



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

**IMPIANTO SUBANULARE DI UN
CONDOTTO VALVOLATO
INTERAMENTE BIOLOGICO PER
RICOSTRUZIONI COMPLESSE DELLA
RADICE AORTICA NEI PAZIENTI CON
ENDOCARDITE INFETTIVA:
LA NOSTRA ESPERIENZA**

Relatore: Chiar.mo
Prof. Marco Di Eusanio

Tesi di Laurea di:
Arianna Santoni

INDICE

INDICE	2
CAPITOLO 1.....	4
ANATOMIA CHIRURGICA DELLA RADICE AORTICA.....	4
CAPITOLO 2.....	12
LE ENDOCARDITI INFETTIVE.....	12
2.1 DEFINIZIONE	12
2.2 CENNI STORICI.....	12
2.3 EPIDEMIOLOGIA	14
2.4 EZIOLOGIA	15
2.5 PATOGENESI	17
2.6 CLASSIFICAZIONE	19
2.7 SEGNI E SINTOMI	20
2.8 DIAGNOSI.....	22
2.8.1 INDAGINI DI LABORATORIO.....	23
2.8.2 TECNICHE DI IMAGING.....	23
2.8.3 DIAGNOSI MICROBIOLOGICA	29
2.8.4 CRITERI DIAGNOSTICI.....	31
2.9 TRATTAMENTO.....	34
2.9.1 TERAPIA MEDICA.....	34
2.9.2 TERAPIA CHIRURGICA.....	35
2.9.3 ENDOCARDITIS TEAM.....	40
2.10 PREVENZIONE.....	40
CAPITOLO 3.....	43
LESIONI ANATOMICHE E FUNZIONALI DELLE ENDOCARDITI INFETTIVE.....	43
3.1 ANATOMIA DELLE LESIONI ENDOCARDITICHE	43
3.2 CONSEGUENZE EMODINAMICHE DELLE ALTERAZIONI ENDOCARDITICHE	48
CAPITOLO 4.....	50
TECNICHE DI RICOSTRUZIONE DELLA RADICE AORTICA.....	50
4.1 TECNICA DI BENTALL	50
4.2 BIOPROTESI FREESTYLE	55
4.3 HOMOGRAFT.....	58
4.4 BIOCONDUIT	60
CAPITOLO 5.....	63
LA NOSTRA ESPERIENZA.....	63
5.1 OBIETTIVO DELLO STUDIO	63
5.2 MATERIALI E METODI.....	64
5.2.1 SELEZIONE DEI PAZIENTI E RACCOLTA DEI DATI.....	64
5.2.2 ANALISI STATISTICA.....	66
5.2.3 TECNICA CHIRURGICA.....	66
5.3 RISULTATI.....	68
5.3.1 RISULTATI INTRAOSPEDALIERI.....	71

5.3.2 <i>RISULTATI AD UN ANNO</i>	73
5.4 DISCUSSIONE.....	74
5.5 CONCLUSIONI.....	77
BIBLIOGRAFIA	79

Capitolo 1

ANATOMIA CHIRURGICA DELLA RADICE AORTICA

La radice aortica, o bulbo aortico, è anatomicamente definita come la porzione di aorta toracica compresa fra il tratto di efflusso del ventricolo sinistro e l'aorta ascendente, ovvero tra la base dell'anulus aortico e la giunzione sino-tubulare(1).

La radice aortica, nonostante misuri solo 2-3 cm di lunghezza(1), è una struttura complessa, costituita da cinque componenti fondamentali(2):

- Anulus aortico
- Giunzione sino-tubulare
- Lembi valvolari aortici
- Triangoli intercuspidali
- Seni di Valsalva

Alcuni autori inoltre includono fra gli elementi costituenti della radice aortica anche gli osti coronarici(1).

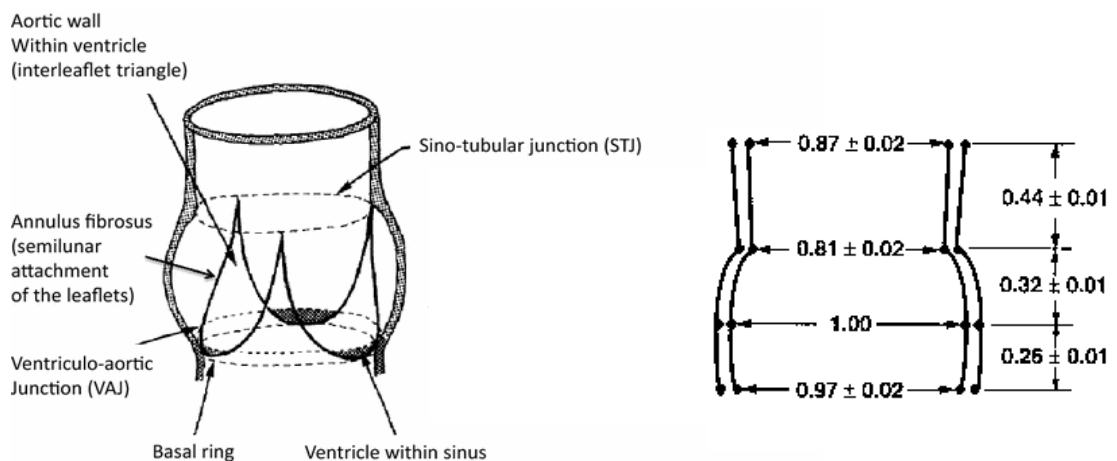


Figura 1. Schema esemplificativo di anatomia e dimensioni normalizzate della radice aortica.

Il diametro della radice aortica in ogni sua componente è correlato alla superficie corporea e all'età del soggetto; i rapporti e le proporzioni normalizzate di tali strutture, fondamentali nell'assicurare un fisiologico funzionamento della valvola aortica, sono riportati in Figura 1(2).

L'**anulus aortico** è una struttura ellittica morfologicamente simile ad una corona(1).

L'anulus non è una struttura singola, ma può essere considerato come l'insieme di tre strutture circolari parallele: anello basale, giunzione ventricolo-arteriosa e giunzione sino-tubulare. All'interno di queste strutture si inseriscono le cuspidi valvolari aortiche(3).

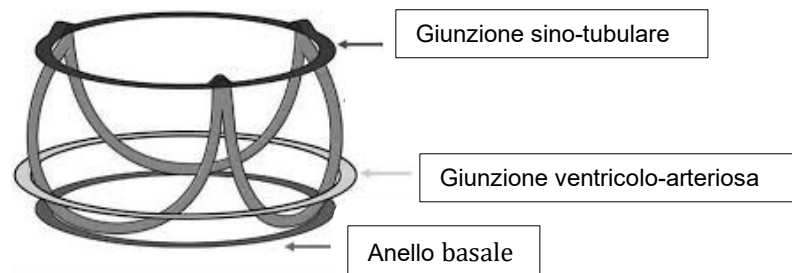


Figura 2. Modello schematico dell'anatomia dell'anulus aortico.

L'*anello basale*, o anulus aortico chirurgico(4), è la giunzione fisiologica che separa, dal punto di vista pressorio, il ventricolo sinistro dall'aorta ed è visionabile tracciando virtualmente una linea che connetta i nadir di ancoraggio dei lembi della valvola aortica(1,5).

La *giunzione ventricolo-arteriosa* è invece la giunzione anatomica tra il miocardio ventricolare sinistro e il tessuto aortico.

L'area compresa tra l'anello basale e la giunzione ventricolo-arteriosa è definita anatomicamente "ventricle within sinus" e clinicamente "sinking sinus"(1).

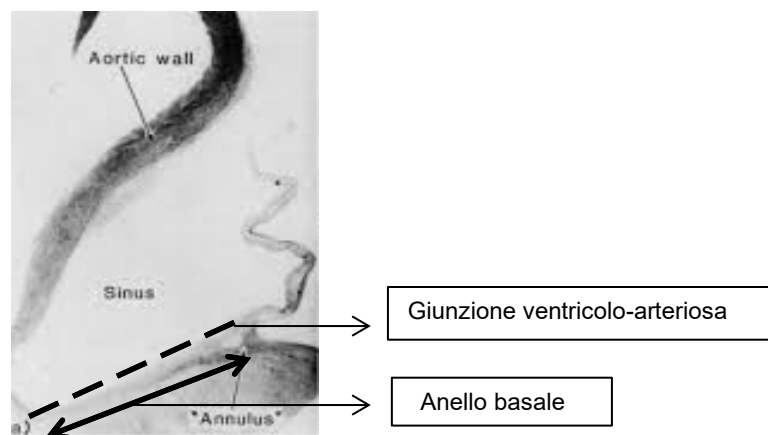


Figura 3. Gap tra giunzione ventricolo-arteriosa e anello basale.

La **giunzione sino-tubulare** corrisponde alla linea che connette i punti di attacco distali delle cuspidi valvolari aortiche(1) e costituisce, di fatto, il confine tra bulbo aortico e aorta ascendente.

I **lembi valvolari** semilunari aortici, morfologicamente definiti “a nido di rondine”, costituiscono la porzione di valvola aortica che separa emodinamicamente il ventricolo sinistro dall’aorta. Benché fisiologicamente le cuspidi valvolari siano in numero di tre, la bicuspidia è tuttavia una variante non trascurabile, con un’incidenza di 0,5-1,2% nella popolazione generale(4).

In base all’origine delle coronarie, le tre cuspidi semilunari prendono il nome di cuspidi coronariche destra, sinistra e non coronarica(5).

Le cuspidi aderiscono alla parete aortica con la tipica configurazione a corona(4) che riflette la morfologia dell’anulus. I punti di attacco distali dei lembi, dove due cuspidi contigue si congiungono(5), rappresentano le *commissure valvolari*, situate a livello della giunzione sino-tubulare(4).



Figura 4. *Valvola semilunare aortica.*

Ogni lembo valvolare può essere strutturalmente suddiviso in tre segmenti: il corpo, che corrisponde alla superficie più ampia del lembo stesso; la lunula, porzione effettivamente responsabile della coaptazione delle cuspidi; il nadir, punto prossimale di ancoraggio del lembo.

Le porzioni triangolari fibrose delimitate dalle linee di attacco dei lembi valvolari all'anulus aortico e dalla giunzione ventricolo-arteriosa sono definite **triangoli intercuspidali**. Queste strutture sono tessuto aortico esposto alle pressioni del ventricolo sinistro(1).

I tre triangoli, a causa della fisiologica asimmetria delle commissure delle cuspidi valvolari, hanno dimensioni diverse. In particolare, i triangoli intercuspidali destro e anteriore hanno dimensioni maggiori rispetto al sinistro(6).

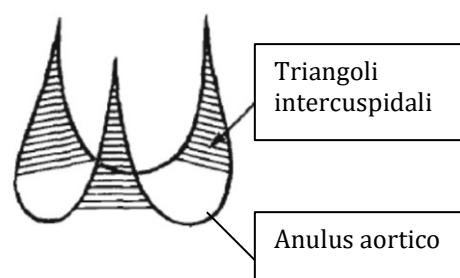


Figura 5. Schema del rapporto tra triangoli intercuspidali e anulus aortico.

Le commissure e i triangoli intercuspидali contraggono importanti rapporti topografici con altre strutture anatomiche, quali valvole mitralica e polmonare, fascio di conduzione atrioventricolare e setto membranoso.

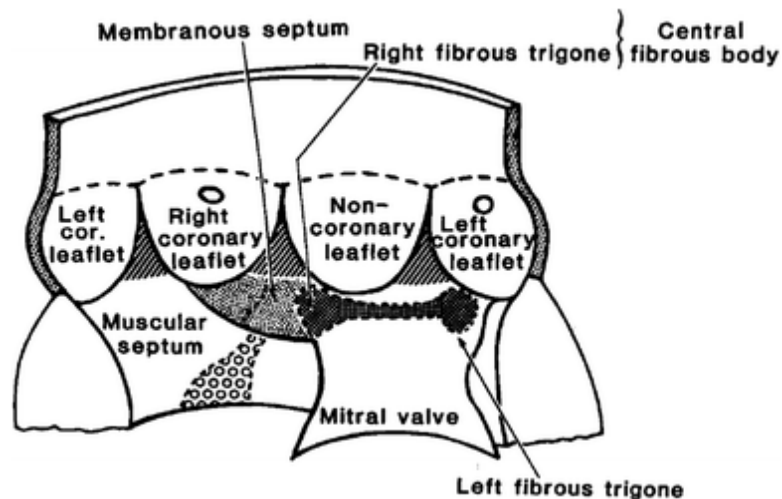


Figura 6. *Rapporti topografici di triangoli intercuspидali e commissure valvolari.*

In particolare, la commissura tra la cuspidi coronarica sinistra e la non coronarica è in continuità con la valvola mitrale, costituendo una struttura anatomica detta *giunzione fibrosa mitro-aortica*, importante repere chirurgico.

In prossimità della commissura tra le cuspidi non coronarica e coronarica destra si trovano il fascio di conduzione atrioventricolare e il setto membranoso.

Infine, la commissura tra le cuspidi coronariche destra e sinistra è in continuità con la valvola polmonare(5).

I **seni di Valsalva**, o seni aortici, consistono in tre dilatazioni della radice aortica a partire dalle linee di inserzione dei lembi valvolari(2), sviluppandosi quindi tra la giunzione sino-tubulare e l'anello basale.

Già cinquecento anni fa Leonardo Da Vinci descrisse anatomia e fisiologia dei seni di Valsalva, riconoscendo l'importanza del loro ruolo nella chiusura della valvola aortica(7).

Si distinguono un seno aortico destro, un seno aortico sinistro e un seno posteriore.

Il seno aortico destro si trova quasi del tutto posteriormente al tessuto muscolare del ventricolo destro. L'unico segmento libero è a lato del triangolo intercuspидale destro.

La parte laterale del seno aortico sinistro è localizzato in uno spazio virtuale tra il tratto di efflusso del ventricolo sinistro, la radice dell'arteria polmonare e l'atrio sinistro(6).

Il seno aortico posteriore è posizionato di fronte alla parete anteriore degli atri destro e sinistro ed è diviso in due metà, destra e sinistra, dal setto interatriale(6).

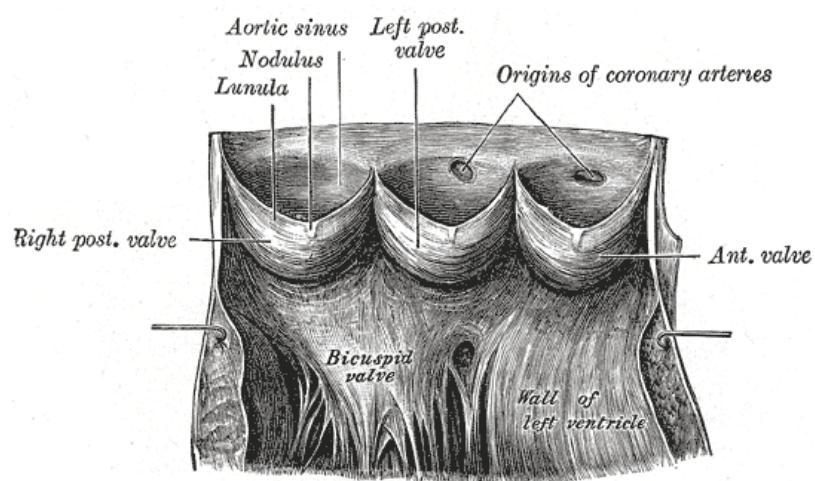


Figura 7. Rappresentazione dei seni di Valsalva.

Infine, a livello dei seni aortici destro e sinistro si aprono i due **osti coronarici**, origine delle arterie coronarie rispettivamente destra e sinistra.

Gli osti coronarici, come anche il circolo coronarico, sono soggetti a variazioni anatomiche nella popolazione generale; l'origine dell'ostio coronarico sinistro può variare longitudinalmente, mentre l'origine dell'ostio coronarico destro orizzontalmente(1).

L'anatomia della radice aortica è complessa. Tutte le strutture costituenti del bulbo aortico interagiscono funzionalmente per una corretta dinamica del ciclo cardiaco. È quindi necessaria, per il chirurgo, una solida conoscenza anatomica e fisiologica di questo distretto.

Capitolo 2

LE ENDOCARDITI INFETTIVE

2.1 DEFINIZIONE

L'endocardite infettiva è un'infezione delle strutture intracardiache rivestite da endotelio, ovvero valvole, camere cardiache e pareti dei vasi(8). Per analogia patogenetica e clinica, vengono comprese nelle endocarditi infettive anche le flogosi da infezioni vascolari extracardiache a livello della coartazione istmica dell'aorta e del dotto arterioso di Botallo pervio(5).

L'endocardite infettiva è caratterizzata dalla presenza di vegetazioni costituite da microrganismi patogeni, piastrine e fibrina(5). Le forme di endocardite in cui la lesione vegetante è sterile sono definite endocarditi non infettive(8).

2.2 CENNI STORICI

La prima descrizione di una vegetazione valvolare risale al 1806(5).

Jean-Nicolas Corvisart (Dricourt 1755 – Parigi 1821), Professore di clinica medica e medico personale di Napoleone Bonaparte (9), descrisse la vegetazione nella valvola mitralica di un giovane uomo di 39 anni(5).



Figura 8. *Jean-Nicolas Corvisart, ritratto da François Gérard.*

Il termine “endocardite” tuttavia fu introdotto solo nel 1841 da **Bouillard**, che per la prima volta descrisse le caratteristiche patologiche e cliniche della malattia(5). Il trattamento dell’endocardite infettiva fu esclusivamente medico fino al 1961, quando **Jerome Harold Kay**, grande innovatore in ambito cardiocirurgico scomparso nel 2015(10), trattò chirurgicamente un paziente affetto da endocardite da Candida su valvola tricuspide.

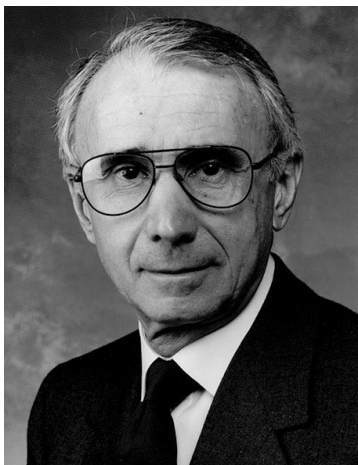


Figura 9. *Jerome Harold Kay.*

Le attuali conoscenze sull'approccio chirurgico al trattamento delle endocarditi infettive sono il risultato di numerosi studi eseguiti a partire dal 1970(5).

2.3 EPIDEMIOLOGIA

L'endocardite infettiva è una patologia rara, con un'incidenza di 3-10 casi per 100.000 individui/anno(11) ed un rapporto uomo/donna di 2:1(12). La prognosi è in generale severa, con un tasso di mortalità intraospedaliero del 20% e in follow-up a un anno fino al 40%; l'outcome tende ad essere peggiore nelle donne(12).

Negli ultimi decenni, al miglioramento dell'assistenza sanitaria non si è associata una parallela riduzione del tasso di incidenza della patologia(13), mentre si è assistito ad un importante cambiamento epidemiologico. Prima dell'era antibiotica, infatti, la maggior parte dei pazienti nel mondo erano giovani affetti da malattia reumatica(5).

Oggi, a causa del miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie e della disponibilità di farmaci antibiotici, l'incidenza di malattia reumatica nei paesi sviluppati è diminuita e prevalgono pazienti affetti da endocardite infettiva con età compresa fra i 75 e i 79 anni e con numerose comorbidità quali diabete, neoplasie e degenerazioni valvolari(11).

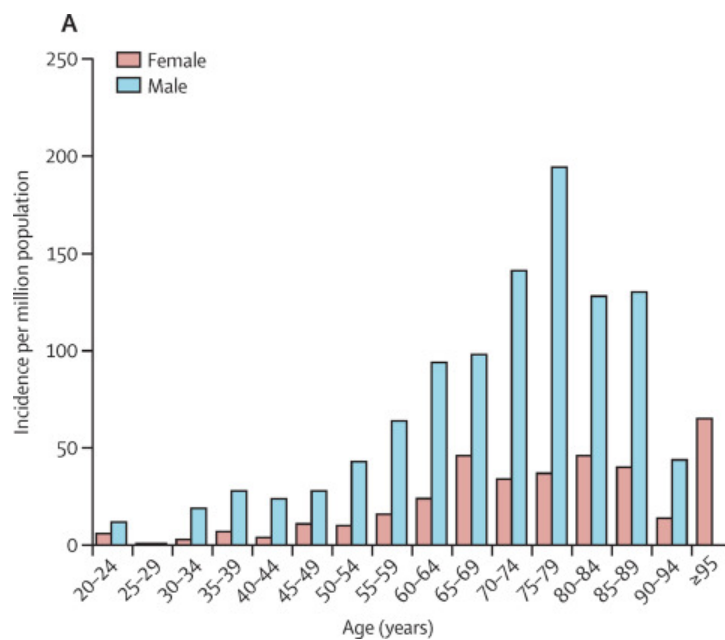


Figura 10. Distribuzione dell'incidenza di endocardite infettiva in base ad età e sesso in uno studio di popolazione pubblicato su *The Lancet* nel 2016.

L'endocardite infettiva è rara nel bambino, con 0.3 nuovi casi per 100.000 individui/anno(14), anche se negli ultimi decenni si è registrato un aumento di incidenza della patologia conseguente alla maggiore sopravvivenza dei bambini affetti da cardiopatie congenite(11).

Attualmente la malattia reumatica continua ad essere la patologia di base di due terzi dei pazienti con endocardite infettiva nei paesi in via di sviluppo(11), pur con significative variazioni locali(13).

2.4 EZIOLOGIA

L'eziologia dell'endocardite infettiva è prevalentemente batterica, raramente micotica. Attualmente si preferisce la dizione “endocardite infettiva” rispetto alla

precedente “endocardite batterica” proprio al fine di includere anche l’eziologia fungina dell’endocardite(8).

I **batteri Gram-positivi** *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.* e *Enterococcus spp.*, per la loro spiccata capacità di adesione endoteliale, sono gli agenti eziologici dell’80% delle endocarditi infettive(15). Mentre in passato lo *Streptococcus spp* era il più comune responsabile di endocardite infettiva, negli ultimi trent’anni lo *Staphylococcus aureus* è emerso come nuovo principale agente causale della patologia(5) e molti dei microrganismi isolati sono meticillino-resistenti (MRSA). Questo cambiamento eziologico è riconducibile ad un incremento di procedure mediche invasive e di utilizzo di dispositivi per accessi intravascolari(15). Lo *Streptococcus viridans* resta invece, tuttora, il principale agente causale delle endocarditi infettive nel continente asiatico(16). L’*Enterococcus spp.* è responsabile di circa il 10% delle endocarditi infettive, soprattutto nei pazienti anziani e con multiple comorbidità.

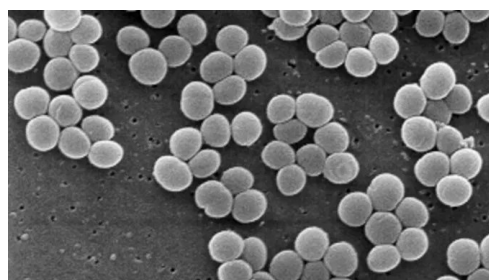


Figura 11. *Staphylococcus aureus*, principale agente eziologico delle endocarditi infettive.

L’1-4% dei casi di endocardite infettiva è causato da **batteri Gram-negativi** del gruppo HACEK (*Haemophilus spp.*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*,

Cardiobacterium hominis, *Eikenella corrodens* e *Kingella kingae*)(17), che, insieme a *Bartonella spp.*, *Coxiella burnetii*, *Legionella pneumophila* e *Tropheryma whipplei*, sono un importante sottogruppo associato ad endocarditi infettive con colture negative. Oggi questi microrganismi possono essere individuati grazie alle moderne tecniche di biologia molecolare(15).

Infezioni polimicrobiche e da **miceti**, prevalentemente *Candida albicans* e *Aspergillus spp.*, sono associate quasi esclusivamente a soggetti immunocompromessi, pazienti che hanno subito trapianti d'organo(16) o tossicodipendenti(15).

È opportuno ricordare che, anche in laboratori di alto livello, non è sempre possibile identificare il microrganismo responsabile di un'endocardite infettiva(16).

2.5 PATOGENESI

L'endocardite infettiva si sviluppa in seguito a batteriemia originata da infezioni localizzate in altre sedi o in occasione di interventi chirurgici o procedure invasive a livello del cavo orale, delle vie genitourinarie e respiratorie, della cute, dell'intestino(5).

A meno che il microrganismo non abbia elevata patogenicità intrinseca e sia quindi in grado di colonizzare anche tessuti sani, come nel caso dello *Staphylococcus aureus*, l'impianto del microrganismo in sede endocardica

necessita di condizioni predisponenti dell'ospite quali alterazioni anatomiche, immunologiche o dell'assetto coagulativo(8). Questa evidenza è supportata dalla rarità delle endocarditi infettive a fronte della frequenza degli episodi di batteriemia(18). L'endotelio danneggiato promuove l'aggregazione piastrinica e la deposizione di fibrina con formazione di trombi sterili(8) che, insieme alla scarsa vascolarizzazione dell'endocardio, favoriscono l'impianto e la moltiplicazione dei microrganismi in corso di batteriemia(5). Infine, alla colonizzazione batterica segue chemiotassi neutrofila, con formazione della tipica vegetazione endocarditica.

Per ragioni pressorie, le vegetazioni si localizzano più frequentemente a livello delle commissure delle valvole cardiache sinistre(18).

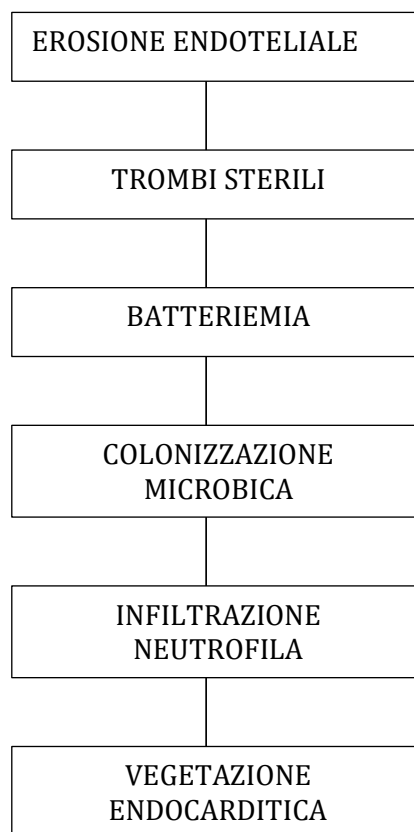


Figura 12. Schema della patogenesi dell'endocardite infettiva.

2.6 CLASSIFICAZIONE

In base al decorso clinico si distingue(5):

- A. Endocardite **acuta**: forma ad evoluzione rapida, gravata da alti tassi di mortalità
- B. Endocardite **subacuta**: forma di endocardite che si sviluppa in un periodo compreso tra alcune settimane e qualche mese
- C. Endocardite **cronica**

La Società Europea di Cardiologia classifica le endocarditi infettive (EI) in riferimento a(14):

1) **Attività di malattia e recidive:**

- a) EI *attiva*: diagnosi di endocardite posta entro i due mesi precedenti l'intervento chirurgico
- b) EI *spenta* o *guarita*: assenza di segni e sintomi di infezione entro i due mesi precedenti l'intervento chirurgico
- c) EI *ricorrente* o *recidivante*: endocardite sviluppatasi dopo eradicazione di un precedente episodio della stessa patologia
- d) EI *persistente*: infezione mai completamente eradicata

2) **Metodologie diagnostiche:**

- a) EI *certa* o *definita*: coinvolgimento dell'endocardio, dimostrabile tramite ecocardiografia transesofagea multiplana, durante una setticemia o infezione sistemica

- b) El *sospetta*: forte sospetto clinico, ma il coinvolgimento dell'endocardio non è stato dimostrato
- c) El *possibile*: l'endocardite infettiva è una delle alternative nella diagnostica differenziale in un paziente con ipertensione

3) **Patogenesi:**

- a) El *su valvola nativa*
- b) El *su valvola protesica*
 - i) *precoce*: infezione probabilmente acquisita nel periodo peri-operatorio
 - ii) *tardiva*: infezione probabilmente acquisita in comunità

4) **Localizzazione anatomica:**

- a) El *del cuore destro*
- b) El *del cuore sinistro*

5) **Microbiologia:**

- a) El *con agente patogeno specificato*
- b) El *microbiologicamente negativa*: esami colturali, sierologici, istologici, PCR negativi

2.7 SEGNI E SINTOMI

Le manifestazioni cliniche dell'endocardite infettiva sono piuttosto varie e aspecifiche. Nel 1885 William Osler, medico canadese che portò un vasto contributo in diversi campi della medicina(19), scrisse nelle Gulstonian Lectures quanto segue: "Poche patologie presentano difficoltà diagnostiche maggiori dell'endocardite maligna, difficoltà che in molti casi sono praticamente

insormontabili”(20). Ancora oggi, dopo più di cento anni, la diagnosi di questa patologia è frequentemente incerta o ritardata, con ripercussioni negative nella gestione del paziente(11).

La febbre è il sintomo più comune, presente nel 90% dei pazienti affetti da endocardite infettiva(21) e spesso si accompagna a sintomi sistemici aspecifici quali malessere, astenia, perdita di peso, sudorazione notturna(15).

Un segno importante è la presenza di soffio cardiaco, che viene riscontrato nell'85% dei casi(22).

Un'endocardite infettiva potrebbe esordire direttamente con complicanze(11); nel 25% dei pazienti c'è già evidenza di fenomeni embolici all'esordio(22). Circa il 50% degli embolismi interessano il sistema nervoso centrale, in particolare l'arteria cerebrale media, con conseguente ictus ischemico. L'ictus emorragico si verifica nel 5% dei pazienti e ha una mortalità che supera il 50%. Altre sedi tipiche colpite da embolismo sono polmoni e milza. In questi casi il paziente può presentare dispnea, tosse, dolore toracico e splenomegalia(5).

Manifestazioni cutanee quali petecchie ed emorragie a scheggia sono di supporto alla diagnosi.

I classici segni quali noduli di Osler, piccoli noduli acrali sottocutanei dolenti ed eritematosi, lesioni di Janeway, ovvero macule emorragiche non dolenti sulla

superficie palmare delle mani, e macchie di Roth, emorragie retiniche, si verificano tardivamente(23), per questo oggi sono raramente riscontrabili.



Figura 13. I classici segni di endocardite infettiva. A sinistra: noduli di Osler; al centro: lesioni di Janeway; a destra: macchie di Roth.

Ancor più sfumata è, infine, la presentazione clinica dell' endocardite infettiva negli anziani e negli immunocompromessi, dove l'assenza di febbre e una probabile precedente assunzione di antibiotici rendono piuttosto difficoltosa una diagnosi rapida(15).

2.8 DIAGNOSI

Raggiungere una diagnosi rapida ed accurata in caso di sospetta endocardite infettiva è un obiettivo fondamentale. Ad una tardiva diagnosi conseguono, infatti, un ritardo nell'impostazione della terapia e un peggiore outcome clinico(24).

2.8.1 INDAGINI DI LABORATORIO

Gli esami ematochimici sono volti principalmente a valutare la severità della sepsi in un paziente con sospetta endocardite infettiva. Si possono evidenziare in particolare leucocitosi neutrofila o leucopenia, aumento degli indici di flogosi VES e PCR, positività a marcatori di danno d'organo quali elevati livelli di lattato, iperbilirubinemia, trombocitopenia e variazioni della creatininemia(22), anemia e ipergammaglobulinemia policlonale(5).

Inoltre, il riscontro di ipocomplementemia in presenza di anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili può suggerire, anche se non confermare, la diagnosi di vasculite associata ad endocardite(25).

Questi esami tuttavia, poiché hanno bassa specificità per endocardite infettiva, non hanno un ruolo diagnostico centrale, bensì possono essere utilizzati nella stratificazione del rischio operatorio di un paziente con endocardite infettiva già diagnosticata(22).

2.8.2 TECNICHE DI IMAGING

Le metodiche di imaging svolgono un ruolo fondamentale nella diagnosi di endocardite infettiva. L'ecocardiografia, in particolare, è sempre stata l'esame di riferimento e ad essa oggi si affiancano altre tecniche che ampliano le possibilità diagnostiche, quali la tomografia computerizzata multidetettore, la risonanza magnetica e l'imaging nucleare(8).

Secondo le Linee Guida della Società Europea di Cardiologia del 2015, l'**ecocardiografia transtoracica** (ETT) deve assolutamente essere eseguita il prima possibile al sospetto di endocardite infettiva.

I reperti ecocardiografici considerati criteri maggiori per la diagnosi di endocardite infettiva sono:

1. *Vegetazione*: massa intracardiaca mobile o non mobile su valvola o altre strutture endocardiche o su materiale impiantato intracardiaco
2. *Ascesso*: area perivalvolare ispessita ed irregolare con aspetto ipoecogeno
3. *Pseudoaneurisma*: spazio pulsatile perivalvolare ecoprivo con evidenza di flusso al Color Doppler
4. Nuova *deiscenza* di una protesi valvolare: riscontro ecografico di rigurgito paravalvolare accompagnato o meno da instabilità della protesi

Qualora l'ETT risultasse positiva, non diagnostica, o negativa in un paziente con alto sospetto clinico di endocardite infettiva, è indicato eseguire un'ecocardiografia transesofagea (ETE).

L'ETE ha maggiore sensibilità nella diagnosi di vegetazioni e ascessi rispetto all'ETT(22).

Inoltre, poiché l'ETE standard tende a sottostimare le dimensioni delle vegetazioni, è possibile affiancare come supplemento una ETE 3D(26), soprattutto in previsione di una programmazione chirurgica dettagliata qualora l'anatomia non fosse ben delineata con ETE 2D(27).

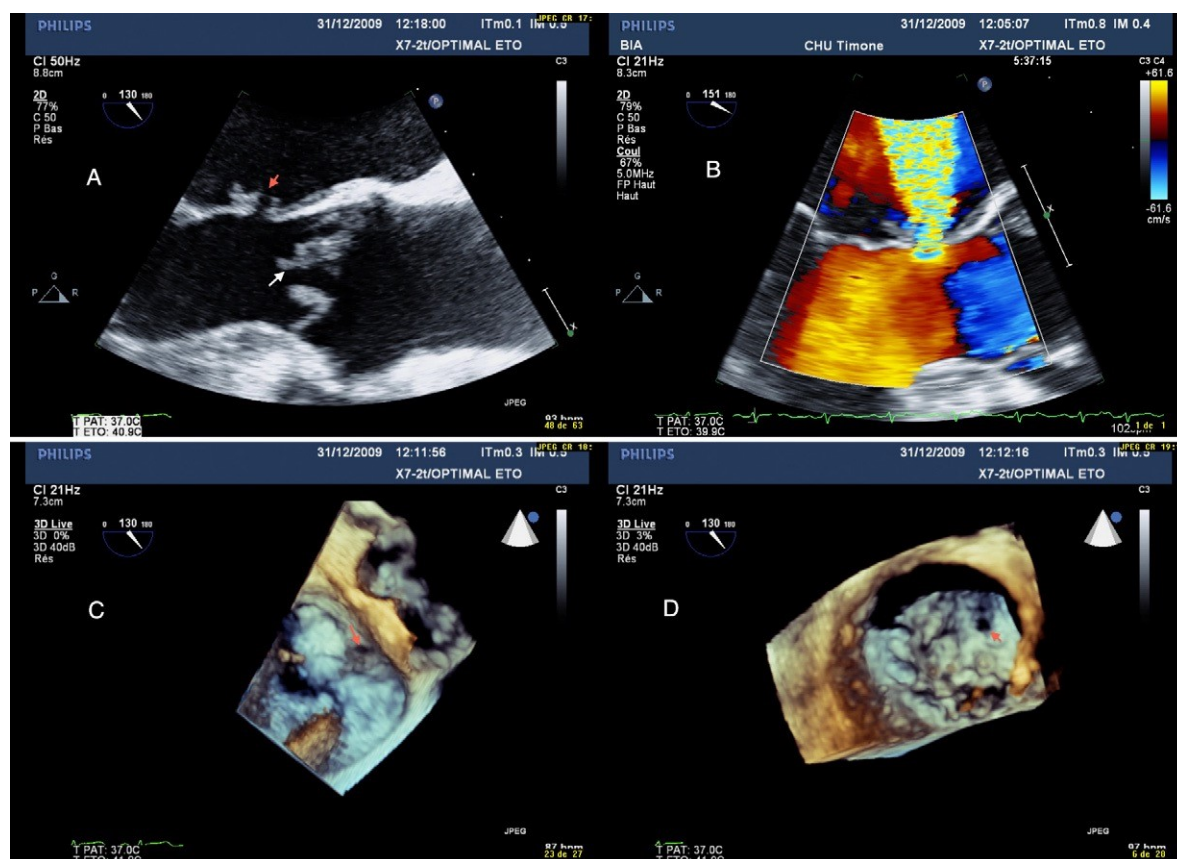


Figura 14. Ecocardiografia transesofagea 2D e 3D in paziente con endocardite infettiva mitroaortica. La ETE 2D (A) mostra vegetazioni a livello delle cuspidi valvolari aortiche (freccia bianca) e perforazione della base del lembo anteriore (freccia rossa), risultante in un rigurgito mitralico severo visibile al Color Doppler (B). la ETE 3D permette una migliore localizzazione del danno valvolare (C-D).

L'ecocardiografia può risultare negativa nel 15% dei casi di endocardite infettiva, qualora le vegetazioni e gli ascessi fossero di dimensioni molto ridotte, in caso di preesistenti alterazioni patologiche delle strutture cardiache o in pazienti con

protesi valvolari; d'altro canto, falsi positivi all'ecocardiografia si possono verificare in presenza di trombi, prolapsi valvolari, tumori cardiaci(28).

La **tomografia computerizzata multidetettore** (TCMD) può essere utilizzata per identificare ascessi e pseudoaneurismi con un'accuratezza diagnostica simile all'ETE, dimostrandosi addirittura superiore nella definizione dell'estensione perivalvolare dell'endocardite(29).

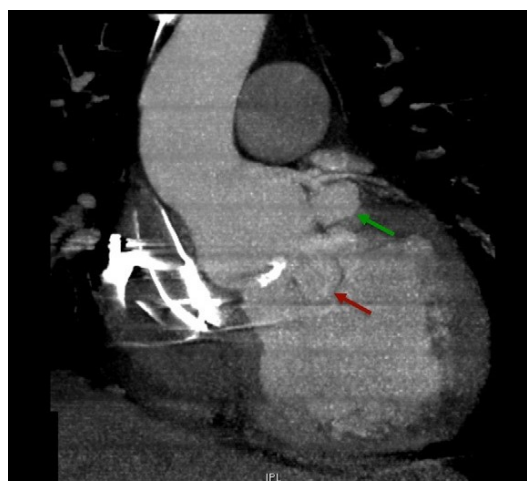


Figura 15. TCMD in paziente con endocardite infettiva mitro-aortica. L'esame mostra una valvola aortica calcifica con pseudoaneurisma inferiormente all'ostio coronarico sinistro (freccia verde) e un'alterazione del lembo mitralico anteriore (freccia rossa).

La TCMD con mezzo di contrasto è dotata di elevate sensibilità e specificità per la diagnosi di ascesso a livello splenico e permette di escludere, in presenza di endocarditi che coinvolgono il cuore destro, la presenza di ascessi ed infarti a livello polmonare. L'angio-TCMD è inoltre indicata per la valutazione di complicanze vascolari intracraniche nel paziente critico, come alternativa alla risonanza magnetica(22).

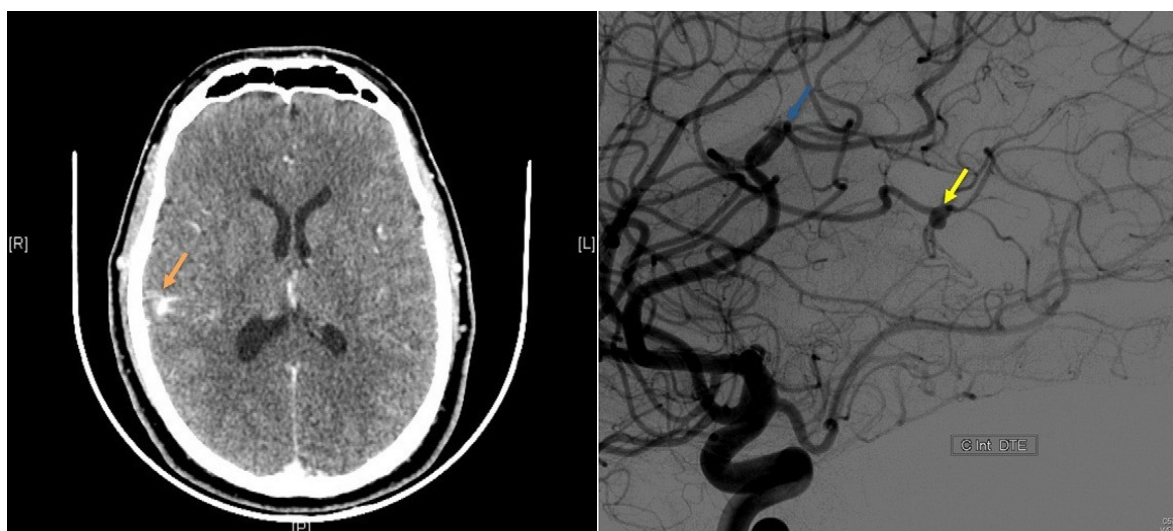


Figura 16. TCMD cerebrale con mezzo di contrasto in paziente con endocardite infettiva. L'esame mostra un possibile aneurisma micotico (infettivo) in arteria cerebrale media destra (freccia arancione), poi confermato con angiografia (freccia gialla).

La TCMD nel paziente con endocardite infettiva è infine un esame utile soprattutto in previsione di un approccio chirurgico, permettendo la valutazione dell'anatomia dell'aorta e del circolo coronarico evitando i rischi di embolizzazione della vegetazione e di scompenso emodinamico connessi alla coronarografia(22).

La **risonanza magnetica** (RM) ha una maggiore sensibilità rispetto alla TCMD.

In particolare, la RM cerebrale consente una migliore caratterizzazione delle lesioni nei pazienti con endocardite infettiva e sintomi neurologici, ma il suo impatto diagnostico è particolarmente rilevante nei pazienti con endocardite infettiva non accertata che non presentano sintomi neurologici.

Infatti, l'identificazione alla RM di lesioni cerebrali in pazienti senza sintomatologia neurologica consente di avvalorare la diagnosi di endocardite infettiva(22). Almeno

il 50% dei pazienti senza sintomi neurologici presenta alla RM lesioni cerebrali, più frequentemente di natura ischemica(30).

La RM, inoltre, analogamente alla TCMD, permette di identificare lesioni ischemiche e ascessi a livello addominale, più frequentemente in sede splenica(8).

Infine, nei casi di sospetta endocardite infettiva in cui la valutazione diagnostica si riveli difficile, le tecniche di **imaging nucleare e molecolare**, quali SPECT/TC e PET/TC, stanno diventando strumenti aggiuntivi importanti.

La PET/TC viene eseguita dopo somministrazione del radiotracciante ^{18}F -FDG, captato dai leucociti, macrofagi e linfociti T-CD4+ attivati che si localizzano in sede di infezione, mentre l'imaging con SPECT/TC si basa sull'utilizzo di leucociti autologhi marcati.

Il principale contributo di queste metodiche consiste nella riduzione della percentuale di mancate diagnosi di endocarditi infettive inizialmente classificate come "possibili", e nella capacità di identificare processi infettivi embolici(22).

Tuttavia, l'uso della ^{18}F -FDG-PET/TC è limitato dalla difficoltà di localizzare gli emboli settici a livello cerebrale a causa dell'elevata captazione fisiologica di questo tracciante nella corteccia cerebrale. Inoltre, diverse condizioni patologiche possono simulare un pattern di aumentata captazione focale del ^{18}F -FDG tipico dell'endocardite infettiva, come placche aterosclerotiche, vasculiti, neoplasie, processi infiammatori postoperatori.

La SPECT con leucociti marcati/TC è dotata di una maggiore specificità rispetto alla ^{18}F -FDG-PET/TC nell'identificare la presenza di endocardite infettiva e foci infettivi, mentre ha una risoluzione spaziale ed un'efficienza di rilevazione dei fotoni leggermente inferiore rispetto alla PET/TC.

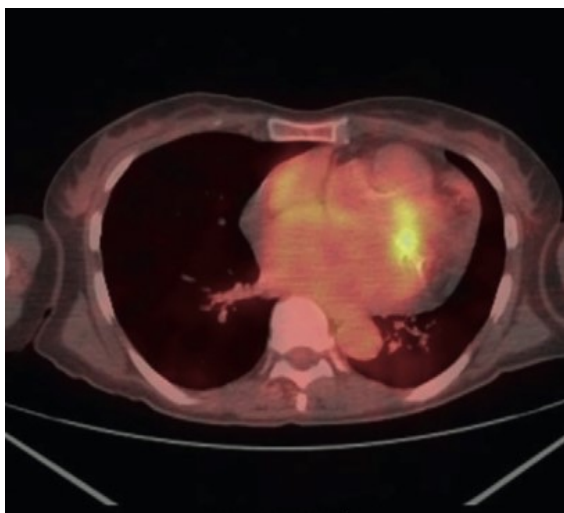


Figura 17. PET-TC. L'esame mostra area con ipercaptazione di ^{18}F -FDG a livello della valvola mitralica.

2.8.3 DIAGNOSI MICROBIOLOGICA

La positività delle **emocolture** è il Gold Standard per la diagnosi di endocardite infettiva. Le Linee Guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) raccomandano la raccolta di almeno tre campioni di 10 ml di sangue venoso prelevati a distanza di 30 minuti, con tecnica asettica, prima della somministrazione di terapia antibiotica. Poiché la batteriemia in corso di endocardite infettiva è caratterizzata da un tipico andamento costante, non è necessario effettuare il prelievo ematico in corrispondenza del picco febbrile.

I campioni vengono sottoposti ad incubazione in atmosfera aerobica e anaerobica; qualora venga identificato un microrganismo, le emocolture devono essere ripetute dopo 48-72 ore per verificare l'efficacia della terapia impostata.

Tuttavia, nel 31% dei casi utilizzando le comuni tecniche emocolturali non è possibile isolare alcun microrganismo causale di endocardite infettiva. La causa più comune di **endocardite infettiva a emocoltura negativa** è la somministrazione di un trattamento antibiotico prima della raccolta dei campioni ematici.

In una minoranza di casi, la negatività dell'emocoltura può essere determinata da miceti o da batteri intracellulari obbligati, per il cui isolamento sono necessari specifici terreni di coltura. In questi casi, le Linee Guida ESC raccomandano l'esecuzione sistematica della sierologia per *Coxiella burnetii*, *Bartonella spp.*, *Aspergillus spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella spp.* e *Legionella pneumophila*, seguita da specifiche analisi su sangue mediante PCR per *Tropheryma whipplei*, *Bartonella spp.* *Candida spp.* e *Aspergillus spp.*(22).

Una ulteriore opportunità diagnostica è data dalle analisi istologiche di tessuto cardiaco prelevato chirurgicamente(31).

Qualora tutti i test microbiologici fossero negativi, deve essere presa in considerazione la diagnosi di endocardite non infettiva e devono essere eseguiti i test per gli anticorpi antinucleo, anticorpi antifosfolipidi e anticorpi anti β 2-glicoproteina-1. Qualora il paziente fosse portatore di una bioprotesi porcina, devono essere ricercati gli anticorpi anti-suino(22).

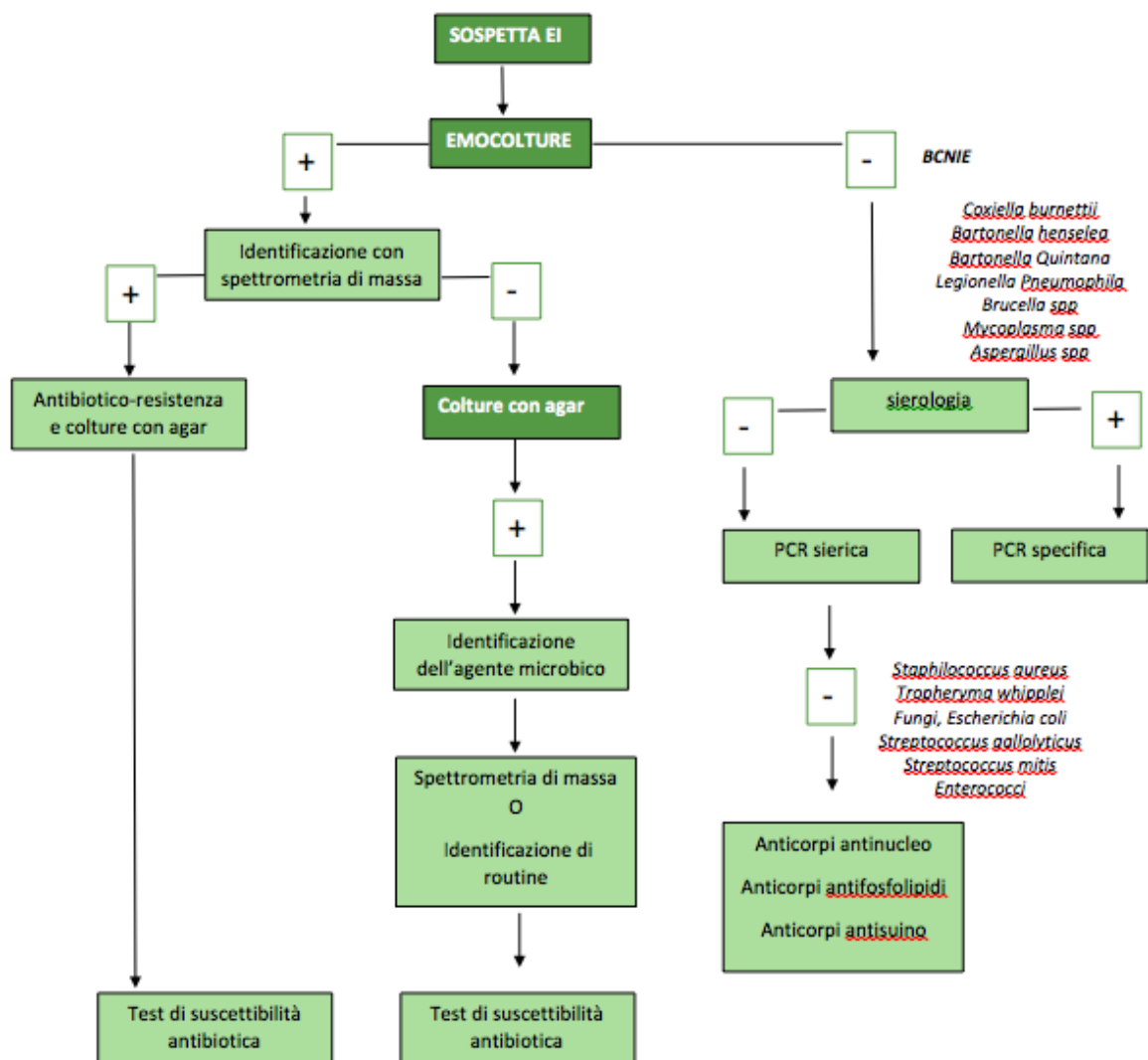


Figura 18. Algoritmo per la diagnosi microbiologica di endocardite infettiva a emocoltura positiva o negativa.

2.8.4 CRITERI DIAGNOSTICI

Per superare le difficoltà diagnostiche dell'endocardite infettiva sono stati messi a punto i Criteri di Duke modificati. Tali criteri nascono dall'integrazione dei reperti

clinici, ecocardiografici, biologici, emocolturali e sierologici e hanno una sensibilità diagnostica di circa l'80%.

Criteri maggiori

1) Emocolture positive per endocardite infettiva

a) Microrganismi tipici compatibili con endocardite infettiva isolati da due emocolture separate:

i) *Streptococchi viridans*, *Streptococcus gallolyticus* (*Streptococcus bovis*), microrganismi del gruppo *HACEK*, *Staphylococcus aureus*

ii) Enterococchi acquisiti in comunità, in assenza di un focus primario

b) Microrganismi compatibili con endocardite infettiva isolati da emocolture persistentemente positive:

i) ≥ 2 emocolture positive ottenute a distanza di 12 ore l'una dall'altra

ii) 3 emocolture o la maggioranza di ≥ 4 emocolture separate (la prima e l'ultima distanziate da almeno 1 ora);

c) Singola emocoltura positiva per *Coxiella burnetii*

2) Imaging positivo per endocardite infettiva

a) Risultati ecocardiografici positivi per endocardite infettiva:

i) •vegetazioni

ii) •ascessi, pseudoaneurismi, fistole intracardiache

iii) •perforazioni valvolari o aneurismi

iv) nuova deiscenza parziale di protesi valvolare

- b) Anomala attività nell'area circostante la sede di impianto di una protesi valvolare rilevata con ¹⁸F-FDG PET/TC (solo nel caso di protesi impiantate da oltre 3 mesi) o SPECT con leucociti marcati/TC
- c) Lesioni paravalvolari identificate alla TC cardiaca

Criteri minori

1. Condizione cardiaca predisponente o uso di droghe per via endovenosa
2. Febbre definita da una temperatura corporea >38°C
3. Fenomeni vascolari (inclusi quelli rilevati solo ai test di imaging) quali embolia arteriosa maggiore, infarti polmonari settici, aneurisma infettivo (micotico), emorragia intracranica o congiuntivale, lesioni di Janeway
4. Fenomeni immunologici, glomerulonefrite, noduli di Osler, macchie di Roth, positività del fattore reumatoide
5. Evidenza microbiologica: emocoltura positiva che non soddisfa i criteri maggiori sopra descritti o evidenza sierologica di infezione attiva da parte di un microrganismo compatibile con endocardite infettiva

I criteri di Duke permettono di stabilire se l'endocardite è:

A. Certa:

- a. 2 criteri maggiori
- b. 1 criterio maggiore e 3 criteri minori
- c. 5 criteri minori

B. Possibile:

- a. 1 criterio maggiore e 1 criterio minore
- b. 3 criteri minori

2.9 TRATTAMENTO

2.9.1 TERAPIA MEDICA

L'eradicazione del microrganismo responsabile dell'endocardite infettiva mediante somministrazione di farmaci antimicrobici è la base del successo terapeutico(22). La sola terapia antibiotica mirata nel 50% dei casi è curativa.

A causa della scarsa irrorazione delle vegetazioni e delle alte concentrazioni di microrganismi al loro interno, il trattamento medico consiste nella somministrazione di farmaci antimicrobici ad elevato dosaggio e per periodi prolungati (5).

Lo sviluppo di tolleranza del patogeno agli antibiotici rappresenta un ostacolo importante al successo della terapia medica, per questo è da preferire l'associazione di farmaci battericidi alla monoterapia(22).

Il trattamento antibiotico raccomandato nei confronti dei batteri Gram-positivi, più comuni agenti patogeni delle endocarditi infettive(32), è riportato in Figura 19.

Organism	Native valve	Prosthetic valve
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin sensitive)	Flucloxacillin 2 g, 4–6 hourly	Flucloxacillin 2 g, 4–6 hourly, and rifampicin 450–600 mg, bd, and gentamicin 1 mg/kg, bd (latter for 2–6 weeks)
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin resistant)	Vancomycin (dose weight-based)	Vancomycin (dose weight-based), and rifampicin 450–600 mg, bd, and gentamicin 1 mg/kg, bd (latter for 2–6 weeks)
Viridans group streptococci and <i>Streptococcus bovis</i> group	Benzyl penicillin 1.2 g, 4 hourly; or ceftriaxone 2 g, once a day (od); or benzyl penicillin 1.2 g, 4 hourly and gentamicin 1 mg/kg, twice a day (bd; both for two weeks)	Benzyl penicillin 1.2 g, 4 hourly; or ceftriaxone 2 g, od
<i>Enterococcus faecalis</i>	Amoxicillin 2 g, 4 hourly, and gentamicin 1 mg/kg, bd or ceftriaxone 2 g, bd	Amoxicillin 2 g, 4 hourly, and gentamicin 1 mg/kg, bd or ceftriaxone 2 g, bd

Figura 19. Terapia antibiotica raccomandata per endocarditi infettive da batteri Gram-positivi in valvola nativa e valvola protesica.

Il trattamento farmacologico delle endocarditi infettive su valvola nativa e su valvola protesica sono sostanzialmente simili, ad esclusione dell'endocardite su valvola protesica stafilococcica, il cui regime terapeutico prevede la Rifampicina ogniqualvolta il ceppo sia sensibile a questo farmaco. Inoltre, la durata della terapia dell'endocardite su valvola protesica deve essere di almeno 6 settimane, quindi maggiore rispetto alle 2-6 settimane previste per l'endocardite su valvola nativa(22).

Qualora l'agente eziologico dell'endocardite infettiva fosse un microrganismo Gram-negativo del gruppo HACEK, la terapia prevede la somministrazione di Ampicillina endovena (12 g/die in 4-6 dosi) in associazione a Gentamicina (3 mg/kg/die suddivisi in 2-3 dosi) per 4-6 settimane. I batteri HACEK produttori di β -lattamasi sono sensibili al Ceftriaxone, ad altre Cefalosporine di terza generazione ed ai Chinoloni; il trattamento standard prevede Ceftriaxone (2 g/die per 4-6 settimane)(22).

Infine, il trattamento farmacologico di endocarditi da batteri Gram-negativi non appartenenti al gruppo HACEK, di endocarditi da miceti e di endocarditi ad emocoltura negativa necessitano del consulto di un medico infettivologo(32).

2.9.2 TERAPIA CHIRURGICA

In circa il 45% dei casi, le endocarditi infettive necessitano di terapia chirurgica(5). In primis, nel paziente candidato alla chirurgia è di fondamentale importanza la **valutazione preoperatoria del rischio chirurgico.**

In mancanza di dati sufficienti per la validazione di score specifici per la chirurgia dell'endocardite infettiva, nella pratica clinica viene più frequentemente utilizzato l'EuroSCORE II, sviluppato prevalentemente per interventi di bypass aortocoronarico e di chirurgia valvolare(22). Il modello richiede dieci informazioni sul paziente, cinque dati cardiovascolari e tre relativi all'intervento chirurgico, tutti elencati in Figura 20.

Patient-related factors	<ul style="list-style-type: none"> • Age • Gender • Creatinine clearance • Extracardiac arteriopathy • Poor mobility • Previous cardiac surgery • Chronic lung disease • Active endocarditis • Critical preoperative state • Diabetes on insulin
Cardiac-related factors	<ul style="list-style-type: none"> • NYHA Class • Class 4 angina • Left ventricle function • Recent myocardial infarction • Pulmonary hypertension
Operation-related factors	<ul style="list-style-type: none"> • Urgency • Weight of the intervention • Surgery on thoracic aorta

Figura 20. *Fattori considerati dall'EuroSCORE II per la stima del rischio di morte intraospedaliera dopo chirurgia cardiaca.*

In accordo con le Linee Guida della Società Europea di Cardiologia, la **gestione preoperatoria** del paziente candidato ad intervento chirurgico prevede l'esecuzione di una angiografia coronarica, per escludere l'esistenza di coronaropatia significativa, negli uomini di età >40 anni, nelle donne in

postmenopausa e nei pazienti che presentino almeno un fattore di rischio cardiovascolare o storia di malattia coronarica. Qualora si riscontrino grandi vegetazioni a rischio di dislocazione durante la procedura di cateterismo cardiaco è possibile eseguire una TC ad alta risoluzione, in pazienti emodinamicamente stabili.

Inoltre, dopo aver identificato un focolaio infettivo primario potenzialmente responsabile dell'endocardite infettiva, questo deve essere eradicato prima dell'intervento chirurgico, a meno che non ci si trovi in regime di urgenza.

Gli **obiettivi** primari della chirurgia sono il trattamento del danno valvolare, la completa rimozione del tessuto infetto, anche in sede paravalvolare, e la ricostruzione della continuità delle strutture cardiache atrio-ventricolare e ventricolo-arteriosa(5,22,33,34).

L'**approccio chirurgico** preferibile per endocardite infettiva tricuspide o mitralica senza distruzione significativa del tessuto valvolare è una semplice riparazione della valvola, risolutiva nell'80% dei casi(22). L'endocardite infettiva su valvola mitralica fu considerata una controindicazione alla riparazione valvolare fino al 1990, anno in cui uno studio pubblicato su The Annals of Thoracic Surgery(35) dimostrò che non solo l'intervento era eseguibile, ma rispetto ad una sostituzione valvolare era addirittura associato a minor mortalità operatoria e minor tasso di reintervento. Gli ottimi risultati a lungo termine dimostrati negli anni successivi hanno fatto sì che per le perforazioni di un lembo valvolare sia quindi oggi raccomandata una riparazione con patch di pericardio autologo o bovino. Qualora

si verificasse un danno più esteso, è fondamentale la valutazione intraoperatoria della valvola dopo debridement per verificare che la qualità del tessuto residuo sia tale da consentire una riparazione adeguata e stabile(22).

In casi complessi di infezione localmente non controllata, ovvero in presenza di ascessi, falsi aneurismi, fistole o vegetazioni sempre più estese, al debridement deve invece seguire la sostituzione valvolare o la riparazione di tutte le strutture circostanti danneggiate, al fine di prevenire lo sviluppo di leak paravalvolare. L'eventuale presenza di insufficienza valvolare residua deve essere valutata mediante ecografia transesofagea intraoperatoria.

Poiché protesi meccaniche e valvole biologiche sono correlate ad una mortalità operatoria sovrapponibile, le Linee Guida della Società Europea di Cardiologia non raccomandano un sostituto valvolare specifico, quanto un approccio personalizzato per ciascun paziente.

Nell'endocardite della valvola aortica l'intervento di scelta è la sostituzione valvolare. La tecnica di riparazione infatti è stata eseguita con successo in centri di grande esperienza nel 33% dei pazienti, ma non esistono evidenze che tale intervento determini un miglioramento in termini di outcome(36). La valvola aortica può essere sostituita da protesi meccaniche o biologiche homograft, cioè valvola umana da donatore, o xenograft, da tessuti animali.

L'uso di homograft criopreservati o sterilizzati è suggerito allo scopo di ridurre il rischio di infezione persistente o ricorrente soprattutto in presenza di ascesso anulare; tale rischio risulta invece sovrapponibile tra protesi meccaniche e valvole xenograft.

Nei casi di endocardite infettiva su valvola protesica o in presenza di esteso coinvolgimento della radice aortica con discontinuità aorto-ventricolare è preferibile l'impianto di valvole homograft o xenograft stentless, ovvero prive di supporto rigido(22). In casi estremi di endocarditi persistenti e ricorrenti su valvola protesica può essere preso in considerazione il trapianto cardiaco(37).

Nell'endocardite infettiva con esteso coinvolgimento bivalvolare è stato proposto l'uso di homograft monoblocco mitro-aortici(38).

Le **indicazioni** alla chirurgia e il **timing** chirurgico nei pazienti affetti da endocardite infettiva sono riportati in Figura 21; tuttavia, di fatto, la loro applicazione dipende dalle condizioni cliniche, comorbidità e rischio operatorio di ciascun paziente.

Indicazioni alla chirurgia	Timing ^a	Classe ^b	Livello ^c
1. Scompenso cardiaco			
NVE o PVE su valvola aortica o mitrale con insufficienza valvolare acuta severa, ostruzione o fistola che causano edema polmonare refrattario o shock cardiogeno.	In emergenza	I	B
NVE o PVE su valvola aortica o mitrale con insufficienza valvolare severa od ostruzione valvolare che causano sintomi di SC o segni ecocardiografici di scarsa tolleranza emodinamica.	In urgenza	I	B
2. Infezione non controllata			
Infezione localmente non controllata (ascessi, falsi aneurismi, fistole, vegetazioni sempre più estese)	In urgenza	I	B
Infezione micotica o causata da microrganismi multiresistenti	In urgenza/elezione	I	C
Emocolture persistentemente positive nonostante appropriata terapia antibiotica ed adeguato controllo dei foci settici metastatici.	In urgenza	IIa	B
PVE da stafilococchi o da batteri Gram-negativi non appartenenti al gruppo HACEK.	In urgenza/elezione	IIa	C
3. Prevenzione dell'embolia			
NVE o PVE su valvola aortica o mitrale con persistenti vegetazioni >10 mm dopo uno o più episodi embolici nonostante appropriata terapia antibiotica.	In urgenza	I	B
NVE su valvola aortica o mitrale con vegetazioni >10 mm, associata a stenosi o insufficienza valvolare severa e basso rischio chirurgico.	In urgenza	IIa	B
NVE o PVE su valvola aortica o mitrale con vegetazioni isolate di grossissime dimensioni (>30 mm).	In urgenza	IIa	B
NVE o PVE su valvola aortica o mitrale con vegetazioni isolate di grosse dimensioni (>15 mm) e nessun'altra indicazione al trattamento chirurgico ^d .	In urgenza	IIb	C

Figura 21. Indicazioni alla chirurgia e timing chirurgico nell'endocardite infettiva su valvola nativa o protesica del cuore sinistro. **a.** Chirurgia d'emergenza: intervento eseguito entro 24h; chirurgia d'urgenza: intervento eseguito nell'arco di pochi giorni; chirurgia d'elezione: intervento eseguito dopo almeno 1-2 settimane di terapia antibiotica. **b.** Classe della raccomandazione. **c.** Livello di evidenza.

2.9.3 ENDOCARDITIS TEAM

L'endocardite infettiva è una patologia che, per la sua complessità, richiede un approccio specialistico multidisciplinare. Nelle Linee Guida della Società Europea di Cardiologia è stato introdotto il concetto di "Endocarditis Team" come collaborazione di medici specialisti cardiologi, cardiocirurghi, infettivologi, microbiologi, neurologi, neurochirurghi, ecografisti, radiologi interventisti e anestesisti nel management del paziente con endocardite infettiva.

In particolare, il ruolo dell'Endocarditis Team consiste nel programmare riunioni a cadenza regolare per discutere casi clinici e prendere decisioni sul trattamento chirurgico, scegliere tipo, durata e modalità della terapia antibiotica in accordo con le Linee Guida, organizzare il follow-up ambulatoriale, partecipare a registri nazionali o internazionali, rendere pubblici i dati di mortalità e morbilità dei relativi centri ed essere coinvolto in programmi di miglioramento della qualità e programmi educativi rivolti al paziente.

Nel contesto dell'endocardite infettiva, diversi autori hanno dimostrato come l'approccio di team assuma un ruolo significativo nella riduzione della mortalità dei pazienti in follow-up a un anno (39,40).

2.10 PREVENZIONE

La prevenzione delle endocarditi infettive si basa su **regole di igiene** di base, soprattutto dentale e cutanea, estese a tutti i pazienti nonché alla popolazione generale. Le misure preventive generali da adottare sono le seguenti(41):

- Eseguire un'accurata igiene del cavo orale e della cute, prevedendo visite odontoiatriche periodiche
- Disinfettare le ferite
- Ridurre la colonizzazione microbica cronica di cute e vie urinarie
- Curare con antibiotici focolai di infezione batterica
- Non praticare automedicazione con antibiotici
- Evitare piercing o tatuaggi
- Adottare rigide misure di controllo delle infezioni in caso di procedure ad alto rischio
- Evitare per quanto possibile l'utilizzo di cateteri venosi e le procedure invasive. Prediligere i cateteri periferici rispetto a quelli venosi centrali, prevedendone la sostituzione sistematica ogni tre o quattro giorni

Per pazienti ad alto rischio di endocardite infettiva che si sottopongono a procedure a rischio elevato è inoltre raccomandata, sempre a fini preventivi, la somministrazione di **profilassi antibiotica**.

In particolare, i pazienti ad alto rischio di endocardite infettiva possono essere suddivisi in tre categorie:

1. pazienti con protesi valvolari o con difetti valvolari corretti con materiale protesico
2. pazienti con storia pregressa di endocardite infettiva
3. pazienti affetti da cardiopatie congenite cianogene non trattate o riparate con materiale protesico

È quindi indicata la somministrazione di profilassi antibiotica qualora un paziente ad alto rischio si sottoponga a una delle seguenti procedure:

- a) procedura odontoiatrica che comporti la manipolazione del tessuto gengivale o della regione periapicale dei denti o la perforazione della mucosa orale

In questo caso, la profilassi mira a prevenire un'infezione da *Streptococcus spp.* che risiedono nel cavo orale. Gli antibiotici utilizzati sono Amoxicillina o Ampicillina, sostituiti da Clindamicina in caso di allergia alle Penicilline.

- b) procedura invasiva delle vie respiratorie esclusivamente per il trattamento di un'infezione in atto, come il drenaggio di un ascesso

Questi pazienti devono ricevere un regime antibiotico che comprenda farmaci contro lo *Staphylococcus spp.*

- c) procedure gastrointestinali o genitourinarie in presenza di infezione o rischio di sepsi

In questo caso è opportuno che il regime antibiotico comprenda un agente attivo contro *Enterococcus spp.*, ovvero Ampicillina o Amoxicillina.

- d) impianto di protesi valvolare, di qualsiasi tipo di graft protesico o di pacemaker

I microrganismi più frequentemente responsabili di infezione della protesi valvolare sono gli *Stafilococchi coagulasi-negativi* e lo *Staphylococcus aureus*.

Capitolo 3

LESIONI ANATOMICHE E FUNZIONALI DELLE ENDOCARDITI INFETTIVE

3.1 ANATOMIA DELLE LESIONI ENDOCARDITICHE

Le alterazioni anatomiche provocate dall'endocardite infettiva possono interessare le valvole cardiache e il tessuto perivalvolare e consistono in lesioni di tipo vegetante, erosivo ed erosivo-ascessuale. Le caratteristiche delle lesioni variano in base alla localizzazione su valvola nativa o protesica, su valvola semilunare o atrioventricolare(8,18).

Le **vegetazioni**, che consistono in trombi settici colonizzati da microrganismi con infiltrazione di cellule infiammatorie(18), appaiono come masse grossolanamente ovalari con superficie irregolare. Più frequentemente le lesioni vegetanti si localizzano in aree di bassa pressione quali il versante atriale dei lembi delle valvole atrio-ventricolari, il versante ventricolare delle cuspidi semilunari(8), soprattutto a livello delle linee commissurali valvolari(18), e nelle zone di endotelio danneggiato da jet da rigurgito, ovvero corde tendinee mitraliche per jet rigurgitante aortico, parete atriale per jet rigurgitante mitralico e lembo settale tricuspide in caso di difetto interventricolare(8).

In caso di protesi le vegetazioni si localizzano prevalentemente nella regione compresa tra anello nativo ed anello protesico, con la possibile complicanza di distacco protesico.

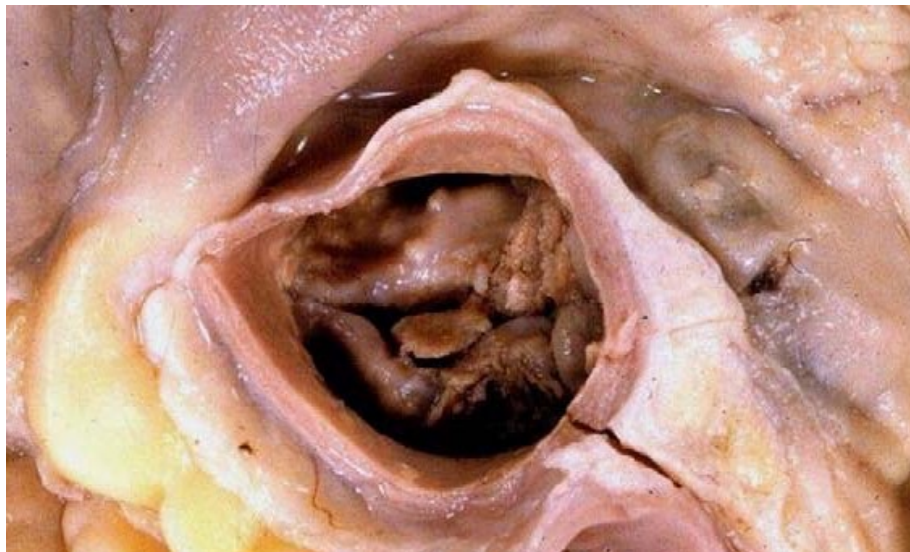


Figura 22. *Vegetazioni endocarditiche in valvola aortica bicuspide.*

Le vegetazioni possono essere di consistenza e dimensioni variabili in base al microrganismo patogeno, all'efficacia della terapia e allo stato immunitario dell'ospite. Esiste una correlazione tra dimensioni, mobilità e rischio embolico della vegetazione: vegetazioni di dimensioni maggiori sono più mobili, oscillano consensualmente ai lembi a cui sono adese e sono perciò particolarmente a rischio di embolizzazione. Meno frequentemente, le vegetazioni molto grandi possono causare ostruzione valvolare(8,18,42).

Le **lesioni di tipo erosivo** causano distruzione dei tessuti cardiaci. Le cuspidi possono lacerarsi, perforarsi o disancorarsi dalle strutture di sostegno, con formazione di un lembo cosiddetto “flail”, cioè fluttuante in camera cardiaca. In caso di endocardite aortica, l'interessamento del trigono fibroso mitro-aortico può portare alla formazione di una cosiddetta “kiss lesion”, un aneurisma sacculare del lembo mitralico che, in fase tardiva, può perforarsi causando un rigurgito mitralico.



Figura 23. *Endocardite infettiva della valvola aortica con “kiss lesion” a livello del lembo anteriore della valvola mitralica.*

Inoltre, una vegetazione aortica, in fase diastolica, può danneggiare l'endocardio mitralico e favorirne la colonizzazione da parte dei microrganismi patogeni, con formazione di un aneurisma micotico del lembo mitralico.

È importante sottolineare che in corrispondenza delle lesioni erosive non sempre sono presenti le vegetazioni(8,18).



Figura 24. *Endocardite infettiva della valvola aortica con perforazione dei lembi in assenza di vegetazioni significative.*

Il processo endocarditico può diffondersi in sede perivalvolare, con formazione di **lesioni erosivo-ascessuali**. L'estensione perivalvolare dell'endocardite infettiva rappresenta la causa più comune di infezione non controllata ed è associata ad una prognosi sfavorevole. Le complicanze perivalvolari comprendono la formazione di ascessi, pseudoaneurismi e fistole(22).

Il materiale purulento può, infatti, raccogliersi in sede perianulare, formando una cavità ascessuale che inizialmente non comunica con le cavità cardiache. Successivamente, spontaneamente o per effetto della terapia, l'ascesso viene drenato, esitando in una cavità pseudoaneurismatica. Lo pseudoaneurisma, in

comunicazione con le cavità cardiache, è caratterizzato da pulsatilità sincrona all'attività miocardica(8).

La formazione di ascessi è favorita dalla virulenza del microrganismo patogeno, come lo *Staphylococcus aureus*, e dalla presenza di materiale protesico; gli ascessi dunque si riscontrano più frequentemente in corso di endocardite su valvola protesica, sia in sede aortica che mitralica. In caso di lesione su valvola nativa, invece, la complicanza ascessuale si verifica quasi esclusivamente in sede aortica(8,42).

La diffusione locale dell'infezione può portare alla formazione di fistole, che mettono in comunicazione camere cardiache adiacenti, ovvero atri destro e sinistro o ventricoli destro e sinistro, o che coinvolgono lo spazio pericardico. La formazione di fistole nell'endocardite infettiva ha una frequenza dell'1.6%.

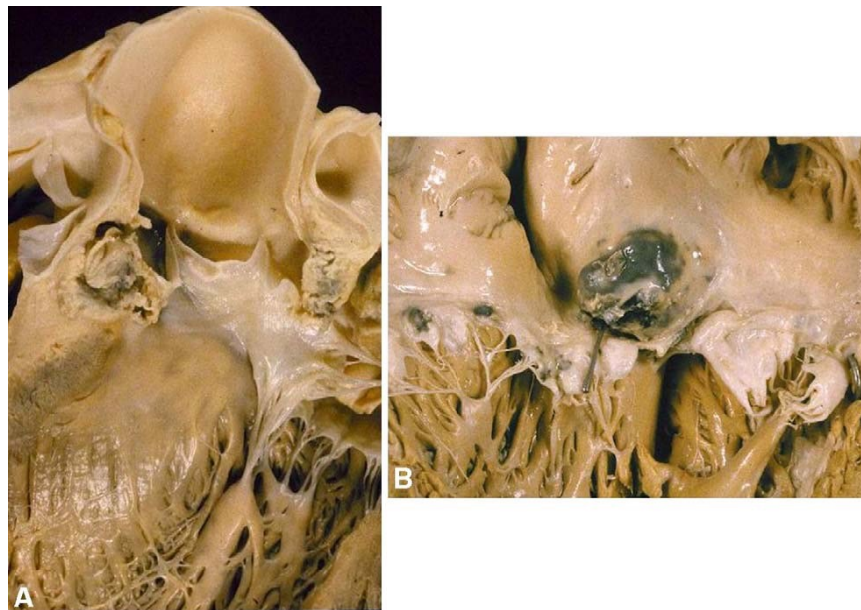


Figura 25. Ascesso anulare in corso di endocardite infettiva su valvola aortica; diffusione dell'infezione dal seno coronarico destro al setto interventricolare (A) e all'atrio destro (B).

3.2 CONSEGUENZE EMODINAMICHE DELLE ALTERAZIONI ENDOCARDITICHE

La più frequente complicanza dell'endocardite infettiva localizzata su valvola nativa è la comparsa o l'aggravamento di un **rigurgito valvolare**. Più rari sono l'effetto ostruente valvolare causato da vegetazioni di grandi dimensioni e lo shunt conseguente alla formazione di una fistola.

Il rigurgito su valvola nativa può essere la conseguenza dell'effetto meccanico della vegetazione che impedisce la normale coaptazione dei lembi valvolari, oppure della lacerazione o perforazione delle cuspidi valvolari o, nel caso di endocardite mitralica o tricuspide, della rottura delle corde tendinee o dei muscoli papillari con formazione di lembo flail(8).

I rigurgiti secondari a endocardite, a differenza di altri rigurgiti in corso di valvulopatie croniche, hanno la particolarità di insorgere rapidamente. Ciò ha importanti ripercussioni emodinamiche: si verifica un sovraccarico di volume in un ventricolo non dilatato, con conseguente aumento della pressione telediastolica e quindi delle pressioni di riempimento a monte. In assenza di adattamento ventricolare, i rigurgiti sono emodinamicamente mal tollerati, e ciò spiega il loro impatto prognosticamente negativo(42).

In caso di endocardite infettiva su valvola protesica, le vegetazioni che si localizzano sull'anello protesico possono causare un rigurgito periprotetico conseguente alla deiscenza e al distacco di protesi, o un rigurgito intraprotetico, qualora le vegetazioni interferissero con il movimento dell'occlusore meccanico

ostacolandone la chiusura. Le vegetazioni potrebbero anche ostacolare l'apertura dell'occlusore meccanico, dando, in questo caso, ostruzione protesica.

La conseguenza fondamentale della grave insufficienza valvolare aortica o mitralica, delle fistole cardiache e, più raramente, dell'ostruzione valvolare, è lo **scompenso cardiaco**, che rappresenta la complicanza più frequente dell'endocardite infettiva ed è l'indicazione più comune al trattamento chirurgico(8).

Complessivamente, lo scompenso cardiaco viene riscontrato nel 42-60% dei casi di endocardite infettiva su valvola nativa, più frequentemente aortica(22).

La progressione verso lo scompenso conclamato dipende dalla gravità delle alterazioni valvolari, dalla disfunzione ventricolare e dallo stato settico generale del paziente, con possibile compromissione multiorgano(8).

Capitolo 4

TECNICHE DI RICOSTRUZIONE DELLA RADICE AORTICA

4.1 TECNICA DI BENTALL

La procedura di Bentall rappresenta la tecnica chirurgica gold standard per il trattamento di patologie che richiedono la sostituzione della radice aortica(5).

Come descritto originariamente da Bentall e De Bono nel 1968(43), l'intervento, eseguito in bypass cardiopolmonare totale, prevede l'utilizzo di un condotto tubulare in teflon, oggi in dacron, alla cui estremità prossimale è già suturata una protesi valvolare meccanica.

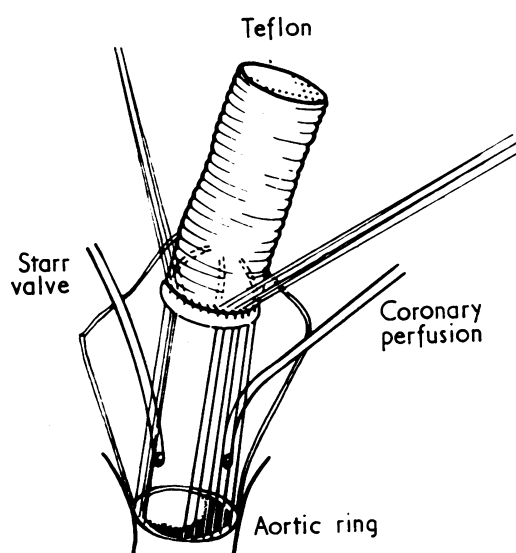


FIG. 2. Starr valve has been sutured to aortic prosthesis: sutures have been placed in aortic ring before fixing the combined prostheses.

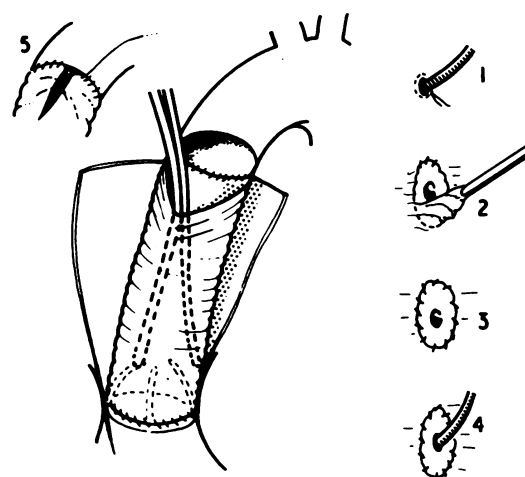


FIG. 3. Combined prostheses in situ. Insets 1 to 4 show details of holes fashioned in the side wall of the Teflon tube to reincorporate the coronary ostia within the lumen of the new ascending aorta. Inset 5 shows the vertical slit in the prosthesis.

Figura 26. Procedura di Bentall pubblicata su Thorax nel 1968.

All'ancoraggio della protesi all'anulus aortico nativo segue il reimpianto degli osti coronarici, oggi preventivamente isolati con un orletto di parete aortica, secondo la tecnica di Bentall modificata "button technique"; gli osti coronarici vengono quindi suturati a due asole praticate ad opportuna altezza sul tubo protesico. L'intervento si completa con l'anastomosi distale dal tubo valvolato all'aorta ascendente(5).

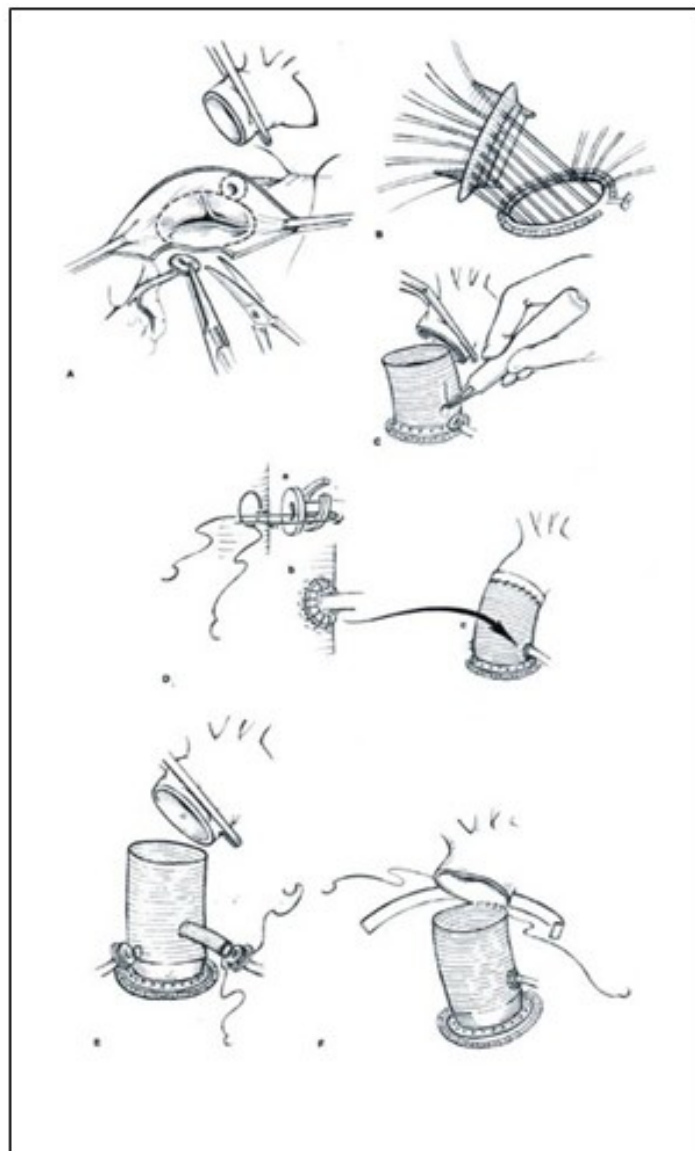


Figura 27. *Intervento di Bentall.*

La maggior parte degli interventi di Bentall prevede la sostituzione della radice aortica con un condotto valvolato meccanico; questo infatti costituisce una soluzione duratura nel tempo(44).



Figura 28. *Esempio di condotto valvolato con protesi meccanica.*

Tuttavia, la necessità di un trattamento anticoagulante a vita, con i maggiori rischi di sanguinamento che ne derivano, e l'aumentata incidenza di patologia aortica nella popolazione anziana hanno incentivato lo sviluppo di nuove tecniche e nuove protesi biologiche alternative(45).

Il BioValsalva graft è un condotto valvolato biologico che combina un tubo protesico ad una valvola porcina. Il condotto tubulare è costituito da tre strati: uno strato interno in dacron, uno strato esterno in teflon e una membrana elastomerica centrale. La parete del condotto ricrea approssimativamente la

morfologia dei seni di Valsalva. La valvola biologica porcina suturata all'estremità prossimale del tubo protesico è stentless(45).



Figura 29. *BioValsalva graft.*

Questa protesi biologica, grazie alla sua parete a triplo strato, è completamente impermeabile, minimizzando il rischio di sanguinamento postoperatorio. D'altro canto, la ridotta flessibilità che ne deriva ne riduce la maneggevolezza.

La protesi BioValsalva tuttavia non risulta più disponibile in commercio(46).

Il Mitroflow Valsalva graft è un'altra protesi vascolare progettata per essere suturata facilmente e rapidamente durante l'intervento chirurgico con una valvola di pericardio bovino con stent. Anche la porzione prossimale di questo graft riproduce l'anatomia dei seni di Valsalva.



Figura 30. *Mitroflow Valsalva graft: protesi vascolare e valvola di pericardio bovino.*

Ad oggi, è disponibile una sola pubblicazione sull'impianto del Mitroflow Valsalva graft. Lo studio, pubblicato nel 2017 da Mikus et al.(47), fornisce dati su 49 pazienti a rischio chirurgico medio-basso sottoposti ad intervento di Bentall con impianto di Mitroflow Valsalva graft, con approccio mini-invasivo. Le percentuali nulle di mortalità intraospedaliera e a 30 giorni dall'intervento suggeriscono la sicurezza dell'intervento.

Tuttavia, in assenza di ulteriori studi, i dati a lungo termine ad oggi disponibili sono ricavati da pubblicazioni su interventi di sostituzione valvolare aortica con valvola Mitroflow.

In particolare, uno studio di Minami et al.(48) condotto su 1516 pazienti con età media di 76 anni affetti da stenosi aortica (3.8%), insufficienza aortica (33.8%) o da entrambe le patologie (62.4%), sottoposti a sostituzione valvolare aortica con Mitroflow, mostra elevate percentuali di libertà da reintervento (98.2% per il gruppo di pazienti con stenosi aortica, 79.2 ± 2 per i pazienti con insufficienza aortica e 63.4 ± 5 per i pazienti con steno- insufficienza) e percentuali di

sopravvivenza del 64.5% per i pazienti con stenosi aortica in follow-up a 5 anni, del 24.5% per i pazienti con insufficienza valvolare a 10 anni dall'intervento e del 5.5% per i pazienti con steno-insufficienza a 15 anni dall'intervento.

Analogamente, altri studi(49–52) forniscono dati sovrapponibili, dimostrando che questa protesi biologica è molto valida sia nella performance emodinamica che nella durabilità(45).

Infine, è possibile optare per graft compositi in cui la protesi valvolare biologica prescelta ed il condotto in dacron vengono suturati manualmente(53).

4.2 BIOPROTESI FREESTYLE

La Medtronic Freestyle stentless è un'alternativa alle protesi valvolate meccaniche e alle bioprotesi con stent nella chirurgia della radice aortica. Disponibile dal 1996, la bioprotesi Freestyle consiste in una radice aortica porcina che comprende valvola aortica, seni di Valsalva con gli osti coronarici ed una porzione di aorta ascendente(54); una sottile banda in poliestere ricopre la circonferenza della radice aortica al di sotto della valvola, per rafforzare la bioprotesi e facilitarne l'impianto(45).

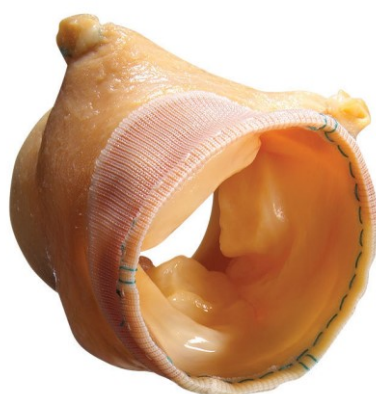


Figura 31. *Bioprotesi Medtronic Freestyle.*

La tecnica di impianto della bioprotesi Freestyle prevede la sutura dell'anello prossimale del graft all'anulus aortico nativo. Durante questa fase è importante allineare le due coronarie di sinistra, della bioprotesi e del paziente rispettivamente. Gli osti coronarici del graft vengono aperti ed i bottoni coronarici del paziente vengono suturati ad essi. A causa della lunghezza ridotta della bioprotesi spesso è necessario interporre una protesi vascolare tra la radice aortica Freestyle e l'aorta ascendente nativa.

Fra le bioprotesi disponibili in commercio, la Freestyle è quella per cui si dispone del maggior numero di dati e follow-up a lungo termine.

In particolare, uno studio pubblicato da Kon et al.(55) riporta le percentuali di sopravvivenza e di libertà da reintervento per 104 pazienti con età media di 72 anni affetti da aneurisma cronico (99%) o endocardite infettiva (1%), sottoposti ad impianto di Medtronic Freestyle secondo procedura di Bentall; la libertà da reintervento per entrambi i gruppi di pazienti, rispettivamente a 5 e 8 anni

dall'intervento, era del 100%, con una percentuale di sopravvivenza in follow-up rispettivamente del 78% e 60%.

Sovrapponibili, in termini di sopravvivenza e libertà da reintervento, sono i risultati ottenuti da uno studio pubblicato da Ennker et al.(56); per questo studio è stato reclutato un maggior numero di pazienti (301), con età media di 72 anni e con diagnosi di aneurisma aortico (97%), dissezione acuta (2%) o endocardite infettiva (1%). I pazienti sono stati sottoposti ad intervento di Bentall con impianto di Medtronic Freestyle. La percentuale di sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con diagnosi di aneurisma cronico era del 74 ± 4 , con percentuale di libertà da reintervento del 99 ± 1 , mentre la percentuale di sopravvivenza a 9 anni dei pazienti con dissezione acuta era del 53 ± 6 , con percentuale di libertà da reintervento del 94 ± 6 .

I risultati di questi ed altri studi pubblicati dimostrano univocamente la buona performance emodinamica e il buon outcome clinico a lungo termine di questa bioprotesi(55–61).

Inoltre, il rischio di endocardite infettiva ricorrente dopo trattamento con bioprotesi stentless Freestyle è dimostrato essere molto basso(62–64).

In generale, l'utilizzo di bioprotesi stentless è raccomandato dalle Linee Guida della Società Europea di Cardiologia per la ricostruzione della radice aortica in pazienti affetti da endocardite infettiva complicata dal coinvolgimento della radice aortica e dopo esteso debridement(62–64). L'assenza dello stent infatti riduce il rischio di mismatch tra la bioprotesi e l'anulus aortico nativo e favorisce la

regressione della massa ventricolare sinistra, noto fattore predittivo di sopravvivenza a lungo termine(65).

4.3 HOMOGRAFT

La tecnica di ricostruzione con Homograft prevede la sostituzione della radice aortica affetta da patologia con un bulbo aortico criopreservato proveniente da donatore umano.

La procedura di sostituzione totale della radice con mobilizzazione degli osti coronarici è la tecnica più frequentemente eseguita.



Figura 32. *Homograft aortico.*

Le Clinical Practice Guidelines della Society of Thoracic Surgeons raccomandano l'uso di Homograft aortico per il trattamento chirurgico di pazienti affetti da endocardite infettiva complicata da esteso coinvolgimento dell'anulus aortico.

In uno studio condotto da Musci et al(66) sono stati reclutati 1163 pazienti con diagnosi di endocardite infettiva; di questi, 221 pazienti, il 45% dei quali con endocardite su valvola aortica nativa e il 55% su valvola protesica, hanno subito un intervento di sostituzione della radice aortica con Homograft.

La sopravvivenza dei pazienti con endocardite su valvola nativa a 30 giorni, 1, 5 e 10 anni dall'intervento erano rispettivamente di $83.8\% \pm 3.7\%$, $76.6\% \pm 4.3\%$, $66.5\% \pm 4.9\%$ e $47.3\% \pm 5.6\%$; la sopravvivenza dei pazienti con endocardite su valvola protesica era invece rispettivamente di $74.6\% \pm 3.9\%$, $67.1\% \pm 4.2\%$, $48.1\% \pm 4.9\%$, e $35.0\% \pm 5.4\%$.

Pertanto, per quanto riguarda l'intervento di sostituzione della radice aortica con Homograft in pazienti con endocardite infettiva, lo studio dimostra soddisfacenti risultati a breve e lungo termine, con migliori outcome nei pazienti con endocardite infettiva su valvola nativa rispetto alla protesica.

L'Homograft, avendo una reale anatomia umana, riproduce le fisiologiche caratteristiche emodinamiche della radice aortica ed è associato a bassi gradienti transvalvolari, sia a riposo sia durante l'esercizio fisico. Inoltre, grazie alla sua naturale flessibilità, l'Homograft si adatta correttamente alle asimmetrie del

tessuto nativo. Infine, il rischio tromboembolico è trascurabile e non è necessaria terapia anticoagulante(67).

Tuttavia, a causa della difficile reperibilità degli Homograft e della dimostrata sovrapponibile durabilità tra Homograft e bioprotesi stentless, queste ultime sono sempre più frequentemente utilizzate(62).

4.4 BIOCONDUIT

Il condotto valvolato aortico BioIntegral Bioconduit consiste in un dispositivo interamente biologico costituito da un tubo di pericardio bovino ed una valvola in pericardio porcino stentless, utilizzato nel corso della procedura di Bentall per la ricostruzione della radice aortica.



Figura 33. *BioIntegral BioConduit.*

In particolare, il Bioconduit è ricavato da tre valvole porcine aortiche preservate con glutaraldeide. Le cuspidi non coronariche di ciascuna delle tre valvole aortiche porcine vengono dissezionate, accoppiate e suturate insieme. La valvola tricuspide composita viene quindi rivestita con pericardio porcino e viene inserita all'interno di un condotto di pericardio bovino.

Il Bioconduit subisce un trattamento detto No-React detossificante che migliora la biocompatibilità del condotto valvolato riducendone l'antigenicità. Inoltre, questo trattamento si è dimostrato efficace nel conferire una durabilità maggiore al dispositivo riducendo i rischi di calcificazione(46).

Uno studio pubblicato da Galiñanes et al.(68) nel 2011 ha mostrato eccellenti risultati a lungo termine dell'intervento di sostituzione della radice aortica con condotto valvolato interamente biologico in 67 pazienti ad alto rischio operatorio, riportando ottimi outcome clinici e bassa incidenza di complicanze.

Uno altro studio retrospettivo pubblicato nel 2017 da Roubelakis et al.(69) ha valutato gli outcome clinici di 15 pazienti con endocardite infettiva su valvola aortica protesica che hanno subito un intervento di sostituzione della radice aortica con impianto di Bioconduit. La mortalità intraospedaliera risultava del 13.3%, con necessità di impianto di pacemaker permanente per il 33.3% dei pazienti.

Sulla base delle conoscenze attuali, quindi, il dispositivo risulta caratterizzato da una elevata citocompatibilità, elevata stabilità tissutale e basse percentuali di infezioni e adesioni.

Per questo, Bioconduit si ritiene indicato in pazienti ad alto rischio di endocarditi infettive, nei pazienti in cui l'utilizzo di protesi sintetiche sia controindicato e qualora non vi sia adeguata disponibilità di Homograft.

Capitolo 5

LA NOSTRA ESPERIENZA

5.1 OBIETTIVO DELLO STUDIO

L'endocardite infettiva con ampio coinvolgimento dell'anulus e della radice aortica è una condizione molto problematica, associata ad un elevato tasso di mortalità ospedaliera (20-40%). La sostituzione della valvola e della radice aortica con tubo protesico valvolato rappresenta l'intervento più comunemente eseguito ed è caratterizzata da numerose difficoltà chirurgiche, tra cui il passaggio di punti di sutura attraverso tessuti friabili infetti, la possibilità di danneggiamento del lembo mitralico anteriore a livello della continuità mitro-aortica, la necessità di una perfetta tenuta dell'innesto e la complessità del reimpianto coronarico. L'ampio coinvolgimento e la compromissione dei tessuti peri-anulari a livello del setto interventricolare e della continuità mitro-aortica, infatti, possono ostacolare il successo della ricostruzione chirurgica.

Scopo del presente studio è la valutazione dei vantaggi a breve e lungo termine di una tecnica chirurgica di sostituzione della radice aortica che prevede l'impianto subanulare di un condotto valvolato interamente biologico (Bioconduit™, Biointegral Surgical, Inc., Ontario, Canada) in pazienti affetti da endocardite infettiva.

5.2 MATERIALI E METODI

5.2.1 SELEZIONE DEI PAZIENTI E RACCOLTA DEI DATI

È stato condotto uno studio retrospettivo che coinvolge due centri di cardiocirurgia dell'adulto: l'U.O di Cardiocirurgia della Fondazione Gabriele Monasterio - Ospedale del Cuore "Gaetano Pasquinucci" di Massa e la S.O.D. di Cardiocirurgia del "Centro Cardiovascolare Lancisi" degli Ospedali Riuniti di Ancona.

Sono stati reclutati 14 pazienti provenienti dall'Ospedale di Massa e 17 pazienti provenienti dagli Ospedali Riuniti di Ancona, per un totale di 31 pazienti, che hanno subito un intervento di sostituzione della radice aortica con impianto subanulare di un condotto interamente biologico (Biointegral – Bioconduit) nel periodo compreso tra maggio 2016 e dicembre 2019.

Analizzando le cartelle cliniche di questi pazienti abbiamo raccolto retrospettivamente dati anamnestici, clinici, laboratoristici e strumentali, preoperatori, chirurgici e postoperatori. I dati ottenuti sono stati quindi raccolti in un database dettagliato.

In particolare, sono state raccolte le seguenti variabili:

- Anamnesi e clinica: età, sesso, peso e altezza, ipertensione, insufficienza renale cronica, dialisi, diabete, terapia cortisonica, BPCO, patologia coronarica, febbre, scompenso cardiaco, shock, epatopatia, HIV, trapianti,

episodi embolici cerebrali, splenici e agli arti, pregressi interventi chirurgici di sostituzione valvolare aortica e/o mitralica, pregresso intervento di Bentall.

- Dati ecocardiografici: endocardite su valvola aortica, mitrale, tricuspide o bivalvolare aorto-mitralica o aorto-tricuspidale, presenza e dimensione di vegetazione endocarditica, ascesso, distacco di protesi, pseudoaneurisma della radice aortica, frazione di eiezione, insufficienza aortica o mitralica di grado moderato-severo.
- Parametri laboratoristici: positività ad emocolture ed eventuale microrganismo identificato.
- Valutazione preoperatoria del rischio chirurgico: EuroSCORE II, stato critico preoperatorio, urgenza.
- Intervento chirurgico: procedure associate, tempi di circolazione extracorporea e di clampaggio aortico.
- Parametri postoperatori: intubazione maggiore di 72 ore, insufficienza respiratoria, tracheostomia, sanguinamento con necessità di riapertura, deficit neurologici transitori o permanenti, insufficienza renale acuta, necessità di dialisi temporanea o definitiva, infarto acuto del miocardio, fibrillazione atriale, impianto di pacemaker, complicanze della ferita sternale, decesso in sala operatoria, intraospedaliero o decesso overall.

Il follow-up è stato eseguito telefonicamente o mediante visite ambulatoriali, raccogliendo informazioni dal paziente stesso o attraverso un suo familiare,

valutando eventuale decesso, recidive di endocardite, reinterventi, necessità di impianto di pacemaker e valutando eventuali insufficienze valvolari aortica, mitralica o tricuspide riscontrate alla più recente ecocardiografia eseguita dal paziente.

Infine, dal database sono state estrapolate le statistiche e quindi le osservazioni riportate in questo lavoro di tesi.

5.2.2 ANALISI STATISTICA

Nel presente studio, le variabili continue sono state espresse come media \pm deviazione standard e le variabili categoriche come percentuali. Per variabili continue che non seguivano una distribuzione normale (valutata attraverso il test di Kolmogorov-Smirnov per la normalità e le Q-Q plot), sono state riportate la mediana e i range interquartili (IQR). Gli eventi tempo-dipendenti sono stati stimati con il metodo di Kaplan-Meier. L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il pacchetto statistico SPSS 25 (IBM, Inc., Chicago, IL, USA).

5.2.3 TECNICA CHIRURGICA

La tecnica chirurgica di sostituzione della radice aortica con impianto di Biointegral Bioconduit a cui sono stati sottoposti i 31 pazienti reclutati nello studio

è analoga e comune per entrambi i centri cardiocirurgici degli ospedali di Massa e di Ancona.

Si accede all'aorta tramite sternotomia mediana. Il bypass cardiopolmonare viene istituito tramite cannulazione venosa bicavale e dell'arco aortico. Viene inserito un drenaggio ventricolare sinistro attraverso la vena polmonare superiore destra. L'arresto cardioplegico è raggiunto tramite l'utilizzo di soluzione cardioplegica cristalloide fredda iniettata per via anterograda e retrograda.

L'aorta è aperta 4 cm sopra l'ostio coronarico destro e l'arco aortico viene isolato dal tessuto circostante, fino al piano sottovalvolare, utilizzando forbici e elettrocauterizzazione. Gli osti coronarici vengono preparati e completamente mobilizzati al fine di prevenire la deformazione e l'inginocchiamento delle coronarie durante la fase di reimpianto e per ridurre la tensione delle anastomosi. I seni aortici sono resecati e viene scelto un condotto biologico appropriato. La linea prossimale di sutura per l'impianto del Bioconduit è continua nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro a livello del bordo inferiore dell'ascenso, includendo il tessuto muscolare sano del setto e solo pochi millimetri del lembo mitraico anteriore. Di conseguenza, l'ascenso endocarditico viene aperto e drenato in cavità pericardica.

Nel condotto biologico si realizza un foro per il reimpianto del bottone coronarico sinistro (utilizzando un punch di 4 mm). Il bottone coronarico viene tagliato mantenendo 2-3 mm di tessuto aortico e viene eseguita una anastomosi

“paracadute” tramite sutura continua con filo in polipropilene 5-0 o 6-0. Nello stesso modo viene reimpiantata l’arteria coronaria destra.

La porzione distale del Bioconduit viene accorciata per permetterne una corretta anastomosi con l’aorta distale. Il condotto valvolato viene suturato all’aorta distale tramite sutura continua con filo in polipropilene 4-0 con tecnica paracadute.

L’intervento si conclude secondo le abituali procedure.

5.3 RISULTATI

Della nostra coorte di 31 pazienti, tutti con diagnosi di endocardite infettiva e tutti sottoposti ad intervento di sostituzione della radice aortica con impianto di Biointegral Bioconduit, i pazienti di sesso maschile avevano una prevalenza maggiore (64.5%) rispetto alla controparte femminile, mentre l’età media era di 71.3 ± 11.9 anni; il 29% dei pazienti aveva un’età >80 anni.

Circa le caratteristiche preoperatorie dei pazienti reclutati nello studio, nella coorte totale si osservava una prevalenza rispettivamente del 77.4% di ipertensione; 16.1% di diabete; 3.2% di patologia coronarica; 22.6% di insufficienza renale con velocità di filtrazione glomerulare <50 ml/min; 9.7% di malattia polmonare cronica; 41.9% di insufficienza cardiaca. La frazione di eiezione del ventricolo sinistro, espressa in percentuale, era in media 52.5 ± 10.1 e risultava $<50\%$ nel 16.1% dei pazienti.

La più frequente complicanza di endocardite infettiva riscontrata è stata la presenza di un ascesso, presente nel 77.4% dei pazienti, seguita da pseudoaneurisma aortico (45.2%), vegetazione (38.7%) e fenomeni embolici sistemici (9.7%).

Il 39.5% dei pazienti aveva già subito, in precedenza, un intervento cardiocirurgico, che nel 77.4% dei casi consisteva in una pregressa sostituzione valvolare aortica, mentre nel 16.1% dei casi in un precedente intervento di Bentall.

La valutazione del rischio chirurgico tramite EuroSCORE II ha mostrato un punteggio medio di 11.9 (8.2 – 25.6); nel 61.3% dei casi l'intervento di sostituzione della radice aortica è risultato urgente e il 16.1% dei pazienti presentava una stato preoperatorio critico (pazienti in stato di shock settico/cardiogeno, intubati con supporto farmacologico inotropo ad alto dosaggio).

Le caratteristiche preoperatorie dei pazienti della coorte totale sono riportate in *Tabella 1*.

Tabella 1. Caratteristiche preoperatorie dei pazienti in studio

	N. (%)
Sesso Maschile	20 (64.5)
Età (anni), media \pm DS	71.3 \pm 11.9
Età > 80 anni	9 (29)
Ipertensione	24 (77.4)
Diabete	5 (16.1)
CAD	1 (3.2)
Insufficienza renale (GFR < 50 ml/min)	7 (22.6)
Malattia polmonare cronica	3 (9.7)
Insufficienza cardiaca	13 (41.9)
LVEF (%), media \pm DS	52.5 \pm 10.1
LVEF < 50%	5 (16.1)
Embolia sistemica	3 (9.7)
Vegetazione	12 (38.7)
Ascesso	24 (77.4)
Pseudoaneurisma aortico	14 (45.2)
Reintervento	29 (39.5)
- Pgressa Bentall	5 (16.1)
- Pgressa SVAo	24 (77.4)
EuroSCORE II (%), media \pm DS	11.9 (8.2-25.6)
Stato critico preoperatorio	5 (16.1)
Urgenza	19 (61.3)

CAD: patologia coronarica; GFR: velocità di filtrazione glomerulare; LVEF: frazione di eiezione del ventricolo sinistro; SVAo: sostituzione valvolare aortica.

La valutazione dei dati operatori ha mostrato, come si osserva nella *Tabella 2*, un tempo medio di bypass cardiopolmonare di 202.5 ± 83.4 minuti, e un tempo medio di clampaggio aortico di 142.9 ± 43.4 minuti.

Tabella 2. Dati dell'intervento

	min.
Tempo di CPB (min), media \pm DS	202.5 ± 83.4
Tempo di clampaggio aortico (min), media \pm DS	142.9 ± 43.4

CPB: bypass cardiopolmonare.

5.3.1 RISULTATI INTRAOSPEDALIERI

Dall'analisi dei dati postoperatori dei 31 pazienti facenti parte dello studio, riportati in *Tabella 3*, è risultata una durata media del periodo di ospedalizzazione di 10 giorni (IQR 7-15), con una mortalità intraospedaliera del 12.9% (4 pazienti).

Nel 3.2% dei pazienti si sono verificate complicanze neurologiche temporanee ed in un altro 3.2% complicanze neurologiche permanenti.

Nessun paziente ha presentato infarto acuto del miocardio nel postoperatorio.

Nel 32.3% dei pazienti si è verificato un episodio di fibrillazione atriale di nuova insorgenza; il 25.8% ha avuto necessità di posizionamento di un pacemaker.

Il 25.8% dei pazienti sono andati incontro ad insufficienza respiratoria ed il 6.5% ha avuto necessità di tracheostomia.

Il 22.6% dei pazienti è andato incontro ad insufficienza renale acuta con necessità di dialisi temporanea, mentre il 6.5% ha avuto bisogno di dialisi permanente.

Inoltre, nel 6.5% dei pazienti si è verificato un sanguinamento che ha richiesto una revisione chirurgica.

Nessun paziente ha presentato complicanze della ferita chirurgica.

Tabella 3. Dati postoperatori

	N. (%)
Mortalità intraospedaliera	4 (12.9)
Periodo di ricovero (giorni), media; IQR	10 (7-15)
TND	1 (3.2)
PND	1 (3.2)
AMI	-
FA di nuova insorgenza	10 (32.3)
Impianto di PM	8 (25.8)
Insufficienza respiratoria	8 (25.8)
Tracheostomia	2 (6.5)
Insufficienza renale	
- dialisi temporanea	7 (22.6)
- dialisi permanente	2 (6.5)
Sanguinamento con revisione chirurgica	2 (6.5)
Complicanze di ferita chirurgica	-

TND: complicanze neurologiche temporanee; PND: complicanze neurologiche permanenti; AMI: infarto acuto del miocardio; FA: fibrillazione atriale; PM: pacemaker.

5.3.2 RISULTATI AD UN ANNO

Le percentuali di sopravvivenza dei pazienti a 30 giorni, a 6 mesi e a 12 mesi dall'intervento chirurgico sono risultate rispettivamente di 87.1 ± 6 per 27 pazienti a rischio a 30 giorni, 77.2 ± 7.6 per 23 pazienti a rischio a 6 mesi e 77.2 ± 7.6 per 15 pazienti a rischio a 12 mesi dall'intervento.

La curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza è riportata in Figura 34.

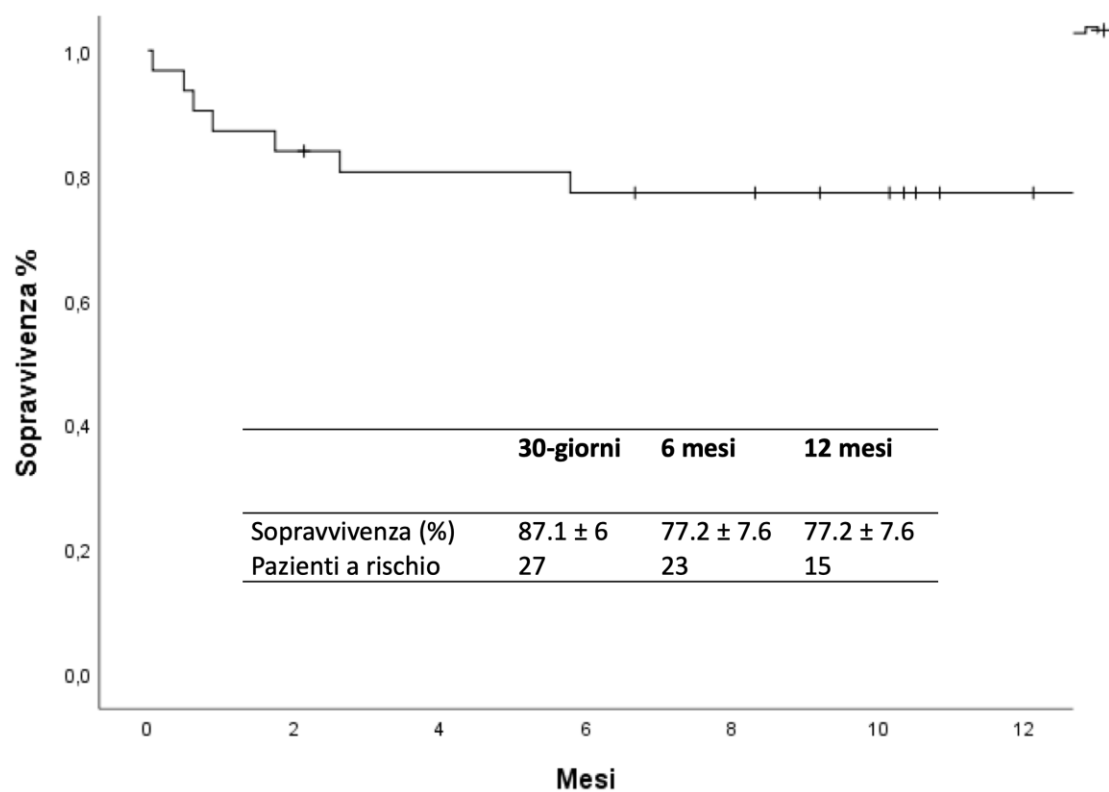


Figura 34. Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza.

Nessun paziente è stato sottoposto a reintervento per degenerazione o reinfezione della protesi aortica. In 4 pazienti (14.8%) è stato necessario

impiantare un pacemaker definitivo per il sopraggiungere di disturbi di conduzione atrio-ventricolare.

5.4 DISCUSSIONE

Di fronte ad un paziente affetto da endocardite infettiva con coinvolgimento della valvola aortica, il cardiocirurgo deve stabilire quando e con quale urgenza porre indicazione all'intervento di sostituzione valvolare ed eventualmente quale protesi utilizzare. Infatti, sebbene il trattamento primario dell'endocardite aortica consista in una mirata e prolungata terapia medica antibiotica, in alcuni casi è consigliabile intervenire chirurgicamente prima di aver terminato il trattamento antibiotico standard.

L'eventuale diffusione del processo infettivo con coinvolgimento esteso della radice aortica e delle strutture peri-anulari aumenta non solo la difficoltà tecnica dell'atto chirurgico, ma riduce anche la probabilità di successo dell'intervento stesso.

In questi casi, la sostituzione della valvola e della radice aortica con tubo protesico valvolato rappresenta l'intervento più comunemente eseguito ed è caratterizzata da numerose difficoltà chirurgiche, tra cui il passaggio di punti di sutura attraverso tessuti friabili infetti, la possibilità di danneggiamento del lembo mitralico anteriore a livello della continuità mitro-aortica, la necessità di una perfetta tenuta dell'innesto e la complessità del reimpianto coronarico.

La protesi aortica che il cardiocirurgo può scegliere di utilizzare può consistere in una protesi meccanica, un homograft o una protesi biologica.

Ad oggi non ci sono studi prospettici che confrontino l'impatto della scelta di condotti biologici piuttosto che di valvole artificiali sull'incidenza di reinfezione su protesi valvolare.

In uno studio retrospettivo condotto da Perrotta et al.(70), 84 pazienti con diagnosi di endocardite su protesi valvolare sono stati sottoposti ad intervento di sostituzione di radice e valvola aortica; di questi, 56 pazienti (64%) hanno ricevuto l'impianto di un homograft, 20 (23%) una protesi meccanica e 11 (13%) una bioprotesi. I risultati hanno mostrato, in generale, un'elevata incidenza di complicanze precoci postoperatorie, ma sopravvivenza e breve e lungo termine accettabile. L'impianto di homograft tuttavia ha mostrato, rispetto alle altre protesi, una minore incidenza di endocarditi ricorrenti.

Analogamente, anche uno studio condotto da Navia et al(71). ha dimostrato che gli homograft sono associati ad una minore incidenza di infezione ricorrente e generalmente forniscono, se necessario, tessuto extra per il ripristino della continuità aorto-mitrale.

Tuttavia, gli omoinnesti presentano importanti limitazioni, come livelli diversi di qualità tra vari homograft, lo sviluppo di calcificazioni e disfunzione, una limitata disponibilità in diverse aree o Paesi e, infine, sono associati a costi elevati legati alla gestione di banche dei tessuti o all'importazione.

Infine, nello studio di Jassar et al.(72), 134 pazienti sono stati sottoposti ad intervento di sostituzione della radice e valvola aortica; nel 32.1% dei pazienti è

stata impiantata una protesi meccanica, nel 41% una protesi biologica e nel 26.9% un homograft. A 5 anni dall'intervento chirurgico sono stati riportati tassi di complicanze maggiori e di mortalità a lungo termine sovrapponibili fra i 3 gruppi in studio. Inoltre, il tasso di reinfezione era del 16.6%, con nessuna differenza tra protesi meccaniche, biologiche ed homograft ($74\% \pm 10\%$, $89\% \pm 6\%$ and $64\% \pm 14\%$, $p=0.10$).

Presso il "Centro Cardiovascolare Lancisi" di Ancona abbiamo sviluppato una tecnica di sostituzione della radice aortica che comprende l'impianto subanulare di un condotto valvolato interamente biologico.

In particolare, una linea di sutura molto bassa permette il drenaggio dell'ascesso endocarditico in cavità pericardica, senza dover procedere alla ricostruzione dell'anulus aortico; questa infatti potrebbe generare tensione delle fragili strutture anatomiche con conseguente deiscenza del graft. Il Biointegral Bioconduit, essendo un condotto valvolato "stentless", risulta estremamente flessibile e si adatta in modo eccellente alle superfici irregolari tipiche di uno pseudoaneurisma aortico infettivo. Inoltre, l'assenza di uno stent valvolare riduce le sollecitazioni meccaniche durante le fasi del ciclo cardiaco.

Queste considerazioni permettono di comprendere il motivo della ridotta incidenza di complicanze postoperatorie riscontrate nella nostra popolazione in studio. Nonostante l'elevato rischio chirurgico dei pazienti (EuroSCORE II medio = 11.9%), infatti, l'intervento ha mostrato una mortalità intraoperatoria dello 0%, con necessità di impiantare un nuovo pacemaker nel 25.8% dei casi.

Roubelakis et al.(56), in uno studio retrospettivo condotto su 15 pazienti con endocardite infettiva su valvola aortica protesica sottoposti ad intervento di sostituzione della radice aortica con condotto valvolato interamente biologico Bioconduit, ma con tecnica d'impianto diversa da quella eseguita presso il nostro centro, hanno evidenziato una mortalità intra-operatoria del 13.3%, con necessità di impianto di pacemaker permanente per il 33.3% dei pazienti.

Tutti i pazienti del nostro studio sono stati inoltre sottoposti a controllo clinico-strumentale ad un anno dall'intervento.

I risultati, ad oggi, sono molto incoraggianti. A 12 mesi dall'intervento chirurgico, infatti, abbiamo riscontrato un tasso di mortalità pari al 22.8% e nessun paziente ha avuto necessità di un reintervento per degenerazione o reinfezione della protesi aortica.

5.5 CONCLUSIONI

La ricostruzione della radice aortica in pazienti affetti da endocardite infettiva, soprattutto in presenza di ascesso perianulare, rappresenta un intervento problematico e di non semplice esecuzione. La deiscenza del graft, l'alterazione e la disfunzione della valvola mitralica, la tensione anastomotica e l'inginocchiamento dei vasi coronarici al momento del reimpianto rappresentano le principali difficoltà nell'esecuzione dell'intervento chirurgico.

L'intervento di sostituzione della radice aortica con impianto subanulare di Biointegral Bioconduit nei pazienti con endocardite infettiva è associato ad importanti vantaggi quali (I) l'utilizzo di un condotto interamente biologico, (II) la possibilità di drenaggio dell'ascesso e (III) l'assenza di tensione a livello di importanti strutture anatomiche come il setto e il lembo mitralico anteriore, con conseguente minor rischio di deiscenza della sutura.

Nonostante il profilo di alto rischio di questi pazienti, i risultati sia a breve che a lungo termine del presente studio suggeriscono sicurezza ed efficacia per questo approccio chirurgico.

Tuttavia, sono necessari ulteriori studi che forniscano dati su un maggior numero di pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Kuniyama T. Anatomy of the aortic root: implications for aortic root reconstruction. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2017 Sep;65(9):488–99.
2. De Paulis R. La chirurgia della radice aortica: un altro passo avanti. :8.
3. Piazza N, de Jaegere P, Schultz C, Becker AE, Serruys PW, Anderson RH. Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2008 Aug;1(1):74–81.
4. Rizzo S, Basso C, Thiene G. Aorta bicuspid: dall'anatomia patologica alla clinica.
5. Chiariello L. Trattato di chirurgia cardiaca. Società Editrice Universo; 2016. 572 p.
6. Berdajs DA. Aortic root morphology: a paradigm for successful reconstruction. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2016 Jan;22(1):85–91.
7. Robicsek F. Leonardo da Vinci and the sinuses of Valsalva. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1991 Aug;52(2):328–35.
8. Pino PG, Moreo A, Nardo AD, Khoury G, Pontone G, Terranova A. Endocarditi infettive. :16.
9. Enciclopedia Treccani. In. Available from: <http://www.treccani.it/enciclopedia/corvisart-des-marets-jean-nicolas/>
10. Kawashima Y. Jerome Harold Kay (17 March 1921–14 August 2015): a great innovator in cardiac surgery. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2016 Apr;64(4):181–2.
11. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *The Lancet*. 2016 Feb;387(10021):882–93.
12. Murdoch DR. Clinical Presentation, Etiology, and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century: The International Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohort Study. *Archives of Internal Medicine*. 2009 Mar 9;169(5):463.

13. Hernandez-Meneses M, Pericàs J, Falces C, Tolosana J, Vidal B, Almela M, et al. The Changing Epidemiology of Infective Endocarditis in the Twenty-First Century. *Current Infectious Disease Reports*. 2017 May;19(5):21.
14. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, et al. Task Force sull'Endocardite Infettiva della Società Europea di Cardiologia. 2004;5:43.
15. Fitzsimmons K, Bamber AI, Smalley HB. Infective endocarditis: changing aetiology of disease. *British Journal of Biomedical Science*. 2010 Jan;67(1):35–41.
16. Voghkou CT, Vlachogiannis NI, Palaiodimos L, Kousoulis AA. The causative agents in infective endocarditis: a systematic review comprising 33,214 cases. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2016 Aug;35(8):1227–45.
17. Hill EE, Herijgers P, Herregods M-C, Peetermans WE. Evolving trends in infective endocarditis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2006 Jan;12(1):5–12.
18. Thiene G, Basso C. Pathology and pathogenesis of infective endocarditis in native heart valves. *Cardiovascular Pathology*. 2006 Sep;15(5):256–63.
19. Osler, Sir William Bart. In: Treccani [Internet]. Available from: http://www.treccani.it/enciclopedia/sir-william-bart-osler_%28Dizionario-di-Medicina%29/
20. Osler W. The Gulstonian Lectures on malignant endocarditis. *British Medical Journal*; 1885.
21. Todd AJ, Leslie SJ, MacDougall M, Denvir MA. Clinical features remain important for the diagnosis of infective endocarditis in the modern era. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2006 Jan 1;99(1):23–31.
22. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015 Nov 21;36(44):3075–128.
23. Iung B, Duval X. Infective endocarditis: innovations in the management of an old disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2019 Oct;16(10):623–35.
24. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson GB, et al.

Challenges in Infective Endocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 Jan;69(3):325–44.

25. Polewczyk A, Janion M, Podlaski R, Kutarski A. Clinical manifestations of lead-dependent infective endocarditis: analysis of 414 cases. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2014 Sep;33(9):1601–8.

26. Berdejo J, Shibayama K, Harada K, Tanaka J, Mihara H, Gurudevan S, et al. Evaluation of vegetation size and its relationship with embolism in infective endocarditis: a real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography study. 2014;

27. Galzerano D, Kinsara AJ, Di Michele S, Vrizz O, Fadel BM, Musci RL, et al. Three dimensional transesophageal echocardiography: a missing link in infective endocarditis imaging? *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2020 Jan 4;

28. Thuny F, Gaubert J-Y, Jacquier A, Tessonnier L, Cammilleri S, Raoult D, et al. Imaging investigations in infective endocarditis: Current approach and perspectives. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2013 Jan;106(1):52–62.

29. Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, Schertler T, Bonatti J, Scheffel H, et al. Multislice Computed Tomography in Infective Endocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Feb;53(5):436–44.

30. Hess A, Klein I, Jung B, Lavallée P, Ilic-Habenszus E, Dornic Q, et al. Brain MRI Findings in Neurologically Asymptomatic Patients with Infective Endocarditis. *American Journal of Neuroradiology*. 2013 Aug;34(8):1579–84.

31. Wang A, Gaca J, Chu V. Management Considerations in Infective Endocarditis A Review. *Journal of American Medical Association*. 2018;

32. Rajani R, Klein JL. Infective endocarditis: A contemporary update. *Clin Med*. 2020 Jan;20(1):31–5.

33. Liang F, Song B, Liu R, Yang L, Tang H, Li Y. Optimal timing for early surgery in infective endocarditis: a meta-analysis. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2016 Mar;22(3):336–45.

34. Ferrera C, Vilacosta I, Fernández C, López J, Sarriá C, Olmos C, et al. Early surgery for acute-onset infective endocarditis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2018 Jun 4;

35. Jouan J. Mitral valve repair over five decades. *Annals of cardiothoracic surgery*. 2015;4(4):13.
36. Mayer K, Aicher D, Feldner S, Kuniyama T, Schafers H-J. Repair versus replacement of the aortic valve in active infective endocarditis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2012 Jul 1;42(1):122–7.
37. Aymami M, Revest M, Piau C, Chabanne C, Le Gall F, Lelong B, et al. Heart transplantation as salvage treatment of intractable infective endocarditis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015 Apr;21(4):371.e1-371.e4.
38. Obadia JF, Hénaine R, Bergerot C, Ginon I, Nataf P, Chavanis N, et al. Monobloc aorto-mitral homograft or mechanical valve replacement: A new surgical option for extensive bivalvular endocarditis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2006 Jan;131(1):243–5.
39. Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, Richet H, Gouriet F, Collart F, et al. Dramatic Reduction in Infective Endocarditis-Related Mortality With a Management-Based Approach. *Arch Intern Med*. 2009 Jul 27;169(14):1290.
40. Chirillo F, Scotton P, Rocco F, Rigoli R, Borsatto F, Pedrocco A, et al. Impact of a Multidisciplinary Management Strategy on the Outcome of Patients With Native Valve Infective Endocarditis. *The American Journal of Cardiology*. 2013 Oct;112(8):1171–6.
41. Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. *The Lancet Infectious Diseases*. 2008 Apr;8(4):225–32.
42. Iung B. Endocardite infectieuse. *Épidémiologie, physiopathologie et anatomopathologie*. *La Presse Médicale*. 2019 May;48(5):513–21.
43. Bentall H, De Bono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax*. 1968 Jul 1;23(4):338–9.
44. Mookhoek A, Korteland NM, Arabkhani B, Di Centa I, Lansac E, Bekkers JA, et al. Bentall Procedure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2016 May;101(5):1684–9.
45. Di Eusanio MD, Murana G, Cefarelli M, Mazzola A, Bartolomeo RD. MMCTS - The Bentall procedure with a biological valved conduit: substitute options and techniques.
46. Bioconduit No React modello NRAC, Commissione per la valutazione delle

tecnologie e degli investimenti sanitari Gruppo di lavoro Regionale permanente sui Dispositivi Medici [Internet]. Regione Toscana; Available from: <http://www.regione.toscana.it/-/prodotti-hta>

47. Mikus E, Micari A, Calvi S, Salomone M, Panzavolta M, Paris M, et al. An Interesting Approach for Selected Patients. 2017;12(1):5.
48. K Minami, D Boethig, N Mirow, G Kleikamp, H Koertke. Mitroflow Pericardial Valve Prosthesis in the Aortic Position: An Analysis of Long-Term Outcome and Prognostic Factors. *J Heart Valve Dis.* 2000 Jan;112–22.
49. Yankah CA, Pasic M, Musci M, Stein J, Detschades C, Siniawski H, et al. Aortic valve replacement with the Mitroflow pericardial bioprosthesis: Durability results up to 21 years. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2008 Sep;136(3):688–96.
50. Alvarez JR, Sierra J, Vega M, Adrio B, Martinez-Comendador J, Gude F, et al. Early calcification of the aortic Mitroflow pericardial bioprosthesis in the elderly. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.* 2009 Nov 1;9(5):842–6.
51. The Italian study on the Mitroflow postoperative results (ISTHMUS): a 20-year, multicentre evaluation of Mitroflow pericardial bioprosthesis*. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2011 Jan;39(1):18–26.
52. Conte J, Weissman N, Dearani JA, Bavaria J, Heimansohn D, Dembitsky W, et al. A North American, Prospective, Multicenter Assessment of the Mitroflow Aortic Pericardial Prosthesis. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2010 Jul;90(1):144-152.e3.
53. Pantaleo A, Murana G, Di Marco L, Jafrancesco G, Barberio G, Berretta P, et al. Biological versus mechanical Bentall procedure for aortic root replacement: a propensity score analysis of a consecutive series of 1112 patients†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2017 Jul;52(1):143–9.
54. Sherrah AG, Edelman JJB, Thomas SR, Brady PW, Wilson MK, Jeremy RW, et al. The Freestyle Aortic Bioprosthesis: A Systematic Review. *Heart, Lung and Circulation.* 2014 Dec;23(12):1110–7.
55. Kon ND, Riley RD, Adair SM, Kitzman DW, Cordell AR. Eight-year results of aortic root replacement with the freestyle stentless porcine aortic root bioprosthesis. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2002 Jun;73(6):1817–21.
56. Ennker IC, Albert A, Dalladaku F, Rosendahl U, Ennker J, Florath I. Midterm

- outcome after aortic root replacement with stentless porcine bioprostheses☆☆☆. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2011 Jan 28;S1010794010010924.
57. Dapunt OE, Easo J, Hölzl PPF, Murin P, Südkamp M, Horst M, et al. Stentless full root bioprosthesis in surgery for complex aortic valve-ascending aortic disease: a single center experience of over 300 patients☆. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2008 Apr;33(4):554–9.
58. LeMaire SA, Green SY, Sharma K, Cheung CK, Sameri A, Tsai PI, et al. Aortic Root Replacement With Stentless Porcine Xenografts: Early and Late Outcomes in 132 Patients. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2009 Feb;87(2):503–13.
59. Pagni S, Slater AD, Trivedi JR, Williams M, Austin E, Mascio CE, et al. Proximal Thoracic Aortic Replacement for Aneurysmal Disease Using the Freestyle Stentless Bioprosthesis: A 10-Year Experience. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2011 Sep;92(3):873–9.
60. Mazzola A, Di Mauro M, Pellone F, Faragalli F, Villani C, Di Eusanio M, et al. Freestyle Aortic Root Bioprosthesis Is a Suitable Alternative for Aortic Root Replacement in Elderly Patients: A Propensity Score Study. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2012 Oct;94(4):1185–90.
61. Bach DS, Kon ND. Long-Term Clinical Outcomes 15 Years After Aortic Valve Replacement With the Freestyle Stentless Aortic Bioprosthesis. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2014 Feb;97(2):544–51.
62. Schneider AW, Hazekamp MG, Versteegh MIM, Bruggemans EF, Holman ER, Klautz RJM, et al. Stentless bioprostheses: a versatile and durable solution in extensive aortic valve endocarditis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2016 Jun;49(6):1699–704.
63. Miceli A, Crocchia M, Simeoni S, Varone E, Murzi M, Farneti PA, et al. Root replacement with stentless Freestyle bioprostheses for active endocarditis: a single centre experience. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2013 Jan 1;16(1):27–30.
64. Ennker IC, Albert A, Dalladaku F, Rosendahl U, Ennker J, Florath I. Midterm outcome after aortic root replacement with stentless porcine bioprostheses☆☆☆. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2011 Jan 28;S1010794010010924.
65. Kappetein AP, Braun J, Baur LHB, Prat A, Peels K, Hazekamp MG, et al.

Outcome and follow-up of aortic valve replacement with the freestyle stentless bioprosthesis. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2001 Feb;71(2):601–8.

66. Musci M, Weng Y, Hübler M, Amiri A, Pasic M, Kosky S, et al. Homograft aortic root replacement in native or prosthetic active infective endocarditis: Twenty-year single-center experience. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2010 Mar;139(3):665–73.

67. Svensson LG, Adams DH, Bonow RO, Kouchoukos NT, Miller DC, O’Gara PT, et al. Aortic Valve and Ascending Aorta Guidelines for Management and Quality Measures. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2013 Jun;95(6):S1–66.

68. Galiñanes M, Meduoye A, Ferreira I, Sosnowski A. Totally biological composite aortic stentless valved conduit for aortic root replacement: 10-year experience. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2011 Dec;6(1):86.

69. Apostolos Roubelakis, Dimos Karangelis, Syed Sadeque, Bobby Yanagawa, Amit Modi, Clifford W Barlow, et al. Initial experience with xenograft bioconduit for the treatment of complex prosthetic valve endocarditis. *Perfusion*. 2017;32(5):383–8.

70. Perrotta S, Jeppsson A, Fröjd V, Svensson G. Surgical Treatment of Aortic Prosthetic Valve Endocarditis: A 20-Year Single-Center Experience. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2016 Apr;101(4):1426–32.

71. Navia JL, Al-Ruzzeh S, Gordon S, Fraser T, Agüero O, Rodríguez L. The incorporated aortomitral homograft: A new surgical option for double valve endocarditis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2010 Apr;139(4):1077–81.

72. Jassar AS, Bavaria JE, Szeto WY, Moeller PJ, Maniaci J, Milewski RK, et al. Graft Selection for Aortic Root Replacement in Complex Active Endocarditis: Does It Matter? *The Annals of Thoracic Surgery*. 2012 Feb;93(2):480–7.