

# Rassegne

## Endocardite infettiva: ecocardiografia clinica

Giovanni Barretta, Stefano Sisani, Giorgio Maragoni

U.O. di Cardiologia, Ospedale Civile, ASL 3 - Regione Umbria, Spoleto (PG)

**Key words:**  
Echocardiography;  
Infective endocarditis.

**Infective endocarditis is a rare but serious disease. The incidence in western countries is 1.7-6.2 cases/100 000 per year. The mortality rate today is 20-40%.**

The Duke University incorporates echocardiographic findings as one of the major criteria in the diagnosis of infective endocarditis. In case of suspected infective endocarditis, echocardiography is used to: 1) detect and characterize endocarditic vegetations; 2) detect complications; 3) conduct follow-up after treatment. Sensitivity for detection of vegetations in native-valve endocarditis is < 65% by transthoracic echocardiography, whereas it is 82-100% by transesophageal echocardiography; in infective endocarditis on prosthetic valves, sensitivity is 16-36 and 82-96%, respectively. Echocardiographic studies have demonstrated that highly mobile vegetations with a diameter of > 10 mm are more likely to cause complications (embolism, heart failure, need for surgery, and death). Another important advantage offered by echocardiography is the ability to accurately detect cardiac complications of infective endocarditis: valvular regurgitation, valve rupture, periannular abscess, prosthetic dehiscence, rupture of cardiac fibrosa, septal abscess, hemopericardium, and myocardial infarction. The sensitivity of transthoracic echocardiography for the detection of periannular abscess is 28% whereas that of transesophageal echocardiography is 87%.

Finally, echocardiography has an invaluable role in indicating if surgery is required in cases of infective endocarditis with severe complications.

(Ital Heart J Suppl 2003; 4 (12): 935-957)

© 2003 CEPI Srl

Ricevuto il 16 giugno 2003; nuova stesura il 29 ottobre 2003; accettato il 30 ottobre 2003.

Per la corrispondenza:

Dr. Giovanni Barretta

U.O. di Cardiologia  
Ospedale Civile  
Via Loreto  
06049 Spoleto (PG)

E-mail:  
g.barretta@asl3.umbria.it

### Introduzione

L'endocardite infettiva (EI) è un'infezione microbica dell'endotelio cardiaco che tipicamente può interessare lembi valvolari, corde tendinee, protesi valvolari, endotelio parietale, difetti congeniti, anastomosi di condotti protesici, device intracardiaci (cateri stimolatori, Occluder di difetti interatriali, device di supporto ventricolare).

L'EI è una malattia rara, ma gravata da elevata morbilità e mortalità: l'incidenza nei paesi occidentali è di 1.7-6.2 casi/100 000/anno, con un rapporto maschi/femmine di 1.7:1<sup>1-5</sup>. Oltre i 60 anni l'incidenza sale a 15-30 casi/100 000/anno<sup>3,6,7</sup>.

La storia clinica dell'EI, iniziata alla fine del XIX secolo con le letture Gulstoniane di Osler<sup>8</sup>, ha visto come punti di svolta cruciali almeno quattro momenti: la disponibilità delle emocolture a partire dagli anni '20; la drastica riduzione di mortalità ottenuta con gli antibiotici a partire dagli anni '40; l'ulteriore miglioramento delle possibilità terapeutiche offerte dalla cardiocirurgia negli anni '60; l'arrivo, negli anni '70, dell'ecocardiografia, che è stata ed è a tutt'oggi la prima e unica metodica di imaging nell'EI.

Qui di seguito verranno discusse le potenzialità ed i limiti dell'ecocardiografia nel riconoscimento e nell'analisi delle lesioni cardiache tipiche dell'EI, ma con una particolare e costante attenzione ai risvolti clinici che ne sono alla base o che ne derivino.

Inoltre, all'inizio dei relativi paragrafi, verranno discussi brevemente alcuni concetti basilari di etiologia e patogenesi delle varie forme di EI, allo scopo di meglio inquadrare il ruolo dell'ecocardiografia nella EI.

### Endocardite infettiva su valvole native

Cause predisponenti di EI su valvole native (NVE) sono riconoscibili nel 55-75% dei casi<sup>6,9,10</sup>, mentre nel 25-45% dei casi NVE si sviluppa su endotelio apparentemente integro. Le cause predisponenti vengono comunemente suddivise in cause ad alto, intermedio e basso rischio (Tab. I)<sup>11,12</sup>.

Tra i più comuni fattori predisponenti di NVE si annovera il prolasso mitralico, che di per sé comunque non è tra i più potenti: l'affezione comporta un rischio di NVE 5-10 volte maggiore che per la popolazione generale, ma 100 volte inferiore che nelle

**Tabella I.** Classificazione dei fattori predisponenti ad endocardite infettiva.

Rischio alto	Rischio intermedio	Rischio basso
Protesi valvolari Pregressa endocardite batterica Cardiopatie congenite cianogene Botallo pervio	Prolasso mitralico con rigurgito Stenosi mitralica pura Valvulopatie tricuspidaliche Stenosi valvolare polmonare	Prolasso mitralico senza rigurgito Difetto interatriale isolato (secundum) Rigurgito valvolare triviale all'esame ecocardiografico, senza anomalie valvolari strutturali
Insufficienza valvolare aortica Stenosi valvolare aortica	Ipertrafia asimmetrica del setto interventricolare (miocardiopatia ipertrofica ostruttiva)	Arteriopatia coronarica Placche aterosclerotiche
Insufficienza mitralica Steno-insufficienza mitralica	Bicuspidia aortica Valvulopatie degenerative dell'anziano	Pregresso CABG Pregresso impianto di pacemaker o ICD
Coartazione aortica Difetto interventricolare Cardiочirurgia da < 6 mesi per correzione di shunt intracardiaci con risultato imperfetto	Cardiочirurgia da < 6 mesi per correzione di shunt intracardiaci con esiti ottimali	Pregressa febbre reumatica senza disfunzione valvolare Cardiочirurgia da > 6 mesi per correzione di shunt intracardiaci con esiti ottimali

CABG = bypass aortocoronarico; ICD = defibrillatore impiantabile. Da Durack<sup>11</sup> e da Dajani et al.<sup>12</sup>, modificata.

valvulopatie reumatiche<sup>1-3,6</sup>. La prevalenza della patologia, però, ne fa la causa del 7-30% di NVE non correlate a tossicodipendenza o ad infezioni nosocomiali. L'incidenza di EI è di 52 casi/100 000/anno se presente rigurgito e lembi di spessore > 5 mm, di 4,6 casi/100 000/anno in assenza di rigurgito. Il rischio è maggiore nei maschi ed è maggiore dopo i 45 anni<sup>1,4,6</sup>.

Le valvulopatie reumatiche fino agli anni '80 rappresentavano il substrato del 7-25% di tutte le NVE. Il rischio è maggiore per la valvola mitrale ed è maggiore per le donne<sup>2,9,10</sup>.

La tossicodipendenza rappresenta un fattore di rischio indipendente di NVE. Il rischio, altissimo, è del 2-5% per tossicodipendente/anno. In questi soggetti l'EI colpisce prevalentemente il cuore destro<sup>13-16</sup>.

Le lesioni cardiache predisponenti a NVE generalmente sono facilmente individuabili con ecocardiografia, e ciò può offrire indubbi vantaggi. Infatti, il discernere se un determinato caso di NVE si sia sviluppato su "endocardio integro" o su "lesioni predisponenti" può fornire preziose informazioni preliminari circa l'etiologia, la patogenesi e, soprattutto, la prognosi del caso: il riscontro ecocardiografico di lesioni cardiache predisponenti indirizzerà verso una diagnosi di NVE subacuta, mentre l'assenza di fattori predisponenti all'ecocardiogramma orienterà verso possibili forme acute.

La suddivisione clinica in NVE acuta e NVE subacuta trova, com'è noto, il corrispettivo etiologico in due differenti gruppi di agenti patogeni: la NVE acuta è tipicamente, anche se non esclusivamente, sorretta da *Staphylococcus aureus*<sup>17,18</sup>, mentre la NVE subacuta vede come agenti patogeni soprattutto streptococchi, enterococchi e gruppo HACEK (*Haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*)<sup>19-24</sup>. Soprattutto, però, la suddivisione delle NVE in acute e subacute rispecchia l'esistenza di al-

meno due scenari patogenetici<sup>25</sup>. Nella NVE acuta, lo *Staphylococcus aureus* generalmente attacca un endotelio valvolare integro, non necessitando di particolari substrati per dare inizio al processo infettivo. Nella NVE subacuta, invece, i patogeni necessitano di un preesistente substrato per esplicare la loro azione, substrato che nel cuore è costituito da particolari lesioni endoteliali: le cosiddette vegetazioni endocarditiche trombotiche non batteriche (VETNB). Le VETNB sono costituite da depositi di piastrine, fibrina e cellule infiammatorie che si formano come risposta infiammatoria/riparativa in corrispondenza di superfici endoteliali danneggiate da uno dei seguenti meccanismi: 1) impatto di flusso ad alta velocità ("jet lesion"); 2) flusso da camera ad alta a camera a bassa pressione; 3) flusso ad alta velocità attraverso orifizio ristretto<sup>25-30</sup>. La NVE subacuta consiste nella colonizzazione delle VETNB da parte dei patogeni, con successiva conversione da VETNB a vegetazioni endocarditiche batteriche (VE). Uno dei passaggi cruciali per la conversione VETNB-VE sembra essere la capacità dei patogeni di aderire alle VETNB<sup>25,31</sup>. Tale adesività è mediata da diversi fattori, tra i quali si annovera soprattutto la fibronectina, proteina prodotta nelle VETNB dalle cellule endoteliali, dalle piastrine e dai fibroblasti<sup>32,33</sup>. I domini della fibronectina fungono da link per i recettori del collagene, della fibrina e di varie cellule infiammatorie, contribuendo in tal modo a modulare la risposta infiammatoria, ma purtroppo sono riconosciuti anche dai recettori di diversi patogeni, tra cui streptococchi, stafilococchi, enterococchi e *Candida albicans*, favorendone in ultima analisi l'adesività<sup>34-37</sup>. La conoscenza di questi meccanismi ha permesso di comprendere, come vedremo meglio avanti, alcuni limiti dell'ecocardiografia nell'EI, ma ha anche permesso di capire perché l'EI è una malattia rara. Infatti, la lunga e complessa catena di eventi che è alla base del processo endocarditico (ne-

cessità che preesistano zone di endocardio leso, che su queste si formino le VETNB, che queste si convertano in VE, l'esclusività del rapporto patogeni-ospite mediato dalla fibronectina) giustifica sia la rarità dell'EI a fronte delle innumerevoli batteriemie che si verificano nelle diverse attività umane, sia la relativa uniformità dei patogeni dell'EI a fronte dell'estrema variabilità di organismi che causano batteriemie sintomatiche e non negli umani.

Nel percorso clinico-strumentale che porta a diagnosi di EI, il ruolo dell'esame ecocardiografico consiste in (Tab. II)<sup>38</sup>:

- identificazione ed analisi delle lesioni tipiche dell'EI: le VE,
- identificazione ed analisi delle eventuali complicanze,
- follow-up del paziente.

**Identificazione delle vegetazioni.** L'identificazione delle VE con ecocardiografia è stata inclusa tra i criteri diagnostici maggiori di EI della Duke University (Tab. III)<sup>39,40</sup>.

Le VE sono masserelle costituite da un agglomerato di fibrina e piastrine, su cui allocano cellule infiammatorie e abbondanti patogeni (da 10<sup>9</sup> a 10<sup>10</sup> per gram-

**Tabella II.** Linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association per indicazione ad ecocardiografia nell'endocardite infettiva su valvole native.

*Classe I* (generale accordo che la procedura è benefica, utile ed efficace)

Identificazione ed analisi delle lesioni valvolari, della loro severità e delle eventuali ripercussioni emodinamiche\*

Identificazione delle vegetazioni ed analisi delle lesioni in pazienti con malattie congenite

Identificazione delle complicanze (ascessi, shunt, pioemopericardio)\*

Rivalutazione in infezioni endocarditiche complesse (patogeni particolarmente virulenti, severe compromissioni emodinamiche, endocardite su valvola aortica, febbre e/o batteriemia persistenti, peggioramento clinico)

Valutazione di pazienti con alto sospetto di endocardite con emocolture negative\*

*Classe IIa* (dati non univoci, ma evidenze/opinioni a favore di utilità/efficacia della procedura)

Valutazione di batteriemie di origine sconosciuta\*

Stratificazione del rischio in endocardite accertata\*

*Classe IIb* (dati non univoci, ma minori ed incerte evidenze/opinioni a favore di utilità/efficacia della procedura)

Rivalutazione di routine in endocardite non complicata in corso di terapia antibiotica

*Classe III* (procedura non indicata perché considerata inutile ed inefficace)

Valutazione in corso di febbre di soffio non patologico, in assenza di batteriemia

\* l'ecocardiografia transesofagea può fornire informazioni aggiuntive a quelle ottenute con ecocardiografia transtoracica. Il ruolo dell'ecocardiografia transesofagea come esame da effettuare in prima battuta attende conferme. Da Cheitlin et al.<sup>38</sup>, modificata.

mo di tessuto vegetante). Le VE possono localizzarsi sugli apparati valvolari o sull'endotelio parietale. Quando presenti su valvole, il versante valvolare interessato è generalmente quello che "guarda" il flusso: versante atriale per la valvola mitrale, versante ventricolare per la valvola aortica. All'esame ecocardiografico, le VE possono apparire come semplice ispessimento di una porzione di lembo valvolare (Fig. 1), o come masserelle di varia forma, ecoriflettenza e mobilità (Figg. 2A, 3, 4C).

La sensibilità per VE in NVE è < 65% con ecocardiografia transtoracica (ETT) e 82-100% con ecocardiografia transesofagea (ETE)<sup>41-44</sup>. In caso di NVE accertata, basare la stratificazione del rischio per scompenso cardiaco, embolia sistemica, necessità di intervento cardiocirurgico e morte, sulla sola presenza o meno di VE all'ecocardiogramma, resta materia ancora controversa<sup>45</sup>.

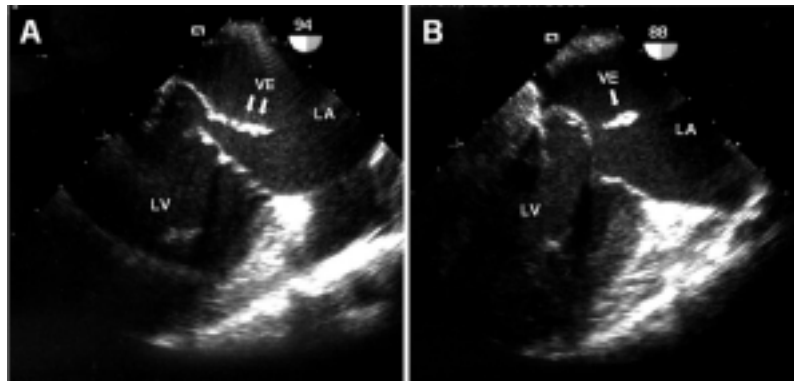
I vantaggi che l'ecocardiografia ha apportato per una più corretta diagnosi di EI sono ormai consolidati da ampia letteratura. Prima dell'avvento dell'ecocardiografia, i criteri diagnostici per EI più seguiti erano quelli clinici di Von Reyn et al.<sup>40</sup> (Tab. III). Questi sono stati sostituiti dai più moderni criteri della Duke University che, come ricordato, includono tra i maggiori l'ecocardiografia<sup>39</sup> (Tab. III).

Uno studio retrospettivo della Duke su 405 pazienti con sospetto di EI ha messo a raffronto la capacità diagnostica dei vecchi criteri clinici di Von Reyn e di quelli nuovi che includono l'ecocardiografia: dei casi di EI con riscontro anatomico-patologico (chirurgico o autopsico), solo il 51% veniva intercettato con i vecchi criteri di Von Reyn, contro l'80% identificato correttamente con i nuovi criteri della Duke<sup>46</sup>. Lo studio sottolineava il ruolo dell'ecocardiografia nel miglioramento delle capacità diagnostiche dei nuovi criteri. A conferma di ciò, uno studio prospettico su 63 pazienti con sospetto di EI ha dimostrato che, nei casi con conferma anatomico-patologica di malattia, utilizzando i vecchi criteri clinici la diagnosi era stata corretta nel 50% dei casi, nel 100% utilizzando i criteri che includevano l'ecocardiografia<sup>47</sup>. Una serie di numerosi altri studi ha raggiunto simili conclusioni<sup>48-53</sup>. Tra questi, vi sono due studi che hanno proposto alcune modifiche ai criteri originali della Duke, con l'intento di aumentarne la capacità diagnostica soprattutto per le EI rientranti nella categoria "diagnosi possibile". Lamas ed Eykyn<sup>51</sup> hanno proposto modifiche che non interessano direttamente l'ecocardiografia e che includono alcuni segni clinici (splenomegalia di nuova insorgenza, ematuria) e laboratoristici (elevata velocità di eritrosedimentazione, rialzo della proteina C reattiva): nel loro studio, su 118 casi di NVE con conferma istopatologica, i criteri della Duke modificati mostrarono una maggiore sensibilità rispetto ai criteri originali (94 vs 83%), a scapito però, com'era prevedibile, della specificità. Li et al.<sup>54</sup> hanno proposto modifiche dei criteri della Duke che interessano rilievi clinici, laboratoristici ed ecocardiogra-

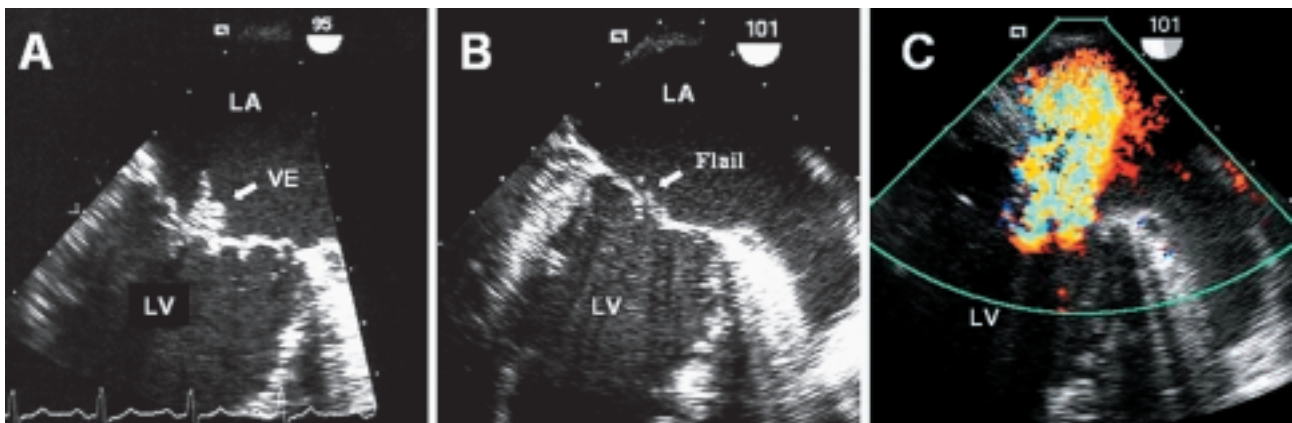
**Tabella III.** Confronto tra i criteri della Duke University<sup>39</sup> ed i criteri di Von Reyn et al.<sup>40</sup> per la diagnosi di endocardite infettiva.

Criteri diagnostici per endocardite infettiva della Duke University	Criteri diagnostici per endocardite infettiva di Von Reyn
<p><i>Diagnosi certa</i></p> <p>1) Criteri patologici</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dimostrazione della presenza di microrganismo da cultura o esame istologico di una vegetazione, o di una vegetazione embolizzata, o di un ascesso intracardiaco, oppure</li> <li>- presenza di vegetazione o di ascesso intracardiaco, con conferma istologica di processo endocarditico attivo</li> </ul> <p>2) Criteri clinici</p> <p>Combinazione dei criteri sotto indicati:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 criteri maggiori oppure</li> <li>- 1 criterio maggiore + 3 criteri minori oppure</li> <li>- 5 criteri minori</li> </ul> <p><i>Diagnosi possibile</i></p> <p>Reperti compatibili con endocardite infettiva, non rispondenti ai criteri di diagnosi certa, ma nemmeno a quelli di diagnosi rigettata</p> <p><i>Diagnosi rigettata</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sicura diagnosi alternativa per le manifestazioni sospettate essere da endocardite oppure</li> <li>- risoluzione delle manifestazioni sospettate essere da endocardite con terapia antibiotica di 4 giorni o meno oppure</li> <li>- assenza di reperti patologici (chirurgici o autoptici) dopo terapia antibiotica di 4 giorni o meno</li> </ul> <p><i>Criteri maggiori</i></p> <p>I. Emocoltura positiva per endocardite:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- microrganismi tipici per endocardite da 2 emocolture separate (<i>Streptococcus viridans</i>, <i>Streptococcus bovis</i>, gruppo HACEK, <i>Staphylococcus aureus</i>, enterococchi) in assenza di un focolaio infettivo in altra sede oppure Emocolture persistentemente positive per microrganismi compatibili con infezione endocarditica, rilevati in:</li> <li>- emocolture prelevate a distanza di almeno 12 ore l'una dall'altra oppure</li> <li>- 3 emocolture su 3, o la maggioranza di 4 o più emocolture, con la prima e l'ultima prelevate a distanza di almeno 1 ora</li> </ul> <p>II. Evidenza di interessamento endocardico:</p> <p>Ecocardiogramma positivo per endocardite per:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- presenza di massa oscillante su valvola, apparato sottovalvolare, percorso di jet rigurgitante, materiale protesico, in assenza di spiegazione anatomica alternativa oppure</li> <li>- presenza di ascesso oppure</li> <li>- deiscenza di protesi valvolare</li> </ul> <p>III. Comparsa ex novo di soffio da insufficienza valvolare (non è sufficiente la variazione o aumento di un preesistente soffio)</p> <p><i>Criteri minori</i></p> <p>I. Fattori cardiaci predisponenti o abuso i.v. di droghe</p> <p>II. Febbre <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math></p> <p>III. Fenomeni vascolari: embolia arteriosa maggiore, aneurisma micotico, infarto polmonare settico, emorragie del sistema nervoso centrale, emorragie congiuntivali, lesioni di Janeway</p> <p>IV. Fenomeni immunologici: glomerulonefrite, noduli di Osler, macchie di Roth, fattore reumatoide</p> <p>V. Evidenze microbiologiche: emocolture positive, ma non secondo i criteri maggiori riportati sopra</p> <p>VI. Ecocardiogramma compatibile con endocardite, ma non secondo i criteri maggiori riportati sopra</p>	<p><i>Diagnosi certa</i></p> <p>Esame istologico positivo di reperto chirurgico o autoptico oppure esame batteriologico positivo di vegetazione valvolare o embolo arterioso</p> <p><i>Diagnosi probabile</i></p> <p>A. Emocolture persistentemente positive più 1 dei seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- comparsa ex novo di soffio da insufficienza valvolare oppure</li> <li>- presenza di fattori predisponenti e di fenomeni vascolari</li> </ul> <p>B. Emocolture negative, o positive con intermittenza, più tutti e 3 i seguenti:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Febbre</li> <li>2. Comparsa ex novo di soffio da insufficienza valvolare</li> <li>3. Fenomeni vascolari</li> </ol> <p><i>Diagnosi possibile</i></p> <p>A. Emocolture persistentemente positive più 1 dei seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- presenza di fattori predisponenti oppure</li> <li>- presenza di fenomeni vascolari</li> </ul> <p>B. Emocolture negative, o positive con intermittenza, più tutti e 3 i seguenti:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Febbre</li> <li>2. Presenza di fattori predisponenti</li> <li>3. Fenomeni vascolari</li> </ol> <p><i>Diagnosi rigettata</i></p> <p>A. Endocardite poco probabile in presenza di diagnosi alternativa</p> <p>B. Manifestazioni sospette per endocardite, ma che si risolvono con terapia antibiotica empirica</p> <p>C. Diagnosi clinica di endocardite ad emocolture negative, confutata poi all'autopsia</p>

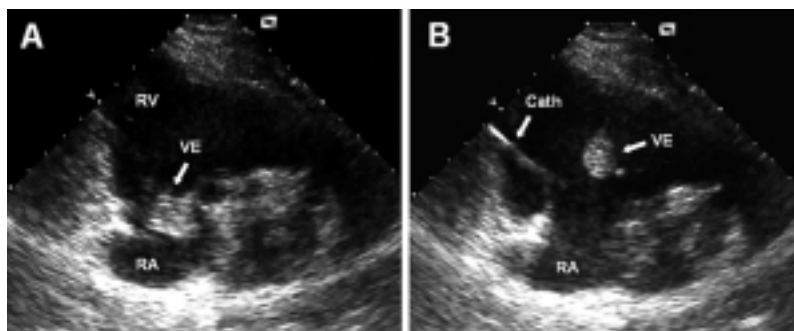
HACEK = *Haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*.



**Figura 1.** Endocardite mitralica. A: sezione transesofagea 94°. Sistole. Sul versante atriale del lembo posteriore mitralico è presente una vegetazione endocarditica (VE), che in questa immagine appare come un semplice ispessimento del lembo (simulando un flail di mitrale mixomatoso). B: ruotando il piano di scansione a 88°, l'immagine della VE viene meglio "isolata" dal lembo posteriore mitralico; il lembo stesso appare chiaramente prolapsante. LA = atrio sinistro; LV = ventricolo sinistro.



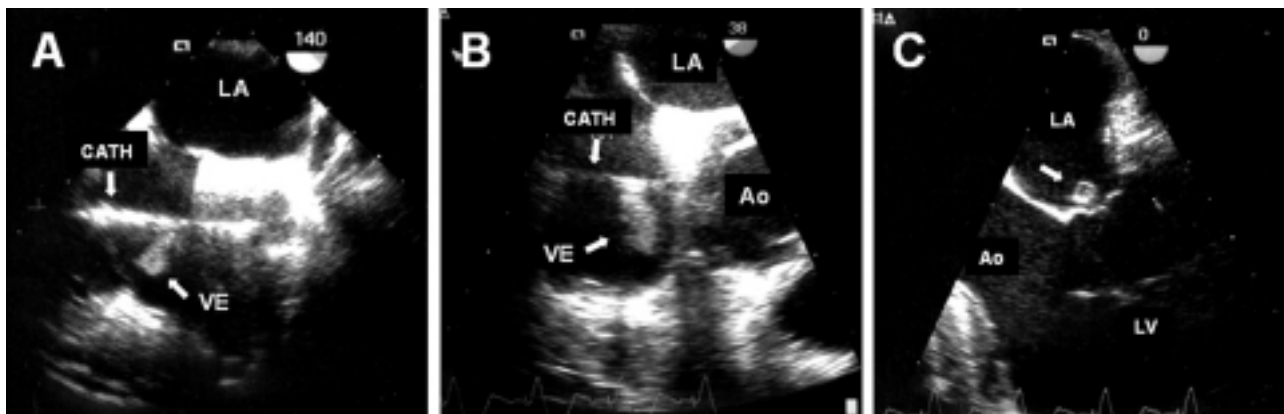
**Figura 2.** Endocardite mitralica. A: sezione transesofagea 95°. Sistole. Presenza di vegetazione endocarditica (VE) sul versante atriale del lembo anteriore mitralico. B: controllo transesofageo a distanza di 2 mesi, effettuato per persistenza di soffio mitralico e comparsa di instabilità emodinamica: non è più apprezzabile la VE, ma si evidenzia flail del lembo anteriore mitralico. C: l'indagine color Doppler evidenzia insufficienza mitralica di grado severo. LA = atrio sinistro; LV = ventricolo sinistro.



**Figura 3.** Endocardite su tricuspide in portatore di pacemaker. A: sezione transtoracica parasternale off-axis. Sistole. Presenza di grossa vegetazione endocarditica (VE) sulla tricuspide di dimensioni 17 × 19 mm. B: diastole. La VE prolassa in ventricolo destro (RV). Si evidenzia che il catetere stimolatore non è interessato dal processo endocarditico. Cath = catetere di pacemaker. RA = atrio destro.

fici: 1) la categoria "diagnosi possibile" di EI dovrebbe essere identificata con maggior precisione e, nella fattispecie, dalla presenza di un criterio maggiore + un criterio minore, oppure dalla presenza di tre criteri minori; 2) il rilievo di batteriemia da *Staphylococcus aureus* dovrebbe essere considerato un criterio maggiore; 3) il

criterio minore "ecocardiogramma compatibile con EI ma non secondo i criteri maggiori" dovrebbe essere eliminato, in considerazione dell'ampia diffusione dell'uso dell'ETE. Di tutte queste proposte, certamente quella al punto 3) di Li et al. appare la più interessante agli occhi dell'ecocardiografista, e non vi è dubbio che, an-



**Figura 4.** Endocardite su catetere di pacemaker (CATH) complicata da endocardite mitralica. A: sezione transesofagea 140°. In atrio destro si evidenzia una vegetazione endocarditica (VE) pedunculata adesa al catetere stimolatore. B: stesso reperto evidenziato da sezione transesofagea 38°. C: sezione transesofagea 0°. Sistolica. È presente una piccola VE (freccia) sul lembo anteriore mitralico. Il paziente aveva infezione della tasca e febricola da 2 mesi. Ao = aorta; LA = atrio sinistro; LV = ventricolo sinistro.

che in assenza di una classificazione sistematica, ciò che accade normalmente è che ad un'ETT non diagnostica si fa di solito seguire l'esecuzione di un'ETE. In ogni caso, ambedue gli studi<sup>51,54</sup> hanno confermato direttamente o indirettamente il ruolo cruciale che l'ecocardiografia riveste comunque nell'ambito dei criteri della Duke, sia di quelli originali, sia di quelli modificati. D'altronde non va dimenticato che un recente Scientific Statement dell'American Heart Association ha confermato come i criteri originali della Duke debbano essere sempre utilizzati come schema diagnostico primario nella valutazione clinica di un paziente con sospetto di EI<sup>45</sup>.

**Analisi delle vegetazioni.** L'analisi ecocardiografica delle VE riveste grande importanza ai fini di un corretto inquadramento prognostico. Mugge et al.<sup>55</sup> evidenziarono per primi che VE con diametro > 10 mm sono a maggior rischio per complicanze emboliche, specialmente se localizzate su valvola mitrale: nel loro studio, VE con diametro > 10 mm erano associate a frequenza di embolismo del 46%, contro il 20% di embolismo per VE di diametro < 10 mm.

Sanfilippo et al.<sup>56</sup>, in uno storico studio retrospettivo su 219 pazienti, hanno proposto criteri di analisi delle VE in ETT più articolati e basati su:

- dimensioni, calcolate su due assi ortogonali al lembo valvolare interessato, dalla sezione asse lungo parasternale;
- mobilità, con punteggio da 1 a 4: VE fissa = 1; VE a base fissa e margine mobile = 2; VE pedunculata (i cui movimenti, ancorché ampi, restano confinati in un'unica cavità cardiaca) = 3; VE prolassante (VE che nei movimenti passa da una camera cardiaca ad un'altra, attraverso il rispettivo piano valvolare) = 4;
- estensione, con punteggio da 1 a 4: VE singola = 1; VE multiple su una valvola = 2; VE su più valvole = 3; VE extravalvolari = 4;
- struttura, con punteggio da 1 a 4: VE calcifica = 1;

VE parzialmente calcifica = 2; VE ecodensa più del miocardio = 3; VE ecodensa quanto il miocardio = 4.

Lo studio evidenziò un rischio di complicanze (embolismo, scompenso cardiaco, necessità di intervento, morte) del 10% per VE di 6 mm, del 50% per VE di 11 mm, del 100% per VE di 16 mm. Per i criteri b), c) e d), su di uno score massimo di 12 per ogni valvola, il rischio di complicanze risultò statisticamente maggiore con score  $\geq 8$  per la valvola mitrale e  $\geq 5$  per la valvola aortica.

A conferma di questi risultati, un'ampia metanalisi che includeva 10 studi, per un totale di 738 pazienti affetti da EI, ha evidenziato che VE di diametro > 10 mm comportano rischio di complicanze emboliche 3 volte maggiore che VE di diametro inferiore (pooled odds ratio 2.90; intervallo di confidenza 95% 1.95-4.02)<sup>57</sup>.

Uno studio ETT + ETE su 57 pazienti ha riscontrato una frequenza di eventi embolici nel 44% dei soggetti con VE di diametro > 10 mm<sup>58</sup>. Sebbene questo studio abbia confermato che VE di diametro > 10 mm hanno tendenza a presentare complicanze emboliche con maggior frequenza, nessuna caratteristica (localizzazione, mobilità, struttura) delle VE permise di distinguere, all'interno del gruppo di studio, i pazienti a più alto rischio per embolismo.

Alcuni studi hanno analizzato le differenti incidenze di complicanze che comportano le diverse localizzazioni delle VE. L'EI su valvola aortica comporta un rischio di mortalità totale maggiore rispetto alla localizzazione mitralica (26 vs 16%)<sup>59,60</sup>. L'EI su valvola aortica è anche più refrattaria a terapia medica e, quindi, va più di frequente incontro a terapia chirurgica<sup>61</sup>. Le VE su valvola mitrale, invece, hanno maggior tendenza ad embolizzare<sup>62</sup>. In uno studio della Duke University su 145 pazienti, le VE su valvola mitrale presentarono complicanze emboliche nel 32.5% dei casi, contro l'11.3% delle VE su valvola aortica. Le VE a maggior rischio risultarono quelle su lembo anteriore mitralico<sup>63</sup>.

Considerare le dimensioni delle VE, in quanto predittive di complicanze emboliche, come parametro di indicazione all'intervento chirurgico, ha costituito per anni l'oggetto di un'accesa controversia. Mugge et al.<sup>55</sup>, in conclusione del loro già citato studio, ritenevano che il rischio di eventi embolici per VE di diametro > 10 mm fosse tale da giustificare da solo l'intervento chirurgico. Secondo le linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)<sup>64</sup>, invece, il rilievo ecocardiografico di VE di diametro > 10 mm, in assenza di altre complicanze, comporta indicazione chirurgica soltanto di classe IIb (Tab. IV). Un re-

**Tabella IV.** Linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association per indicazione ad intervento cardiocirurgico (CCH) nell'endocardite infettiva.

*ICCH di classe I* (generale accordo che la procedura è benefica, utile ed efficace)

Insufficienza mitralica o insufficienza aortica acute con scompenso cardiaco

Insufficienza aortica acuta con tachicardia e chiusura precoce della valvola mitrale

Disfunzione protesica con scompenso cardiaco

PVE precoce ( $\leq 2$  mesi da CCH)

Endocardite infettiva da funghi, sia in NVE che in PVE

Ascessi dell'anulus, di falso e vero aneurisma dei seni coronarici aortici in NVE

Disfunzione di valvola nativa con persistenza di infezione dopo appropriata terapia antibiotica di 7-10 giorni, come indicato da persistenza di febbre, leucocitosi e batteriemia (avendo escluso cause non cardiache di infezione) in NVE

Insufficienza periprotetica, ascessi dell'anulus, falso e vero aneurisma dei seni coronarici aortici, tragitti fistolosi, disturbi di conduzione di nuova insorgenza in PVE

PVE stafilococcica non rispondente a terapia antibiotica

PVE da gram-negativi o altri patogeni poco rispondenti a terapia antibiotica

*ICCH di classe IIa* (dati non univoci, ma evidenze/opinioni a favore di utilità/efficacia della procedura)

Embolia ricorrente nonostante appropriata terapia, sia in NVE che in PVE

NVE da gram-negativi o altri patogeni poco rispondenti a terapia antibiotica, se presente disfunzione di valvola

PVE con persistenza di infezione dopo appropriata terapia antibiotica di 7-10 giorni, come indicato da persistenza di febbre, leucocitosi e batteriemia (avendo escluso cause non cardiache di infezione)

*ICCH di classe IIb* (dati non univoci, ma minori ed incerte evidenze/opinioni a favore di utilità/efficacia della procedura)

Vegetazioni mobili con diametro > 10 mm in NVE

Vegetazioni di qualsiasi diametro in PVE

*ICCH di classe III* (procedura non indicata perché considerata inutile ed inefficace)

Endocardite infettiva in atto su di una valvola mitrale per la quale si ritiene possibile e agevole la riparazione a processo spento  
Febbre e leucocitosi persistenti con emocolture negative

Endocardite infettiva su valvola mitrale riparata e su autografit/allograft aortico viene considerata alla stessa stregua di NVE. ICCH = indicazioni cardiocirurgiche; NVE = endocardite su valvola nativa; PVE = endocardite su protesi valvolare. Da Bonow et al.<sup>64</sup>, modificata.

cente studio su 178 pazienti, confermando che VE di diametro > 10 mm sono ad alto rischio per eventi embolici, ha proposto che i pazienti con VE molto mobili e di diametro > 15 mm debbano essere considerati comunque candidati all'intervento chirurgico, indipendentemente dalla presenza o meno di insufficienza valvolare, instabilità emodinamica o mancata risposta a terapia antibiotica appropriata<sup>65</sup>.

Vi è poi da considerare che quando si prende a parametro la frequenza di complicanze emboliche da EI all'interno di un gruppo di studio, di solito il numero e la qualità dei fenomeni embolici vengono rilevati, soprattutto negli studi retrospettivi e soprattutto in quelli più datati, con metodo clinico e/o con tecniche di imaging non particolarmente sofisticate. Millaire et al.<sup>66</sup>, utilizzando risonanza magnetica nucleare e tomografia computerizzata, hanno brillantemente dimostrato, in uno studio prospettico su 102 pazienti che rispondevano ai criteri della Duke per EI, che la frequenza di complicanze emboliche in corso di EI possono essere maggiori di quanto da sempre risaputo. Nel loro studio, eventi embolici sono stati dimostrabili nel 51% dei pazienti. Molti di questi episodi embolici erano stati clinicamente inapparenti. Nel successivo follow-up a 21 mesi, la mortalità fu maggiore nel gruppo di pazienti che aveva avuto complicanze emboliche rispetto al gruppo che non ne aveva sofferto (20 vs 12%). Lo studio ha dimostrato che future ricerche, che intendano utilizzare l'analisi ecocardiografica delle VE come metodo predittivo di complicanze emboliche, devono prendere in considerazione metodi di rilevamento degli eventi embolici tecnologicamente sufficientemente avanzati da poter essere considerati standard di riferimento affidabili.

Alcune caratteristiche peculiari, che contraddistinguono le VE da EI da funghi, meritano una breve trattazione a parte. Un'utile fonte di conoscenza al riguardo è la più ampia e dettagliata rassegna sull'argomento che è di recente apparsa in letteratura, comprendente 270 casi di EI da funghi descritti in 220 articoli pubblicati tra gli anni 1965-1995<sup>67</sup>. In primo luogo, la rassegna sottolinea come il tasso di mortalità da EI da funghi si sia ridotto dall'80% del periodo antecedente al 1974, al 59% per il periodo successivo a tale data: ciò è da mettere in relazione, secondo gli autori, anche all'introduzione dell'ecocardiografia avvenuta a partire dagli anni '70. Gli agenti etiologici che più di frequente erano stati isolati, nei 270 pazienti presi in esame, sono stati: *Candida albicans* 24%; *Candida non albicans* 24%; *Aspergillus* 24%; *Histoplasma* 6%; altre specie 22%. Riguardo alla localizzazione delle VE, la frequenza in ordine decrescente era: 62% su valvola aortica; 25% su valvola mitrale; 10% su valvola tricuspide; 2% su valvola polmonare; 1% su endocardio parietale. Riguardo alle dimensioni, nei vari studi oggetto della rassegna, le VE da funghi sono state riportate essere solitamente più grandi rispetto alle VE batteriche: su 65 pazienti (dei 270 complessivi) in cui venivano riportate

le dimensioni delle VE, queste erano descritte come "grandi" in 60 (92%). Le dimensioni massime riportate sono state: per VE su valvola aortica, 9-50 mm; su mitrale, 5-20 mm; su tricuspide, 10-100 mm; su polmonare, fino a 8 mm; su endocardio parietale, fino a 10 mm. Dalla rassegna si evince, inoltre, che le VE da funghi mostrano un'alta incidenza di complicanze emboliche: in 122 (45%) dei 270 pazienti totali, sono stati riportati 154 episodi di embolismo maggiore; 71 pazienti (26%) ebbero embolismo cerebrale: di questi, 47 furono episodi di stroke, 24 di sintomatologia neurologica transitoria. Infine, un aspetto molto interessante sottolineato dagli autori della rassegna riguarda la patogenesi dell'EI da funghi: la localizzazione delle VE da funghi non sempre concorda con la presenza di lesioni cardiache predisponenti. Nelle EI da funghi in portatori di protesi valvolare mitralica, ad esempio, le VE erano presenti sulla protesi mitralica soltanto nel 64% dei casi: nel restante 36% dei casi, la protesi mitralica era totalmente libera da VE, che erano invece presenti sulla valvola aortica nativa. Nei tossicodipendenti e nei portatori di cateteri intracardiaci la discordanza con la localizzazione delle VE è ancora più evidente: su 36 pazienti con questo tipo di fattori predisponenti, le VE sono riportate sulle valvole destre solo in 8 (22%), e precisamente 6 su tricuspide e 2 su polmonare; nei restanti 28 pazienti, le VE erano localizzate sulle valvole sinistre. Il parere degli autori è che, probabilmente, il tropismo tissutale di alcuni funghi, soprattutto dell'*Aspergillus*<sup>68</sup>, consente di superare la necessità che preesistano delle lesioni endoteliali per dare inizio al processo infettivo.

Un problema di non poca rilevanza nell'analisi ecocardiografica delle VE è rappresentato dalla variabilità interosservatore. Heinle et al.<sup>69</sup>, in uno studio su 41 pazienti, hanno valutato la variabilità nell'analisi ecocardiografica delle VE tra quattro esaminatori esperti: l'accordo tra i quattro esperti si ottenne nel 40% per la localizzazione/estensione delle VE, nel 57% dei casi per la mobilità, nel 36% per la morfologia.

### Ecocardiografia transtoracica e transesofagea e controlli a distanza

Se si analizza una stessa VE in ETT e in ETE, bisogna sempre aver presente che le misure rilevate in ETT risulteranno quasi invariabilmente minori<sup>70</sup>: ciò è dovuto ai limiti tecnici dell'ETT, che offre minore risoluzione spaziale (per l'uso di frequenze di ultrasuoni più basse) e minore risoluzione temporale (per la possibilità di "frame rates" più limitati) rispetto all'ETE.

Nell'identificazione ed analisi delle VE, la superiorità dell'ETE rispetto all'ETT, dovuta ai noti fattori tecnici (maggior vicinanza del trasduttore alle strutture cardiache, minori ostacoli anatomici tra trasduttore e strutture, possibilità di utilizzare frequenze di ultrasuoni e "frame rates" più alti), è stata dimostrata da una

lunga serie di studi. Shively et al.<sup>42</sup>, in uno studio su 66 pazienti, ottennero per ETT ed ETE una sensibilità per VE rispettivamente del 44 e 94%, con specificità del 98 e 100%. Pedersen et al.<sup>44</sup>, in un piccolo studio su 24 pazienti, ottennero valori di sensibilità del 50% con ETT e del 100% con ETE. Birmingham et al.<sup>71</sup>, su 61 pazienti, ottennero per VE aortiche una sensibilità del 25% con ETT e dell'88% con ETE, e per VE mitraliche rispettivamente del 50 e 100%. Shapiro et al.<sup>72</sup>, su 64 pazienti, ottennero sensibilità per VE del 60% con ETT e dell'87% con ETE.

Anche per quanto riguarda il valore predittivo negativo l'ETE assicura range molto alti, nell'ordine del 95-98%<sup>73</sup>. Ciononostante, un'ETE negativa non elimina del tutto la possibilità che l'EI sia in corso. Pertanto, ogniquale volta il sospetto clinico di EI sia alto e l'ETE negativa, il paziente andrà seguito con la massima attenzione clinico-laboratoristica, e l'ETE ripetuta dopo 1 o 2 settimane<sup>70</sup>.

Numerosi sono stati i tentativi di regolamentare l'uso appropriato delle due metodiche, l'ETT e l'ETE, nel sospetto clinico di EI. Sono note le direttive delle linee guida dell'ACC/AHA<sup>38</sup>, secondo le quali l'uso dell'ETE come indagine di prima battuta attende ancora conferme (Tab. II). Secondo alcuni autori, l'uso appropriato dell'una o dell'altra metodica andrebbe valutato basandosi sulla probabilità clinica di malattia<sup>74</sup>. Heidenreich et al.<sup>75</sup>, in un interessante studio retrospettivo, hanno analizzato il rapporto costo/efficacia dell'impiego dell'ETT e dell'ETE nel sospetto di EI, basandosi su di un algoritmo che prendeva in considerazione sei diversi protocolli: 1) terapia empirica della batteriemia; 2) terapia basata su ETT; 3) terapia basata su ETE; 4) terapia basata su ETT a meno che l'esame, di buona qualità tecnica, fosse negativo, nel qual caso si procedeva ad ETE; 5) terapia basata su ETT a meno che l'esame fosse di cattiva qualità tecnica, nel qual caso si procedeva ad ETE; 6) terapia empirica di EI accertata, senza utilizzare ETT né ETE. Gli autori conclusero che la probabilità clinica di malattia, basata su anamnesi, esame obiettivo e dati di laboratorio, rappresentava il più importante fattore per decidere la strategia terapeutica con il miglior rapporto costo/efficacia: quando la probabilità clinica di EI è < 2%, l'indicazione è per terapia della batteriemia senza eseguire ecocardiogramma; se è tra il 2 e il 4%, la metodica con miglior rapporto costo/beneficio è l'ETT; se è tra il 4 e il 45%, l'indicazione è direttamente per ETE, poiché un'ETT negativa non escluderebbe, in questi casi, la necessità di eseguire comunque l'ETE, con rapporto costo/efficacia ancora favorevole ad ETE anche nel caso in cui l'ETE raggiunga costi di \$ 1100 e l'ETT di soli \$ 50; se, infine, la probabilità clinica di EI è > 45%, l'indicazione è di trattare il processo endocarditico senza necessità di eseguire alcun ecocardiogramma. Gli autori stessi, comunque, alla fine ammettono che è ragionevole considerare "desiderabile" un ecocardiogramma anche quando non strettamente indicato sulla base del loro



protocollo, al fine di valutare rischi, complicanze ed evoluzione del processo endocarditico nel singolo paziente.

Molti autori sono concordi nell'affermare che l'ETT resti metodica di imaging di elezione, da eseguire in prima battuta, nel sospetto di EI: l'ETE va poi eseguita o quando l'ETT sia stata tecnicamente inadeguata, o quando resti un forte sospetto clinico di EI dopo ETT tecnicamente adeguata ma negativa, o quando si vogliono meglio definire lesioni e complicanze del processo infettivo<sup>45,76-79</sup>. Schiller<sup>70</sup> ritiene che tutti i pazienti con sospetto di EI debbano essere sottoposti inizialmente ad ETT, per poi avere nel corso della malattia comunque almeno un'ETE. Un numero considerevole di autori, infine, ritiene che l'ETE sia indispensabile nel caso di EI con sospetto di complicanze intracardiache e nel caso di infezione persistente nonostante appropriata terapia medica<sup>77-79</sup>.

**Evolutività delle vegetazioni.** L'evolutivezza delle VE è diversa a seconda che vi sia risposta ottimale o meno alla terapia antibiotica. Dopo terapia antibiotica efficace, circa un terzo delle VE non sono più identificabili con ecocardiografia (Fig. 2). Dei restanti due terzi, la metà presenta dimensioni invariate, un quarto dimensioni ridotte e un quarto aumentate<sup>80</sup>. Le VE guarite, se persistenti, possono andare incontro a fibrosi e/o a calcificazione, mostrando all'ecocardiogramma maggiore riflettività. L'evolutivezza delle VE in terapia medica efficace non correla con le dimensioni iniziali, né con la durata della terapia, né predice l'incidenza di complicanze di EI<sup>80</sup>.

Diverso è il discorso quando la terapia medica non risulta completamente efficace. In uno dei più interessanti studi comparati in letteratura sull'argomento, su un campione di 83 pazienti non tutti rispondenti a terapia antibiotica appropriata, Rohmann et al.<sup>81</sup> hanno evidenziato che l'aumento o la mancata riduzione di diametro e/o l'estensione ad altre valvole o strutture cardiache delle VE, analizzate con ETE ripetuta a distanza di 4-6 settimane dalla prima, risultavano fattori fortemente associati a maggior incidenza di complicanze: nel loro studio gli eventi embolici furono presenti nel 45% dei pazienti con VE aumentate o non ridotte, contro il 17% dei pazienti con VE ridotte; la necessità di ricorrere ad intervento cardiocirurgico fu del 45 vs 2%; la presenza di ascessi fu del 13 vs 2%; la mortalità del 10 vs 0%. Lo studio concludeva che nei pazienti non rispondenti adeguatamente a terapia antibiotica appropriata può essere utile ripetere l'ETE a distanza di alcune settimane per verificare l'evoluzione delle VE.

Sebbene lo studio di Rohmann et al.<sup>81</sup> abbia il merito di aver sottolineato l'importanza dell'evolutivezza delle VE in EI non pienamente rispondente a terapia antibiotica, vi è da considerare che probabilmente la scala di intervalli proposta dagli autori per ripetere l'ETE (4-6 settimane) andrebbe rivista: è esperienza comune, ad esempio, verificare con ETE drammatiche riduzioni di

dimensioni delle VE dopo una sola settimana di terapia antibiotica efficace. Di converso, come proposto da altri autori<sup>70</sup>, 1 settimana di intervallo per ripetere l'ETE in caso di poca rispondenza a terapia potrebbe essere considerato un lasso di tempo verosimilmente congruo. A tal proposito, studi prospettici appositamente disegnati sarebbero auspicabili.

### Endocardite infettiva su protesi valvolari

L'EI su protesi (PVE) rappresenta il 7-30% di tutte le EI<sup>3,82,83</sup>. Come è noto, PVE viene per convenzione definita precoce (nosocomiale) se l'insorgenza si ha entro 60 giorni dall'intervento cardiocirurgico, tardiva ("community acquired") se dopo i 60 giorni<sup>84-86</sup>. In realtà, secondo alcuni autori, le PVE che si manifestano tra 2-12 mesi dall'intervento sono da considerarsi, sia per etiologia che per patogenesi, forme precoci con ritardata comparsa clinica<sup>87</sup>. La latenza di insorgenza da chirurgia orienta sul tipo di agente patogeno: in PVE precoce, l'etiologia consiste per lo più in *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, gram-negativi, *Candida*; in PVE tardiva, in streptococchi, *Staphylococcus aureus* (10%), gruppo HACEK; in PVE con comparsa tra 2-12 mesi, i patogeni sono gli stessi della PVE precoce. Il rischio di PVE è maggiore nei primi 6 mesi dall'intervento chirurgico (soprattutto nelle prime 5-6 settimane), è maggiore nelle meccaniche entro il primo mese, diviene maggiore nelle biologiche dopo 12 mesi<sup>82,83</sup>.

Alcune caratteristiche patogenetiche che accomunano le PVE hanno rilevanti ricadute all'analisi ecocardiografica. Nelle protesi meccaniche il processo endocarditico ha invariabilmente origine nell'interfaccia protesi-anulus nativo<sup>87,88</sup>, con substrato anatomo-patologico diverso a seconda che trattasi di PVE precoce o di PVE tardiva: nella PVE precoce, il substrato consiste nei trombi di recente formazione che si localizzano nell'interfaccia protesi-anulus, la quale inizialmente non è endotelizzata, ed opera quindi come luogo di richiamo per piastrine e fibrina. Il tessuto di anulus chirurgicamente esposto per la sutura della protesi funge poi da porta di ingresso per l'invasione verso le strutture cardiache adiacenti. L'infezione nella PVE precoce consegue per lo più o ad inquinamento del campo operatorio, o ad infezione delle ferite chirurgiche, o ad infezione di cateteri utilizzati per il monitoraggio invasivo dell'immediato postoperatorio. Nella PVE tardiva, il substrato per l'infezione è invece offerto da formazioni simil-VETNB che allocano nell'interfaccia protesi-anulus, e che sono espressione dei processi riparativi/inflammatori cronici delle zone di anulus suture alla protesi<sup>87</sup>. Nelle protesi biologiche il processo infettivo, oltre che comportarsi come nelle meccaniche, può aggredire le cuspidi protesiche<sup>89,90</sup>, ove il substrato anatomo-patologico è ancora una volta offerto da lesioni simil-VETNB che si formano sulle cuspidi per usura da lavoro, con la

nota catena di eventi: usura delle cuspidi, richiamo di piastrine-fibrina-cellule infiammatorie, formazione di VETNB, produzione di proteine "adesive", adesione e colonizzazione dei patogeni, conversione da VETNB a VE.

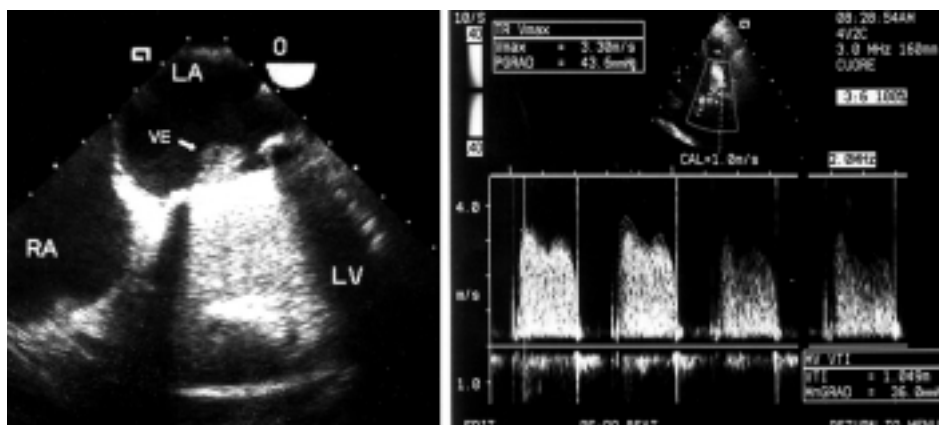
L'altro elemento che accomuna le PVE consiste nella più frequente estensione, rispetto alle NVE, del processo infettivo alle strutture cardiache adiacenti l'anulus valvolare nativo<sup>86,88,91,92</sup>. L'invasività oltre i confini dell'anulus valvolare è l'ovvia conseguenza delle modalità di origine della PVE che, come ricordato, inizia sempre dall'interfaccia protesi-anulus e che quindi, se deve estendersi, lo può fare in una sola direzione: oltre l'anulus valvolare nativo.

Nella PVE l'approccio ETT presenta limitazioni veramente notevoli, dovute soprattutto alla presenza delle strutture protesiche che ostacolano fortemente la trasmissione degli ultrasuoni, mascherando le strutture cardiache posteriori alle protesi (versante atriale delle protesi mitraliche, versante posteriore delle aortiche), e non consentendo un'adeguata analisi dei tessuti peri-

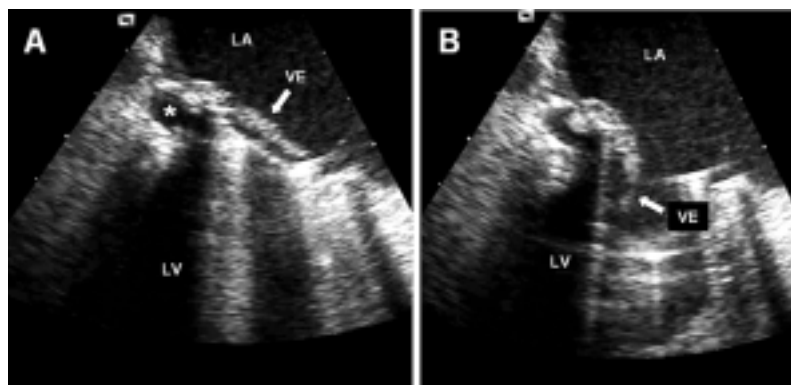
protesici. L'avvento dell'ETE, soprattutto della multiplana, ha comportato enormi vantaggi<sup>93,94</sup>. In ETE viene migliorata di molto l'analisi del versante atriale delle protesi mitraliche, versante sul quale più di frequente si localizzano le VE (Figg. 5 e 6); viene migliorata l'analisi dei tessuti periprotetici mitralici, con migliore individuazione di ascessi e di jet periprotetici (Figg. 6 e 7); viene migliorata l'analisi del versante posteriore delle protesi aortiche (Figg. 8 e 9). Viceversa, in ETE resta di difficile indagine il versante anteriore delle protesi aortiche e, così come in ETT, l'analisi delle doppie protesi.

La sensibilità per PVE è 16-36% con ETT e 82-96% con ETE<sup>41,42,44</sup>.

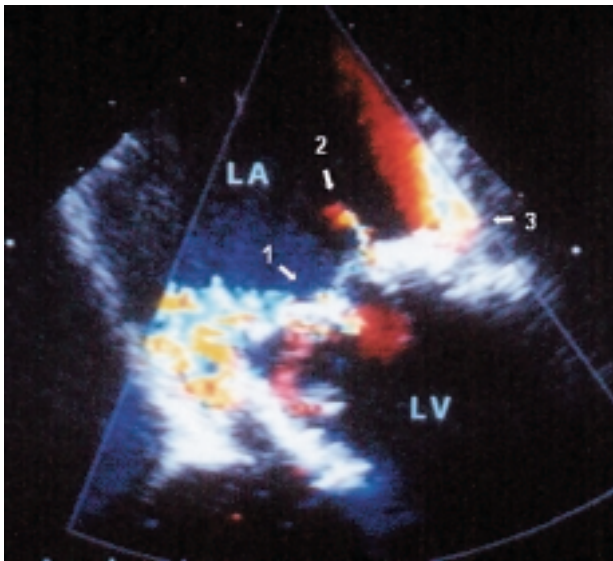
In tre studi, su di un campione cumulativo di 118 casi di PVE con conferma anatomico-patologica, l'applicazione retrospettiva dei criteri della Duke classificò il 76-79% dei casi come PVE certa e il 21-24% come PVE possibile: sebbene non tutti i pazienti fossero stati sottoposti ad ETE, solo 1 caso di PVE sui 118 fu erroneamente classificato come PVE assente<sup>49,50,95</sup>. Roe



**Figura 5.** Endocardite su protesi mitralica meccanica di Bjork. A sinistra: sezione transesofagea 0°. Si evidenzia grossa massa vegetante endocarditica (VE) localizzata sul versante atriale della protesi. A destra: sezione transtoracica apicale 4 camere. Doppler continuo. Ostruzione severa della protesi: velocità massima diastolica transmitralica 3.30 m/s; gradiente massimo = 43.6 mmHg; gradiente medio 36.0 mmHg. Da questa sezione transtoracica la massa vegetante non era stata evidenziata. LA = atrio sinistro; LV = ventricolo sinistro; RA = atrio destro.



**Figura 6.** Endocardite su protesi meccanica mitralica di Bjork. A: sezione transesofagea 97°. Sistole. Presenza di grossa vegetazione endocarditica (VE) pedunculata, con base di impianto nell'interfaccia protesi-anulus posteriore. L'asterisco indica un piccolo ascesso periprotetico già svuotato in cavità. B: diastole. La parte pedunculata della VE si insinua completamente nell'area protesica, non determinando però ostacolo all'efflusso emodinamicamente significativo. LA = atrio sinistro; LV = ventricolo sinistro.



**Figura 7.** Endocardite su protesi biologica mitralica di Hancock. Sezione transesofagea 0°. Sistole. Il processo endocarditico ha prodotto un triplice meccanismo di insufficienza, con tre distinti jet di rigurgito: un jet con origine nel punto di coaptazione delle cuspidi protesiche, eccentrico (1); un piccolo jet secondario a fissurazione in corrispondenza della base della cuspidi protesiche laterale (2); un leak periprotetico da deiscenza laterale della protesi (3). LA = atrio sinistro; LV = ventricolo sinistro.

et al.<sup>53</sup>, su 34 pazienti con sospetto di PVE, ne riclassificarono 13 dopo esecuzione di ETE vs ETT: 11 furono riclassificati da PVE possibile a certa e 2 da PVE assente a possibile. Due studi, su 71 pazienti cumulativi, hanno calcolato la sensibilità dell'ETT e dell'ETE per PVE con riguardo alla localizzazione: la sensibilità per EI delle protesi biologiche aortiche (n = 12) fu rispettivamente del 50 e 92%; per EI delle protesi biologiche mitraliche (n = 10) del 25 e 80%; per EI delle protesi meccaniche aortiche (n = 22) del 55 e 82%; per EI del-

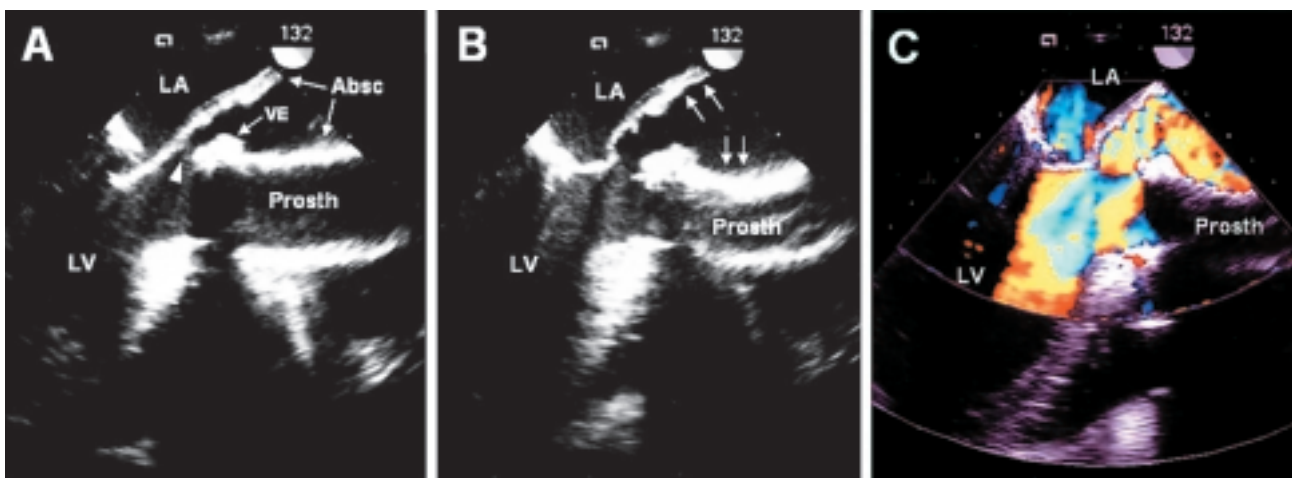
le protesi meccaniche mitraliche (n = 27) dell'11 e 93%<sup>79,96</sup>.

Non vi è questione, quindi, sulla superiorità dell'ETE nella diagnostica delle PVE, superiorità ancora più evidente quando l'indagine va estesa alla ricerca delle complicanze. Nelle PVE, infatti, e soprattutto in quelle meccaniche, va sempre ricercata l'eventuale invasione dei tessuti cardiaci periprotetici, riconoscibile per: deiscenza protesica, con rigurgito periprotetico; "rocking" protesico, quando la deiscenza supera il 40% della circonferenza dell'anello di sutura; ascesso dell'anulus; ascesso settale con interessamento dei tessuti di conduzione; tragitti fistolosi; pericardite. Nell'analisi delle complicanze di PVE l'ETE si è dimostrata sempre superiore all'ETT<sup>96,97</sup>.

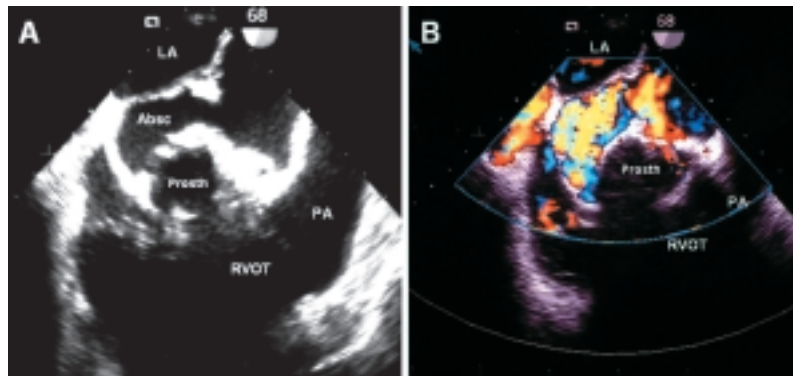
L'ETE può essere negativa in pazienti con PVE: il caso nel quale tipicamente un'ETE iniziale può fallire nell'identificare le VE è rappresentato dall'EI su protesi aortica<sup>70</sup>. Se le evidenze cliniche orientano fortemente e fondatamente verso la diagnosi di PVE, il peso di un'ETE negativa non può e non deve prevalere nel giudizio diagnostico<sup>98</sup>.

### Endocardite infettiva delle camere destre

Tossicodipendenti, portatori di cardiopatie congenite con shunt sinistro-destro e portatori di cateteri intracardiaci sono i gruppi di pazienti a più alto rischio per EI delle camere destre<sup>13-15,99-101</sup>. Nell'EI in tossicodipendenti la valvola tricuspide è di gran lunga la più coinvolta, essendo rara la localizzazione su valvola polmonare. In questi pazienti è frequente ritrovare su valvola tricuspide VE di diametro > 10 mm. Hecht e Berger<sup>102</sup>, in uno studio su 121 tossicodipendenti affetti da EI, hanno evidenziato localizzazione delle VE su tricuspide nel



**Figura 8.** Endocardite su protesi tubulare aortica (Prosth). Ascesso periprotetico (Absc). Sezione transesofagea 132°. A: diastole. Presenza di voluminoso Absc posteriore alla Prosth. All'ingresso della cavità ascessuale (testa di freccia) si evidenzia una vegetazione endocarditica (VE) fissa. B: sistole. Si evidenzia come l'afflusso di sangue nella cavità ascessuale comporti dilatazione della stessa, con schiacciamento (in direzione anteriore) della parete posteriore della protesi tubulare e deformazione (in direzione posteriore) della parete anteriore della cavità ascessuale. C: sistole. In color Doppler si evidenzia come la cavità ascessuale venga completamente riempita da flusso ematico. LA = atrio sinistro; LV = ventricolo sinistro.



**Figura 9.** Endocardite su protesi tubulare aortica (Prosth). Ascesso periprotetico (Absc). Stesso caso della figura 8. Sezione transesofagea 68°. A: viene evidenziata in asse corto la cavità ascessuale, che circonda la protesi tubulare posteriormente da ore 19.00 a ore 13.00 circa. B: in color Doppler si evidenzia il flusso ematico che riempie la cavità ascessuale. LA = atrio sinistro; PA = arteria polmonare; RVOT = tratto d'efflusso del ventricolo destro.

97% dei casi, su polmonare nel 3%, e localizzazione doppia in un solo paziente. Nel loro studio, VE di diametro > 20 mm correlavano fortemente con rischio aumentato di morte: 33% di mortalità per VE > 20 mm, contro 1.3% di mortalità per VE di diametro inferiore. Per quanto concerne il ruolo dell'ETT e dell'ETE, uno studio su 48 tossicodipendenti affetti da EI ha dimostrato identiche sensibilità e specificità con ETT ed ETE monoplana nell'identificazione delle VE su tricuspide<sup>103</sup>. L'ETE, comunque, può fornire maggiori informazioni sull'analisi delle VE della valvola polmonare, delle VE parietali delle camere destre, sull'eventuale coinvolgimento delle valvole sinistre e sulle complicanze<sup>104</sup>.

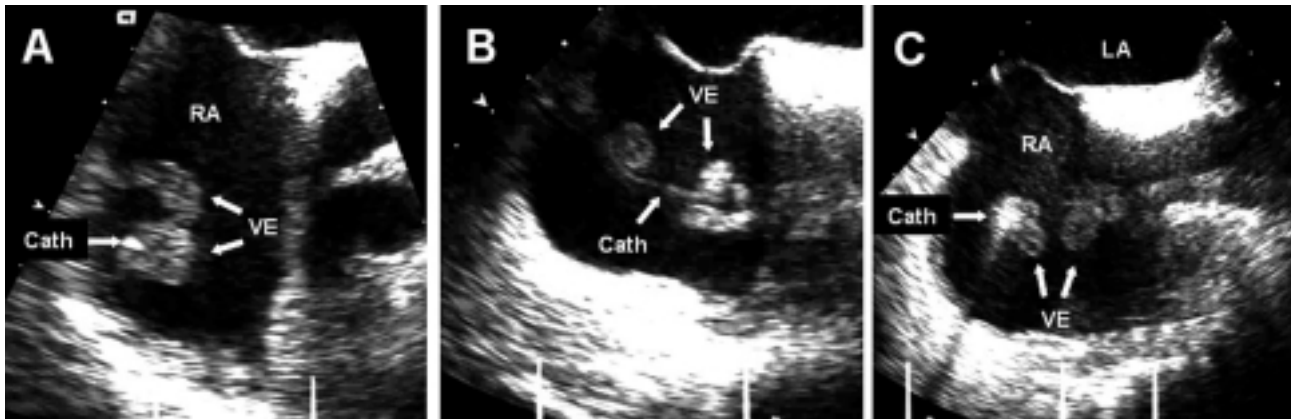
### Endocardite infettiva su device intracardiaci

Infezioni endocarditiche possono coinvolgere cateteri di pacemaker, cateteri di defibrillatori intracardiaci (ICD), "ventricular assist devices" (VAD), Occluder di difetti interatriali.

Molte delle conoscenze di cui disponiamo circa l'EI su cateteri stimolatori provengono dal più ampio studio esistente al riguardo in letteratura, eseguito presso la Cleveland Clinic, che includeva 123 pazienti, di cui 87 portatori di pacemaker e 36 di ICD<sup>99</sup>. Lo studio innanzitutto stimava che al 1999 nel mondo vi fossero circa 3 250 000 pacemaker e circa 180 000 ICD impiantati. Considerato che l'incidenza di EI su tali device oscilla nelle varie casistiche (inclusa quella della Cleveland Clinic) tra l'1 e il 7%, ci si rende subito conto delle dimensioni del problema<sup>99,105-108</sup>. EI su catetere stimolatore viene definita precoce se ad insorgenza entro 1 mese dall'impianto di pacemaker o ICD, ritardata se tra 1 e 12 mesi, tardiva se oltre i 12 mesi<sup>99,108</sup>. Nella casistica della Cleveland Clinic, il 25% delle EI furono precoci, il 33% ritardate, il 42% tardive. Le forme precoci sono secondarie ad inquinamento del campo operatorio durante l'impianto o ad infezione della ferita chirurgica, e sono sorrette per lo più da *Staphylococcus aureus*.

Le forme ritardate e tardive sono dovute ad infezione che invariabilmente origina dalla tasca, generalmente per lesioni da decubito, e che si propaga poi al catetere stimolatore, e vede come patogeni soprattutto lo *Staphylococcus epidermidis*<sup>99,107,108</sup>.

Il ruolo dell'ecocardiografia nell'EI su catetere è quello di identificare le VE su valvola tricuspide o su catetere (Figg. 3 e 4) o su endotelio parietale destro, di valutare gli eventuali danni della tricuspide, e di individuare la presenza di complicanze, come ad esempio l'interessamento per via ematogena delle valvole sinistre (Fig. 4). Una variante di EI su catetere, che coinvolge in modo particolare l'ecocardiografista, è rappresentata da un'infezione che interessa poco o nulla l'endotelio valvolare o parietale, e che si estrinseca invece attraverso l'infezione di trombi precedentemente formati attorno al catetere (Fig. 10). Questa variante, che alcuni autori<sup>109</sup> ritengono vada chiamata con maggior appropriatezza "trombosi infettiva su catetere", può porre in alcuni casi seri problemi di diagnosi differenziale in ecocardiografia. Ad esempio, il caso di un paziente con pacemaker che si presenti con febbre, leucocitosi, emocolture positive e con il rilievo ecocardiografico di trombi grossolani e plurilobati adesi al catetere stimolatore, può dar luogo a due opposti scenari diagnostici: la diagnosi potrebbe essere di EI del catetere, a condizione di avere la certezza che quei trombi siano realmente infetti; ma se l'infezione fosse localizzata alla sola tasca, cosa che da sola potrebbe giustificare i segni clinico-laboratoristici della batteriemia, i trombi rilevati all'ecocardiogramma potrebbero in via ipotetica anche essere del tutto sterili<sup>87</sup>. In questi casi, infatti, l'ecocardiografia non può distinguere tra le due condizioni, poiché con ultrasuoni non è possibile differenziare trombi infetti da trombi sterili. A complicare maggiormente le cose sul piano clinico vi è il rilievo che la febbre può essere assente nei pazienti con EI su catetere: nella casistica della Cleveland Clinic la febbre era presente all'anamnesi nel 29% dei pazienti, ma fu documentabile solo nel 19% dei casi<sup>99</sup>.



**Figura 10.** Endocardite su catetere di pacemaker (Cath). A, B e C sono tre diversi frame di esame transesofageo dello stesso caso. Intorno al catetere stimolatore (Cath) sono presenti vegetazioni endocarditiche (VE) plurilobate, a grappolo, ad ecogenicità molto simile a quella dei trombi, e che in real-time apparivano molto mobili. Alcuni autori<sup>109</sup> preferiscono chiamare questa variante di endocardite su catetere “trombosi infettiva su catetere”. LA = atrio sinistro; RA = atrio destro.

Alcuni studi hanno comparato l'efficacia dell'ETT e dell'ETE nell'EI su catetere stimolatore: la sensibilità dell'ETT per VE su tricuspide/catetere è risultata oscillare tra il 23 e il 30%, contro una sensibilità dell'ETE del 91-96%<sup>99,110</sup>.

Per quanto riguarda l'EI su VAD, i pochi dati della letteratura rappresentano il problema come di drammatica rilevanza. Uno studio controllato, su 68 pazienti portatori di VAD, ha evidenziato che a 3 mesi dall'impianto un terzo dei device era infetto<sup>111</sup>. L'infezione interessava la “drive-line” nei due terzi dei casi, l'interno della pompa o il tratto di afflusso/efflusso o le valvole di questi tratti nel restante. In questo studio l'EI su VAD si dimostrò essere gravata da elevata mortalità: su 41 decessi totali verificatisi durante il follow-up, 17 furono secondari ad EI su VAD. In questi pazienti la rimozione e sostituzione del VAD non fu mai ritenuta ragionevolmente attuabile, e la terapia antibiotica si dimostrò del tutto inefficace nel sopprimere l'infezione. D'altra parte, vi è una sola segnalazione di EI localizzata alle valvole dei tratti di afflusso/efflusso di VAD risolta con successo con la sostituzione delle sole valvole del device<sup>112</sup>.

Le segnalazioni di EI su Occluder di difetti interatriali sono al momento davvero esigue. È stato descritto un solo caso di EI su Amplatzer, con etiologia da *Staphylococcus aureus*<sup>113</sup>, e un solo caso di EI su CardioSeal, con etiologia da *Bacillus pumilus*<sup>114</sup>. Al momento, l'indicazione più stringente che proviene da tali segnalazioni è quella di seguire un'attenta profilassi dell'EI nei primi 6 mesi dall'impianto dell'Occluder, tempo che corrisponde al completo processo di epitelizzazione del device.

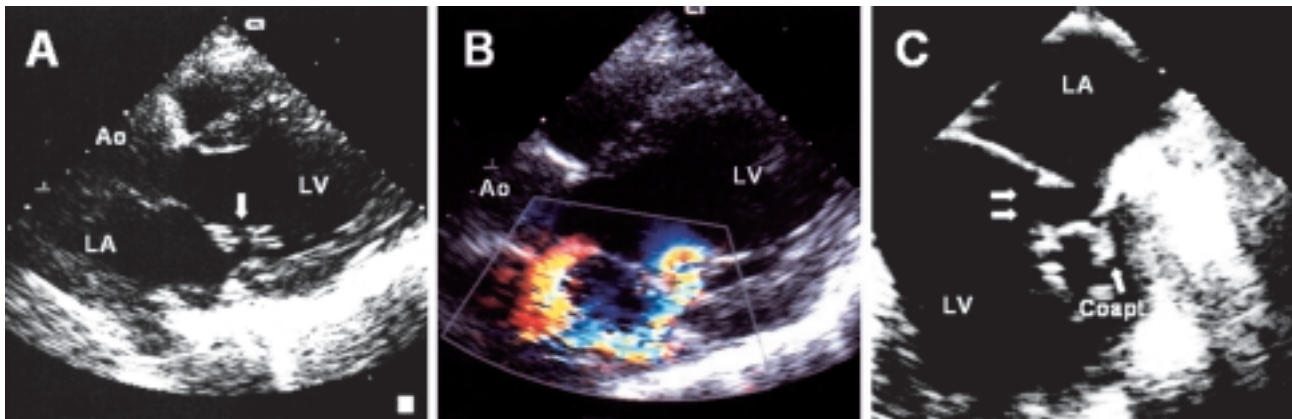
### Complicanze intracardiache

Tra le complicanze di interesse ecocardiografico dell'EI si annoverano: insufficienza valvolare, perfora-

zione valvolare, ascesso perivalvolare, disfunzione di protesi valvolare, distacco di protesi valvolare, rottura della continuità mitroaortica, tragitti fistolosi, ascesso settale, pioemopericardio, infarto miocardico. Ad eccezione dell'insufficienza/perforazione valvolare e dell'ostruzione protesica, le complicanze intracardiache dell'EI sono invariabilmente secondarie all'estensione del processo infettivo oltre i confini del relativo anello valvolare. Tale invasività perivalvolare deve essere sempre oggetto di particolare sorveglianza clinica e, laddove anche solo sospettata, ricercata attentamente con ecocardiografia, preferibilmente transesofagea. L'estensione dell'infezione alle strutture perivalvolari si verifica nel 10-14% delle NVE e nel 45-60% delle PVE<sup>87</sup>, ma riscontri autoptici (in pazienti evidentemente fortemente biassati da particolare gravità della malattia) riportano percentuali di invasività perivalvolare fino all'85%<sup>87,115</sup>. L'EI che propende per maggior invasività perivalvolare, e che quindi comporta un rischio maggiore di complicanze intracardiache, è l'EI su valvola aortica, soprattutto se ad etiologia stafilococcica<sup>59-61</sup>.

**Insufficienza valvolare.** Un certo grado di insufficienza valvolare è di frequente riscontro nelle fasi iniziali del processo endocarditico, ma la gravità riscontrata nella prima settimana dall'esordio dei sintomi non correla con gli esiti finali se vi è guarigione medica ottimale<sup>77</sup>. L'ecocardiografia ha il compito di individuare il meccanismo che è alla base dell'insufficienza valvolare, di analizzarne la gravità, di analizzarne le conseguenze sulla funzione e dimensioni ventricolari, di monitorarne l'evoluzione. Potranno, quindi, essere individuate rotture di corde mitraliche con gradi più o meno severi di “flail” (Fig. 2), perforazioni valvolari (Fig. 11), distruzione valvolare.

Indipendentemente dal meccanismo causale, quando l'insufficienza valvolare è severa, ne consegue insufficienza cardiaca grave, che resta a tutt'oggi la prima causa di ricorso a cardiocirurgia e/o di morte per



**Figura 11.** Endocardite mitralica. Fissurazione del lembo anteriore mitralico. A: sezione transtoracica parasternale asse lungo. Sistole. Si apprezza soluzione di continuità del lembo anteriore mitralico (freccia). B: color Doppler. Si evidenzia il jet di rigurgito attraverso la fissurazione, con chiara zona di convergenza sul versante ventricolare del lembo anteriore mitralico e swirling in atrio sinistro (LA). C: sezione transesofagea 0°. Sistole. Da destra verso sinistra dell'immagine si evidenziano le seguenti strutture mitraliche: il lembo posteriore, il punto di coaptazione (Coapt), parte del lembo anteriore ancorato alle relative corde tendinee, la fissurazione del lembo anteriore (freccie doppie), la restante parte del lembo anteriore. Ao = aorta; LV = ventricolo sinistro.

EI. L'ecocardiografia ha un ruolo cruciale nell'identificare le conseguenze emodinamiche dell'insufficienza valvolare: a tal scopo alcuni autori suggeriscono di ottenere sempre, all'esordio clinico del processo endocarditico, una valutazione ecocardiografica iniziale della funzione e dimensioni ventricolari e dello stato di competenza della valvola interessata dall'EI, da utilizzare poi come raffronto nel corso della malattia<sup>116</sup>. I pazienti a più alto rischio per insufficienza ventricolare acuta sono quelli con EI della valvola aortica<sup>117,118</sup>: il più grave segno di insufficienza valvolare aortica, che deve condurre ad intervento chirurgico immediato, è rappresentato dalla chiusura precoce della valvola mitrale, da identificare in M-mode<sup>119,120</sup>. Quando questo segno è presente, l'indicazione chirurgica si pone anche in assenza di chiari segni di insufficienza ventricolare sinistra: uno studio ha dimostrato, infatti, che la mortalità operatoria è 4 volte più bassa se l'intervento viene eseguito prima che compaiano i segni di insufficienza cardiaca piuttosto che dopo<sup>119</sup>.

**Ascesso perivalvolare.** È una complicanza gravata da alta mortalità. I pazienti con ascesso perivalvolare, se non sottoposti ad intervento chirurgico, hanno una mortalità > 75%<sup>121</sup>. All'interno di un gruppo di pazienti con EI, quelli con ascesso perivalvolare, anche nelle migliori condizioni di terapia medico-chirurgica, presentano una mortalità del 23-45%, contro una mortalità del 14% per pazienti non gravati da tale complicanza<sup>97,122</sup>. A determinare una tale differenza di mortalità è probabile che incida anche una più frequente etiologia da *Staphylococcus aureus* nei pazienti con ascessi perivalvolari rispetto a quelli senza. Gli ascessi perivalvolari sono più frequenti su protesi valvolari, e più sulle meccaniche, e sono più frequenti sull'anello aortico<sup>123,124</sup>. Nelle prime fasi del processo, l'invasione del tessuto perivalvolare da parte dei patogeni comporta infiammazione e, se inizia un processo ne-

crotico e l'attività delle cellule antinfiammatorie continua, nella porzione centrale ha luogo la piogenesi, con formazione della cavità ascessuale. All'esame ecocardiografico gli ascessi perivalvolari possono quindi apparire o come cavità "infarcite" da materiale purulento se non ancora svuotati, oppure come spazi eco-privi se già svuotati in cavità (Figg. 6, 8 e 9). Le pareti ascessuali, costituite da tessuto di debole consistenza e per di più sottoposto ad elevate pressioni, possono rompersi, fistolizzando nelle diverse cavità: per EI aortica sono descritti tragitti fistolosi tra seno non coronarico e atrio destro<sup>125</sup>, tra seno coronarico destro e ventricolo destro<sup>126</sup>, tra aorta e ventricolo sinistro<sup>127</sup>, e rottura in pericardio, anche con emopericardio severo e conseguente tamponamento<sup>127</sup>. Per EI mitralica sono descritti tragitti fistolosi tra tratto di efflusso ventricolare sinistro e atrio sinistro<sup>128</sup>.

Gli ascessi perivalvolari possono a volte essere all'ecocardiogramma meno "classicamente" evidenti e presentarsi come alterazioni più sfumate delle strutture interessate. Moon et al.<sup>118</sup> hanno proposto una classificazione ecocardiografica secondo la quale l'ascesso è comunque presente quando 1) vi sia ispessimento della parete aortica perivalvolare anteriore o posteriore > 9 mm; 2) vi sia ispessimento localizzato del setto interventricolare perivalvolare > 14 mm; 3) vi sia perforazione o aneurisma di un seno coronarico; 4) vi sia deiscenza grave con "rocking" di protesi valvolare.

L'ETT si è dimostrata metodica poco sensibile nell'individuazione degli ascessi perivalvolari, non riconoscendo correttamente più del 50% degli ascessi identificabili con ETE<sup>118,121</sup>: la sensibilità nei vari studi è del 28-36% con ETT e dell'87-100% con ETE, la specificità rispettivamente del 98-100 e 95-100%<sup>79,97,121,122</sup>.

L'ascesso perivalvolare va sempre trattato con terapia chirurgica, anche se esistono sporadiche segnalazioni di piccoli ascessi trattati con terapia medica: questi ultimi, oltre a essere di piccole dimensioni, presen-

tavano la cavità aperta nel sistema circolatorio e non avevano danneggiato in maniera significativa alcuna struttura cardiaca essenziale<sup>129,130</sup>.

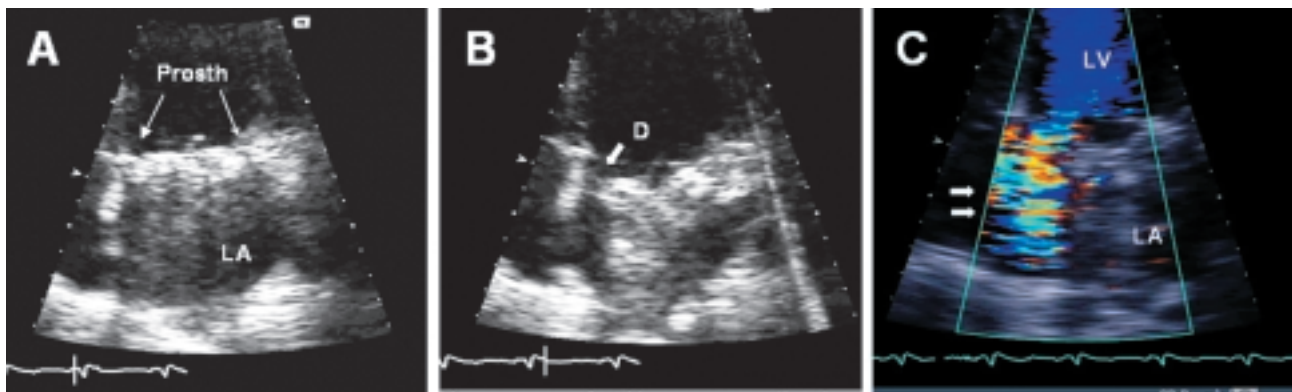
**Distacco di protesi valvolare.** Può essere di vario grado e quindi avere rilievi ecocardiografici molto diversi. Nelle forme lievi o parziali, il reperto è quello di un jet periprotetico, rilevabile in color Doppler, di entità proporzionale al distacco (Fig. 7). Tale reperto è più agevolmente identificato dall'ETE che dall'ETT<sup>42,43,87,93,94</sup>, e spesso può essere l'unico rilievo ecocardiografico in corso di PVE, non essendo sempre agevole identificare le VE su protesi. Quando il distacco interessa più del 40% dell'anello di sutura della protesi, si ha "rocking" (basculamento) protesico, generalmente già ben evidenziabile con ETT (Fig. 12), e insufficienza periprotetica importante. I pazienti con PVE e "rocking" protesico vanno operati anche se non presentano insufficienza cardiaca, poiché hanno alta probabilità di andare incontro a progressiva e severa instabilità emodinamica<sup>131,132</sup>.

**Rottura della continuità mitroaortica.** È una complicanza rara, secondaria a EI aortica. Inizia come infiltrazione del processo infettivo nel versante posteriore dell'anulus aortico, cui fa seguito infiltrazione dello scheletro fibroso del cuore a livello della crux. Qui, con i meccanismi prima descritti per gli ascessi, il tessuto della continuità mitroaortica può indebolirsi e rompersi, mettendo in comunicazione diretta ventricolo e atrio sinistri (Fig. 13). Ne deriva un meccanismo di "insufficienza mitralica" che, se è grave, comporta rapida compromissione emodinamica, indicando l'intervento chirurgico d'urgenza.

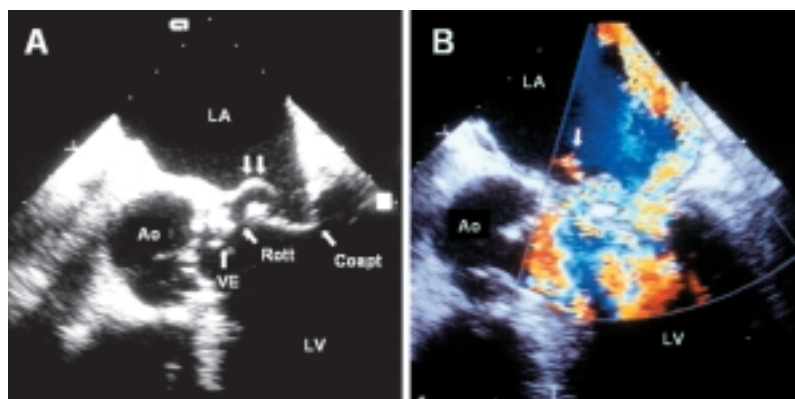
**Altre complicanze.** Rara è la malfunzione di elemento(i) mobile(i), con ostruzione, di protesi meccanica per esuberante crescita delle VE<sup>87</sup> (Fig. 5).

Nelle protesi biologiche, oltre ai possibili distacchi, va ricercata l'eventuale incompetenza, fissurazione o distruzione delle cuspidi protesiche<sup>89,90</sup> (Fig. 7).

Gli ascessi del setto interventricolare sono rari. Sono una complicanza dell'EI aortica, in particolare della



**Figura 12.** Endocardite su protesi mitralica meccanica di Bjork. Deiscenza con basculamento (rocking). A: sezione transtoracica apicale 4 camere. Diastole. La protesi (Prosth) è in sede e l'elemento mobile è evidenziato nella normale fase di apertura. B: sistole. La protesi presenta deiscenza importante (D), con basculamento. C: al color Doppler si evidenzia ampio jet da rigurgito (freccie doppie) attraverso la deiscenza. LA = atrio sinistro. LV = ventricolo sinistro.



**Figura 13.** Rottura della continuità mitroaortica (Rott) secondaria ad endocardite aortica. A: sezione transesofagea 0°. Sistole. Presenza di vegetazione endocarditica (VE) alla base della cuspidi posteriore aortica, e di Rott con tragitto fistoloso (freccie doppie) che mette in comunicazione ventricolo (LV) ed atrio sinistri (LA). B: color Doppler. Si evidenzia il passaggio di flusso attraverso il tragitto fistoloso, che comporta "insufficienza mitralica" importante. La freccia indica un piccolo jet accessorio, secondario a fissurazione esistente lungo il tragitto fistoloso. Ao = aorta; Coapt = punto di coaptazione mitralico.

cuspidale coronarica destra (interessamento del setto membranoso e muscolare basale) o della cuspidale non coronarica (interessamento del setto muscolare posteriore). Il rilievo ecocardiografico può essere quello di un ispessimento localizzato di diametro  $> 14$  mm<sup>118</sup> o quello di una vera e propria cavità ascessuale indovata nel setto<sup>133</sup>. L'insorgenza e persistenza di nuovi disturbi di conduzione, atrioventricolari o fascicolari o di branca, sono segni poco sensibili (28%) ma altamente specifici (85-90%) di ascesso settale in corso di EI aortica<sup>134</sup>.

Il pioemopericardio è complicanza rara di EI aortica. L'ecocardiogramma sarà indispensabile nel valutare la presenza, entità, distribuzione, e nell'identificare precocemente gli eventuali segni di compressione sulle camere cardiache. In corso di EI rispondente a terapia antibiotica appropriata, il rilievo ecocardiografico di versamento pericardico anche moderato può in alcuni casi giustificare la persistenza di una febbre altrimenti inspiegabile, come ad esempio è il caso di febbre persistente con emocolture negativizzate o di persistenza di febbre non sospettata essere da farmaci<sup>135</sup>.

Sebbene l'embolia delle arterie coronarie sia di frequente riscontro ai rilievi autoptici di pazienti deceduti per EI, l'infarto miocardico transmurale resta complicanza molto rara<sup>87</sup>. Compito dell'ecocardiografia sarà quello di evidenziare la distribuzione e l'entità delle dissinergie segmentarie che ne derivino, di valutare la funzione sistolica globale del ventricolo sinistro e di individuare le eventuali complicanze.

### Limiti e "pitfalls"

L'ecocardiografia è senza dubbio una metodica di grande potenza e dal ruolo insostituibile nella diagnostica moderna dell'EI ma, lungi dall'essere infallibile, presenta alcuni limiti e diversi possibili "pitfalls".

Innanzitutto, la semplice identificazione di VE all'esame ecocardiografico non può da sola condurre a diagnosi di EI, perché necessita sempre di conferma clinica o anatomo-patologica. L'ecocardiografia non è, infatti, in grado di distinguere le VETNB dalle VE, non è in grado di distinguere le VE attive dalle VE guarite, né le VE dai trombi<sup>70,77,80</sup>. D'altro canto, quando il quadro clinico-laboratoristico orienta fortemente verso la presenza di EI, l'assenza di VE all'ecocardiogramma non deve escludere di per sé la diagnosi: le VE possono essere assenti all'ecocardiogramma nelle prime 2 settimane di malattia, ed è noto che con le attuali apparecchiature VE di diametro  $< 2$  mm sono difficilmente identificabili<sup>70,133</sup>.

I motivi tecnici che possono portare ad errore nella corretta identificazione delle VE sono numerosi.

Spesso nei pazienti adulti, all'esame ETT, viene utilizzata una frequenza di ultrasuoni di 2.5 MHz, perché è quella che generalmente permette di accoppiare un'ottima penetrazione del fascio ultrasonoro per le im-

magini bidimensionali a un buona risposta all'esame Doppler. Con tale frequenza le immagini si ottengono più facilmente, ma loro qualità è inferiore a quella ottenibile con frequenze di ultrasuoni più alte, perché si ha perdita di risoluzione spaziale e degradazione delle immagini, soprattutto nei campi medi e lontani. Dall'approccio parasternale la mitrale si ritrova nel campo medio, mentre dall'approccio apicale ricade nel campo lontano: con basse frequenze di ultrasuoni, piccole VE della valvola mitrale potrebbero sfuggire all'indagine, mentre normali irregolarità potrebbero essere magnificate, simulando false irregolarità di superficie anche di tipo nodulare.

Altrettanto importante è la regolazione dell'ampiezza del settore di scansione e del livello di persistenza: con settori ampi e valori di persistenza poco più che bassi si possono avere falsi "ispessimenti", anche di tipo nodulare, dei lembi valvolari, che possono essere erroneamente interpretati come VE.

Per ovviare a queste possibili fonti di "pitfalls" è consigliabile alternare, nell'ambito di esami ecocardiografici normali e nel corso dello stesso esame, frequenze di ultrasuoni basse a frequenze alte, ed angoli di scansione ampi ad angoli ridotti: in questo modo si può familiarizzare con l'aspetto delle valvole normali nelle diverse condizioni tecniche di indagine, migliorando la capacità di discernere i veri dai falsi rilievi patologici. È consigliabile eseguire analoghi tentativi anche variando i valori della persistenza.

L'implementazione della seconda armonica nelle moderne apparecchiature ecocardiografiche ha apportato nuove fonti di possibili "pitfalls": la seconda armonica, com'è noto, tende ad evidenziare di molto la definizione dell'endocardio, ma tende anche ad accentuare le normali irregolarità della superficie delle valvole. Soprattutto i punti di attacco delle corde ai lembi mitralici possono assumere l'apparenza di piccoli noduli, che possono essere ancora una volta erroneamente interpretati come VE.

Una possibile fonte di "pitfalls", generalmente tenuta in poca considerazione e poco discussa in letteratura, ma da alcuni autori considerata rilevante<sup>70</sup>, consiste nelle aspettative pre-test da parte dell'esaminatore: quando all'ecocardiografista viene richiesto un esame per sospetto di EI, l'operatore si pone, anche del tutto inconsciamente, in una condizione di allarme e di particolare attenzione che può indurlo a prendere in considerazione tutte quelle piccole irregolarità delle superfici valvolari o piccoli ispessimenti o piccoli noduli displasici/fibrotici ai quali non avrebbe dato alcuna importanza se non avesse preventivamente saputo del sospetto diagnostico. Un'accentuata aspettativa pre-test può probabilmente aumentare la sensibilità dell'esame per VE, ma può indurre in falsi positivi, con perdita di specificità. Una riprova di questa possibile fonte di "pitfalls" risiede nel rilievo che, quando l'ETT era l'unica metodica disponibile, la sensibilità per VE nei vari studi era decisamente più alta (79%) di quanto lo sia



stata dopo l'avvento dell'ETE (62%): ciò sarebbe dovuto alla maggior attenzione degli esaminatori in ETT quando questi avevano a disposizione solo quella metodica, attenzione che poi è stata destinata, magari anche inconsapevolmente, all'ETE da quando questa si è resa disponibile<sup>70</sup>. L'aspettativa pre-test, per sua stessa natura variabile da operatore ad operatore, potrebbe essere almeno in parte responsabile anche dell'ampia variabilità interosservatore che si riscontra in letteratura nell'analisi ecocardiografica delle VE<sup>69</sup>.

Per quanto concerne le strutture che possono rappresentare possibili falsi positivi di VE all'ecocardiografia, annoveriamo: trombi, strand, ispessimenti dei lembi di valvola mitrale mixomatosa, noduli displasici/fibrotici/calcifici su valvole, punti di sutura di protesi, rete di Chiari, corde rotte, false corde, panno fibroso su protesi, tumori cardiaci<sup>70,76,133</sup>.

L'esame ecografico di un lembo mitralico mixomatoso può presentare, anche in ETE, notevoli problemi in caso di sospetto di EI: gli ispessimenti circoscritti e le "masserelle", che non di rado si evidenziano in questo tipo di degenerazione valvolare, possono comportare seri problemi di diagnosi differenziale, poiché i movimenti ad alta velocità dei lembi mitralici possono farli apparire come VE più o meno mobili<sup>133</sup>.

I noduli displasici/fibrotici/calcifici pongono invece problemi di diagnosi differenziale con eventuale presenza di piccole VE fisse. Soprattutto le valvole molto calcifiche, come può essere il caso della degenerazione senile della valvola aortica, rendono realmente difficile l'identificazione, anche in ETE, di eventuali piccole VE nel contesto di lembi già pesantemente alterati<sup>133</sup>.

Riguardo alla difficoltà dell'analisi delle protesi valvolari in sospetto di PVE si è già discusso nel relativo paragrafo: il materiale protesico è molto ecoriflettente, e può mascherare la presenza di piccole VE eventualmente presenti entro i confini dell'anello protesico o ad esso immediatamente adiacenti. Il materiale protesico non consente altresì la trasmissione degli ultrasuoni, producendo coni d'ombra nel contesto dei quali ogni eventuale presenza di VE resta oscurata. A tal proposito, l'integrazione ETT-ETE è di fondamentale importanza per analizzare una protesi dai vari versanti. Inoltre, va ricordato che non raramente l'unico rilievo ecocardiografico di PVE può essere il distacco protesico o la presenza di un ascesso periprotetico.

La presenza di altre masse intracardiache, ivi inclusi i tumori, può in qualche caso essere fonte di "pitfalls". L'esempio tipico è rappresentato da un mixoma atriale di piccole dimensioni adeso ad un lembo mitralico, che potrebbe essere interpretato come una VE di grosse dimensioni se vi è sospetto di EI: questo tipo di tumore, infatti, prolassa in diastole in ventricolo sinistro proprio come fa una VE, ed anche morfologia, consistenza ed ecoriflettenza del tumore possono talvolta trarre in inganno<sup>133</sup>.

L'ecocardiografista può servirsi, comunque, di alcuni parametri guida cui far riferimento per evitare i

possibili "pitfalls": l'ecocardiogramma farà propendere per VE quando la masserella si presenta pedunculata, in gradazione di grigi, di ecoriflettenza simile a quella del miocardio, è localizzata sul versante valvolare che guarda il flusso, presenta movimenti caotici o orbitanti, ed è associata a complicanze intracardiache; farà propendere invece per masse di altra natura quando l'aspetto sarà filamentoso o nastriforme, l'ecoriflettenza quella del calcio o del pericardio, la localizzazione sul versante valvolare che non guarda il flusso, e non sarà presente alcuna complicanza intracardiaca<sup>70,76,133</sup>.

## Ecocardiografia e indicazioni chirurgiche

Durante le ultime tre decadi vi è stata una continua evoluzione delle indicazioni cardiocirurgiche per EI, dovuta a numerosi fattori: la netta riduzione di incidenza della malattia reumatica; la diffusione dell'abuso di droghe iniettabili; l'avvento dell'ETT prima (visualizzazione delle VE) e dell'ETE dopo (migliore identificazione delle PVE e delle complicanze); il grande progressivo miglioramento delle tecniche cardiocirurgiche; la diffusione di protesi valvolari sempre più tecnologicamente avanzate negli anni '70 e '80, e il maggior ricorso a chirurgia valvolare riparativa negli anni '90; lo sviluppo di resistenza in sempre più numerosi ceppi patogeni, ma fortunatamente lo sviluppo di nuovi e più potenti agenti antimicrobici. Ciò detto, il criterio ispiratore è stato e sempre resterà quello di ricorrere a terapia chirurgica: 1) quando è presente disfunzione valvolare e persistenza dell'infezione nonostante terapia antibiotica mirata e appropriata; 2) quando, pur essendo l'infezione dominata dalla terapia, insorgono gravi complicanze emodinamiche (scompenso cardiaco da insufficienza/perforazione/rottura di valvola nativa o insufficienza/distacco di protesi) o anatomo-patologiche (ascessi, emboli); 3) quando è identificato il patogeno per cui la risposta a terapia antibiotica è risaputo essere assente (funghi, *Pseudomonas aeruginosa*, *Brucella*) o scarsa (gram-negativi). Tali criteri sono stati raccolti in maniera sistematica in svariate linee guida, la più diffusa delle quali resta quella dell'ACC/AHA (Tab. IV)<sup>64</sup>.

Del tutto recentemente è apparsa in letteratura un'interessante classificazione delle indicazioni cardiocirurgiche che, basandosi in parte sulle indicazioni delle linee guida dell'ACC/AHA, inserisce il criterio di timing ad intervento (Tab. V)<sup>120</sup>.

L'ecocardiografia ha un ruolo sempre cruciale nell'individuare la presenza o meno delle condizioni e/o complicanze che conducono alle diverse classi di indicazioni cardiocirurgiche.

Quando l'EI è complicata da insufficienza cardiaca acuta grave (classe funzionale NYHA III e IV), limitarsi alla sola terapia antibiotica comporta una mortalità del 50-90%, mentre il trattamento con antibiotici più chirurgico la riduce al 9-40%<sup>131,136,137</sup>.

**Tabella V.** Linee guida per indicazione ad intervento cardiocirurgico nell'endocardite infettiva con riguardo al timing chirurgico.

<i>Indicazioni chirurgiche di emergenza (stesso giorno)</i>	
Insufficienza aortica acuta con chiusura precoce della valvola mitrale	I
Rottura di aneurisma di seno coronarico aortico in camere destre	I
Rottura in pericardio	I
<i>Indicazioni chirurgiche di urgenza (entro 1-2 giorni)</i>	
Ostruzione valvolare	I
Insufficienza mitralica o insufficienza aortica acute con scompenso cardiaco	I
Ascessi dell'anulus, falso e vero aneurisma dei seni coronarici aortici, tragitti fistolosi, disturbi di conduzione di nuova insorgenza	I
Endocardite infettiva da agenti antimicrobici per cui non esiste terapia medica efficace	I
PVE con instabilità della protesi	I
Perforazione del setto interventricolare	I
Embolismo maggiore + vegetazioni mobili > 10 mm + terapia appropriata da < 7-10 giorni	II
Vegetazioni mobili > 15 mm + terapia appropriata da < 7-10 giorni	III
<i>Indicazioni chirurgiche di elezione</i>	
Evidenza di progressivo aggravamento di insufficienza periprotetica	I
Disfunzione di valvola nativa con persistenza di infezione dopo appropriata terapia antibiotica di 7-10 giorni, come indicato da persistenza di febbre, leucocitosi e batteriemia (avendo escluso cause non cardiache di infezione)	I
Endocardite infettiva da funghi	I
PVE precoce (≤ 2 mesi da CCH)	II
PVE stafilococcica	II
Accrescimento delle vegetazioni dopo terapia antibiotica > 7 giorni	III

CCH = intervento cardiocirurgico; I = generale accordo che la procedura è benefica, utile ed efficace; II = dati non univoci, ma evidenze/opinioni a favore di utilità/efficacia della procedura; III = procedura non indicata perché considerata inutile ed inefficace; PVE = endocardite su protesi valvolare. Da Olaison e Pettersson<sup>120</sup>, modificata.

Sebbene la mortalità chirurgica dei pazienti con PVE complicata da insufficienza cardiaca acuta sia del 15-55%, solo pochi pazienti con PVE e questo tipo di complicanza sopravvivono a 6 mesi se non operati<sup>87,91</sup>.

I pazienti con PVE e deiscenza protesica > 40% ("rocking" protesico) vanno operati anche se stabili sul piano emodinamico, poiché hanno alta probabilità di andare incontro a insufficienza cardiaca progressiva<sup>131,132</sup>.

Le PVE ad etiologia da *Staphylococcus aureus*, in un'ampia revisione retrospettiva, hanno mostrato una mortalità del 73% se trattate con solo antibiotici, del 25% se con antibiotici più chirurgia<sup>18,95</sup>.

Sebbene le VE di dimensioni > 10 mm e con determinate caratteristiche di struttura e mobilità siano, come abbiamo visto, a più alto rischio di complicanze emboliche, non è ancora del tutto chiarito il ruolo del-

l'intervento cardiocirurgico nel prevenire gli eventi embolici: è stato messo in dubbio che l'indicazione cardiocirurgica vada posta dopo il primo episodio embolico<sup>131,136</sup> e, recentemente, anche due episodi embolici maggiori sono stati considerati complicanza insufficiente da sola a indicare l'intervento<sup>45</sup>. È opinione comune, al momento, che le dimensioni delle VE e il rischio di complicanze emboliche siano fattori che debbano essere presi in considerazione con gli altri aspetti e complicanze del processo infettivo, il cui peso complessivo deve poi far propendere per terapia medica o chirurgica<sup>45,138,139</sup>. A sostegno di un tale orientamento vi è sia l'evidenza che il rischio di episodi embolici decresce drasticamente con il passare dei giorni dopo l'inizio di terapia antibiotica appropriata, sia l'evidenza che l'intervento cardiocirurgico in pazienti con EI complicata da stroke comporta alto rischio di peggioramento del danno cerebrale.

Ed infatti, in EI complicata da stroke embolico, l'intervento chirurgico, quando indicato per motivi diversi dallo stroke, va ritardato se possibile di 2-3 settimane: uno studio ha dimostrato che il danno cerebrale peggiora nel 44% dei pazienti se l'intervento cardiocirurgico è eseguito a 7 giorni dallo stroke, nel 17% se eseguito tra 8 e 14 giorni dall'evento e nel 10% o meno se eseguito dopo 14 giorni<sup>140</sup>.

In EI complicata da stroke emorragico, il rischio di peggioramento delle condizioni cerebrali e di morte dopo intervento chirurgico persiste al 20% dopo 1 mese dallo stroke: pertanto, l'intervento cardiocirurgico, quando indicato, andrebbe ritardato se possibile di almeno 1 mese dall'evento cerebrale, e comunque sempre preceduto da intervento sull'aneurisma micotico cerebrale<sup>140</sup>.

L'EI delle valvole destre nei tossicodipendenti, anche se sorrette da *Staphylococcus aureus*, anche se con VE di dimensioni > 10 mm, ed anche se accompagnate da febbre di lunga durata, generalmente rispondono bene alla terapia medica e non necessitano di chirurgia<sup>102</sup>.

Nelle recidive di EI il ruolo dell'ecocardiografia è quello di rivalutare accuratamente VE e complicanze: le vecchie VE, ad esempio, potrebbero presentarsi al controllo eco modificate in dimensioni e mobilità, ma l'esame potrebbe svelarne anche di nuove. Se erano state identificate al primo episodio infettivo delle complicanze, queste vanno riesaminate in entità ed estensione, mentre una particolare attenzione va riservata alla possibile comparsa di nuove complicanze. Le recidive di EI occorrono in una percentuale che oscilla dal 2 al 20% a seconda dell'etiologia, e generalmente si presentano entro 2 mesi dalla sospensione della terapia antibiotica<sup>141</sup>. Le EI da *Staphylococcus aureus*, funghi ed *Enterobacteriaceae* recidivano raramente (4%), per il semplice motivo che il più delle volte, non rispondendo alla terapia medica già al primo episodio, pongono precocemente indicazione cardiocirurgica<sup>141</sup>. Le recidive di PVE devono essere sottoposte ad intervento chirurgico, perché l'evento riflette l'invasione microbica delle strut-

ture adiacenti l'anulus valvolare nativo e/o l'inefficacia della terapia antibiotica<sup>87</sup>. Le recidive di NVE, sebbene riflettano le stesse identiche complicanze, possono essere trattate con successo con un nuovo ciclo di terapia antibiotica, possibilmente più intenso, mirato e prolungato<sup>141</sup>. I pazienti che soffrono di più di una recidiva sono rari: circa la metà di questi sono tossicodipendenti<sup>141</sup>.

### Prospettive future

Fino a circa la metà del XX secolo la mortalità per EI era praticamente del 100%<sup>142</sup>. Con le possibilità terapeutiche offerte dagli antibiotici negli anni '40 e dalla cardiocirurgia negli anni '60, la mortalità si attestò a valori che in media, a seconda delle fonti scientifiche, oscillavano dal 20 al 40%<sup>142-145</sup>. Dagli anni '60 in poi, però, non si è verificata nessuna ulteriore riduzione di tali valori: oggi la mortalità per EI è la stessa di quella di 40 anni fa, e la malattia continua a rappresentare una sfida per ricercatori e clinici. Uno dei principali problemi che incontra la ricerca scientifica nell'EI è rappresentato dalla struttura degli studi finora apparsi in letteratura. L'EI è una malattia grave ma rara, e per tal motivo è difficile organizzare o anche solo ideare trial clinici che siano controllati e che nel contempo riescano a raccogliere un campione congruo di casi. La maggior parte degli studi condotti finora sull'EI, infatti, sono stati effettuati su casistiche esigue (raramente i casi raccolti arrivano al centinaio e ancora più raramente lo superano) e quasi tutti sono retrospettivi o, al massimo, osservazionali. I pochi studi prospettici ad oggi pubblicati raccolgono casistiche di poche decine di pazienti. Ne deriva che, a fronte di una mortalità media attuale per EI del 20-40%, il range di mortalità nei singoli studi oscilla dal 4% a oltre il 50%: ciò non è dovuto solo all'ampia variabilità di patogeni che si ritrova nelle varie casistiche, ma anche e soprattutto a problemi di metodologia di indagine.

Ecco allora che è stata avvertita la necessità di avviare studi multicentrici che raccogliessero casistiche dell'ordine di migliaia di pazienti, che adottassero rigorose ed uniformi metodologie di indagine, e che gettassero le basi per futuri studi controllati<sup>143</sup>. Per rispondere a queste esigenze, i membri della International Society for Cardiovascular Infectious Diseases hanno dato vita nel 1999 al primo studio multicentrico sull'EI, The International Collaboration on Endocarditis (ICE)<sup>146</sup>, che raccoglie 15 Centri di 8 paesi, e che si compone al momento di due bracci: un braccio retrospettivo, che ad inizio 2002 aveva già arruolato circa 2500 casi di EI rispondenti ai criteri della Duke, ed un braccio prospettico osservazionale che, alla stessa data, ne aveva raccolto circa 500. L'impegno maggiore per l'ICE è consistito nell'uniformare le metodologie di indagine: il rilevamento dei dati clinici, laboratoristici e strumentali, la trasmissione dati (peraltro fatta semplicemente via e-mail, utilizzando file in formato PDF di Adobe Acro-

bat®), la raccolta ed analisi centralizzata dei dati, hanno rappresentato tutti delicati passaggi della ricerca che hanno dovuto fare i conti con le diversità di lingua, background culturale, strumentazioni disponibili e standard di laboratorio esistenti tra i vari Centri. A tal proposito è interessante sottolineare come l'ICE si avvarrà, per l'analisi ecocardiografica delle VE, dei criteri di Sanfilippo et al.<sup>56</sup>. Tutti i dati raccolti dai ricercatori dell'ICE verranno analizzati centralmente presso il Coordinating Center del Duke Clinical Research Institute.

Ma l'ICE si prefigge uno scopo ancora più ambizioso: le infrastrutture già in essere, e l'esperienza fatta con i due bracci già operativi, permetteranno di costituire un pool di ricercatori in grado di organizzare in un prossimo futuro il primo trial controllato su di un campione congruo di pazienti affetti da EI, con l'intento di rispondere a tre quesiti cruciali: 1) valutare l'efficacia di nuovi agenti antibiotici, 2) testare le migliori strategie per ridurre al minimo le complicanze, soprattutto le più temibili, come l'insufficienza cardiaca acuta e lo stroke, 3) individuare il timing ideale per l'intervento chirurgico, al fine di aumentare al massimo le possibilità di chirurgia riparativa e diminuire al minimo il rischio di recidive.

### Riassunto

L'endocardite infettiva è una malattia rara ma grave. L'incidenza nei paesi occidentali è di 1.7-6.2 casi/100 000/anno. La mortalità a tutt'oggi è del 20-40%.

L'ecocardiografia è stata inclusa tra i criteri maggiori della Duke University per diagnosi di endocardite. Nel sospetto di endocardite, l'ecocardiografia ha il ruolo insostituibile di: 1) identificare ed analizzare le vegetazioni endocarditiche; 2) analizzare le complicanze della malattia; 3) seguire il paziente nel follow-up. La sensibilità per vegetazioni in endocardite su valvole native è < 65% con ecocardiografia transtoracica e 82-100% con ecocardiografia transesofagea; in endocardite su protesi valvolari è, rispettivamente, 16-36 e 82-96%. L'ecocardiografia ha avuto il merito di dimostrare che vegetazioni molto mobili e con diametro > 10 mm sono a maggior rischio per complicanze (embolismo, scompenso cardiaco, necessità di chirurgia, morte). L'altro grande vantaggio offerto dall'ecocardiografia consiste nel poter analizzare accuratamente le complicanze intracardiache dell'endocardite: insufficienza valvolare, perforazione di valvola, ascessi perivalvolari, distacchi protesici, rottura della continuità mitroaortica, ascessi settali, piomopericardio, infarto miocardico. La sensibilità per ascesso perivalvolare è 28% con ecocardiografia transtoracica e 87% con ecocardiografia transesofagea.

Infine, nei casi di endocardite severamente complicata, l'ecocardiografia ha un ruolo cruciale nel valutare indicazioni e strategie chirurgiche.

*Parole chiave:* Ecocardiografia; Endocardite infettiva.

## Ringraziamenti

Un sentito ringraziamento ai Drs. Aurelio Caruso, Giovanni Dialetto e Franco Covino per aver gentilmente fornito le immagini relative alle figure 6, 10 e 12.

## Bibliografia

1. van der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA, Michel MF. Epidemiology of bacterial endocarditis in the Netherlands. I. Patient characteristics. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1863-74.
2. Hogevis H, Olaison L, Andersson R, Lindberg J, Alestig K. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population: a 5-year prospective study. *Medicine* 1995; 74: 324-39.
3. Watanakunakorn C, Burkert T. Infective endocarditis at a large community teaching hospital, 1980-1990: a review of 210 episodes. *Medicine* 1993; 72: 90-102.
4. Berlin JA, Abrutyn E, Strom BL, et al. Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley, 1998-1990. *Am J Cardiol* 1995; 76: 933-6.
5. Verheul HA, van den Brink RB, van Vreeland T, Moulijin AC, Duren DR, Dunning AJ. Effects on changes in management of active endocarditis on outcome in a 25-year period. *Am J Cardiol* 1993; 72: 682-7.
6. Kazanjian P. Infective endocarditis: review of 60 cases treated in community hospitals. *Infect Dis Clin Pract* 1993; 2: 41-8.
7. Fernandez-Guerrero ML, Verdejo C, Azofra J, de Gorgolas M. Hospital-acquired infectious endocarditis not associated with cardiac surgery: an emerging problem. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 16-23.
8. Osler W. Gulstonian lectures on malignant endocarditis. *Lancet* 1885; 1: 415-8.
9. Sandre RM, Shafran SD. Infective endocarditis: review of 135 cases over 9 years. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 276-86.
10. Michel PL, Acar J. Native cardiac disease predisposing to infective endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16: 2-8.
11. Durack DT. Prevention of infective endocarditis. *N Engl J Med* 1995; 332: 38-44.
12. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. *Circulation* 1997; 96: 358-66.
13. Pulvirenti JJ, Kerns E, Benson C, et al. Infective endocarditis in injection drug users. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 40-5.
14. Levine DP, Crane LR, Zervos MJ. Bacteremia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center. II. Infectious endocarditis: a prospective comparative study. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 374-81.
15. Ribera E, Miro JM, Cortes E, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection and degree of immunosuppression in the clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2043-50.
16. Mathew J, Addai T, Anand A, et al. Clinical features, site of involvement, bacteriologic findings, and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1641-8.
17. Petti CA, Fowler VG. Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16: 413-35.
18. Roder BL, Wandall DA, Frimodt-Moller N, et al. Clinical features of Staphylococcus aureus endocarditis: a 10-year experience in Denmark. *Arch Intern Med* 1999; 159: 462-9.
19. Douglas CW, Heath J, Hampton KK, Preston FE. Identity of viridans streptococci isolated from cases of infective endocarditis. *J Med Microbiol* 1993; 39: 179-82.
20. Ballet M, Gevigney G, Gare JP, et al. Infective endocarditis due to Streptococcus bovis: a report of 53 cases. *Eur Heart J* 1995; 16: 1975-80.
21. Aronin SI, Mukherjee SK, West JC, Cooney EL. Review of pneumococcal endocarditis in adults in the penicillin era. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 165-71.
22. Whitby S, Pallera A, Shaberg DR, Bronze MS. Infective endocarditis caused by Streptococcus pneumoniae with high-level resistance to penicillin and cephalosporin. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 1176-7.
23. Eliopoulos GM. Aminoglycoside resistant enterococcal endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7: 117-23.
24. Berbari EF, Cockeril FR III, Steckelberg J. Infective endocarditis due to unusual or fastidious microorganism. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 532-42.
25. Moreillon P, Que YA, Bayer AS. Pathogenesis of streptococcal and staphylococcal endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16: 297-318.
26. Weinstein L, Schlesinger JJ. Pathoanatomic, pathophysiologic and clinical correlations in endocarditis (first of two parts). *N Engl J Med* 1974; 291: 832-51.
27. Weinstein L, Schlesinger JJ. Pathoanatomic, pathophysiologic and clinical correlations in endocarditis (second of two parts). *N Engl J Med* 1974; 291: 1122-45.
28. Stehbens WE, Delahunt B, Zuccollo JM. The histopathology of endocardial sclerosis. *Cardiovasc Pathol* 2000; 9: 161-73.
29. Durack DT, Beeson PB. Experimental bacterial endocarditis. I. Colonization of sterile vegetation. *Br J Exp Pathol* 1972; 53: 44-9.
30. Durack DT. Experimental bacterial endocarditis. IV. Structure and evolution of very early lesions. *J Pathol* 1975; 115: 81-9.
31. Sheld WM, Valone JA, Sande MA. Bacterial adherence in the pathogenesis of endocarditis. Interaction of bacterial dextrane, platelets, and fibrin. *J Clin Invest* 1978; 61: 1394-404.
32. Ramirez-Ronda CH. Adherence of glucan-positive and glucan-negative streptococcal strains to normal and damaged heart valves. *J Clin Invest* 1978; 62: 805-14.
33. Hamil RJ. Role of fibronectin in infective endocarditis. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 360-71.
34. Jenkinson HF. Cell surface protein receptors in oral streptococci. *FEMS Microbiol Lett* 1994; 12: 133-40.
35. Chia JS, Yeh CY, Chen JY. Identification of a fibronectin binding protein from Streptococcus mutans. *Infect Immun* 2000; 68: 1864-70.
36. Schou C, Bog-Hansen TC, Fiehn NE. Bacterial binding to extracellular matrix proteins-in vitro adhesion. *APMIS* 1999; 107: 493-504.
37. Lowrance JH, Baddour LM, Simpson WA. The role of fibronectin binding in the rat model of experimental endocarditis caused by Streptococcus sanguis. *J Clin Invest* 1990; 86: 7-13.
38. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, et al. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 862-79.
39. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994; 96: 200-9.
40. Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, et al. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med* 1981; 94 (Part 1): 505-18.

41. Burger AJ, Peart B, Jabi H, Touchon RC. The role of two-dimensional echocardiography in the diagnosis of infective endocarditis. *Angiology* 1991; 42: 552-60.
42. Shively BK, Gurule FT, Roldan CA, et al. Diagnostic value of transesophageal compared with transthoracic echocardiography in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 391-7.
43. Shapiro SM, Bayer AS. Transesophageal and Doppler echocardiography in the diagnosis and management of infective endocarditis. *Chest* 1991; 100: 1125-30.
44. Pedersen WR, Walker M, Olson JD, et al. Value of transesophageal echocardiography as an adjunct to transthoracic echocardiography in evaluation of native and prosthetic valve endocarditis. *Chest* 1991; 100: 351-6.
45. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998; 98: 2936-48.
46. Heiro M, Nikoskelainen J, Hartiala JJ, Saraste MK, Kotilainen PM. Diagnosis of infective endocarditis. Sensitivity of the Duke vs von Reyn criteria. *Arch Intern Med* 1998; 158: 18-24.
47. Bayer AS, Ward JI, Gintzon LE, Shapiro SM. Evaluation of new clinical criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Am J Med* 1994; 96: 211-9.
48. Bayer AS. Diagnostic criteria for identifying cases of endocarditis - revisiting the Duke criteria two years later. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 303-4.
49. Perez-Vasquez A, Farinas MC, Garcia-Palomo JD, et al. Evaluation of the Duke criteria in 93 episodes of prosthetic valve endocarditis: could sensitivity be improved? *Arch Intern Med* 2000; 160: 1185-91.
50. Nettles RE, McCarty DE, Corey GR, et al. An evaluation of the Duke criteria in 25 pathologically confirmed cases of prosthetic valve endocarditis. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1401-3.
51. Lamas CC, Eykyn SJ. Suggested modifications to the Duke criteria for the clinical diagnosis of native and prosthetic valve endocarditis: analysis of 118 pathologically proven cases. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 713-9.
52. Habib G, Deremeaux 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.
53. Roe MT, Abramson MA, Li J, et al. Clinical information determines the impact of transesophageal echocardiography on the diagnosis of infective endocarditis by the Duke criteria. *Am Heart J* 2000; 139: 945-51.
54. 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: 633-8.
55. 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.
56. 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.
57. Tischler M, Vaitkus P. The ability of vegetation size on echocardiography to predict complications: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 562-8.
58. De Castro S, Magni G, Beni S, et al. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in predicting embolic events in patients with active infective endocarditis involving native cardiac valves. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1030-4.
59. Malquarti V, Saradarian W, Etienne J, et al. Prognosis of native valve infective endocarditis: a review of 253 cases. *Eur Heart J* 1984; 5 (Suppl C): 11-20.
60. Skehan JD, Murray M, Mills PG. Infective endocarditis: incidence and mortality in the North East Thames region. *Br Heart J* 1988; 59: 62-8.
61. Reyes MP, Lerner AM. Current problems in the treatment of endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 314-21.
62. Rohmann S, Erbel R, Gorge T, et al. Clinical relevance of vegetation localization by transesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Eur Heart J* 1992; 12: 446-52.
63. Cabell C, Pond K, Peterson G, et al. The risk of stroke in patients with aortic and mitral valve endocarditis. *Am Heart J* 2001; 142: 75-80.
64. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. 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). *Circulation* 1998; 98: 1949-84.
65. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 15: 1069-76.
66. Millaire A, Leroy O, Gadag V, et al. Incidence and prognosis of embolic events and metastatic infections in infective endocarditis. *Eur Heart J* 1997; 18: 677-84.
67. Ellis ME, Al-Abdely H, Sandridge A, Greer W, Ventura W. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-1995. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 50-62.
68. Rinaldi M. Invasive aspergillosis. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 1061-77.
69. 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.
70. Schiller NB. Clinical decision making in endocarditis. In: Otto CM, ed. *The practice of clinical echocardiography*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2002: 451-68.
71. Birmingham GD, Rahko PS, Ballantyne FD. Improved detection of infective endocarditis with transesophageal echocardiography. *Am Heart J* 1992; 123: 774-81.
72. Shapiro SM, Young E, De Guzman S, et al. Transesophageal echocardiography in diagnosis of infective endocarditis. *Chest* 1994; 105: 377-82.
73. Lowry RW, Zoghbi WA, Baker WB, et al. Clinical impact of transesophageal echocardiography in the diagnosis and management of infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1994; 73: 1089-91.
74. Lindner JR, Case RA, Dent JM, Abbot RD, Scheld WM, Kaul S. Diagnostic value of echocardiography in suspected endocarditis: an evaluation based on the pretest probability of disease. *Circulation* 1996; 93: 730-6.
75. Heidenreich PA, Masoudi FA, Maini B, et al. Echocardiography in patients with suspected endocarditis: a cost-effective analysis. *Am J Med* 1999; 107: 198-208.
76. Sachdev M, Peterson GE, Jollis JG. Imaging techniques for diagnosis of infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16: 319-37.
77. Mugge A. Echocardiographic detection of cardiac valve vegetations and prognostic implications. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7: 877-98.
78. Daniel WG, Mugge A. Transesophageal echocardiography. *N Engl J Med* 1995; 332: 1268-79.
79. Morguet AJ, Werner GS, Andreas S, Kreuzer H. Diagnostic value of transesophageal compared with transthoracic echocardiography in suspected prosthetic valve endocarditis. *Herz* 1995; 20: 390-8.
80. Vuille C, Nidorf M, Weyman AE, Picard MH. Natural history of vegetations during successful medical treatment of endocarditis. *Am Heart J* 1994; 128 (Part 1): 1200-9.
81. 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.
82. Rutledge R, Kim BJ, Applebaum RE. Actuarial analysis of the risk of prosthetic valve endocarditis in 1598 patients with mechanical and bioprosthetic valves. *Arch Surg* 1985; 120: 469-72.
  83. Arvay A, Lengyel M. Incidence and risk factors of prosthetic valve endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1988; 2: 340-6.
  84. Dismukes WE, Karchmer AW, Buckley MJ, Austen WJ, Swartz MN. Prosthetic valve endocarditis: analysis of 38 cases. *Circulation* 1973; 48: 365-77.
  85. van den Broek PJ, Lampe AS, Berbee GA, Thompson J, Mouton RP. Epidemic of prosthetic valve endocarditis caused by *Staphylococcus epidermidis*. *BMJ* 1985; 291: 949-50.
  86. Fang G, Keys TF, Gentry LO, et al. Prosthetic valve endocarditis resulting from nosocomial bacteremia: a prospective, multicenter study. *Ann Intern Med* 1993; 119: 560-7.
  87. Karchmer AW, Longworth DL. Infection of intracardiac devices. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16: 477-505.
  88. Arnett EN, Roberts WC. Prosthetic valve endocarditis: clinicopathologic analysis of 22 necropsy patients with comparison of observations in 74 necropsy patients with active infective endocarditis involving natural left-sided cardiac valves. *Am J Cardiol* 1976; 38: 281-92.
  89. Fericola DJ, Roberts WC. Frequency of ring abscess and cuspal infection in active infective endocarditis involving bioprosthetic valves. *Am J Cardiol* 1993; 72: 314-23.
  90. Magilligan DJ Jr, Qinn EL, Davila JC. Bacteremia, endocarditis, and the Hancock valve. *Ann Thorac Surg* 1977; 24: 508-18.
  91. Lytle BW, Priest BP, Taylor PC, et al. Surgery for acquired heart disease: surgical treatment of prosthetic valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 198-210.
  92. Rose AG. Prosthetic valve endocarditis: a clinicopathological study of 31 cases. *S Afr Med J* 1986; 69: 441-5.
  93. Alam M, Rosman HS, Sun I. Transesophageal echocardiographic evaluation of St Jude-Medical and bioprosthetic valve endocarditis. *Am Heart J* 1992; 123: 236-9.
  94. Khandheria BK. Transesophageal echocardiography in the evaluation of the prosthetic valves. *Am J Card Imaging* 1995; 9: 106-14.
  95. John MD, Hibberd PL, Karchmer AW, Sleeper LA, Calderwood SB. *Staphylococcus aureus* prosthetic valve endocarditis: optimal management and risk factors for death. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1302-9.
  96. Daniel WG, Mugge A, Grote J, et al. Comparison of transthoracic and transesophageal echocardiography for detection of abnormalities of prosthetic and bioprosthetic valves in the mitral and aortic positions. *Am J Cardiol* 1993; 71: 210-5.
  97. Daniel WG, Mugge A, Martin RP, et al. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med* 1991; 324: 795-800.
  98. Sochowski RA, Chan KL. Implication of negative results on a monoplane transesophageal echocardiographic study in patients with suspected infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 216-21.
  99. Chua JD, Wilkoff BL, Lee I, Juratli N, Longworth DL, Gordon SM. Diagnosis and management of infections involving implantable electrophysiologic cardiac devices. *Ann Intern Med* 2000; 133: 604-8.
  100. Naidoo DP. Right-sided endocarditis in the non-drug addicts. *Postgrad Med J* 1993; 69: 615-20.
  101. Daher AH, Berkowitz FE. Infective endocarditis in neonates. *Clin Ped* 1995; 34: 198-206.
  102. Hecht SR, Berger M. Right-sided endocarditis in intravenous drug users. Prognostic features in 102 episodes. *Ann Intern Med* 1992; 117: 560-6.
  103. San Roman JA, Vilacosta I, Zamorano JL, Almeria C, Sanchez-Harguindey L. Transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1226-30.
  104. Winslow T, Foster E, Adama JR, Schiller NB. Pulmonary valve endocarditis: improved diagnosis with biplane transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1992; 5: 206-10.
  105. Frame R, Brodman RF, Furman S, Andrews CA, Gross JN. Surgical removal of infected transvenous pacemaker leads. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993; 16: 2343-8.
  106. Lai KK, Fontecchio SA. Infections associated with implantable cardioverter-defibrillators placed transvenously and via thoracotomies: epidemiology, infection control, and management. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 265-9.
  107. Smith PN, Vidaillet HJ, Hayes JJ. Infections with non-thoracotomy implantable cardioverter-defibrillators: can these be prevented? *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 42-55.
  108. Trappe HJ, Pfitzner P, Klein H. Infections after cardioverter-defibrillator implantation: observations in 335 patients over 10 years. *Br Heart J* 1995; 73: 20-4.
  109. Bryan CS, Sutton JP, Saunders DE Jr, Longaker DW, Smith CW. Endocarditis related to transvenous pacemakers. Syndromes and surgical implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 75: 758-62.
  110. Victor F, DePlace C, Camus C, et al. Pacemaker lead infection: echocardiographic features, management and outcome. *Heart* 1999; 81: 82-7.
  111. Rose EA, Geligns AC, Moskowitz AJ, et al. Long-term use of a left-ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1435-43.
  112. De Jonge KC, Laube HR, Dohmen PM, et al. Diagnosis and management of left ventricular assist device valve-endocarditis: LVAD valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1404-5.
  113. Bullock AM, Menahem S, Wilkinson JL. Infective endocarditis on an occluder closing an atrial septal defect. *Cardiol Young* 1999; 9: 65-7.
  114. Goldstein JA, Beardslee MA, Xu H, Sundt TM, Lasala JM. Infective endocarditis resulting from CardioSeal closure of a patent foramen ovale. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55: 217-20.
  115. Sheldon WH, Golden A. Abscesses of the valve rings of the heart, frequent but not well recognized complication of acute bacterial endocarditis. *Circulation* 1951; 4: 1.
  116. Sexton DJ, Spelman D. Current best practices and guidelines assessment and management of complications in infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16: 507-21.
  117. Mills J, Utley J, Abbott J. Heart failure in infective endocarditis: predisposing factors, course and treatment. *Chest* 1974; 66: 151-9.
  118. Moon MR, Stinson EB, Miller DC. Surgical treatment of endocarditis. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 40: 239-64.
  119. Kay PH, Oldershaw PJ, Dawkins K, Lennox SC, Paneth M. The results for surgery for active endocarditis of the native aortic valve. *J Cardiovasc Surg* 1984; 25: 321-7.
  120. Olaison L, Petterson G. Current best practices and guidelines indications for surgical intervention in infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16: 453-75.
  121. Rohmann S, Erbel R, Mohr-Kahaly S, Meyer J. Use of transesophageal echocardiography in the diagnosis of abscess in infective endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl B): 54-62.

122. Leung DY, Cranney DB, Hopkins AP, Walsh WF. Role of transesophageal echocardiography in the diagnosis and management of aortic root abscess. *Br Heart J* 1994; 72: 175-81.
123. Lytle BW. Surgical treatment of prosthetic valve endocarditis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 7: 13-9.
124. Baumgartner FJ, Omari BO, Robertson JM, Nelson RJ, Pandya A, Milliken JC. Annular abscesses in surgical endocarditis: anatomic, clinical, and operative features. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 442-7.
125. Fox S, Kotler MN, Segal BL, Parry W. Echocardiographic diagnosis of acute aortic valve endocarditis and its complications. *Arch Intern Med* 1977; 137: 85-9.
126. Bansal RC, Wangsnes KM, Bailey L. Right aortic sinus of Valsalva-to-right ventricle fistula complicating bacterial endocarditis of membranous ventricular septal defect: evaluation by two-dimensional, color flow, and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1993; 6 (Part 1): 308-11.
127. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001; 345: 1318-30.
128. Kasper KJ, Chanrasekaran K, Bowman R, Karalis DG, Young NA, Owens JS. Left ventricular outflow tract to left atrial communication due to mitral valve endocarditis. *Am Heart J* 1993; 125: 1792-7.
129. Karp RB. Role of surgery in infective endocarditis. *Cardiovasc Clin* 1987; 17: 141-62.
130. Watanabe G, Haverich A, Speier R, Dresler C, Borst HG. Surgical treatment of active infective endocarditis with paravalvular involvement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 171-7.
131. Alsip SG, Blackstone EH, Kirklin JW, Cobbs CG. Indications for cardiac surgery in patients with active infective endocarditis. *Am J Med* 1985; 78 (Suppl 6B): 138-48.
132. Jault F, Gandjbakhch I, Chastre JC, et al. Prosthetic valve endocarditis with ring abscesses: surgical management and long-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 1106-13.
133. Scarpini S. Endocardite infettiva. In: Nicolosi GL, ed. *Trattato di ecocardiografia clinica*. Padova: Piccin, 1999: 1187-206.
134. Roberts NK, Somerville J. Pathological significance of electrocardiographic changes in aortic valve endocarditis. *Br Heart J* 1969; 31: 395-6.
135. Blumberg EA, Robbins N, Adimora A, Lowy FD. Persistent fever in association with infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 983-90.
136. Croft CH, Woodward W, Elliott A, Commerford PJ, Barnard CN, Beck W. Analysis of surgical versus medical therapy in active complicated native valve infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1650-5.
137. Al Jubair K, Al Fagih MR, Ashmeg A, Belhaj M, Sawyer W. Cardiac operations during active endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 487-90.
138. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, et al. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991; 114: 635-40.
139. Davenport J, Hart RG. Prosthetic valve endocarditis 1976-1987: antibiotics, anticoagulation, and stroke. *Stroke* 1990; 21: 993-8.
140. Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, et al. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications: multicenter retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1745-55.
141. Santoro J, Ingerman M. Response to therapy: relapses and reinfections. In: Kaye D, ed. *Infective endocarditis*. 2nd edition. New York, NY: Raven Press, 1992: 423-41.
142. Durack DT. Infective endocarditis. Preface. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16: XV-XIX.
143. Nissen H, Nielsen F, Fredericksen M, et al. Native valve endocarditis in the general population: a 10-year survey of the clinical picture during the 1980s. *Eur Heart J* 1992; 13: 872-7.
144. Benn M, Hagelskjaer LH, Tvede M. Infective endocarditis, 1984 through 1993: a clinical and microbiological survey. *J Intern Med* 1997; 242: 15-22.
145. Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 90-4.
146. Cabell CH, Abrutyn E. Progress toward a global understanding of infective endocarditis. Early lessons from the International Collaboration on Endocarditis investigation. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16: 255-72.