studio ha mostrato chiaramente che esiste una relazione significativa tra la presenza di vegetazione e il verificarsi di embolismo (43% degli eventi embolici in pazienti con vegetazioni vs 20% in pazienti senza vegetazione,  $p = 0.007$ ), e tra le dimensioni delle vegetazioni e l'embolismo (60% di eventi embolici in pazienti con vegetazioni di dimensioni > 10 mm vs 23% in pazienti con vegetazioni di dimensioni ≤ 10 mm,  $p = 0.001$ ) e tra la mobilità della vegetazione e l'embolismo (62% di eventi embolici in pazienti con vegetazioni mobili vs 20% in pazienti senza elevata mobilità,  $p < 0.001$ ). Gli eventi embolici sono stati particolarmente frequenti in 30 pazienti (25 eventi embolici, 83%) con vegetazioni altamente mobili e di grosse dimensioni (> 15 mm). Questi risultati enfatizzano l'importanza sia delle dimensioni che della mobilità della vegetazione nel predire un successivo embolismo. Questi risultati sono stati confermati da un'analisi multivariata che mostra che

**Tabella I.** Relazione tra eventi embolici e dimensioni della vegetazione.

Autore	Relazione tra eventi embolici e dimensioni della vegetazione	N. pazienti	Eventi embolici (%)	Tipo di ecocardiografia
Lutas et al. <sup>16</sup> , 1986	-	77	22	ETT
Mugge et al. <sup>18</sup> , 1989	+	105	31	ETT/ETE biplana
Jaffe et al. <sup>19</sup> , 1990	-	70	43	ETT
Sanfilippo et al. <sup>20</sup> , 1991	+	204	33	ETT
Steckelberg et al. <sup>5</sup> , 1991	-	207	13	ETT
Rohmann et al. <sup>9</sup> , 1992	+	118	26	ETE
Heinle et al. <sup>7</sup> , 1994	-	41	49	ETT
Werner et al. <sup>21</sup> , 1996	+	106	35	ETE
De Castro et al. <sup>6</sup> , 1997	-	57	44	ETT/ETE
Di Salvo et al. <sup>1</sup> , 2001	+	178	37	ETE
Cabell et al. <sup>22</sup> , 2001	+	145	23	ETE
Vilacosta et al. <sup>10</sup> , 2002	+	211	33	ETE

ETE = ecocardiografia transesofagea; ETT = ecocardiografia transtoracica.

mobilità e dimensione delle vegetazioni erano i soli predittori indipendenti di embolismo.

La mobilità della vegetazione probabilmente ha un più grande impatto sull'incidenza dell'embolia nell'EBS<sup>3</sup>. Sfortunatamente non c'è una definizione univoca di cosa sia una vegetazione mobile. In aggiunta, la mobilità può essere maggiore nelle vegetazioni di più grosse dimensioni e questo può spiegare il perché alcuni studi non trovino alcuna relazione indipendente tra mobilità ed embolismo<sup>10</sup>. Nei nostri studi, però, da un'analisi multivariata, la mobilità della vegetazione, valutata secondo la classificazione proposta da Sanfilippo et al.<sup>20</sup>, risulta un fattore predittore di embolismo ancora migliore delle dimensioni della vegetazione. Eppure, noi riteniamo che la dimensione della vegetazione sia un predittore clinico migliore a causa della sua più bassa variabilità tra osservatori.

Un elemento molto importante è la valutazione del rischio di embolismo che si verifica dopo l'inizio della terapia. Sebbene il rischio embolico sia alto nell'EBS, è stata riportata una rapida diminuzione dopo l'inizio della terapia<sup>5</sup>, e il rischio individuale per un paziente può essere artificialmente sovrastimato dall'inclusione di eventi embolici realizzatisi prima della terapia. Pochi studi hanno incluso solo i nuovi embolismi; nella casistica di Mugge et al.<sup>18</sup>, che include 89 pazienti con nuovi eventi embolici, l'incidenza di embolismo (6%) era più bassa in 50 pazienti con una vegetazione piccola ( $p < 0.05$ ) che in 39 pazienti con una grossa vegetazione. Nella serie di Rohmann et al.<sup>9</sup>, 118 pazienti con vegetazioni adese alla valvola mitrale o aortica sono stati seguiti per un periodo medio di 14 mesi. In questa casistica, 25 di 118 pazienti (21%) hanno presentato un evento embolico dopo l'inizio della terapia, e la dimensione della vegetazione, ad un'analisi multivariata, era associata ad un aumento significativo del rischio embolico. Nella più recente serie di Vilacosta et al.<sup>10</sup>, 217 episodi di EBS sinistra in 211 pazienti sono stati seguiti per 151 giorni: 28 episodi (12.9%) hanno avuto eventi embolici dopo l'inizio della terapia antibiotica. Grosse vegetazioni > 10 mm hanno avuto un'incidenza più alta di embolismi quando il microorganismo era lo stafilococco. Nelle nostre casistiche<sup>1</sup>, il 9% di eventi embolici si è verificato sotto terapia, e il rischio è ancora correlato alla lunghezza e mobilità della vegetazione.

In sintesi, l'esperienza cumulativa conferma il collegamento tra la lunghezza della vegetazione e il rischio embolico, sebbene alcuni studi abbiano trovato questo rischio limitato a pazienti con EBS su valvola mitrale<sup>18</sup> o stafilococcica<sup>10,26</sup>. Una recente metanalisi di studi pubblicati conferma questa tendenza<sup>27</sup>. Basandosi su questi studi, la chirurgia precoce è stata suggerita da diversi autori in caso di vegetazioni grandi e mobili<sup>1,18</sup>, ma mancano studi che valutino i benefici della chirurgia, e la chirurgia basata solo sulla grandezza delle vegetazioni non è comunemente raccomandata<sup>28</sup>.

**Localizzazione delle vegetazioni.** Diversi studi hanno suggerito che la localizzazione sulla valvola mitrale è associata ad un aumentato rischio embolico<sup>9,18,19</sup>. Per esempio, Mugge et al.<sup>18</sup> hanno trovato che il rischio di embolismo associato a grosse vegetazioni era presente solo in pazienti con EBS mitralica. La ragione per cui una vegetazione mitralica può embolizzare più frequentemente di una aortica non è chiara<sup>9</sup>. Studi più recenti non hanno trovato una relazione tra la localizzazione della vegetazione e il rischio embolico. Wallace et al.<sup>17</sup> hanno riscontrato che la localizzazione valvolare non influenza la mortalità in 208 pazienti con endocardite infettiva. Similmente, nei 211 pazienti seguiti da Vilacosta et al.<sup>10</sup>, non ci sono significative differenze statistiche nell'incidenza di embolismo sulla base della localizzazione dell'infezione.

Anche l'endocardite destra è stata associata ad un aumentato rischio di embolismo. Diversi studi<sup>1,6,20</sup> hanno trovato un'alta incidenza di eventi embolici in pazienti con vegetazioni su valvole destre. Tuttavia, mancano grandi casistiche, e nei nostri studi<sup>1</sup> questa tendenza non è stata confermata da un'analisi multivariata, probabilmente per l'esiguo numero di pazienti con EBS su valvole del lato destro.

Anche un coinvolgimento multivalvolare è stato associato a un più alto rischio di embolizzazione e a una prognosi peggiore. Nelle casistiche di Wallace et al.<sup>17</sup>, endocardite valvolare multipla è stata osservata in 20 su 208 pazienti (10%) ed era associata ad una più alta percentuale di mortalità a 6 mesi comparata con endocardite che colpisce solo una valvola. Risultati simili sono stati osservati nel nostro centro. Rohmann et al.<sup>9</sup> hanno trovato che l'endocardite bivalvolare era associata a un 50% di rischio di embolismo e a un 10% di mortalità. In questa casistica, l'analisi multivariata permetteva di identificare quali fattori di rischio per eventi embolici, vegetazione su valvola mitrale, vegetazione bivalvolare, e vegetazione > 10 mm di lunghezza.

Anche la relazione tra rischio embolico, dimensione della vegetazione e tipo di microorganismo è molto dibattuta. Mugge et al.<sup>18</sup> non hanno trovato nessuna relazione tra dimensione della vegetazione, localizzazione e tipo di microorganismo patogeno. Alcuni autori<sup>10</sup> hanno trovato che le dimensioni della vegetazione influenzano il rischio embolico solo in pazienti con endocardite stafilococcica. Al contrario, Steckelberg et al.<sup>5</sup> hanno riscontrato che il rischio di embolismo associato a una vegetazione è aumentato solo in pazienti con infezione streptococcica. Tuttavia un resoconto preliminare dello stesso istituto ha recentemente riportato una conclusione opposta che mostra che la percentuale di embolismo è aumentata solo in pazienti con grandi vegetazioni causate da infezione stafilococcica<sup>26</sup>. Basandosi su questi dati discordanti, il rischio embolico non può essere considerato differente a seconda del microorganismo coinvolto. In una nostra analisi multivariata recente su circa 315 pazienti, vegetazioni di dimensioni > 15 mm sono apparse correlate a un'aumen-

tata percentuale di eventi embolici e a un' aumentata mortalità a prescindere dal microrganismo coinvolto<sup>29</sup>.

**Altri fattori di rischio ecocardiografici per embolismo.** Pochi studi hanno seguito l'evoluzione delle vegetazioni sotto terapia. I risultati di questi studi sono difficili da interpretare perché la riduzione delle dimensioni di una vegetazione può essere dovuta o a guarigione dell'endocardite o a embolismo di una parte della vegetazione. Inoltre, il trattamento chirurgico precoce può alterare il corso del follow-up. Rohmann et al.<sup>30</sup> hanno monitorizzato la grandezza della vegetazione con ETE durante terapia antibiotica in 83 pazienti e hanno trovato che vegetazioni che non diminuivano di dimensioni durante il trattamento antibiotico erano associate ad un aumentato rischio di embolismo. Al contrario, Vilacosta et al.<sup>10</sup> hanno mostrato che la maggior parte delle vegetazioni (83.8%) resta di dimensioni costanti sotto terapia e questo non peggiora la prognosi. Un aumento della grandezza della vegetazione è stato osservato nel 10.5% degli episodi di EBS ed era associato a un aumentato rischio embolico. Tuttavia, in questo studio, anche la riduzione delle dimensioni della vegetazione sotto terapia, era associato ad un aumentato rischio embolico. Pertanto, l'incremento delle dimensioni della vegetazione sotto terapia deve essere considerato come un fattore di rischio per un nuovo evento embolico, mentre dimensioni invariate o ridotte sotto terapia possono essere più difficili da interpretare.

Alcuni studi suggeriscono anche che l'ecogenicità della vegetazione può essere predittiva di un successivo evento embolico<sup>20</sup>. Tuttavia l'ecogenicità della vegetazione risente della sua alta variabilità tecnica<sup>6-16,20</sup>, che dipende dal settaggio del "gain", distorsione per la scarsa risoluzione laterale, o dalla selezione del trasduttore, che impediscono una corretta valutazione e una comparazione tra casistiche differenti. Nessuna relazione è stata riscontrata tra l'ecogenicità della vegetazione e il rischio embolico nelle recenti casistiche di Vilacosta et al.<sup>10</sup> e De Castro et al.<sup>6</sup>.

**Altri fattori di rischio per embolismo.** I caratteri ecocardiografici chiaramente non possono spiegare da soli il verificarsi di un evento embolico. Altri fattori (per esempio fattori biologici), come anticorpi antifosfolipidi, fattori della coagulazione, e l'attivazione delle cellule endoteliali possono essere associati ad un aumentato rischio embolico nell'EBS<sup>31,32</sup>. Se i risultati di questi studi sono confermati, questi fattori possono essere la base per interventi terapeutici che potrebbero alterare il processo biologico che condiziona la grandezza e fragilità della vegetazione e quindi ridurre il rischio embolico (per esempio usando inibitori piastrinici)<sup>32</sup>. Anche alcuni microrganismi (per esempio, *Staphylococcus aureus*<sup>15</sup> e più recentemente *Streptococcus bovis*<sup>33</sup>) sono stati associati a un aumentato rischio embolico.

## Implicazioni terapeutiche

La mortalità ospedaliera per endocardite infettiva è sostanzialmente diminuita dal 50% negli anni '50 a meno del 30% nei più recenti studi<sup>34</sup>. La decisione di operare precocemente nell'endocardite infettiva è sempre difficile e resta specifica per ogni singolo paziente. Poiché il rischio di embolismo decresce dopo 2 settimane di terapia antibiotica, il beneficio della chirurgia nell'evitare eventi embolici è maggiore durante le fasi precoci dell'EBS. Tuttavia, il rischio di embolia in un paziente non operato può essere messo sulla bilancia rispetto al rischio di chirurgia precoce durante la fase acuta della malattia e ai buoni risultati del trattamento medico. Nella casistica di Netzer et al.<sup>34</sup>, 212 pazienti con endocardite infettiva sono stati seguiti per un periodo di 89 mesi. Da un'analisi multivariata, la chirurgia precoce era stata associata ad una prognosi migliore. In una nostra casistica di 315 pazienti con EBS<sup>29</sup>, la mortalità ospedaliera era 9.9% (33 pazienti) ed era stata significativamente ridotta dalla chirurgia precoce. Tuttavia, altre casistiche non hanno riscontrato una migliore percentuale di sopravvivenza dopo la chirurgia precoce<sup>35</sup>.

Recentemente Habib<sup>36</sup> ha suggerito l'uso della chirurgia precoce basata sulla presenza di una grande vegetazione ecocardiografica nelle seguenti situazioni:

- in presenza di una grande vegetazione (> 10 mm) che segue uno o più eventi embolici clinici o anche silenti;
- quando la presenza di una grande vegetazione (> 10 mm) è associata ad altri fattori conosciuti predittori di complicanza (insufficienza cardiaca, infezione persistente sotto terapia, ascesso, EBS su valvola protesica). In queste situazioni la presenza di vegetazioni di grosse dimensioni è un'indicazione all'intervento chirurgico precoce;
- in presenza di una vegetazione molto grande (> 15 mm) e molto mobile, anche in assenza di pregresso embolismo o altri marker prognostici.

## Conclusioni

L'embolismo è una complicanza frequente e severa dell'EBS. Si verifica nel 20-40% di casi di endocardite infettiva, ma la sua incidenza diminuisce al 9-21% dopo l'inizio della terapia antibiotica. L'embolismo può essere silente in circa il 20% dei pazienti con EBS, e deve essere diagnosticato con sistematici test di imaging non invasivi. Predire il rischio di embolizzazione per un singolo paziente resta estremamente difficile. Il verificarsi di un evento embolico è chiaramente correlato alla presenza, dimensione e mobilità delle vegetazioni. Il rischio di embolismo è maggiore durante i primi giorni di terapia antibiotica, ed è particolarmente alto nei casi di vegetazioni molto mobili e molto grandi (> 15 mm).

L'ecocardiografia gioca un ruolo maggiore nell'identificazione dei pazienti ad alto rischio di emboli-

smo, ma altri fattori biologici possono probabilmente spiegare un alto rischio in pazienti con piccole vegetazioni. La decisione di operare precocemente nell'endocardite infettiva è sempre difficile e resta specifica per singolo paziente; tuttavia questa decisione è chiaramente influenzata dalla presenza di una vegetazione molto grande e mobile.

## Riassunto

Gli eventi embolici sono una complicanza frequente e severa dell'endocardite batterica subacuta (EBS) e sono associati ad un'alta mortalità e morbilità. La predizione del rischio embolico in ogni singolo paziente resta una sfida. L'ecocardiografia gioca un ruolo chiave nel management dell'endocardite infettiva per la valutazione sia diagnostica che prognostica di questi pazienti, tuttavia il suo valore nel predire gli eventi embolici è ancora dibattuto. Il presente articolo si sofferma sulle caratteristiche degli eventi embolici nell'EBS, e sul ruolo dell'ecocardiografia, specialmente l'ecocardiografia transesofagea (ETE), nella predizione degli eventi embolici. Inoltre conferma che l'ETE, unitamente ad altre informazioni diagnostiche e cliniche, è utile sia nel predire il rischio embolico che nella decisione di un intervento precoce.

*Parole chiave:* Ecocardiografia transesofagea; Endocardite infettiva.

## Bibliografia

1. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1069-76.
2. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, et al. Changing profile of infective endocarditis. Results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002; 288: 75-81.
3. Mugge A, Daniel WG. Echocardiographic assessment of vegetations in patients with infective endocarditis. *Echocardiography* 1995; 12: 651-61.
4. Kemp WE, Citrin B, Byrd BF. Echocardiography in infective endocarditis. *South Med J* 1999; 92: 744-54.
5. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, et al. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991; 114: 635-40.
6. De Castro S, Magni G, Beni S, et al. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in predicting embolic events with active infective endocarditis involving native cardiac valves. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1030-4.
7. Heinle S, Wilderman N, Harrison K, et al. Value of transthoracic echocardiography in predicting embolic events in active infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1994; 74: 799-801.
8. Yvorchuk KJ, Chan KL. Application of transthoracic and transesophageal echocardiography in the diagnosis and management of infective endocarditis. *J Am Soc Echocardiogr* 1994; 14: 294-308.
9. Rohmann S, Erbel R, Gorge G, et al. Clinical relevance of vegetation localization by transesophageal echocardiogra-

- phy in infective endocarditis. *Eur Heart J* 1992; 13: 446-52.
10. Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1489-95.
11. von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, et al. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med* 1981; 94: 505-18.
12. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994; 96: 200-9.
13. Fournier PE, Casalta JP, Habib G, et al. Modification of the diagnostic criteria proposed by the Duke endocarditis service to permit improved diagnosis of Q fever endocarditis. *Am J Med* 1996; 100: 629-33.
14. Habib G, Derumeaux 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.
15. Erbel R, Liu F, Ge J, et al. Identification of high-risk subgroups in infective endocarditis and the role of echocardiography. *Eur Heart J* 1995; 16: 588-602.
16. Lutas EM, Roberts RB, Devereux RB, et al. Relation between the presence of echocardiographic vegetations and the complication rate in infective endocarditis. *Am Heart J* 1986; 112: 107-13.
17. Wallace SM, Walton BI, Kharbanda RK, et al. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart* 2002; 88: 53-60.
18. Mugge A, Daniel WG, Gunter F, et al. 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.
19. Jaffe WM, Morgan DE, Pearlman AS, et al. Infective endocarditis 1983-1988: echocardiographic findings and factors influencing morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1227-33.
20. 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.
21. Werner GS, Schulz R, Fuchs JB, et al. Infective endocarditis in the elderly in the era of transesophageal echocardiography: clinical features and prognosis compared with younger patients. *Am J Med* 1996; 100: 90-7.
22. Cabell CH, Pond KK, Peterson GE, et al. The risk of stroke and death in patients with aortic and mitral valve endocarditis. *Am Heart J* 2001; 142: 75-80.
23. Pedersen WR, Walker M, Olson JD, et al. Value of transesophageal echocardiography as adjunct to transthoracic echocardiography in evaluation of native and prosthetic valve endocarditis. *Chest* 1991; 100: 351-6.
24. Shapiro SM, Young E, De Guzman S, et al. Transesophageal echocardiography in diagnosis of infective endocarditis. *Chest* 1994; 105: 377-82.
25. Job FP, Franke S, Lethen H, et al. Incremental value of biplane and multiplane transesophageal echocardiography for the assessment of infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1033-7.
26. Mohty D, Coviaux F, Pachirat O, et al. Clinical impact of vegetation size and type of organism in patients with infective endocarditis: a transesophageal echocardiographic study. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (Suppl 2): 340A.
27. Tischler MD, Vaitkus PT. The ability of vegetation size on echocardiography to predict clinical complications: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 562-8.
28. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of

- Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on management of patients with valvular heart disease). *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1486-588.
29. Di Salvo G, Thuny F, Rosemberg V, et al. Endocarditis in the elderly: clinical, echocardiographic, and prognostic features. *Eur Heart J* 2004; 24: 1576-83.
  30. Rohmann S, Erbel R, Darius H, et al. Prediction of rapid versus prolonged healing of infective endocarditis by monitoring vegetation size. *J Am Soc Echocardiogr* 1991; 4: 465-74.
  31. Kupferwasser LI, Hafner G, Mohr-Kahaly S, Erbel R. The presence of infection-related antiphospholipid antibodies in infective endocarditis determines a major risk factor for embolic events. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1365-71.
  32. Shapiro S, Kupferwasser L. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1077-9.
  33. Pergola V, Di Salvo G, Habib G, et al. Comparison of clinical and echocardiographic characteristics of *Streptococcus bovis* endocarditis with that caused by other pathogens. *Am J Cardiol* 2001; 88: 871-5.
  34. Netzer RO, Zollinger E, Seiler C, Cerny A. Infective endocarditis: clinical spectrum, presentation and outcome. An analysis of 212 cases 1980-1995. *Heart* 2000; 84: 25-30.
  35. Tornos MP, Permanyer-Miralda G, Olana M, et al. Long-term complications of native valve infective endocarditis in non-addicts: a 15-year follow-up study. *Ann Intern Med* 1992; 117: 567-72.
  36. Habib G. Embolic risk in subacute bacterial endocarditis: determinants and role of transesophageal echocardiography. *Curr Cardiol Rep* 2003; 5: 129-31.