

Endocardite trombotica abatterica: raro caso di duplice tromboembolia periferica

Federico Ranocchi, Davide Pacini, Franco Dozza, Gabriele Coli, Roberto Di Bartolomeo, Ornella Leone*, Angelo Pierangeli

Dipartimento Discipline Chirurgiche, Rianimatorie e dei Trapianti, Sezione di Cardiocirurgia,

*Dipartimento Oncologico ed Ematologico, Sezione di Anatomia e Istologia Patologica, Università degli Studi, Bologna

Key words:
Endocarditis;
Thromboembolism.

Non bacterial thrombotic endocarditis is a rare disease. The real incidence is not known and seems to range from 0.9 to 9.3%. Generally it is associated with cancer and rarely diagnosed *ante-mortem*. We describe the case of a female patient who suffered from ictus cerebri and acute myocardial infarction. She was admitted with diagnosis of papillary fibroelastoma arising from the right aortic leaflet. Her past medical history was characterized by gastrectomy, splenectomy and partial pancreatectomy for gastric cancer. The patient underwent successful resection of the mass that was attached to the right leaflet of the aortic valve closed to the aortic annulus. The histopathological examination revealed a mass composed of only thrombotic material. At the follow-up 1 year later the patient was in good clinical conditions (NYHA functional class I). Transthoracic echocardiography showed a good ventricular function, a competent aortic valve without recurrent mass. The suspicion of non bacterial thrombotic endocarditis should be aroused when diagnosis of endocardial mass is made in patients with previous cancers.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (11): 1117-1120)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto il 18 luglio 2002; nuova stesura il 29 ottobre 2002; accettato il 4 novembre 2002.

Per la corrispondenza:

Dr. Federico Ranocchi

Divisione di
Cardiologia
Università degli Studi
Policlinico S. Orsola
Via Massarenti, 9
40138 Bologna
E-mail: feranoc@yahoo.it

Introduzione

L'endocardite trombotica abatterica (ETA), descritta per la prima volta come deposito di fibrina su valvole cardiache da Zeigler¹ nel 1888, è stata sempre meglio definita negli anni successivi da un'ampia schiera di autori fra cui Libmann², Gross e Friedberg³, Allen e Sirota⁴, McDonald e Robbins⁵ (tromboendocardite, endocardite terminale o marantica, endocardite trombotica non batterica, endocardite verrucosa degenerativa, endocardite trombotica abatterica). La sua reale incidenza non è ancora stabilita e sembra variare dallo 0.3 al 9.3%⁶⁻⁹.

L'ETA è frequentemente associata a patologie neoplastiche maligne e raramente la sua diagnosi avviene *ante-mortem*¹⁰⁻¹².

Riportiamo il caso di una donna, già sottoposta a gastrectomia per neoplasia maligna, che aveva presentato due episodi ravvicinati di ictus cerebri ed infarto miocardico acuto di origine tromboembolica. La paziente giungeva alla nostra osservazione con diagnosi di neoplasia a livello del lembo coronarico destro della valvola aortica.

Caso clinico

E.A., paziente di sesso femminile di 51 anni, veniva trasferita con carattere di ur-

genza presso il nostro Istituto a seguito di episodi recidivanti di embolizzazione periferica a localizzazione cerebrale e miocardica in presenza di neoplasia a livello del seno coronarico destro e sospetto diagnostico di fibroelastoma papillifero.

All'anamnesi patologica remota la paziente riferiva un intervento di gastrectomia totale associato a splenectomia e pancreatectomia limitata alla coda, eseguito nel 1998, per un carcinoma gastrico. Il controllo oncologico eseguito nel marzo 2001 risultava negativo.

Il 17 aprile 2001, in seguito alla comparsa di ipostenia alla mano destra con associate parestesie omolaterali ed afasia, la paziente veniva ricoverata in ambiente ospedaliero. La tomografia computerizzata cerebrale, eseguita a 48 ore di distanza, documentava un'area ipodensa nel territorio di distribuzione superficiale posteriore dell'arteria cerebrale media sinistra.

In seconda giornata dal ricovero la paziente avvertiva un intenso dolore epigastrico; l'ECG mostrava un'onda di lesione ischemica a sede inferiore e gli enzimi miocardici risultavano significativamente aumentati (creatinfosfochinasi 2000 U/ml; creatinfosfochinasi-MB 183 U/ml).

Il decorso clinico veniva ulteriormente complicato dalla comparsa di una fibrillazione ventricolare riconvertita in ritmo si-

nusale mediante uno shock di 200 J. L'esame ecocardiografico transesofageo eseguito subito dopo la cardioversione elettrica evidenziava la presenza di una formazione rotondeggiante a margini frastagliati di circa 12 mm di diametro massimo a livello del seno coronarico destro in prossimità dell'ostio coronarico (Figg. 1 e 2). Per tale motivo la paziente veniva trasferita presso il nostro reparto per essere sottoposta ad intervento chirurgico in urgenza.

L'intervento chirurgico veniva eseguito in circolazione extracorporea normotermica. La protezione miocardica era ottenuta mediante infusione di soluzione cardioplegica di tipo cristalloide. Attraverso un'aortotomia trasversale veniva visualizzata la neoformazione che presentava la base di impianto a livello dell'inserzione del lembo coronarico destro all'anulus aortico. La massa impegnava l'ostio della coronaria destra che si presentava ostruita (Fig. 3). Si procedeva all'escissione della neoformazione e successivamente alla tromboembolectomia coronarica. La valvola aortica veniva conservata.



Figura 1. Ecocardiogramma transesofageo. Neoformazione in corrispondenza della cuspidè coronarica destra (asterisco) che occupa interamente il seno di Valsalva.

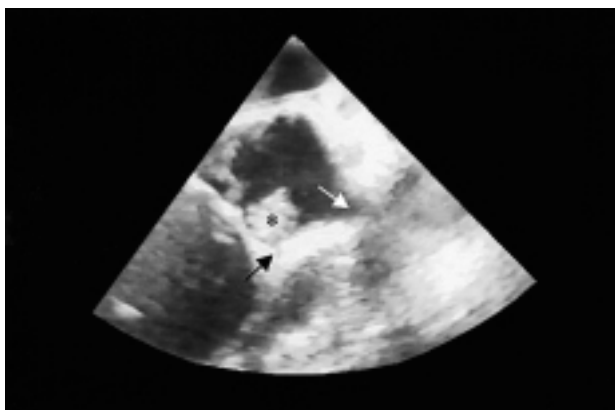


Figura 2. Ecocardiogramma transesofageo che dimostra la presenza di una massa (asterisco) che impegna l'ostio coronarico destro (freccia nera). Viene inoltre visualizzato l'ostio dell'arteria coronaria sinistra (freccia bianca).

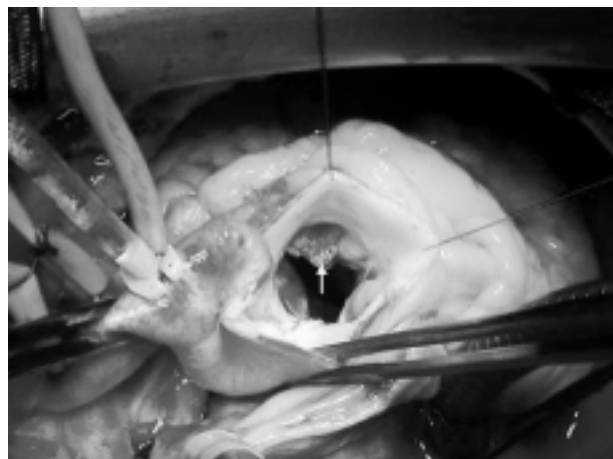


Figura 3. Foto intraoperatoria. Attraverso un'aortotomia trasversale viene visualizzata la neoformazione che prende origine dalla base di impianto della cuspidè coronarica destra della valvola aortica (freccia) e che impegna l'ostio dell'arteria coronaria destra.

Il decorso postoperatorio in terapia intensiva risultava privo di complicanze degne di nota così come il prosieguo della degenza in reparto. La paziente veniva dimessa in settima giornata postoperatoria in buone condizioni cliniche generali.

Il referto anatomo-patologico documentava due frammenti a struttura nodulare, di colore grigio-brunastro, a superficie irregolare, misuranti rispettivamente 0.5 ed 1 cm di asse maggiore (Fig. 4). Microscopicamente i prelievi inviati risultavano costituiti da materiale fibrino-granulocitario, da piastrine e da più scarsa componente di globuli rossi. La diagnosi definitiva risultava per tale motivo un'ETA.

Al controllo ambulatoriale, a circa 1 anno di distanza dall'intervento chirurgico, la paziente si presentava asintomatica, normotesa, in classe funzionale NYHA I. L'ECG mostrava un ritmo sinusale e segni di pregressa necrosi inferiore. L'esame ecocardiografico transtoracico, eseguito dalla paziente poco prima della visita di controllo documentava buona cinetica di entrambi i ventricoli (frazione di eiezione di circa 65%), valvola



Figura 4. Immagine macroscopica della neoformazione che presenta margini frastagliati con un diametro massimo di circa 1 cm.

aortica continente, assenza di lesioni neoplastiche ricidive. I controlli oncologici risultavano negativi per ricidive della patologia neoplastica primitiva.

Discussione

L'ETA rappresenta una patologia rara e si manifesta principalmente in pazienti affetti da neoplasia maligna, esclusa quella cerebrale^{11,13}.

Da un punto di vista epidemiologico l'ETA si manifesta principalmente tra i 40 e gli 80 anni con un rapporto maschi/femmine di 1/1. A tutt'oggi non sono disponibili dati certi riguardanti la sua prevalenza *ante-mortem* per la difficoltà diagnostica che la caratterizza. Anche per quanto riguarda la prevalenza *post-mortem* esiste una grande variabilità di dati con percentuali che variano dallo 0.3 al 9.3% della popolazione generale. Gli autori sembrano però essere tutti d'accordo nell'assegnare una prevalenza superiore all'1.3% nei soggetti deceduti per neoplasie^{14,15}. Attualmente questi valori sembrano essere molto sottostimati se confrontati con i recenti dati ecocardiografici presentati da Edoute et al.¹²: 19% in una coorte di 200 soggetti affetti da neoplasia maligna.

Patogeneticamente due sembrano essere i fattori che giocano un ruolo centrale: da un lato uno stato di ipercoagulabilità ematica e dall'altro la presenza di un danno endoteliale. I principali fattori correlabili con l'ipercoagulabilità sembrano essere coagulazione intravasale disseminata, sepsi, ustioni e soprattutto neoplasie come descritto già nel 1865 da Trousseau. Inoltre, dalla metà degli anni '80 è emersa una correlazione con la sindrome da immunodeficienza acquisita. I potenziali meccanismi che portano ad uno stato di aumentata coagulabilità ematica, in presenza di cellule tumorali, includono: mucina tumorale, trombocitosi, elevati livelli di fibrinogeno e fattori V, VIII, IX, XI della coagulazione, aumento dei prodotti di degradazione della fibrina, diminuiti livelli di antitrombina III, aumentato turnover piastrinico, accelerazione della fibrinolisi ed infine la presenza di un fattore procoagulante prodotto da cellule tumorali maligne. Per quanto riguarda poi il danno a livello dell'endotelio valvolare le cause possono essere altrettanto numerose: malattia reumatica pregressa, allergie e quindi deposizione di immunocomplessi, carenza di vitamina C, età, "trauma emodinamico" sotto forma di aumentato flusso ematico transvalvolare, danno valvolare iatrogeno, predisposizione genetica^{9,16}.

Lo studio anatomico-patologico dell'ETA deve essere considerato da un punto di vista macroscopico e da un punto di vista microscopico. Macroscopicamente Allen e Sirota⁴ hanno proposto la seguente classificazione:

- tipo I: singola lesione verrucosa, stretta (< 3 mm di diametro), saldamente adesa alla valvola e di un colore variabile dal marrone chiaro al marrone scuro;
- tipo II: singola lesione verrucosa, larga (> 3 mm di

diametro), di colore marrone rossiccio, solitamente granulosa ed aderente alla valvola;

- tipo III: plurilesioni verrucose di diametro variabile tra 1 e 3 mm, di aspetto perlato, friabili e frequentemente localizzate lungo il margine di chiusura del lembo valvolare;
- tipo IV: plurilesioni verrucose di diametro > 3 mm, friabili, di misura, colore, consistenza e contorni regolari;
- tipo V: "healed type", plurilesioni verrucose, ricoperte da endotelio e di colore e consistenza simili al tessuto valvolare al quale si trovano adese.

In tre estese serie autoptiche, nelle quali è stata usata questa classificazione, approssimativamente il 75% delle vegetazioni avevano un diametro < 3 mm e nel 70% dei casi si trattava di lesioni multiple.

Microscopicamente invece la lesione si presenta come un insieme di sangue agglutinato e trombi piastrinici, sterile ed in assenza di una significativa situazione flogistica di accompagnamento o di organizzazione¹⁷.

Percentualmente le valvole vengono interessate secondo il seguente ordine: valvola mitrale 43.4%, valvola aortica 36%, valvola tricuspide 3.6%, valvola polmonare 0.9%, valvole aortica-mitrali 13.1%^{9,17}.

Clinicamente non esistono segni e/o sintomi patognomici che permettano di fare una diagnosi certa di ETA, tanto è vero che nell'era pre-ecocardiografica la stragrande maggioranza delle diagnosi veniva fatta sul tavolo autoptico^{11,12}. In circa il 50% dei pazienti l'ETA si manifesta attraverso embolie sistemiche che presentano un'elevata morbilità e mortalità. Gli organi maggiormente interessati dall'embolizzazione sono, in ordine di frequenza, cervello, cuore, polmone, rene^{9,11,13-15}. Raramente l'embolia periferica può essere la prima manifestazione di una neoplasia maligna.

Le principali forme neoplastiche correlate a questa entità patologica sono: il carcinoma del polmone, del tratto gastroenterico (pancreas e stomaco), del tratto urinario, dell'ovaia, della mammella, il sarcoma ed i linfomi (Hodgkin e soprattutto non Hodgkin)^{9,11,12,15,17}.

Sebbene ormai l'ETA sia una patologia nota da molti decenni, la diagnosi, specie quella *ante-mortem*, presenta una notevole difficoltà. Fondamentalmente si basa sulla documentazione ecocardiografica, sia transtoracica che transesofagea, di vegetazioni localizzate a livello dell'endotelio valvolare, secondo le recenti indicazioni riportate dalle linee guida American College of Cardiology/American Heart Association (Tab. I)¹⁸, sulle manifestazioni di embolie periferiche, sulla negatività laboratoristica di emocolture seriate, sulla positività laboratoristica di CID e sulla presenza di un carcinoma associato.

In considerazione di quanto precedentemente accennato, comunque, la certezza diagnostica può essere ottenuta solo dopo un attento studio istologico.

Così come per la diagnosi, anche per quanto riguarda la terapia esistono ancora oggi notevoli difficoltà; non sono infatti per il momento disponibili dati che

Tabella I. Indicazioni all'ecocardiografia in pazienti con masse cardiache e tumori secondo l'American College of Cardiology/American Heart Association¹⁸.

Classe I	Valutazione di pazienti con sindromi ed eventi clinici suggestivi della presenza di massa cardiaca
Classe I	Valutazione di pazienti con sottostante cardiopatia che possa favorire la formazione della massa e per i quali la decisione terapeutica tra l'intervento chirurgico o il trattamento anticoagulante dipende dai risultati dell'esame ecocardiografico
Classe I	Studi osservazionali e di follow-up dopo escissione chirurgica di masse ad alta probabilità di recidiva (ad esempio, mixomi)
Classe I	Pazienti con accertato tumore primario per i quali il controllo ecocardiografico costituisce parte del processo di stadiazione della malattia
Classe IIb	Soggetti sottoposti a screening con condizioni patologiche predisponenti alla formazione di masse, ma per i quali non esiste documentazione clinica della presenza della massa
Classe III	Pazienti per i quali i risultati dell'ecocardiografia non influenzano la diagnosi o la decisione terapeutica

possano delineare una corretta linea guida terapeutica. Due, comunque, sono i principi terapeutici attualmente considerati fondamentali: la chirurgia ed il trattamento anticoagulante a lungo termine^{9,14,15}.

Sulla base del risultato da noi ottenuto riteniamo che di fronte ad un paziente con una storia recente di neoplasia considerata "guarita" ed una massa cardiaca perivalvolare l'intervento chirurgico possa rappresentare un'ottima scelta terapeutica potendo offrire da un lato una bassa mortalità ed un'ottima aspettativa di vita e dall'altro evitare un trattamento anticoagulante a lungo termine per i noti problemi correlati, specie in presenza dell'impossibilità clinico-strumentale di fare una precisa diagnosi differenziale con la forma infettiva ad emocolture negative.

Riassunto

L'endocardite trombotica abatterica rappresenta una patologia rara e si manifesta principalmente in pazienti affetti da neoplasie maligne. Riportiamo il caso clinico di una paziente giunta alla nostra osservazione con carattere di urgenza perché colpita in rapida successione prima da un ictus cerebri e successivamente da un infarto miocardico a sede inferiore. La diagnosi di ingresso era quella di fibroelastoma papillifero a livello del lembo coronarico destro della valvola aortica. La paziente è stata sottoposta con successo ad intervento cardiocirurgico di resezione della neoforma-

zione. All'esame anatomico-patologico tale formazione risultava però costituita esclusivamente da materiale trombotico.

Parole chiave: Endocardite; Tromboembolia.

Bibliografia

1. Zeigler R. Über den bau die entstehung endocarditischer effloreszenzen. *Verh Dtsch Kong. Intern Med* 1888; 7: 399.
2. Libmann E. Characterization of various forms of endocarditis. *JAMA* 1923; 80: 813-8.
3. Gross L, Friedberg CK. Nonbacterial thrombotic endocarditis. Classification and general description. *Arch Intern Med* 1936; 58: 620-40.
4. Allen AC, Sirota JH. The morphogenesis and significance of degenerative verrucal endocardiosis (terminal endocarditis, endocarditis simplex, nonbacterial thrombotic endocarditis). *Ann J Pathol* 1944; 20: 1025-55.
5. McDonald RA, Robbins SL. The significance of nonbacterial thrombotic endocarditis: an autopsy and clinical study of 78 cases. *Ann Intern Med* 1957; 46: 255-73.
6. Kuramoto K, Matsushita S, Yamanouchi H. Nonbacterial thrombotic endocarditis as a cause of cerebral and myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1984; 48: 1000-6.
7. Loire R, Tabib A, Normand JC. L'endocardite thrombotique non-bacterienne. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1981; 74: 157-65.
8. Biller J, Challa VR, Toole JF, Howard VJ. Nonbacterial thrombotic endocarditis: a neurologic perspective of clinicopathologic correlations of 99 patients. *Arch Neurol* 1982; 39: 95-8.
9. Lopez JA, Ross SR, Fishbein MC, Siegel RJ. Nonbacterial thrombotic endocarditis: a review. *Am Heart J* 1986; 113: 773-83.
10. Blanchard DG, Ross RS, Dittrich HC. Nonbacterial thrombotic endocarditis. Assessment by transesophageal echocardiography. *Chest* 1992; 102: 954-6.
11. Ojeda VJ, Frost F, Mastaglia FL. Non-bacterial thrombotic endocarditis associated with malignant disease: a clinicopathological study of 16 cases. *Med J Aust* 1985; 142: 629-31.
12. Edoute Y, Haim N, Rinkevich D, Brenner B, Reisner S. Cardiac valvular vegetations in cancer patients: a prospective echocardiographic study of 200 patients. *Am J Med* 1997; 102: 252-8.
13. Fujishima S, Okada Y, Irie K, et al. Multiple brain infarction and hemorrhage by nonbacterial thrombotic endocarditis in occult lung cancer. A case report. *Angiology* 1994; 45: 161-6.
14. Reisner SA, Brenner B, Haim N, Edoute Y, Markiewicz W. Echocardiography in nonbacterial thrombotic endocarditis: from autopsy to clinical entity. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 876-80.
15. Rogers LR, Cho ES, Kempin S, Posner JB. Cerebral infarction from non-bacterial thrombotic endocarditis. *Am J Med* 1987; 83: 746-55.
16. Leung KL, Milewicz DM, Phillips MD, Barasch E. Nonbacterial thrombotic endocarditis in three members of a family. *N Engl J Med* 1997; 336: 1677-8.
17. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Le basi patologiche delle malattie. Vol 1. IV edizione. Padova: Piccin, 1992: 728-9.
18. 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 (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 862-79.