

Casi clinici

Disseminazione embolica da endocardite infettiva a localizzazione valvolare multipla secondaria a linfoangite cronica

Davide Agnelli, Donata Saltafossi, Aldo Ferrari, Marco De Lazzaro, Paola Caruso, Walter Bonini

Unità di Terapia Intensiva Coronarica, Dipartimento di Cardiologia, Ospedale "Sacra Famiglia" Fatebenefratelli, Erba (CO)

Key words:
Embolicism;
Infective endocarditis.

Infective endocarditis, a serious microbial infection of the cardiac endothelial surface, may involve any heart valve. However, right-sided endocarditis is uncommon in non-intravenous drug abusers without underlying heart disease, and the contextual involvement of the left-sided valve is exceptional.

A 63-year-old man with no evidence of intravenous drug abuse or heart disease, presented with persistent fever, worsening of breath, and aphasia. His medical history was notable for mild arterial hypertension and serious lymphangitis with cutaneous erosions on the legs. Transesophageal echocardiography was performed for suspicious endocarditis and showed a pedunculated and highly mobile vegetation adhered to the atrial portion of the posterior leaflet of the mitral valve, protruding into the left ventricle through the valvar orifice. Another large vegetation was seen at the tricuspid valve surface and protruded into the right ventricle during diastole. Cerebral and thoraco-abdominal computed tomography scan revealed multiple embolism to the left kidney, spleen, lungs and central nervous system. Blood cultures identified *Staphylococcus aureus*. The only risk factor was large skin sepsis. Despite successful antibiotic therapy, the patient died for development of renal and respiratory failure.

(GIC - G Ital Cardiol 2006; 7 (2): 145-150)

© 2006 CEPI Srl

Ricevuto il 26 aprile 2005; nuova stesura 12 settembre 2005; accettato il 13 settembre 2005.

Per la corrispondenza:

Dr. Davide Agnelli
Unità di Terapia Intensiva Coronarica
Dipartimento di Cardiologia
Ospedale "Sacra Famiglia"
Fatebenefratelli
Via Fatebenefratelli, 20
22036 Erba (CO)
E-mail:
davideagnelli@interfree.it

Introduzione

Nonostante il progressivo miglioramento delle tecniche diagnostiche e terapeutiche, l'endocardite infettiva (EI) rimane una patologia ad elevato rischio di morbilità e mortalità¹. L'attuale outcome riflette in parte il recente mutamento di alcuni aspetti epidemiologici, in particolare l'aumento di patologie settiche sostenute dallo *Staphylococcus aureus*, un patogeno particolarmente virulento e localmente distruttore, frequentemente responsabile di complicanze emboliche e aggressivo anche per l'endotelio anatomicamente integro^{2,3}.

Sebbene l'EI possa coinvolgere qualsiasi struttura valvolare, è rara la localizzazione alla valvola tricuspidale in assenza di contesti notoriamente predisponenti^{1,4}, come il consumo di droghe endovena, la presenza di elementi protesici oppure di cardiovalvulopatie congenite o degenerative, mentre è raro il simultaneo interessamento della valvola mitrale⁵.

La localizzazione valvolare multipla del processo infettivo amplifica il rischio di complicanze emboliche, incrementando significativamente la mortalità totale^{6,7}.

Descriviamo un caso di EI sostenuta da *Staphylococcus aureus* coinvolgente inizialmente la valvola tricuspidale e successivamente per via ematogena la valvola mitrale, complicata da manifestazioni emboliche in un paziente con severa linfoangite cronica agli arti inferiori.

Caso clinico

A seguito di febbre persistente da circa 4 settimane e progressiva difficoltà respiratoria, non risolte da un trattamento antibiotico domiciliare, un uomo di 63 anni era ricoverato nella nostra Unità Operativa. L'anamnesi patologica rilevava unicamente una moderata ipertensione arteriosa e una grave linfoangite di lunga durata (almeno 20 anni), caratterizzata da estese erosioni cutanee agli arti inferiori (Figura 1). Una indagine ecocardiografica eseguita 8 mesi addietro risultava normale.

All'ingresso il paziente era tachipnoico e disartrico. I familiari riferivano la recente comparsa di disturbo della parola e afasia. La temperatura auricolare misurava 38,4°C.



Figura 1. Arti inferiori: severa linfangite con erosioni cutanee e neofor-
mazioni benigne dermiche (freccia). All'esame istopatologico le neofor-
mazioni erano costituite da tessuto adiposo maturo con sparsi focolai di
flogosi linfomonocitaria.

La pressione arteriosa brachiale 90/60 mmHg. L'elettrocardiogramma mostrava una tachicardia sinusale 130/min. I parametri laboratoristici sono riportati in Tabella 1.

L'indagine radiografica del torace documentava infiltrati alveolari, prevalentemente localizzati alle basi polmonari, e segni di congestione vascolare con linee di Kerley di tipo B.

La compromissione emodinamica e respiratoria motivavano un'assistenza intensiva mediante ventilazione meccanica e supporto catecolaminico e il monitoraggio dei parametri ematochimici, alla luce di un profilo laboratoristico compatibile con una iniziale coagulopatia. Contemporaneamente venivano prelevati i campioni ematici per le ricerche colturali.

Il paziente era sottoposto a tomografia assiale computerizzata (TAC) all'encefalo, considerato il quadro neurologico di ingresso, e al distretto toraco-addominale, per ricercare un eventuale focus settico. Le scansioni documentavano lesioni disomogenee ipodense in sede splenica e renale, riferibili ad infarto (Figure 2A e 2B). Analogo rilievo era evidente nel territorio di distribuzione dell'arteria cerebrale media destra, riconducibile a recente ischemia (Figura 2C). Le scansioni polmonari, infine, documentavano multipli difetti perfusori, bilateralmente, interessanti i rami segmentari e subsegmentari delle arterie lobari inferiori (Figura 2D).

Il sospetto che tali reperti fossero riconducibili ad eventi cardioembolici motivava il completamento diagnostico con ecocardiografia transtoracica e transesofagea che metteva in luce la simultanea presenza di vegetazioni endocarditiche (VE) alla valvola tricuspidale, condizionanti una severa insufficienza valvolare, e al versante atriale del lembo posteriore della valvola mitrale, determinante una insufficienza valvolare moderata (Figura 3). Le dimensioni erano 22 × 11 mm per la VE tricuspidalica e 18 × 6 mm per la VE mitralica. La pressione sistolica in arteria polmonare misurava 70 mmHg. Risultavano indenni le valvole aortica e polmonare. Il setto interatriale appariva integro. La morfologia e la funzione cardiaca ventricolare sinistra erano normali.

Tabella 1. Parametri laboratoristici.

Parametri	Ingresso	IV settimana	VIII settimana	XII settimana
Globuli bianchi (μ/l)	11 100	11 400	9800	8200
Neutrofili (%)	82	72	78	54
Proteina C reattiva (mg/dl)	23.42	13.8	3.2	11.9
Latticodeidrogenasi (U/l)	824	418	432	685
Mioglobina (ng/ml)	5400	128	151	100
CPK (U/l)	3648	121	20	55
CPK-MB massa (ng/ml)	50.44	2.1	1.7	3.2
Troponina I (ng/ml)	4.90	0.22	0.19	0.32
Piastrine (/mm ³)	48 000	138 000	264 000	95 000
PT (s)	14.5	13.6	12.6	15.1
PTT (s)	42	39	36	37
Fibrinogeno (mg/dl)	125	495	523	689
FDP (μg/ml)	64	16	20	9
Antitrombina III (attività %)	59	82	91	87
D-dimero (ng/ml)	13 880	2517	1109	423
Urea (mg/dl)	168	165	206	258
Creatinina plasmatica (mg/dl)	1.7	4.0	4.9	5.7
Creatinina clearance (ml/min)	52.4	7.9	6.3	2.3

CPK = creatinfosfochinasi; FDP = prodotti di degradazione del fibrinogeno; PT = tempo di protrombina; PTT = tempo di tromboplastina parziale.

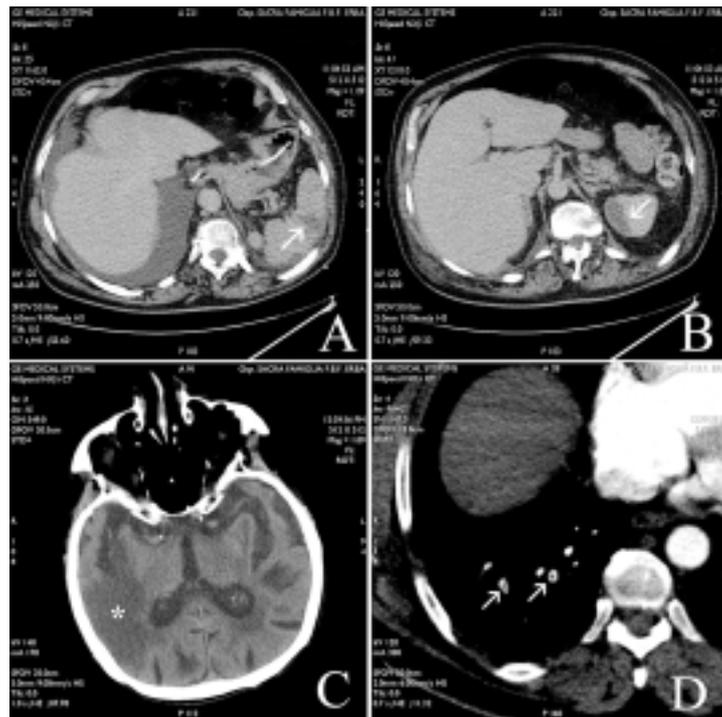


Figura 2. Tomografia assiale computerizzata. A: lesione disomogenea ipodensa splenica (freccia). B: lesione ipodensa in prossimità del polo superiore del rene sinistro, in sede sottocapsulare (freccia). C: lesione ipodensa (asterisco) coinvolgente il territorio di distribuzione dell'arteria cerebrale media destra. Le lesioni osservate sono riferibili ad infarto embolico splenico, renale e cerebrale. D (particolare): plurimi difetti di riempimento dei rami segmentari posteriori dell'arteria lobare inferiore destra, riferibili a frammenti embolici (freccie); analoghi difetti erano rilevabili anche a sinistra.



Figura 3. Ecocardiografia transesofagea. Vegetazione pedunculata, mobile, adesa al versante atriale del lembo posteriore della valvola mitrale (freccia A). Contestuale evidenza di vegetazione rotondeggiante, sessile, adesa ai lembi della valvola tricuspide (freccia B). Entrambe le vegetazioni tendono ad impegnare l'orifizio valvolare, insinuandosi nelle cavità ventricolari, durante il ciclo cardiaco. LV = ventricolo sinistro; RV = ventricolo destro.

Le emocolture ed i tamponi colturali delle lesioni cutanee degli arti inferiori risultavano positivi per *Staphylococcus aureus*. Una valutazione oculistica non rilevava embolie retiniche.

Il trattamento antibiotico consigliato nel caso di EI da *Staphylococcus aureus*¹ prevedeva la somministrazione di vancomicina (30 mg/kg/die) e gentamicina (5 mg/kg/die). L'antibioticoterapia è stata proseguita per 8

settimane, determinando una graduale riduzione degli indici di flogosi e la normalizzazione della temperatura corporea.

Le condizioni emodinamiche sono migliorate fino a permettere il completo svezzamento dalla terapia adrenergica in decima giornata.

I controlli ecocardiografici transesofagei, eseguiti a 2, 4 e 8 settimane, hanno documentato una progressiva riduzione delle dimensioni delle VE tricuspoidali e mitraliche. In particolare, l'ultima valutazione, ha evidenziato la quasi totale risoluzione delle VE in sede tricuspoidale e la completa scomparsa in sede mitralica. All'esame color Doppler residuava una insufficienza severa tricuspoidale ed una insufficienza moderata mitralica.

Nonostante l'efficacia della terapia sul versante emodinamico e sulle VE valvolari, persistevano, aggravandosi, le condizioni neurologiche e respiratorie. La rivalutazione TAC dell'encefalo eseguita a 2 settimane mostrava un esteso infarto cerebrale nel territorio di distribuzione dell'arteria cerebrale media destra, condizionante clinicamente un grado Glasgow 5, mentre la severa insufficienza respiratoria non consentiva il ripristino di una respirazione spontanea e motivava un intervento di tracheotomia in decima giornata. Il controllo TAC torace, eseguito in ottava giornata, evidenziava vaste aree atelettatiche bilateralmente.

Inoltre, si osservava un progressivo peggioramento dell'emuntorio renale, trattato con emodialisi.

Le condizioni cliniche del paziente, contestualmente ai reperti ecocardiografici, non indicavano un approccio chirurgico.

A 12 settimane, si assisteva ad un ulteriore aggravamento del quadro respiratorio, neurologico e renale, responsabile dell'exitus del paziente.

Discussione

Nell'ambito della patologia infettiva dell'endocardio, il contestuale coinvolgimento di più valvole cardiache è evento raro⁵. Quando presente, la duplice localizzazione interessa prevalentemente le valvole del compartimento sinistro, usualmente un'endocardite aortica complicata dall'estensione infettiva ai lembi valvolari mitralici⁸, ed è favorita da condizioni predisponenti, come la presenza di elementi protesici oppure di cardiavalvulopatie congenite o degenerative^{1,9}.

Di inusuale osservazione risulta invece la simultanea localizzazione del processo endocarditico a valvole native e integre di entrambi i compartimenti cardiaci. L'estensione di un'EI tricuspide alle valvole di sinistra, per via ematogena o attraverso la pervietà di un forame ovale, condiziona sfavorevolmente la prognosi, incrementando significativamente la morbilità e la mortalità, che risultano amplificate dalle complicanze successive al coinvolgimento mitralico o aortico^{5,10}.

Nel caso descritto, l'aggressione e la diffusione microbica ematogena, considerata l'integrità del setto interatriale, a valvole cardiache anatomicamente e funzionalmente integre, è riconducibile alle peculiarità del patogeno coinvolto.

Indagini sull'argomento hanno recentemente documentato la particolare virulenza dello *Staphylococcus aureus*, dimostrandone l'aggressività per l'endotelio anche sano, la spiccata affinità a fenomeni embolici e la tendenza allo sviluppo di sindromi settiche che possono esitare in una coagulopatia fulminante^{2,3,11,12}.

Una conferma della temibilità emerge dallo score di rischio elaborato da Hasbun et al.¹³ che identifica l'infezione da *Staphylococcus aureus* fra le cinque variabili indipendenti correlate alla mortalità a 6 mesi in pazienti con EI. Evidenza confermata da Chu et al.¹⁴ che annoverano lo *Staphylococcus aureus* quale predittore indipendente di mortalità intraospedaliera (odds ratio 2.06, intervallo di confidenza 95% 1.01-4.20).

Inoltre, rispetto ad altri agenti microbici, lo *Staphylococcus aureus* è associato ad un'elevata incidenza di eventi embolici, frequentemente neurologici. Questi ultimi sono responsabili di un impatto prognostico negativo^{15,16} e condizionano il "timing" di un eventuale approccio chirurgico¹⁷. Heiro et al.¹⁶ hanno registrato una mortalità del 24% nell'EI con complicanze neurologiche rispetto al 10% in assenza di interessamento neurologico ($p < 0.03$). Nella casistica di Anderson et al.¹⁸, 38 di 218 pazienti con EI sinistra hanno manifestato uno stroke cerebrale: la mortalità fra questi fu del 52% a 1 anno.

Anche nel caso descritto la disseminazione embolica successiva al coinvolgimento mitralico ha interessato numerosi apparati, compreso il distretto cerebrale, esponendo il paziente alle complicanze derivanti da una compromissione funzionale sistemica. La mortalità in presenza di coinvolgimento tricuspide e mitralico è elevata: nei report pubblicati, comprendenti un totale di 6 pazienti con EI a localizzazione multipla, la mortalità intraospedaliera risulta del 33% e raggiunge l'83% al follow-up a 6 mesi¹⁹⁻²¹.

L'identificazione delle caratteristiche ecocardiografiche delle VE (localizzazione, dimensioni, mobilità, estensione e consistenza) è di ausilio nella predizione del rischio embolico in caso di EI²². Mugge et al.²³, ad esempio, hanno dimostrato un rischio embolico maggiore per la localizzazione mitralica delle VE, ma altri autori non hanno confermato tale dato²¹.

L'analisi multivariata di Rohmann et al.²⁴ ha identificato, come criteri di rischio embolico, il coinvolgimento valvolare multiplo e la dimensione delle VE > 10 mm.

Anche lo studio di Di Salvo et al.²⁵, impiegando la metodica transesofagea, ha documentato una relazione fra dimensioni delle VE e rischio embolico (60% di eventi embolici per VE > 10 mm vs 23% per VE < 10 mm, $p = 0.001$) e fra la mobilità delle VE ed eventi embolici (62% di eventi embolici per VE mobili vs 20% per VE senza elevata mobilità, $p < 0.001$). In questo studio la complicanza embolica è risultata più frequente per VE spiccatamente mobili e di grandi dimensioni (> 15 mm), caratteristiche ecocardiografiche delle VE osservate nel caso descritto.

Sanfilippo et al.²⁶, impiegando l'ecocardiografia transtoracica, hanno rilevato un rischio di complicanze maggiori, comprendenti l'embolismo, lo scompenso cardiaco, la necessità di chirurgia e la morte, del 10% per VE di minori dimensioni (< 6 mm), del 50% per VE di 11 mm e del 100% per VE > 16 mm, proponendo uno score di rischio, basato su dati clinici e caratteristiche ecocardiografiche delle VE, fortemente correlato alla prognosi.

Di rilievo, nel caso proposto è l'esito fatale nonostante l'efficacia terapeutica dell'antibiotico e la contestuale riduzione delle VE ai controlli transesofagei. Lo studio di Rohmann et al.²⁷, infatti, ha evidenziato che, all'interno di un gruppo di pazienti con EI non tutti rispondenti a terapia antibiotica appropriata, la riduzione di diametro delle VE (esplorate con tecnica transesofagea ripetuta a distanza di 4-6 settimane dal primo esame) era significativamente associata a minor incidenza di complicanze. In particolare, gli eventi embolici si osservarono nel 45% dei pazienti con VE aumentate o non ridotte contro il 17% dei pazienti con riduzione delle dimensioni delle VE. La necessità di ricorrere all'intervento cardiocirurgico è stata del 45 vs 2% e la mortalità del 10 vs 0%.

Più recentemente Vilacosta et al.²⁸, analizzando gli eventi embolici occorsi dopo l'inizio della terapia anti-

biotica, hanno rilevato come il rischio di embolizzazione incrementasse all'aumentare delle dimensioni delle VE (> 10 mm), ma solo per EI coinvolgenti la valvola mitrale ($p = 0.04$) e sostenute dallo stafilococco ($p = 0.03$).

Tuttavia occorre cautela nell'interpretazione di questi dati. La riduzione delle dimensioni di una vegetazione può essere dovuta o a guarigione dell'endocardite, ma anche a embolismo di una parte della VE.

Nel caso descritto ipotizziamo che lo sviluppo di insufficienza renale abbia negativamente condizionato il decorso clinico e l'evento finale. La spiccata propensione embolica dello *Staphylococcus aureus* e la documentata capacità del patogeno di indurre una glomerulonefrite mediata da antigeni stafilococcici, recentemente identificati nei glomeruli di pazienti con EI da *Staphylococcus aureus*²⁹, può avere originato l'irreversibile peggioramento della funzione renale.

Delle opzioni terapeutiche proponibili, quella chirurgica non è differibile nell'EI complicata da insufficienza cardiaca refrattaria, in caso di sepsi persistente o nell'immediato post-impianto di una valvola protesica^{17,30}, ma deve essere attentamente valutata quando è evidente una complicanza embolica neurologica, come spesso avviene nell'EI da *Staphylococcus aureus*. Esistono infatti controversie relative al miglior "timing" chirurgico in caso di interessamento cerebrale, considerata l'elevata incidenza postoperatoria di evoluzione emorragica e di aggravamento neurologico^{17,30,31}. Una rassegna sull'argomento suggerisce un outcome migliore quando l'atto chirurgico viene pianificato dopo almeno 4 settimane dall'evento cerebrovascolare³².

Un aspetto di ulteriore interesse, relativamente indagato in letteratura, è il ruolo delle lesioni cutanee come fattore potenzialmente favorente l'EI^{4,33}. Nonostante alcuni casi clinici segnalino, in caso di EI tricuspidaica in soggetti senza condizioni predisponenti, la presenza di una lesione cutanea quale potenziale sede di ingresso del patogeno, in ampie revisioni sull'argomento emergono controversie³⁴.

Strom et al.³⁵, ricercando potenziali fattori di rischio alternativi, hanno dimostrato come non vi fosse un'associazione significativa tra infezioni cutanee nei 3 mesi precedenti e comparsa di EI ad una analisi multivariata (corretta per le variabili comprendenti diabete mellito, preesistente valvulopatia, severa nefropatia e fattori socio-economici). Tuttavia, quando l'analisi era limitata ai casi di EI sostenuta da patogeni della flora cutanea (stafilococchi, streptococchi ed erisipelothrix), l'associazione diventava significativamente evidente, sia all'analisi non corretta per le variabili descritte (odds ratio = 6.0, intervallo di confidenza 95% 1.3-27), che dopo correzione (odds ratio = 3.51, intervallo di confidenza 95% 0.74-16.6).

Nel nostro paziente, le erosioni cutanee caratterizzanti la patologia periferica possono aver favorito l'ingresso del patogeno, una reiterata batteriemia e la successiva colonizzazione alle strutture valvolari. A nostra conoscenza, la letteratura riporta un unico caso di EI

(causata da *Staphylococcus lugdunensis*) in un soggetto con linfangite cronica³⁶, mentre altri autori hanno identificato la sorgente responsabile di un'EI da *Staphylococcus aureus*, nelle lesioni cutanee di una dermatite atopica³⁷.

In conclusione, riteniamo che nell'ambito della patologia infettiva dell'endocardio, la simultanea localizzazione di un'EI alle valvole tricuspide e mitrale configuri un temibile contesto clinico, specie quando il patogeno responsabile è lo *Staphylococcus aureus*. La virulenza del patogeno, le frequenti manifestazioni emboliche e le potenziali complicanze sistemiche condizionano criticamente le scelte cliniche e terapeutiche.

Riassunto

L'endocardite infettiva (EI) è una severa patologia microbica della superficie endoteliale cardiaca, che può coinvolgere qualsiasi struttura valvolare. Tuttavia la localizzazione alle valvole cardiache destre è infrequente in assenza di consumo di droghe endovena e in soggetti senza cardiopatia sottostante, mentre è raro il rilievo di un contestuale coinvolgimento alle valvole del compartimento cardiaco sinistro.

Viene descritto il caso di un uomo di 63 anni, senza evidenza di cardiopatie e uso di droghe endovena, ricoverato per febbre persistente, dispnea e afasia. L'anamnesi patologica risultava significativa unicamente per ipertensione arteriosa moderata e per una severa linfangite cronica, caratterizzata da estese erosioni cutanee alle gambe. L'ecocardiografia transesofagea documentava una vegetazione pedunculata e spiccatamente mobile, adesa al versante atriale del lembo posteriore della valvola mitrale, prolassante nel ventricolo sinistro attraverso l'orifizio valvolare. Un'altra vegetazione era visibile alla valvola tricuspide, prolassante nel ventricolo destro durante la diastole. La tomografia computerizzata cerebrale e toraco-addominale rilevava multipli difetti embolici splenici, renali, ai polmoni bilateralmente e al sistema nervoso centrale. Le emocolture isolarono lo *Staphylococcus aureus*. Il solo fattore di rischio era l'estesa erosione cutanea. Nonostante l'efficacia del trattamento antibiotico, una progressiva insufficienza renale e respiratoria hanno determinato la morte del paziente alla dodicesima settimana.

Parole chiave: Embolia; Endocardite infettiva.

Bibliografia

1. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis: executive summary. The Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004; 25: 267-76.
2. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. N Engl J Med 1998; 339: 520-32.
3. Weems JJ. The many faces of *Staphylococcus aureus* infection: recognizing and managing its life-threatening manifestations. Postgrad Med 2001; 110: 24-36.
4. Castillo JC, Anguita M, Torres F, et al. Comparison of features of active infective endocarditis involving native cardiac valves in nonintravenous drug users with and without predisposing cardiac disease. Am J Cardiol 2002; 90: 1266-9.
5. Karchmer AW. Infective endocarditis. In: Braunwald E, ed. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1997: 1077-103.

6. Millaire A, Leroy O, Gaday V, et al. Incidence and prognosis of embolic events and metastatic infections in infective endocarditis. *Eur Heart J* 1997; 18: 677-84.
7. Sexton DJ, Spelman D. Current best practices and guidelines. Assessment and management of complications in infective endocarditis. *Cardiol Clin* 2003; 21: 273-82.
8. Gillinov AM, Diaz R, Blackstone EH, et al. Double valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1874-9.
9. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001; 345: 1318-30.
10. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998; 98: 2936-48.
11. Niemann S, Spehr N, Van Aken H, et al. Soluble fibrin is the main mediator of *Staphylococcus aureus* adhesion to platelets. *Circulation* 2004; 110: 193-200.
12. Messias-Reason IJ, Hayashi SY, Nishihara RM, Kirschfink M. Complement activation in infective endocarditis: correlation with extracardiac manifestations and prognosis. *Clin Exp Immunol* 2002; 127: 310-5.
13. Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA* 2003; 289: 1933-40.
14. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK Jr, et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation* 2004; 109: 1745-9.
15. Schunemann S, Werner GS, Schulz R, Bitsch A, Prange HW, Kreuzer H. Embolic complications in bacterial endocarditis. *Z Kardiol* 1997; 86: 1017-25.
16. Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kotilainen P. Neurologic manifestations of infective endocarditis. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2781-7.
17. Delahaye F, Celard M, Roth O, de Gevigney G. Indications and optimal timing for surgery in infective endocarditis. *Heart* 2004; 90: 618-20.
18. Anderson DJ, Goldstein LB, Wilkinson WE, et al. Stroke location, characterization, severity, and outcome in mitral vs aortic valve endocarditis. *Neurology* 2003; 61: 1341-6.
19. Koshal A, Wynne J, Westerman R, Cohn LH. Bilateral infective endocarditis. *Clin Cardiol* 1981; 4: 243-6.
20. Hachiro Y, Harada H, Baba T, Honma Y, Miyajima M, Abe T. Concomitant mitral and tricuspid valve infective endocarditis: report of a case. *Surg Today* 2004; 34: 695-7.
21. Wallace SM, Walton BI, Kharbanda RK, et al. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart* 2002; 88: 53-60.
22. Di Salvo G, Pergola V, Pepi M, et al. Revisione critica del ruolo dell'ecocardiografia transesofagea nella valutazione del rischio embolico nell'endocardite subacuta. *Ital Heart J Suppl* 2004; 5: 687-93.
23. Mugge A, Daniel WJ, Frank J, Lichtlen P. 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.
24. Rohmann S, Erbel R, Gorge G, et al. Clinical relevance of vegetation localization by transesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Eur Heart J* 1992; 13: 446-52.
25. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 15: 1069-76.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MA, et al. Renal pathological findings in infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1782-7.
30. Rubinovitch B, Pittet D. Infective endocarditis: too ill to be operated? *Crit Care* 2002; 6: 106-7.
31. Parrino PE, Kron IL, Ross SD, et al. Does a focal neurologic deficit contraindicate operation in a patient with endocarditis? *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 59-64.
32. Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, et al. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications: multi-center retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1745-55.
33. Nandakumar R, Raju G. Isolated tricuspid valve endocarditis in nonaddicted patients: a diagnostic challenge. *Am J Med Sci* 1997; 314: 207-12.
34. Bouza E, Menasalvas A, Munoz P, et al. Infective endocarditis - a prospective study at the end of the twentieth century: new predisposing conditions, new etiologic agents, and still a high mortality. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 298-307.
35. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, et al. Risk factors for infective endocarditis. Oral hygiene and nondental exposures. *Circulation* 2000; 102: 2842-8.
36. Vandenesch F, Etienne J, Reverdy ME, Eykyn SJ. Endocarditis due to *Staphylococcus lugdunensis*: report of 11 cases and review. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 871-6.
37. Onoda K, Mizutan H, Komada T, et al. Atopic dermatitis as a risk factor for acute native valve endocarditis. *J Heart Valve Dis* 2000; 9: 469-71.