

**U. PORTO**



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR  
UNIVERSIDADE DO PORTO



centro hospitalar  
do Porto

# **Endocardite não bacteriana trombótica: revisão a propósito de um estudo de caso**

Pedro Daniel Oliveira Rocha e Costa

**Orientadora**

Dr<sup>a</sup>. Maria Sofia Nogueira Ribeiro e Freitas Cabral

Porto, Junho 2011

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Universidade do Porto

Mestrado Integrado em Medicina

DISSERTAÇÃO DE Mestrado Integrado em Medicina

**Endocardite não bacteriana trombótica:  
revisão a propósito de um estudo de caso**

Pedro Daniel Oliveira Rocha e Costa

Artigo de investigação médica para obtenção do grau de Mestre em Medicina pela  
Universidade do Porto

Trabalho realizado no Hospital de Santo António (Centro Hospitalar do Porto) sob a  
orientação científica da Dra. Sofia Cabral (Assistente Hospitalar do Serviço de Car-  
diologia do Hospital de Santo António (Centro Hospitalar do Porto); Assistente  
Eventual do ICBAS-UP)

Porto, Junho 2011

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar, à Dr<sup>a</sup>. Sofia Cabral, por sempre me ter apoiado durante todo o processo de elaboração desta tese, por ter acreditado no meu projecto e pelo exemplo que sempre foi ao nível da correcção científica.

Aos funcionários do Secretariado do Serviço de Cardiologia e do Serviço de Anatomia Patológica, pela assistência e disponibilidade dadas durante a colheita de dados.

Ao Dr. Pedro Farrajota, pelos esclarecimentos anátomo-patológicos.

À Inês, pela paciência, pelas longas horas que me ouviu falar de pormenores aborrecidos e por me ter sido a minha fonte de perseverança para concluir esta tese.

Aos meus amigos e companheiros, pela ajuda directa ou indirecta que foram para levar esta tese a bom porto.

À minha família, por sempre me ter apoiado e compreendido as minha variações de humor.

**ARTIGO DE INVESTIGAÇÃO MÉDICA**

**Endocardite não bacteriana trombótica:  
revisão a propósito de um estudo de caso**

## Endocardite não bacteriana trombótica: revisão a propósito de um estudo de caso

Costa P.<sup>1</sup>, Cabral MS.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Universidade do Porto

<sup>2</sup> Assistente Hospitalar do Serviço de Cardiologia do Hospital de Santo António (Centro Hospitalar do Porto); Assistente Eventual do ICBAS-UP

L. Prof. Abel Salazar, 2

4099-003 Porto Portugal

Tel: 351 22 206 22 43

e-mail: pedro\_r\_costa@hotmail.com

---

### RESUMO

---

#### INTRODUÇÃO E OBJECTIVOS

A endocardite não bacteriana trombótica (ENBT) refere-se a um grupo de lesões valvulares cardíacas incomum, mas também subdiagnosticado, que compreende desde agregados plaquetários microscópicos até grandes vegetações, na ausência de colonização por microorganismos. Estas lesões representam o corolário de diversos tipos de agressões secundárias a diferentes patologias, nomeadamente as neoplasias e as doenças auto-imunes. Nesta investigação pretendeu-se fazer uma revisão da epidemiologia, patogénese, clínica, diagnóstico e tratamento da ENBT, bem como realizar um estudo que definisse as características dessa patologia numa população portuguesa.

#### METODOLOGIA

Foram identificados, através do sistema de codificação ICD-9 CM, os doentes potencialmente com diagnóstico de ENBT, seguido de confirmação do diagnóstico por consulta do processo clínico individual (estudo *antemortem*), no Centro Hospitalar do Porto, no período de 2000-2010. Foram ainda revistos todos os relatórios de autópsia realizados na mesma instituição, no mesmo período (estudo *postmortem*). Aos casos assim identificados pretendeu-se efectuar uma análise mais detalhada para colheita de informação relevante para a sua caracterização e confrontação com os dados recolhidos na revisão bibliográfica.

#### RESULTADOS

Em 55 processos clínicos e 133 relatórios de autópsia consultados foram encontrados zero casos de ENBT. Este resultado resultará por um lado de factores inerentes à própria patologia (falta de preparação dos clínicos para o seu diagnóstico, insensibilidade da ecocardiografia para a detecção de vegetações, ausência de standardização na avaliação cardíaca durante a autópsia e frequente ausência de tradução sintomática, essencialmente na forma de embolizações) e por outro lado de questões de ordem metodológica (inespecificidade do sistema de codificação, erros de codificação, não inclusão de doentes de ambulatório, referenciação cada vez menos frequente para autópsia, população em risco com baixa frequência de autópsia).

#### CONCLUSÕES

A ENBT é uma entidade incomum, de difícil diagnóstico, exigindo um elevado grau de suspeição pelo que, é frequentemente subdiagnosticada. É habitualmente uma complicação ou comorbilidade de outras entidades nosológicas e o seu impacto na morbidade e mortalidade permanece desconhecido. Assim novos estudos serão necessários de modo a se conhecer melhor os mecanismos fisiopatológicos envolvidos de forma a definir qual a melhor abordagem destes doentes.

**Palavras-chave:** endocardite não bacteriana trombótica; neoplasia; doença auto-imune; tromboembolismo; ecocardiografia

## Non-Bacterial Thrombotic Endocarditis: review apropos of a case study

Costa P.<sup>1</sup>, Cabral MS.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Universidade do Porto

<sup>2</sup> Assistente Hospitalar do Serviço de Cardiologia do Hospital de Santo António (Centro Hospitalar do Porto); Assistente Eventual do ICBAS-UP

L. Prof. Abel Salazar, 2  
4099-003 Porto Portugal

Tel: 351 22 206 22 43

e-mail: pedro\_r\_costa@hotmail.com

---

### ABSTRACT

---

#### INTRODUCTION AND OBJECTIVES

Nonbacterial thrombotic endocarditis (NBTE) refers to an uncommon, but also underdiagnosed, group of valvular lesions ranging from microscopic platelets aggregates to large vegetations in the absence of microorganisms' colonization. These lesions may result from a variety of insults secondary to different pathologies, mainly neoplastic and autoimmune. In this study the author provides a review on epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and management of NBTE, as well as a retrospective study intended to define NBTE characteristics in a portuguese population.

#### METHODOLOGY

Using the ICD-9 CM classification, patients potentially fulfilling NBTE diagnostic criteria were identified, followed by confirmation by manual review of the individual clinical data of each patient (*antemortem* study) in Centro Hospitalar do Porto, Portugal, between 2000 and 2010. The reports from all the autopsies performed in the same institution during the same period were also reviewed (*postmortem* study). It was meant to further characterize in deeper detail the cases so identified and the results compared with data from the aforementioned review.

#### RESULTS

Out of 55 individual clinical files and 133 autopsy reports, zero patients satisfied NBTE criteria. This finding may be due to causes related to NBTE itself (short knowledge on how to diagnose NBTE, echocardiography's lack of sensibility to detect vegetations, absence of a standardized cardiac evaluation during autopsy, frequent asymptomatic features, mainly in embolisms) or to methodology-related causes (lack of specificity of the codification system, mis-codification, non-inclusion of an outpatient sub-group decrease in autopsy referral, low autopsy performance in high-risk individuals).

#### CONCLUSIONS

NBTE is an uncommon entity, challenging to diagnose, requiring a high level of suspicion, being often underdiagnosed. It usually presents as a complication or comorbidity of other nosologic entities and its impact in morbidity and mortality remains largely unknown. According to this, new studies are needed to increase the knowledge on NBTE's pathophysiology in order to provide a more suitable approach to these patients.

**Keywords:** nonbacterial thrombotic endocarditis; neoplasm; autoimmune disorder; thromboembolism; echocardiography

**A** ENDOCARDITE NÃO BACTERIANA trombótica (ENBT) é uma patologia incomum que consiste na presença de vegetações estéreis nos aparelhos valvulares cardíacos, e que, geralmente, ocorre no contexto de doença maligna ou auto-imune, podendo mesmo ser a forma de apresentação inicial de uma dessas patologias. O aspecto clínico mais importante desta entidade é a grande associação a fenómenos tromboembólicos (presentes em até 42% dos casos)<sup>2-5</sup>. Estes ocorrem devido à fácil fragmentação que é característica destas vegetações, podendo atingir, potencialmente, qualquer rede vascular. O atingimento cerebral e cardíaco são aqueles que maior morbidade e mortalidade podem acarretar para o doente. Contudo, a descoberta de lesões típicas de ENBT na autópsia, em doentes sem qualquer suspeita, faz acreditar que muitos desses eventos embólicos sejam assintomáticos, passando, por isso, despercebidos.

Apesar de exigir um alto grau de suspeição e de, por isso, ser difícil de identificar, é de extrema importância o correcto diagnóstico da ENBT. De facto, o diagnóstico diferencial com endocardite infecciosa (EI) pode ser vital, pois o tratamento de ambas as patologias é substancialmente diferente. A utilização de anti-coagulantes é paradigmática, já que, embora constitua a base do tratamento da ENBT, a sua utilização pode estar contraindicada nos casos de EI.

#### **Lista de acrónimos**

**aCL** – Anticorpo anti-cardiolipina  
**CHP-HSA** – Centro Hospitalar do Porto –Hospital de Santo António  
**CHVNG/E** – Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia – Espinho  
**CID** – Coagulação Intravascular Disseminada  
**EI** – Endocardite Infecciosa  
**ENBT** – Endocardite Não-Bacteriana Trombótica  
**ETE** – Ecocardiograma Transesofágico  
**ETT** – Ecocardiograma Transtorácico  
**FT** – Factor Tecidual  
**HBPM** – Heparina de Baixo Peso Molecular  
**HNF** – Heparina Não-Fraccionada  
**ICD** – Classificação Internacional de Doenças  
**IL** – Interleucina  
**LES** – Lúpus Eritematoso Sistémico  
**PCR** – *Polymerase Chain Reaction*  
**RM** – Ressonância Magnética  
**SAF** – Síndrome Anti-Fosfolípido  
**TNF** – Factor de Necrose Tumoral

Ainda que se trate de uma patologia incomum, o reconhecimento da importância que pode ter na qualidade de vida dos doentes, associado à evidente escassez de estudos nesta área, que se reflecte num mais que provável subdiagnóstico desta doença, originou a vontade de aprofundar conhecimentos nesta temática e a realização deste trabalho.

---

### **OBJECTIVOS**

---

Pretendeu-se, em primeiro lugar, realizar uma revisão bibliográfica sobre o tema da ENBT, e, em segundo lugar, complementar e enriquecer essa análise com a realização de um estudo retrospectivo descritivo dos casos de ENBT identificados no período de 2001 a 2010 no Centro Hospitalar do Porto - Hospital de Santo António (CHP-HSA) e no Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia (CHVNG/E). Posteriormente, estabeleceu-se como intenção efectuar uma análise crítica dos resultados obtidos comparando-os com os descritos na literatura.

---

### **PARTE I - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

---

A ENBT é uma patologia que se refere a um espectro de lesões caracterizadas pela presença de vegetações nas válvulas cardíacas, que são compostas por agregados de fibrina e de plaquetas e que não são secundárias à acção de agentes infecciosos. Foi Ziegler<sup>6</sup> quem pela primeira vez, em 1888, descreveu esta entidade, introduzindo o termo “tromboendocardite” para descrever a já referida deposição de fibrina nos folhetos valvulares cardíacos. No entanto, só em 1936, surgiu a denominação “endocardite não bacteriana trombótica” com Gross e Friedberg<sup>7</sup>. Trata-se de uma condição infrequente, geralmente associada a estados de hipercoagulabilidade ou neoplasias, em especial adenocarcinomas, bem como a patologias auto-ímmunes ou doenças do tecido conjuntivo.

### **DEFINIÇÃO**

Tal como sugerido por alguns autores<sup>3,5,8</sup>, e apesar de alguns investigadores limitarem a definição da ENBT à

presença de vegetações assépticas em válvulas íntegras e sem sinais de resposta inflamatória do tecido adjacente, optou-se por assumir uma definição mais abrangente desta patologia, de modo a incluir qualquer vegetação valvular trombótica não infectada. Apenas a endocardite reumática, por se tratar de uma patologia claramente distinta e com morfologia ecocardiográfica substancialmente diferente, foi excluída desta definição<sup>8</sup>. Assim, a referência a ENBT englobará os termos quer de endocardite marântica, quer de endocardite de Libman-Sacks. A razão para esta classificação prende-se com a semelhança das manifestações clínicas e da apresentação imagiológica de ambas.

## EPIDEMIOLOGIA

A ENBT geralmente afecta doentes da quarta à oitava década de vida<sup>9</sup>, apesar de já terem sido descritos casos em todas as faixas etárias, inclusivamente em recém-nascidos prematuros<sup>10</sup>. É uma patologia sem preferência de género<sup>9,11-14</sup>, apesar de alguns grupos apresentaram um domínio do sexo feminino<sup>5</sup>. A incidência desta patologia ainda não foi determinada. Em cerca de 1,2% dos doentes autopsiados, podem ser encontradas lesões típicas de ENBT<sup>3</sup> (Tabela 1). Alguns autores advogam valores superiores, como Kuramoto<sup>15</sup>, que encontrou a maior incidência (9,3%), argumentando que a subestimação de estudos anteriores seja explicada por uma inadequada avaliação patológica. Pode apontar-se ainda como

factor condicionante a amostragem de indivíduos que são submetidos a estudo necróptico, isto é, o enviesamento introduzido pelo tipo de referência. A válvula mitral é a mais frequentemente afectada, seguida da aórtica e da combinação do envolvimento de ambas<sup>4</sup>; já foram, ainda, documentados casos de envolvimento quadrialvular<sup>16,17</sup>, bem como de válvulas protésicas<sup>18,19</sup>.

## PATOGÉNESE

A ENBT está geralmente associada a neoplasias (“endocardite marântica”), bem como a outras doenças cronicamente debilitantes, como a tuberculose<sup>20</sup> ou a síndrome de imunodeficiência adquirida<sup>21</sup>, mas pode estar também ligada a processos agudos como sépsis ou queimaduras graves. A doença maligna, particularmente os adenocarcinomas pulmonares, pancreáticos e gástricos, é a patologia mais frequentemente associada à ENBT em estudos *post-mortem*. O maior estudo ecocardiográfico prospectivo, com 200 doentes oncológicos, identificou ENBT em 19% deles (vs. 2% dos controlos). Os estudos *antemortem*, por seu turno, documentam uma preponderância de doenças auto-imunes (46%), especialmente a síndrome anti-fosfolipídica (SAF)<sup>22-25</sup> (endocardite de Libman-Sacks). Outras patologias já descritas em associação com ENBT foram as doenças mieloproliferativas<sup>26</sup>, o trauma por cateter venoso central, o envenenamento após mordedura

**Tabela 1** – Frequências apresentadas em estudos *postmortem*

Autor	Nº de autópsias	Nº casos ENBT	Frequência (%)
Kuramoto <i>et al.</i> <sup>15</sup>	2340	217	9,3
Llenas-Garcia <i>et al.</i> <sup>20</sup>	2041	22	1,1
Biller <i>et al.</i> <sup>29</sup>	13913	99	0,7
Steiner <i>et al.</i> <sup>4</sup>	25157	175	0,7
Deppisch <i>et al.</i> <sup>30</sup>	4062	65	1,6
Gonzalez-Quintela <i>et al.</i> <sup>31</sup>	1640	10	0,6
Kim <i>et al.</i> <sup>32</sup>	4723	36	0,8
Bedikian <i>et al.</i> <sup>33</sup>	2463	31	1,3
Miksaneck <i>et al.</i> <sup>34</sup>	1139	23	2,0
Total	57478	668	1,2

de víbora<sup>27</sup>, a *overdose* medicamentosa<sup>28</sup> e o efeito tardio de radioterapia<sup>3</sup>.

Independentemente da patologia subjacente, a ENBT parece ser o corolário de diversos mecanismos cujo ponto comum será a disrupção da integridade endotelial e/ou um estado de hipercoagulabilidade<sup>9</sup>. A exposição do colagénio subjacente ao endotélio lesado será o ponto de ancoragem das plaquetas, que inicia o processo trombogénico e culmina com a formação de um trombo.

### Lesão Endotelial

A lesão endotelial pode ser produzida por diversas agressões. No SAF, o envolvimento de complexos imunes já foi demonstrado através da presença de depósitos de imunoglobulinas (maioritariamente anticorpos anti-cardiolipina (aCL)) e de complemento na base das vegetações de ENBT<sup>22</sup>. Também no lúpus eritematoso sistémico (LES) e na endocardite infecciosa, a presença desses anticorpos está associada a uma maior incidência de ENBT<sup>23</sup> e a uma maior taxa de embolização<sup>29</sup>, respectivamente.

A presença de grandes quantidades de interleucina-1 (IL-1), IL-6 e de factor de necrose tumoral (TNF) para a corrente sanguínea após interacção entre monócitos e macrófagos com células malignas parece ser outra causa de lesão endotelial<sup>30</sup>.

Outro mecanismo possível parece ser o trauma mecânico directo exercido pela corrente sanguínea<sup>31</sup>, podendo essa ser a justificação para a localização preferencial destas lesões na face auricular da válvula mitral e na face ventricular da válvula aórtica.

### Hipercoagulabilidade

A presença de estados de hipercoagulabilidade em doentes com neoplasia é conhecida desde o século XIX, com os trabalhos de Trousseau<sup>32</sup>. De facto, estudos recentes apontam para que 15% dos doentes neoplásicos venham a sofrer de um evento tromboembólico durante a vida e que 50% deles tenham evidência de tromboembolismo na avaliação *post-mortem*<sup>33</sup>. As alterações pró-coagulantes

associadas com a malignidade (especialmente a expressão de factor tecidual (FT) pelas células tumorais e endoteliais<sup>34</sup>), a resposta inflamatória do doente e a iatrogenia imposta pelos tratamentos de quimio e radioterapia são os factores que contribuem para esse estado de hipercoagulabilidade<sup>13</sup>. A ENBT é uma das manifestações desse mesmo estado, tal como o são o tromboembolismo venoso, a tromboflebite superficial migratória, a trombose arterial ou a coagulação intravascular disseminada (CID)<sup>13</sup>. A CID é considerada, por alguns autores, como um dos processos inerentes à própria ENBT<sup>35</sup>, enquanto outros consideram-na um processo paralelo, estando presente em 18,5% dos casos de ENBT<sup>13,36</sup>.

A noção de que estas manifestações estariam apenas associadas a neoplasias em estadios avançados<sup>9,13,37</sup> tem vindo a ser recorrentemente questionada. De facto, os estudos *in vitro* de Boccaccio<sup>38</sup> apresentaram pela primeira vez uma ligação genética clara entre a activação oncogénica (oncogene *MET*) e as alterações da hemostase (aumento da transcrição dos genes do inibidor do activador do plasminogénio do tipo 1 (*PAI-1*) e da ciclooxigenase-2 (*COX-2*)) e revelaram que essas mesmas alterações precedem o aparecimento de células malignas identificáveis. Também a recente apresentação de um caso de ENBT associado a um cancro do ovário no estadio Ia<sup>39</sup> demonstra que a ocorrência de ENBT em estadios iniciais ou mesmo pré-neoplásicos pode ser uma realidade.

### Hipoxia

Recentes estudos têm avançado com a hipótese de a hipóxia ter algum papel na patogenia da ENBT. Apesar de apenas ter sido demonstrado em estudo laboratoriais de modelos animais, parece haver alguma evidência de que a hipóxia possa induzir um aumento da actividade do FT que, para além do já referido aumento da tromboogenicidade da superfície endotelial, provoca alterações morfológicas na válvula mitral<sup>40</sup>. Contudo, esta hipótese é ainda especulativa, carecendo de confirmação por estudos em humanos.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Um dos principais obstáculos ao correcto diagnóstico desta patologia é a ausência de sinais patognomónicos. McKay e Wahler<sup>41</sup> sugeriram uma tríade de critérios para o diagnóstico de ENBT: presença de (i) doença com associação documentada com ENBT; (ii) sopro cardíaco; (iii) embolização sistémica. Contudo, a presença de um sopro cardíaco é incomum (cerca de 33% dos doentes<sup>42</sup>) e a valorização do mesmo deve ser feita apenas quando há alteração de um sopro já existente ou quando há aparecimento de um sopro *de novo*. Deste modo, a referida tríade nunca foi muito utilizada dada a baixa sensibilidade e especificidade. Por isso, surgiram, ainda que de um modo não sistematizado, novos critérios de diagnóstico, que serão explorados adiante.

As manifestações clínicas mais evidentes resultam da embolização sistémica de fragmentos das vegetações, que ocorre em 50% dos doentes<sup>3,9,43</sup>, frequentemente como evento inaugural desta patologia. O sinal mais comum e certamente mais devastador é o défice neurológico agudo (focal ou difuso), sendo relativamente mais comum na ENBT que na EI (33% vs. 19%)<sup>5,44</sup>. Também o envolvimento da circulação coronária pode ser extremamente comprometedor, ocorrendo em 6,7-9% destes doentes<sup>36</sup>. A embolização arterial pode ainda manifestar-se através de dor abdominal por isquemia esplénica e mesentérica, hematuria, cianose e isquemia dos membros<sup>16</sup>. Algumas séries apresentam ainda valores elevados (50%) para a presença de tromboembolismo pulmonar em doentes com neoplasia<sup>35,36</sup>. Contudo, tal não se deverá à ENBT dado ser extremamente raro o envolvimento do coração direito. Este fenómeno está em provável relação com o estado de hipercoagulabilidade característico nestes doentes. Assim, a recorrência de episódios de tromboembolismo num doente com contexto apropriado deve levantar a forte suspeita de ENBT.

A disfunção valvular é incomum, contudo pode ocorrer insuficiência valvular por deficiente coaptação dos folhetos valvulares ou por destruição dos mesmos.

Pode, ainda que seja menos comum, ocorrer estenose por espessamento valvular ou por obstrução condicionada pela própria vegetação, desde que esta tenha dimensão considerável.

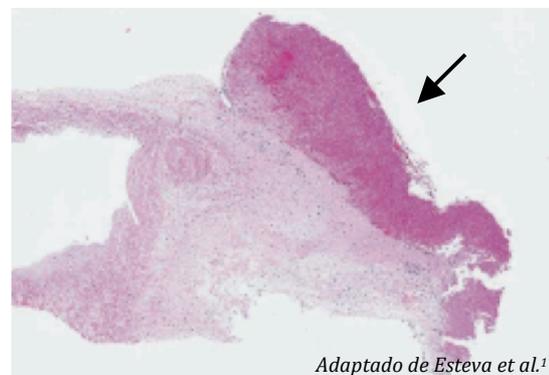
A febre pode também estar presente na ENBT, funcionando como um sinal confundidor com a EI, sendo explicada pela frequência com que tanto as neoplasias como o SAF/LES cursam com estados de hipertermia. Ainda que menos comuns, foram ainda descritas manifestações cutâneas<sup>45</sup> e psicose<sup>46</sup> associada a ENBT.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de ENBT é substancialmente mais difícil que o de EI. A ausência de marcadores séricos, o pequeno tamanho das vegetações e a sua friabilidade, com conseqüente facilidade de embolização deixando marcas na válvula de difícil detecção, e a possibilidade de presença de ENBT no contexto de febre e de infecção, dificultam sobremaneira o diagnóstico desta patologia<sup>20</sup>. A importância de um diagnóstico atempado desta doença é a possibilidade de prevenção de eventos tromboembólicos e do diagnóstico de outra doença subjacente, como é o caso da uma neoplasia oculta. Assim, todos os doentes com diagnóstico de ENBT sem outra patologia associada, devem ser investigados para despiste de doença maligna ou auto-imune.

### Histologia

Actualmente, apenas o exame histológico das vegetações permite um diagnóstico definitivo. As vegetações con-



**Figura 1** – aparência de uma vegetação (seta) composta por fibrina e plaquetas (HE, x40)



**Figura 2** - Aspecto macroscópico de múltiplas vegetações na zona de coaptação da face auricular da válvula mitral

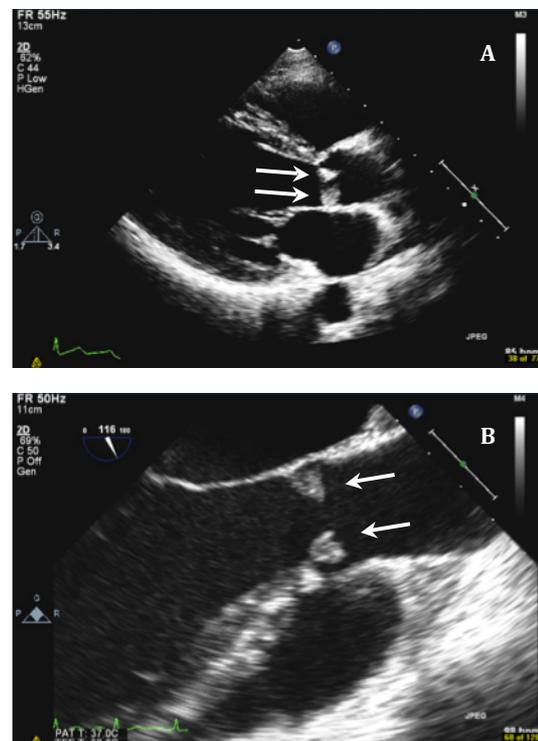
sistem em agregados de plaquetas e fibrina (Figura 1). Macroscopicamente, apresentam-se como massas brancas ou acinzentadas geralmente localizadas ao longo das linhas de coaptação dos folhetos valvulares, que podem estar íntegros ou previamente lesados (Figura 2). Podem ter tamanhos muito variados, desde lesões microscópicas a massas exuberantes, apresentando grande tendência para a embolização e fragmentação devido à inexistente organização celular. Após a embolização, o local da lesão pode cicatrizar, com proliferação fibroblástica, desenvolvendo-se espessamento valvular<sup>13</sup>. Para alguns autores, o espessamento é, aliás, uma forma de apresentação de ENBT, sendo critério de inclusão em alguns estudos<sup>3,5,8,14</sup>. Allen e Sirota<sup>31</sup> propuseram uma classificação macroscópica da ENBT, de acordo com o tamanho, o número e a aderência à válvula. Aproximadamente 75% das vegetações apresentam menos de 3 mm e 70% são múltiplas<sup>47-49</sup>.

### Ecocardiografia

Apesar de existir alguma evidência de que a ecocardiografia seja menos sensível para a detecção de ENBT do que para EI<sup>9</sup>, esta permanece como o principal aliado dos clínicos no diagnóstico e na antecipação de potenciais complicações da ENBT. Ao exame ecocardiográfico, as lesões podem ter a aparência de verdadeiras vegetações ou então apenas de espessamento valvular (Figura 3), existindo algum paralelismo entre as classes

histológicas de Allen e Sirota e a aparência ecocardiográfica<sup>8</sup>. A presença de vegetações na região de coaptação sem destruição do tecido valvular, o envolvimento cardíaco bilateral das válvulas ou o envolvimento só do coração direito são altamente sugestivas de ENBT<sup>2,37,50</sup>. A modalidade transesofágica (ETE) é a mais sensível (90% vs 70% da modalidade transtorácica (ETT)) para a detecção das mesmas, especialmente se o diâmetro for <5mm. Por isso, a ETE deve ser executada perante um índice de suspeição elevado. Tal como referido por alguns autores, a utilização, nos estudos disponíveis, de ETT como ferramenta diagnóstica exclusiva, não complementada pelo ETE, no caso de achados negativos ou inconclusivos, torna os resultados encontrados em subestimativas dos valores reais.

Apesar de ser conhecido o risco de embolia, não foram ainda descritas características que permitam uma estratificação do risco de embolização na ENBT. Os estudos de Turiel<sup>51</sup> em doentes com SAF,



**Figura 3** - aspecto ecocardiográfico por via transtorácica (A) e transesofágica (B) documentando espessamento e retracção (SETAS) das cúspides aórticas num caso de NBTE (imagens cedidas pelo Serviço de Cardiologia CHP-HSA)

demonstraram que a presença de um título de aCL>40 conferiria um maior risco para eventos tromboembólicos. Por outro lado, estudos realizados no âmbito da EI<sup>52</sup> sugeriram que a presença de envolvimento do coração direito, a infecção por estafilococos, um diâmetro >15mm e a mobilidade da vegetação seriam preditores da embolização em doentes com essa patologia. Já foi avançada a possibilidade de também a ENBT partilhar algumas dessas características<sup>3</sup>, contudo, tal nunca foi demonstrado, aguardando-se mais estudos para confirmar este ponto.

#### Estudo Laboratorial

Pela muito maior incidência de EI em comparação com a ENBT, e por não ser possível diferenciá-las imagiologicamente, a colheita de hemoculturas é mandatária. Contudo, cerca de 31% das EI podem ocorrer com hemoculturas sistematicamente negativas, sendo apontadas como principais causas as infecções por microorganismos fastidiosos ou não bacterianos (fungos, por exemplo), a administração de antibióticos prévia à colheita, a endocardite de válvulas direitas e a endocardite em doentes com *pacemaker* permanente<sup>53-55</sup>. Cada vez mais utilizado, em especial nos casos de negatividade das hemoculturas, a *polymerase chain reaction* (PCR) de sangue e tecidos pode ser uma alternativa rápida e fidedigno para a diferenciação de EI da ENBT.

Deve ser ainda realizado o estudo da coagulação para despiste de CID, bem como o estudo imunológico para o SAF (aCL, anticorpos anti- $\beta_2$  glicoproteína I e anticoagulante lúpico), especialmente naqueles doentes com isquemia cerebral e embolização sistémica recorrente.

#### Ressonância Magnética de difusão

O desenvolvimento de sintomas neurológicos em doentes com neoplasia deve originar uma investigação imagiológica por ressonância magnética (RM), o exame mais sensível e específico na detecção de metástases ou isquemia cerebral<sup>13</sup>. Foram descritas diferenças no padrão de isquemia consoante a origem embólica seja a ENBT ou EI, distinguíveis através de

um exame relativamente recente, a RM de difusão. Num estudo liderado por Singhal<sup>56</sup>, essa técnica foi utilizada para comparar os padrões de isquemia cerebral em doentes com EI e ENBT, incluindo o tamanho, o número e a localização das lesões, tendo identificado quatro padrões: 1) lesão única sugestiva de êmbolo solitário; 2) lesões múltiplas mas muito próximas – enfarte territorial; 3) múltiplas lesões punctiformes disseminadas; 4) múltiplas lesões pequenas, médias e grandes disseminadas. Todos os doentes com ENBT ( $n=9$ ) exibiram o padrão 4, enquanto doentes com EI ( $n=27$ ) exibiram padrões 1, 2, 3 e 4, diferença que foi estatisticamente significativa ( $p=0,013$ ). Assim, este grupo de investigadores concluiu que a ENBT tendencialmente apresentará lesões isquémicas múltiplas, com diversos tamanhos e disseminadas pelo parênquima cerebral, enquanto a EI originará uma grande variedade de padrões de isquemia cerebral.

Assim, este exame pode contribuir para a diferenciação entre as duas patologias.

### **ABORDAGEM E TRATAMENTO**

O objectivo do tratamento é, em primeiro lugar, a prevenção da embolização recorrente. A resolução do processo subjacente à ENBT está associado a uma maior eficácia na resolução da endocardite, do que propriamente a terapêutica dirigida ao distúrbio da coagulação<sup>9,57,58</sup>. Contudo, a grande prevalência desta patologia em doentes com neoplasias em estadio muito avançado diminui grandemente as possibilidades de cura, pelo que esta abordagem, apesar de ideal, nem sempre é possível.

As únicas orientações existentes actualmente, da autoria do *American College of Chest Physicians*, de 2008<sup>57</sup> recomendam a utilização de heparina não-fractionada (HNF) ou heparina de baixo peso molecular (HBPM) em doentes com: a) ENBT e êmbolos sistémicos ou pulmonares; b) neoplasia disseminada ou doença debilitante com vegetações assépticas.

Ao contrário da heparina, os antagonistas da vitamina K não devem ser utilizados em doentes com ENBT associada a neoplasia, porque esta não previne a recorrência de eventos tromboembólicos<sup>13,59</sup>, provavelmente devido ao envolvimento de factores não-dependentes da vitamina K na coagulopatia destes doentes<sup>60</sup>.

No caso de doentes com SAF, a terapêutica anticoagulante está aconselhada independentemente da presença ou ausência de envolvimento valvular, devido ao estado de hipercoagulabilidade a que esses doentes estão sujeitos<sup>22</sup>. Contudo, é questionável o efeito desta quando surgem casos de ENBT nesse contexto. Foram já descritos casos pontuais de resolução da ENBT com varfarina<sup>61-63</sup>, todavia, diversos estudos mostraram uma ausência de resposta das lesões valvulares à terapêutica anticoagulante, descrevendo inclusivamente a progressão das mesmas<sup>24,51,64</sup>.

A detecção de vegetações estéreis criou um dilema terapêutico. A utilização de anticoagulantes para prevenção da recorrência de embolizações e até o desaparecimento das vegetações já foi descrito<sup>35,65</sup>. Apesar disso, a efectividade desta abordagem ainda não foi demonstrada em qualquer estudo, pelo que a avaliação caso a caso permanece a melhor opção.

A terapêutica com corticosteróides e imunossuppressores já foi associada, em casos singulares, à resolução das vegetações em doentes com ENBT e SAF<sup>66</sup>, arterite de células gigantes ou poliarterite nodosa<sup>67</sup>. Contudo, não há evidência de que esta opção seja válida, especialmente nos doentes com SAF. De facto, apesar de se verificar uma grande redução na resposta inflamatória, o processo patológico e a lesão endotelial subjacentes não são resolvidos, podendo até observar-se uma modificação do processo de cicatrização valvular que originará maior deformação valvular e, por conseguinte, maior disfunção valvular<sup>22</sup>.

Apesar de não existirem recomendações formais quanto às indicações e quanto ao momento ideal para a abordagem cirúrgica, a existência de disfunção valvular grave ou a recorrência dos eventos embólicos são os critérios actualmente aceites para a adopção desta

abordagem<sup>3</sup>. Quando é decidido operar – e ao contrário da EI, onde a substituição valvular é praticamente mandatária – a preservação da válvula, com excisão apenas da vegetação, é frequente.<sup>68</sup>

---

## PARTE II - ESTUDO DE CASO

---

### METODOLOGIA

#### Estudo antemortem

Recorrendo ao Serviço de Informação e Gestão do CHP, foi solicitada a identificação de todos os doentes internados no período de 2001-2010 e cuja nota de alta contemplasse os códigos 4.2490 – “*Endocardite em válvula não especificada e causa não especificada (“sopro sistólico”)*” ou 4.2491 – *Endocardite em doenças classificadas em outra parte* - da Classificação Internacional de Doenças (ICD-9 CM), actualmente utilizado pela instituição. Da amostra obtida, foi posteriormente efectuada a consulta sistemática do episódio-índice no processo clínico de cada doente (em suporte físico e electrónico). Foram critérios de inclusão a avaliação ecocardiográfica ser positiva para a presença de vegetações, com hemoculturas negativas, com patologia reconhecidamente associada à ENBT e onde os critérios de Duke para endocardite infecciosa ou de Jones para febre reumática não fossem cumpridos. Ao sub-grupo final assim identificado foi prevista a determinação de: (i) variáveis demográficas (sexo e idade); (ii) patologias associadas; (iii) avaliação ecocardiográfica (ETT e/ou ETE) integral; (iv) manifestações clínicas presentes - com enfoque particular para fenómenos tromboembólicos; (v) utilização de terapêutica hipocoagulante prévia; (vi) *outcome* do doente, no final do episódio.

#### Estudo post-mortem

Consultaram-se todos os relatórios de autópsias de adultos realizados no CHP, durante o período de 2000-2010. Todas as autópsias incluíram uma avaliação macroscópica detalhada das câmaras cardíacas, dos aparelhos valvulares e dos vasos coronários, seguida da avaliação his-

tológica das válvulas quando houve suspeita de processo patológico nas mesmas (quer na autópsia, quer na história clínica). Foram definidos como parâmetros de selecção todos os casos com presença de vegetações nas válvulas cardíacas com caracterização histológica de composição por fibrina e plaquetas. A detecção histológica de micro-organismos na vegetação ou no tecido valvular adjacente foi critério de exclusão. A presença de sépsis ou de infecção noutra local (desde que sem colonização valvular) não foi considerado critério de exclusão. Foi intenção aplicar posteriormente, ao sub-grupo assim obtido, a mesma metodologia descrita para a amostra do estudo ante-mortem [variáveis demográficas (sexo e idade), patologias associadas, existência de suspeita do diagnóstico durante o internamento e existência de fenómenos tromboembólicos (quer descritos no processo clínico, quer documentados na autópsia)].

## CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO

Ao contrário do que havia sido proposto no projecto inicial, a inclusão de dados relativos ao CHVNG/E não foi efectuada por não ter sido possível ultrapassar questões de natureza formal. Assim, a população obtida compreende apenas doentes do CHP-HSA.

No estudo *antemortem*, 59 doentes foram identificados com a codificação descrita. Foram consultados os processos de apenas 54, por impossibilidade de acesso ao processo clínico dos restantes cinco doentes. Dessa população, 33 (61%) eram mulheres e 21 (39%) homens, com uma idade média de 68 anos. 53 (98%) tinha o código 4.2490 e a apenas 1 (2%) foi atribuída a codificação 4.2491.

Relativamente ao estudo *postmortem*, foram consultados 133 registos de autópsias de adultos. Essa população compreendia 62 (47%) mulheres e 71 (53%) homens, com uma idade média de 54 anos.

## APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Em ambos os estudos, e com base nos parâmetros de selecção definidos a amostra final foi de zero casos pelo que não foi possível prosseguir o estudo.

## DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O resultado obtido em ambos os estudos foi diferente do esperado após realização da revisão bibliográfica e aquando da elaboração do projecto para este estudo. De facto, a descrição desta patologia como sendo incomum é internacionalmente aceite. Apesar disso, os estudos disponíveis demonstram valores de frequência significativamente diferentes de zero. Se, por um lado, o método utilizado para o estudo *antemortem* foi original, dado não estar descrita a utilização da codificação do ICD-9 CM para identificação de doentes com ENBT, por outro, o estudo *postmortem* utilizou o método classicamente apresentado pela maioria dos estudos publicados<sup>4,20,36,69</sup>. Assim sendo, esta discussão versará sobre os potenciais motivos que expliquem a discrepância entre o resultado esperado e o obtido.

Podem ser, à partida, definidos dois tipos distintos de razões para os achados deste estudo. Em primeiro lugar, as limitações inerentes à patologia em si e, em segundo, as limitações metodológicas.

### Limitações inerentes à patologia

Um dos conceitos transversais a todos os estudos já publicados é a provável subestimação dos valores reais de incidência da ENBT. Em primeiro lugar, para um correcto diagnóstico de ENBT, está a necessidade de um elevado grau de suspeição. Para que tal ocorra, o conhecimento desta patologia e das suas características por parte do clínico é mandatório. De facto, os estudos retrospectivos baseados em registos médicos apresentam valores que tendencialmente são inferiores aos de estudos prospectivos<sup>5,70</sup>. Isso é uma demonstração de que a sensibilização para a existência deste diagnóstico aumenta a percentagem de diagnósticos realizados, o que é comum com outras áreas da Medicina. Por outro lado, o diagnóstico diferencial entre ENBT e EI com hemoculturas negativas pode ser extremamente difícil, sendo a última situação mais prevalente que a primeira. Inclusivamente, a tradução ecocardiográfica das lesões de ambas as pato-

logias é indiferenciável<sup>3,8</sup>, pelo que apenas através do contexto do doente e do resultado de outros exames auxiliares se poderá fazer a melhor diferenciação entre ambas. Desse modo, é plausível, ainda que nem sempre correcto, que o clínico e/ou o codificador atribuam o diagnóstico de endocardite infecciosa a doentes que apresentem vegetações mas hemoculturas sistematicamente negativas sem informação adicional.

Em segundo lugar, está a dificuldade técnica do diagnóstico. A ecocardiografia, apesar de ser o método de eleição para o diagnóstico (especialmente o ETE), apresenta algumas limitações, em especial a menor sensibilidade para lesões mais pequenas<sup>8</sup>; por outro lado, o facto de a embolização poder eliminar qualquer vestígio de lesão na válvula pode transformar esses casos em falsos negativos. Da mesma maneira, tal como proposto por alguns autores, a ENBT poderá também apresentar-se sob a forma de um simples espessamento<sup>3,5,8,14</sup>. Quando tal acontece, esse espessamento será correspondente a uma vegetação demasiado pequena para poder ser distinguida imagiologicamente do endotélio, ou a um espessamento decorrente da cicatrização secundária à embolização das vegetações. Contudo, quer pela baixa especificidade desse sinal, quer por desconhecimento da patologia, mesmo ocorrendo em contexto propício ao desenvolvimento de ENBT, esse aspecto tende a ser desvalorizado. Desse modo, na ecocardiografia, o operador tem um papel fundamental na documentação e valorização de uma alteração valvular, de acordo com a história clínica do doente.

Um terceiro factor para o sub-diagnóstico, é a possibilidade de embolização assintomática das vegetações. Este aspecto contribui para o número de casos falsos negativos após avaliação ecocardiográfica. Do mesmo modo, essa será uma das justificações para, tal como descrito, ser comum o diagnóstico desta patologia apenas na autópsia em doentes sem qualquer suspeita durante a vida<sup>9</sup>.

Relativamente à autópsia, também aqui o pequeno tamanho das lesões, ou até a sua ausência por já ter ocorrido embolização completa das vegetações, pode não

deixar qualquer vestígio macroscópico de lesão nas válvulas<sup>5</sup>. Este aspecto é relevante especialmente se se tiver em conta que nem todos os doentes são submetidos a avaliação histológica do tecido valvular durante a autópsia. Isso só acontece nos casos em que há alguma alteração macroscópica valvular ou naqueles em que a história clínica é sugestiva de patologia cardíaca concomitante, podendo, assim, tornar-se negativo o exame necrótico de doentes com alterações valvulares muito subtis. Esta é, aliás a justificação apresentada por Kuramoto<sup>15</sup> para a prevalência tão discrepante encontrada no seu estudo, sobretudo se comparada com todos os outros.

#### Limitações metodológicas

Um segundo tipo de causas para a ausência de casos de ENBT está relacionado com o método utilizado e com as limitações que este, directa ou indirectamente, apresenta.

Começando pelo estudo *antemortem*, há que reflectir acerca da base do método, que é o sistema de codificação internacional – ICD-9 CM. A utilização desse sistema é a única forma disponível para fazer uma pesquisa transversal baseada em dados hospitalares, pelo que isso acarretará todos os vieses inerentes ao próprio sistema. De facto, a primeira grande lacuna é a falta de especificidade dos códigos com que a ENBT pode ser codificada. O código 4.2490 – *Endocardite em válvula não especificada e causa não especificada (“sopro sistólico”)* apesar de pouco específico, define exactamente a que doentes deve ser atribuída esta codificação, compreendendo o diagnóstico de ENBT. Dado o reconhecimento dessa baixa especificidade, os diferentes episódios foram analisados individualmente, de modo a discriminar quais seriam, de facto, casos de ENBT, com base nos critérios clínicos internacionalmente aceites. Um outro aspecto relativo à codificação pode estar relacionado com o facto de a ENBT ser invariavelmente associada a outra patologia, o que poderá, ainda que erradamente, levar apenas à codificação desta última. Nesses casos, deveria ser atribuído o código 4.2491 – *Endocardite em doenças classi-*

*ficadas em outra parte* assim como o código da patologia em questão. A obtenção de apenas um caso com essa codificação, reforça a ideia de que os doentes com, por exemplo, endocardite de Libman-Sacks não sejam codificados correctamente.

Por outro lado, há que considerar a população visada no estudo. A tentativa inicial de alargar o estudo a um centro hospitalar que contemplasse um Serviço de Cirurgia Cardio-Torácica, pretendia precisamente aumentar a probabilidade de se encontrarem casos de ENBT. Contudo, tal não pôde concretizar-se. Ainda que o tratamento cirúrgico seja uma alternativa pouco utilizada por serem raros os casos com indicação para esse tipo de tratamento, reconhece-se que a utilização de uma população apenas de um centro hospitalar sem esse serviço pode contribuir para a diminuição da frequência desta patologia.

Ainda a respeito da população visada no estudo, esta contemplou apenas episódios do internamento, dado serem os únicos casos registados na base de dados a que se acedeu. De facto, recordando que a ENBT geralmente ocorre em doentes com doenças crónicas, será provável que estes indivíduos sejam acompanhados em ambulatório. Esse aspecto, apesar de nunca ter sido abordado em outros estudos, pode justificar alguma perda de casos positivos para a patologia.

No que diz respeito ao estudo *post-mortem*, existe actualmente um grande entrave à realização deste tipo de estudos dado ser cada vez menos comum a realização de autópsias clínicas. Isto diminui em grande medida o tamanho da amostra de que se dispunha, não contribuindo para a significância estatística do resultado encontrado. Essa baixa frequência verificada nos nossos hospitais é um aspecto cultural que dificulta e condiciona estudos como o presente.

Não sendo nosso objectivo debater tal assunto, registre-se contudo que a única indicação para a realização de uma autópsia clínica é uma causa de morte indeterminada. E, apesar dessa causa nem sempre ser óbvia e clara, a verdade é que com alguma frequência a atribuição de

responsabilidades a uma determinada patologia é feita com algum grau de probabilidade, que pode ser elevado ou não. Por exemplo, nos doentes com doença maligna, especialmente se avançada, o óbito é visto como um acontecimento esperado, pelo que raramente estes doentes são autopsiados. Ora, pensando que esse será um grupo com grande potencialidade para o desenvolvimento de ENBT, poder-se-á inferir que há diferenças culturais e políticas importantes que dificultam a realização de um ensaio deste género no nosso país.

---

## CONCLUSÃO

---

A ENBT é uma patologia pouco comum, mas certamente é também uma patologia subdiagnosticada. A inespecificidade das manifestações clínicas, aliada à necessidade de um elevado índice de suspeição para o estabelecimento do diagnóstico, está entre as razões para a limitada fracção de doentes que são correctamente diagnosticados. Por outro lado, a escassez de estudos sobre o tema também dificulta o aprofundamento do conhecimento acerca da ENBT e a sua transmissão aos clínicos.

A própria abordagem dos casos mantém-se algo empírica, estando apenas estabelecida uma linha orientadora para o seu tratamento, mas mesmo nesse ponto os resultados não são completamente satisfatórios. A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes a esta entidade nosológica, especificados de acordo com a patologia de base associada, será provavelmente um ponto essencial para a elaboração de estudos que permitam a definição da melhor abordagem mediante as características de cada caso.

De acordo com o que se apurou, este estudo, realizado com o objectivo de identificar e caracterizar os casos de ENBT numa população hospitalar, baseado na pesquisa em episódios de internamento e de relatórios de autópsia, foi o primeiro a contemplar o diagnóstico *antemortem* e *postmortem* de ENBT. A obtenção de zero casos confirma a ideia da baixa frequência da patologia, mas levanta também a suspeita de que existirão casos que não são adequadamente identificados. Assumindo

que a população visada neste estudo não difere substancialmente das abordadas em estudos semelhantes deve reflectir-se sobre as razões que estão na base da ausência de casos de ENBT no CHP-HSA.

A realização de estudos prospectivos sistemáticos em populações de doentes com doença maligna ou doença auto-imune será provavelmente o método necessário para melhor caracterizar a patologia e perceber se a sua frequência é de facto baixa ou se existirão factores que limitam o correcto diagnóstico de ENBT de modo significativo. A quantificação da mortalidade e morbidade associadas à patologia, bem como a identificação dos custos envolvidos, são dois pontos essenciais para se definir o impacto da ENBT na vida de doentes e no investimento que deverá ser feito para a combater no futuro.

---

## BIBLIOGRAFIA

---

1. Esteva CJ, DeLellis RA, Hartman L. Nonbacterial thrombotic (marantic) endocarditis. *Med Health R I* 2010;93:119.
2. Amaral G SJE, de Azevedo LC, de Azevedo LA, Pimenta J. Nonbacterial thrombotic endocarditis. *Arq Bras Cardiol* 1997;68:373-5.
3. Asopa S, Patel A, Khan OA, Sharma R, Ohri SK. Non-bacterial thrombotic endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:696-701.
4. Steiner I. Nonbacterial thrombotic endocarditis - a study of 171 case reports. *Cesk Patol* 1993;29:58-60.
5. Eiken PW, Edwards WD, Tazelaar HD, McBane RD, Zehr KJ. Surgical pathology of nonbacterial thrombotic endocarditis in 30 patients, 1985-2000. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1204-12.
6. Ziegler E. Ueber den Bau und die Entstehung der endocarditischen Efflorescenzen. *Ver Kong Inn Med* 1888;7:339-43.
7. Gross L, CK F. Nonbacterial thrombotic endocarditis. Classification and general description. *Arch Intern Med* 1936;58:620-40.
8. Reisner SA, Brenner B, Haim N, Edoute Y, Markiewicz W. Echocardiography in nonbacterial thrombotic endocarditis: from autopsy to clinical entity. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:876-81.
9. Lopez JA, Ross RS, Fishbein MC, Siegel RJ. Nonbacterial thrombotic endocarditis: a review. *Am Heart J* 1987;113:773-84.
10. De Vries L, Cleper R, Shwartz A, Dulitzky F, Sirota L. Nonbacterial thrombotic endocarditis in a small-for-date preterm infant. *Clin Pediatr (Phila)* 1992;31:126-8.
11. Cavrot E, Humblet M, Richard J. [Retinal hemorrhage in full term newborn; its relation to vascular fragility and cerebromeningeal hemorrhage in the newborn; prophylactic measures]. *Arch Fr Pediatr* 1955;12:1085-106.
12. de la Iglesia Fanjul I, Fernandez Gonzalez S, Alonso Rodriguez D. Non-bacterial thrombotic endocarditis: a review of a series of cases. *Rev Clin Esp* 2009;209:565-6.
13. el-Shami K, Griffiths E, Streiff M. Nonbacterial thrombotic endocarditis in cancer patients: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Oncologist* 2007;12:518-23.
14. Silbiger JJ. The valvulopathy of non-bacterial thrombotic endocarditis. *J Heart Valve Dis* 2009;18:159-66.
15. Kuramoto K, Matsushita S, Yamanouchi H. Nonbacterial thrombotic endocarditis as a cause of cerebral and myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1984;48:1000-6.
16. Laco J, Steiner I, Havel E. Nonbacterial thrombotic endocarditis involving all four cardiac valves. *Pathol Res Pract* 2008;204:757-61.
17. Blanchard DG, Ross RS, Dittrich HC. Nonbacterial thrombotic endocarditis. Assessment by transesophageal echocardiography. *Chest* 1992;102:954-6.
18. Niaz A, Butany J. Antiphospholipid antibody syndrome with involvement of a bioprosthetic heart valve. *Can J Cardiol* 1998;14:951-4.
19. Forman MB, Atkinson JB, Wolfe JA, Hopkins RA. Non-bacterial thrombotic endocarditis in an adult 14 months after cryopreserved aortic allograft valve implantation. *J Heart Valve Dis* 2007;16:410-6.
20. Llenas-Garcia J, Guerra-Vales JM, Montes-Moreno S, Lopez-Rios F, Castelbon-Fernandez FJ, Chimenogarcia J. Nonbacterial thrombotic endocarditis: clinicopathologic study of a necropsy series. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:493-500.
21. Prendergast BD. HIV and cardiovascular medicine. *Heart* 2003;89:793-800.
22. Hojnik M, George J, Ziporen L, Shoenfeld Y. Heart valve involvement (Libman-Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome. *Circulation* 1996;93:1579-87.
23. Cervera R. Coronary and valvular syndromes and antiphospholipid antibodies. *Thrombosis Research* 2004;114:501-7.
24. Espinola-Zavaleta N, Vargas-Barron J, Colmenares-Galvis T, et al. Echocardiographic evaluation of patients with primary antiphospholipid syndrome. *Am Heart J* 1999;137:973-8.
25. Brenner B, Blumenfeld Z, Markiewicz W, Reisner SA. Cardiac involvement in patients with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:931-6.
26. Reisner SA, Rinkevich D, Markiewicz W, Tatarsky I, Brenner B. Cardiac involvement in patients with myeloproliferative disorders. *Am J Med* 1992;93:498-504.
27. Singh S, Dass A, Jain S, Varma S, Bannerjee AK, Sharma BK. Fatal non-bacterial thrombotic endocarditis following viperine bite. *Intern Med* 1998;37:342-4.
28. Lindstrom FD, Flodmark O, Gustafsson B. Respiratory distress syndrome and thrombotic, non-bacterial endocarditis after amitriptyline overdose. *Acta Med Scand* 1977;202:203-12.
29. Kupferwasser LI, Hafner G, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Meyer Ju, Darius H. The presence of infection-related antiphospholipid antibodies in infective endocarditis determines a major risk factor for embolic events. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1365-71.
30. Bick RL. Cancer-Associated Thrombosis. *New England Journal of Medicine* 2003;349:109-11.
31. Allen AC, Sirota JH. The Morphogenesis and Significance of Degenerative Verrucal Endocardiosis (Terminal Endocarditis, Endocarditis Simplex, Nonbacterial Thrombotic Endocarditis). *Am J Pathol* 1944;20:1025-55.
32. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. *Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris* 1865:654-712.
33. Deitcher SR. Cancer and Thrombosis: Mechanisms and Treatment. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2003;16:21-31.
34. Carey MJ, Rodgers GM. Disseminated intravascular coagulation: clinical and laboratory aspects. *Am J Hematol* 1998;59:65-73.

35. Joffe, II, Jacobs LE, Owen AN, Ioli A, Kotler MN. Noninfective valvular masses: review of the literature with emphasis on imaging techniques and management. *Am Heart J* 1996;131:1175-83.
36. Deppisch LM, Fayemi AO. Non-bacterial thrombotic endocarditis: clinicopathologic correlations. *Am Heart J* 1976;92:723-9.
37. Borowski A, Ghodsizad A, Cohnen M, Gams E. Recurrent embolism in the course of marantic endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2005;79:2145-7.
38. Boccaccio C, Sabatino G, Medico E, et al. The MET oncogene drives a genetic programme linking cancer to haemostasis. *Nature* 2005;434:396-400.
39. Tanaka H, Ito M, Yoshida K, Asakura T, Taniguchi H. Nonbacterial thrombotic endocarditis complicated with stage Ia ovarian cancer. *Int J Clin Oncol* 2009;14:369-71.
40. Nakanishi K, Tajima F, Nakata Y, et al. Tissue factor is associated with the nonbacterial thrombotic endocarditis induced by a hypobaric hypoxic environment in rats. *Virchows Arch* 1998;433:375-9.
41. McKay DG, Wahle GH. Disseminated thrombosis in colon cancer. *Cancer* 1955;8:970-8.
42. Rosen P, Armstrong D. Nonbacterial thrombotic endocarditis in patients with malignant neoplastic diseases. *Am J Med* 1973;54:23-9.
43. Mazokopakis EE, Syros PK, Starakis IK. Nonbacterial thrombotic endocarditis (marantic endocarditis) in cancer patients. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2010;10:84-6.
44. Hart RG, Foster JW, Luther MF, Kanter MC. Stroke in infective endocarditis. *Stroke* 1990;21:695-700.
45. Kimyai-Asadi A, Usman A, Milani F. Cutaneous manifestations of marantic endocarditis. *Int J Dermatol* 2000;39:290-2.
46. Clough H, George J, Duncan A. Psychosis due to non-bacterial thrombotic endocarditis. *Age Ageing* 2010;39:276-7.
47. Macdonald RA, Robbins SL. The significance of nonbacterial thrombotic endocarditis: an autopsy and clinical study of 78 cases. *Ann Intern Med* 1957;46:255-73.
48. Eliakim M, Pinchas S. Degenerative verrucous endocarditis. A clinical-pathological study of 45 cases with reference to a protracted form of the disease. *Isr J Med Sci* 1966;2:42-51.
49. Rohner RF, Prior JT, Sipple JH. Mucinous malignancies, venous thrombosis and terminal endocarditis with emboli. A syndrome. *Cancer* 1966;19:1805-12.
50. Schlittler LA, Dallagasperina VW, Schavinski C, Baggio AP, Lazaretti NS, Villaroel RU. Marantic endocarditis and adenocarcinoma of unknown primary site. *Arq Bras Cardiol* 2011;96:e73-e5.
51. Turiel M, Sarzi-Puttini P, Peretti R, et al. Five-year follow-up by transesophageal echocardiographic studies in primary antiphospholipid syndrome. *Am J Cardiol* 2005;96:574-9.
52. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1069-76.
53. Hoen B, Selton-Suty C, Lacassin F, et al. Infective endocarditis in patients with negative blood cultures: analysis of 88 cases from a one-year nationwide survey in France. *Clin Infect Dis* 1995;20:501-6.
54. Prendergast BD. Diagnostic criteria and problems in infective endocarditis. *Heart* 2004;90:611-3.
55. Pesanti EL, Smith IM. Infective endocarditis with negative blood cultures. An analysis of 52 cases. *Am J Med* 1979;66:43-50.
56. Singhal AB, Topcuoglu MA, Buonanno FS. Acute ischemic stroke patterns in infective and nonbacterial thrombotic endocarditis: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Stroke* 2002;33:1267-73.
57. Salem DN, O'Gara PT, Madias C, Pauker SG. Valvular and Structural Heart Disease\*. *Chest* 2008;133:593S-629S.
58. Hesselink DA, van der Klooster JM, Schelfhout LJ, Scheffer MG. Non-bacterial thrombotic (marantic) endocarditis associated with giant-cell arteritis. *Eur J Intern Med* 2001;12:454-8.
59. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5490-505.
60. Bell WR, Starksen NF, Tong S, Porterfield JK. Trousseau's syndrome. Devastating coagulopathy in the absence of heparin. *Am J Med* 1985;79:423-30.
61. Agirbasli MA, Hansen DE, Byrd BF, 3rd. Resolution of vegetations with anticoagulation after myocardial infarction in primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:877-80.
62. Skyrme-Jones RA, Wardrop CA, Wiles CM, Fraser AG. Transesophageal echocardiographic demonstration of resolution of mitral vegetations after warfarin in a patient with the primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Echocardiogr* 1995;8:251-6.
63. O'Neill D, Magaldi J, Dobkins D, Greco T. Dissolution of intracardiac mass lesions in the primary antiphospholipid antibody syndrome. *Arch Intern Med* 1995;155:325-7.
64. Zavaleta NE, Montes RMa, Soto MaE, Vanzzini NA, Amigo M-C. Primary antiphospholipid syndrome: a 5-year transesophageal echocardiographic followup study. *The Journal of Rheumatology* 2004;31:2402-7.
65. Rogers LR, Cho ES, Kempin S, Posner JB. Cerebral infarction from non-bacterial thrombotic endocarditis. Clinical and pathological study including the effects of anticoagulation. *Am J Med* 1987;83:746-56.
66. Van Horn G, Arnett F, Dimachkie M. Reversible dementia and chorea in a young woman with the lupus anticoagulant. *Neurology* 1996;46:1599-603.
67. Dello Strologo L, Malena S, De Simone G, Barsotti P, Rizzoni G. Tricuspid valve vegetation in a child with periarteritis nodosa. *Clin Nephrol* 1993;39:137-9.
68. Rabinstein AA, Giovanelli C, Romano JG, Koch S, Forteza AM, Ricci M. Surgical treatment of nonbacterial thrombotic endocarditis presenting with stroke. *J Neurol* 2005;252:352-5.
69. Biller J, Challa VR, Toole JF, Howard VJ. Nonbacterial thrombotic endocarditis. A neurologic perspective of clinicopathologic correlations of 99 patients. *Arch Neurol* 1982;39:95-8.
70. Edoute Y. Nonbacterial thrombotic endocarditis. *Harefuah* 1995;128:438-41.