

ENDOCARDITĂ INFECȚIOASĂ LA PACIENȚII CU HEMODIALIZĂ CRONICĂ

Ana Știrbul – medic cardiolog,
Elena Panfile – dr. în șt. med.,
Vitalie Moscalu – dr. în șt. med., conf. cercet.,
IMSP Institutul de Cardiologie
p.a.n.f.i.l.e@rambler.ru

Rezumat

În acest studiu retrospectiv s-a prezentat evoluția endocarditei infecțioase (EI) la 5 pacienți cu insuficiență renală cronică în stadiu terminal, aflați la tratament prin hemodializă cronică. S-au analizat principalii factori de risc implicați în declanșarea EI la pacienții cu hemodializă cronică, precum și cauzele incidenței, morbidității și mortalității mai înalte decât în populația generală. S-au evidențiat particularitățile în prezentarea clinică și dificultățile în stabilirea diagnosticului la acești pacienți. Constatările studiului subliniază importanța diagnosticării cât mai precoce a endocarditei în asociere cu un tratament rapid și agresiv, inclusiv cel chirurgical.

Cuvinte-cheie: endocardita infecțioasă, hemodializă cronică

Summary. Infective endocarditis in chronic hemodialysis patients

In this retrospective study it was presented the evolution of infectious endocarditis in 5 patients with chronic renal insufficiency in end stage, undergoing hemodialysis. It were analyzed the main risk factors for developing infectious endocarditis in patients under hemodialysis and the factors leading to the increase of the incidence, morbidity and high mortality, comparing to general population. We described the particularities of clinical presentation and the difficulties of diagnosis in this group of patients. The results of the study points the importance of early diagnosis associated with targeted and aggressive treatment of infectious endocarditis, including surgical treatment.

Key words: infective endocarditis, chronic hemodialysis

Резюме. Инфекционный эндокардит у пациентов, находящихся на программном гемодиализе

В ретроспективном исследовании проведен анализ пяти случаев развития инфекционного эндокардита у пациентов, находящихся на программном гемодиализе по поводу терминальной стадии хронической почечной недостаточности. Отмечены главные факторы риска ответственные за развитие инфекционного эндокардита у этих пациентов, а также причины более высокой частоты и летальности чем в общей популяции. Выявлены особенности клинической картины и сложности в установлении диагноза у этой категории больных. Подчеркнута важность ранней диагностики инфекционного эндокардита в сочетании с быстрым и агрессивным лечением, включая хирургическое.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, хронический гемодиализ

Introducere. Endocardita ca și complicație survenită în evoluția pacienților aflați sub tratament de hemodializă (HD) cronică a fost raportată în premieră în anul 1996 [1]. Boala cronică renală în stadiu

terminal este în creștere rapidă în populația globală. În SUA numărul pacienților cu HD denotă o rată de creștere cu 6-8% anual [2]. Astfel, odată cu creșterea incidenței HD pe parcursul ultimilor ani s-a majorat

semnificativ și frecvența dezvoltării EI. Datele studiului Cabell și colab. au demonstrat creșterea incidenței EI la pacienții cu HD de la 6,7% până la >20% pe perioada supravegherii de 7 ani [3]. Considerând particularitățile de abordare și incidența în creștere a acestei complicații, mortalitatea înaltă, prezentarea ei clinică atipică, derutantă, diagnosticarea dificilă, unii autori au propus recent evidențierea celei de a 5-a categorii de clasificarea EI: EI la pacienții cu HD. Actualmente clasificarea EI distinge următoarele forme: EI a valvelor native, EI a valvei protezate, EI nosocomială, EI la utilizatorii de droguri intravenoase [4,5]. Ne-am propus în cele ce urmează să analizăm aspectele clinice, bacteriologice și terapeutice ale EI la pacienții cu boală cronică renală de stadiu terminal, tratați cu HD.

Material și metode. În regim de studiu retrospectiv s-a urmărit evoluția EI la cinci pacienți cu insuficiența renală cronică (IRC) terminală, aflați la tratament prin HD. Pacienții au fost spitalizați în IMSP Institutul de Cardiologie, secția „Malformații cardiace congenitale și dobândite” în perioadă anilor 2014-2016. Parametrii studiului au fost colectați din fișele pacienților de staționar și au inclus datele sociodemografice (sexul și anul nașterii), antecedentele medicale specifice, inclusiv etiologia IRC, anul de inițiere al HD, prezența diabetului zaharat, timpul apariției EI după începerea HD, antecedentele infecțioase, leziunile cardiace preexistente și accidentul vascular cerebral suportat.

Diagnosticul de EI a fost stabilit în baza criteriilor DUKE Endocarditis Service. Criteriile clinice au inclus prezența febrei, afectarea sistemului cardiovascular (aparitia suflurilor noi sau schimbarea celor preexistente, manifestările clinice ale insuficienței

cardiace), creșterea masei corporale, episoadele de edem pulmonar acut, manifestările cutanate (noduli Osler, leziuni Janeway, hemoragii subunghiale liniare „în așchie”), hepatosplenomegalia, episoadele embolice.

Pacienții au fost examinați radiologic (radiografia toracelui) și prin EcoCG transtoracică în regimul M-mode doppler color.

Examenul bacteriologic s-a efectuat prin recoltarea a 3 probe separate de sânge prelevat din diferite vene periferice la interval de o oră, până la administrarea tratamentului antibacterian.

Datele de laborator au inclus examenul sumar al sângelui, proteina C reactivă, factorul reumatoid. Metoda USG organelor interne a fost utilizată pentru determinarea hepatosplenomegaliei și a complicațiilor embolice.

Rezultate. Vârsta medie a pacienților incluși în studiu a fost de $37 \pm 0,6$ ani, și a variat de la 29 până la 66 ani, dintre ei au fost 3 bărbați și 2 femei.

EI s-a dezvoltat în medie peste 30,6 luni (5-84 luni) de la inițierea procedurilor de HD.

La 2 pacienți maladia s-a declanșat pe fond de cardiopatie valvulară reumatică (stenoza valvei aortice), iar la 1 pacient pe valva aortică protezată (intervenție pentru valvă aortică bicuspidă). Calcificarea valvei aortice s-a depistat la 1 pacient din studiu, care suferă de diabet zaharat și hipertensiune arterială malignă.

În calitate de acces vascular permanent pentru HD la toți pacienții s-a utilizat fistula arterio-venoasă: brahiocefalică - la 3 și radiocefalică - la alți 2. De menționat, că doi din ei au produs infecția repetată a fistulei arterio-venoase cu patru luni până la dezvoltarea EI. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

Caracteristicile clinico-statutare ale pacienților cu endocardită infecțioasă din studiu (n=5)

Pacienți	1	2	3	4	5
Indice					
Vârsta (ani)	28	30	35	26	66
Gender	M	M	F	M	F
Inițierea HD	09.2011	01.2013	06.2008	03.2011	04.2007
Timpul apariției EI după inițierea HD (luni)	5	20	84	16	28
Etiologia insuficienței renale cronice	Sindromul Alport	Glomerulonefrită a unicului rinichi	Glomerulonefrită	Glomerulonefrită	Nefropatie diabetică și hipertensivă
Istoricul infecției	Infecția dentară	Absent	Infecția pulmonară	Absent	Infecția urinară
Patologia cardiovasculară preexistentă	Valva aortică protezată, HVS	CR: stenoza aortică, HVS	CR: stenoza aortică, valvă aortică calcificată, HVS	Cardiopatie congenitală: valvă aortică bicuspidă	Hipertensiune arterială, valvă aortică calcificată, HVS
Fistula: - plasamentul	- stâng - radiocefalică	- stâng - brahiocefalică	- stâng - brahiocefalică	- stâng - radiocefalică	- stâng - brahiocefalică

Notă: EI – endocardită infecțioasă; HD – hemodializă programată; CR – cardiopatie reumatică; HVS – hipertrofia ventriculului stâng.

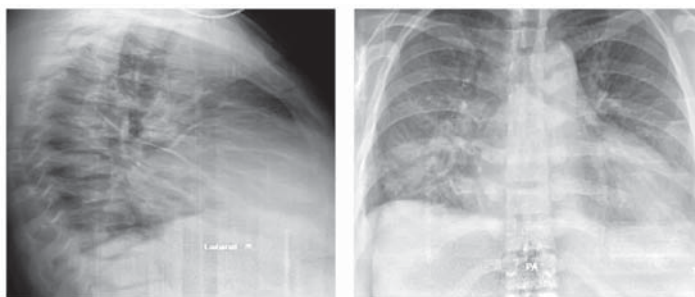


Fig. 1. Pacienta B., 35 ani. Edem pulmonar. Pneumonie bilaterală

Sindrom febril au produs 3 pacienți, cu valori peste 38° C. La toți 5 pacienți s-au constatat sufluri cardiace de regurgitare. Edem pulmonar acut au dezvoltat 2 pacienți (fig. 1), iar accidentul vascular cerebral s-a declanșat la 1 pacient.

Leziuni cutanate (noduli Osler) s-au evidențiat la 1 pacient, iar leziuni vasculare (purpura) la altul. Hepatomegalie au prezentat toți 5 pacienți și splenomegalie aveau 3. Un pacient suferea de diabet zaharat. Cea mai frecventă complicație a fost insuficiență cardiacă congestivă, care s-a manifestat în toate cazurile. Datele sunt prezentate în tabelul 2.

Analizele de laborator au confirmat prezența anemiei severe (Hb 55-72 g/l), leucocitozei, accelerarea

VSH, proteinei C reactive la toți 5 pacienți, dar la 3 pacienți s-a atestat factorul reumatoid pozitiv.

Agenții cauzali ai EI s-au identificat prin hemoculturi pozitive la 3 pacienți (*Staphylococcus aureus* – 2 și *Enterococcus fecalis* – 1), iar la 2 pacienți hemoculturile au fost negative. Probele apreciate sunt prezentate în tabelul 3.

Ecocardiografia transtoracică bidimensională cu Doppler color, care se consideră de primă intenție în recunoașterea afectării EI, s-a efectuat tuturor bolnavilor înrolați în studiu. Vegetațiile tipice bolii s-au relevat la toți 5 pacienți, dar ca sediu acestea s-au prezentat precum urmează: preferențial au fost afectate valva aortică - la 3 pacienți, valva mitrală - la 2

Tabelul 2

Caracteristica clinică a pacienților cu endocardită infecțioasă din studiu (n=5)

Indice estimat \ Pacienți	1	2	3	4	5
Febră	+	+	+	-	-
Afectarea sistemului cardiovascular	+	+	+	+	+
Sufluri de regurgitare	+	+	+	+	+
Edem pulmonar	-	+	+	-	-
Creșterea masei corporale ≥ 3-4 kg	+	+	+	+	+
Leziuni cutanate (noduli Osler)	-	-	+	-	-
Leziuni vasculare (purpură)	-	+	-	-	-
Hepatomegalie	+	+	+	+	+
Splenomegalie	-	-	+	+	+
Accident cerebral vascular	-	-	+	-	-

Tabelul 3

Caracteristica indicilor de laborator ai pacienților cu endocardită infecțioasă din studiu (n=5)

Indice de laborator \ Pacienți	1	2	3	4	5
Hemocultura	Negativă	Pozitivă	Pozitivă	Pozitivă	Negativă
Microorganismele identificate	Absente	<i>Enterococcus fecalis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	Absente
Leucocite	10,1 x 10 ⁹	13,9 x 10 ⁹	15,0 x 10 ⁹	12,3 x 10 ⁹	11,5 x 10 ⁹
Hemoglobina (g/l)	55	46	65	70	72
Trombocite	345 x 10 ⁹	281 x 10 ⁹	265 x 10 ⁹	192 x 10 ⁹	240 x 10 ⁹
Proteina C reactivă (mg/l)	48	96	192	48	96
Factorul reumatoid	Negativ	Negativ	Pozitiv	Pozitiv	Pozitiv

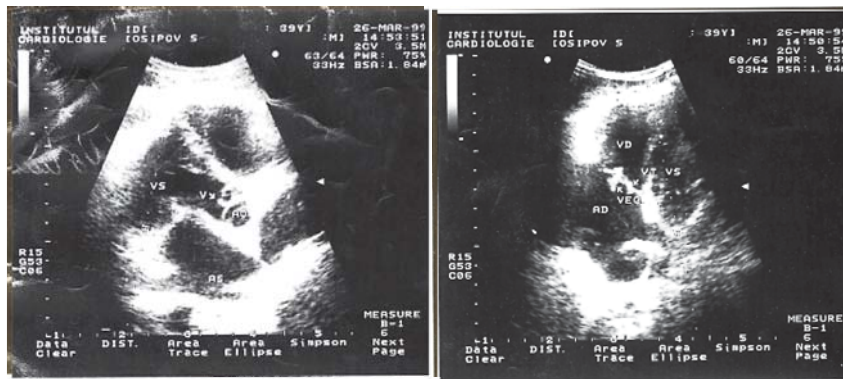


Fig. 2. Pacient A., 30 ani, vegetație mobilă masivă pe valva aortică

pacienți, iar valva tricuspidă și cea pulmonară nu au fost implicate. Menționăm și detaliul, că la 4 pacienți vegetațiile au avut sediu monovalvular, iar la un pacient – bivalvular. La pacientul cu valva aortică protezată s-a vizualizat ruptura protezei cu disfuncție și regurgitare semnificativă pe proteză de gradul IV. La un pacient s-a depistat perforație de valva aortică cu ruptură de cordaje și regurgitare de gradul IV. La ceilalți pacienți ecocardiografia transtoracică a prezentat date de regurgități importante pe valva aortică, cea mitrală și pe tricuspidă.

Acestor pacienți le-a fost aplicată terapia antibacteriană cu doze masive din două antibiotice conform florei depistate și sensibilității la antibiotice (amoxicilină în combinație cu ceftazidină, ciprofloxacină cu ceftriaxon, vancomicină cu gheptamicină, daptomicină cu gheptamicină).

Toți cei 5 pacienți au decedat după o medie de ~ 3,6 luni ca urmare a complicațiilor EI (accident vascular acut repetat, ruptură de anevrism micotic în miocard și 3 cazuri de evoluție letală prin insuficiență cardiacă congestivă).

Discuții. Este bine cunoscut faptul, că EI la hemodialitici este semnificativ mai frecventă și cauzează o morbiditate și mortalitate mai înaltă decât în populația generală. În SUA a fost stabilită o incidență a EI la pacienții cu HD de 17,9 mai înaltă decât în populația generală [conform datelor studiului Abbott et al., 2002]. Date similare au fost prezentate și de Stromet al. (2000), care atestă riscul EI de 16,9 mai mare decât în populația generală [7].

Există mai multe explicații potențiale ale incidenței elevate a EI la pacienții cu HD. În stadiul terminal al bolilor renale pacienții au o rată înaltă de afectări degenerative ale valvelor cardiace, care este un factor de risc important pentru EI. Stenoza aortică calcificată, calcinoză anulară mitrală asociată cu regurgitare mitrală sunt frecvente în acest grup de pacienți [8, 9]. În plus, la aceștia modificările degenerative valvulare se încep cu 10-20 ani mai devreme decât în populația generală [10]. Dezvoltarea accelerată a calcificărilor

valvulare la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) se consideră a fi cauzată de tulburările homeostazei de calciu-fosfor prin hiperparatiriodismul secundar și de mediul microinflamator cronic asociat uremiei [8].

Episoadele de bacteriemie pe perioada HD sunt relativ frecvente și au o rată estimată la un episod per. 100 pacienți/lună [2, 11]. În majoritatea cazurilor acestea sunt rezultatul accesului vascular frecvent prin fistula arterio-venoasă, graft vascular sau cateter vascular permanent, care pot deveni o sursă de infecție endogenă (flora tegumentară proprie a pacientului este o cauză majoră a infecției stafilococice la acești pacienți) sau exogenă (mâinile personalului, echipamentul contaminat) [12].

Pacienții cu BRST sunt inerent predispuși bacteremiei și EI datorită unui sistem imun compromis. Tulburările metabolice asociate cu BRST, malnutriția, comorbiditățile (diabetul zaharat, lupusul eritematos, bolile hematologice), tratamentul imunosupresor pot deprima funcția celulelor polimorfonucleare și mobilitatea granulocitelor, diminuând protecția celulară a gazdei și clireance-ul bacterian al circuitului sanguin [11].

Spectrul microbial din izolate include în general 3 germeni: *Staphylococcus aureus* - 40%, *Enterococcus fecalis* - 33% și *Streptococcus* - la 17% dintre pacienți [13]. *Staphylococcus aureus* este cel mai frecvent agent patogen. Procentul de hemoculturi negative este de aproximativ 10%.

Valva cea mai frecvent afectată este cea mitrală (până la 50%), urmată de valva aortică (până la 40%), afectarea simultană a ambelor valve este detectată în 20% de cazuri.

Prezentarea clinică a EI la pacienții cu HD este deseori dificil de diferențiat de o infecție necomplicată de acces vascular (fistula arterio-venoasă, cateter vascular permanent, graft vascular). În plus, utilizarea criteriilor DUKE în diagnosticarea EI poate fi problematică și, la acest grup de pacienți are unele limitări [14,15]. În primul rând ele stipulează prezența

bacteriemiei în absența unui focar detașabil al infecției. Dar pacienții cu HD au un dispozitiv pentru acces vascular și deci un potențial focar primar de infecție, excluzând bacteriemia ca criteriu major [2,16,17]. În cel de al doilea rând, febra, care este un alt component al criteriilor DUKE, este prezentă numai la 45-70%, în comparație cu 80-90% în populația generală, probabil cauzată de suprimarea protecției celulare a gazdei. În plus, alte semne, care acompaniază maladiile infecțioase în populația generală nu sunt utile la acest subset de pacienți. Unele dintre ele, cum ar fi creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor și anemia sunt deja prezente în BRST, pe când altele, cum ar fi hematuria pot fi total absente [18]. Aceste considerații subliniază importanța ecocardiografiei în evaluarea pacienților cu HD, bacteriemie și suspexție la EI.

De fapt fiecare pacient suspectat de a avea EI trebuie supus screening-ului prin ecocardiografia transtoracică (ETT). Ecocardiografia transesofagiană (ETE) are o sensibilitate mai înaltă în detectarea vegetațiilor și altor complicații ale EI. ETE trebuie întotdeauna aplicată după ETT la toți pacienții cu HD cronică și insuficiență cardiacă congestivă nou apărută, la dezvoltarea hipotensiunii, în special la pacienții în prealabil hipertensivi, precum și la cei care au avut episoade de EI sau chirurgie valvulară în antecedente.

Totuși, cel mai important în diagnosticarea EI este gradul înalt de vigilență și circumspecție clinică a medicului [19] mai cu seamă în raport cu pacienții cu HD cronică, la care manifestările clinice pot fi derutante.

Ghidurile actuale pentru tratamentul EI în populația generală sunt aplicabile și la pacienții cu HD cronică, deși unele considerații vor fi luate în calcul.

Vancomicina nu trebuie utilizată în EI cauzată de *Staphylococcus aureus* sensibil la meticilină (MRSA), dată fiind activitatea sa bactericidă mai joasă în comparație cu oxacilina sau cefazolina [20,21].

Din contra, la pacienții cu EI cauzată de MRSA vancomicina, posibil în combinație cu rifampicina, va fi medicamentul de elecție, dacă există posibilitatea de a crește și menține concentrația sa plasmatică la 15-20 mg/l fără toxicitate [22].

Indicațiile pentru substituția valvulară în populația generală sunt aplicabile și la pacienții cu BRST [23,24]. Însă, în majoritatea studiilor observaționale a fost depistată o mortalitate perioperativă înaltă, posibil pentru că pacienții selectați pentru chirurgie erau într-un stadiu avansat al bolii și deja având complicații serioase [2, 22, 25, 26]. Rata înaltă a mortalității chirurgicale subliniază importanța identificării precoce a pacienților cu HD cu risc înalt de mortalitate și sugerează, că chirurgia la pacienții cu HD și endocardita activă poate fi indicată mult mai precoce, decât

la pacienții fără maladie renală [27]. Deasemenea toți pacienții cu HD trebuie considerați candidați pentru intervenție chirurgicală de urgență, îndată ce s-a confirmat diagnosticul de EI acută [27].

Concluzii

1. Endocardita infecțioasă este semnificativ mai frecventă la hemodialitici (de 10-18 ori) și induce o letalitate mai înaltă decât în populația generală.

2. Infecția accesului vascular este principalul factor de risc la această categorie de pacienți.

3. Leziunile preexistente ale cordului, inclusiv afectarea degenerativă a valvelor cardiace și calcificarea lor accelerată, comorbiditățile (diabet zaharat, lupus eritematos sistemic etc.), tratamentul imunosupresiv sunt deasemenea factori de risc importanți în declanșarea maladii.

4. Dată fiind rata de accesibilitate la hemodializă în creștere (inclusiv și proporția înaltă a pacienților vârstnici, la care calcinoza valvulară este practic totală) și majorarea supraviețuirii pacienților cu hemodializă, va crește probabil și incidența endocarditei infecțioase la acești pacienți, ceea ce va impune o implicare semnificativă în investigația și tratamentul lor.

Bibliografie

1. Bresta MJ., Cimino JE., Appel K., Hurwicz BJ., *Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula*. N. Engl. J. Med., 1966; 275: 1089-1092.
2. McCarthy JT., Steckelberg JM., *Infective endocarditis in patients receiving long-term hemodialysis*. Mayo. Clin. Proc., 2000; 75: 1008-1014.
3. Cabell CH., Jollis JG., et al., *Changing patient characteristic and the effect on mortality in endocarditis*. Arch. Intern. Med., 2002;162: 90-94.
4. Moreillon P., Que YA., *Infective endocarditis*. Lancet, 2004; 363:139-149.
5. Hoen B., *Infective endocarditis: a frequent disease in dialysis patients*. Nephrol. Dial. Transplant, 2004; 19: 1360-1362.
6. Abbott KC., Agodoa LY., *Hospitalizations for bacterial endocarditis after initiation of chronic dialysis in the United States*. Nephron 2002; 91: 203-209.
7. Strom BL., Abrutyn E., et al., *Risk factors for infective endocarditis: oral hygiene and nondental exposures*. Circulation 2000; 102: 2842-2848.
8. Umana E., Ahmed W., *Valvular and perivalvular abnormalities in end-stage renal disease*. Am. J. Med. Sci., 2003; 325: 237-242.
9. Fishbein MC., Gissen SA., et al., *Pathologic findings after cardiac valve replacement with glutaraldehyde-fixed porcine valves*. Am. J. Cardiol., 1977; 40: 331-337.
10. Madu EC., D'Cruz IA., et al., *Transesophageal echocardiographic spectrum of calcific mitral abnormalities in patients with end-stage renal disease*. Echocardiography 2000; 17: 29-35.

11. Powe NR., Jaar B., et al., *Septicemia in dialysis patients: incidence, risk factors and prognosis*. *Kidney Int.*, 1999; 55: 1081-1090.
12. Sexton DJ., *Vascular access infections in patients undergoing dialysis with special emphasis on the role and treatment of Staphylococcus aureus*. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 2001; 15: 731-742.
13. Delgado-Rodriguez M., Medina-Cuadros M., et al., *Cholesterol and serum albumin levels as predictors of cross infection, death, and length of hospitalization stay*. *Arch. Surg.*, 2002; 137(7): 805-12.
14. Durack DT., Lukes AS., et al., *New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings*. *Duke Endocarditis Service., Am. J. Med.*, 1994; 96: 200-209.
15. Li JS., Sexton DJ., et al., *Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis*. *Clin. Infect. Dis.*, 2000; 30: 633-638.
16. Maraj S., Jacobs LE., et al., *Epidemiology and outcome of infective endocarditis in hemodialysis patients*. *Am. J. Sci.*, 2002; 324: 254-260.
17. Doulton T., Sabharwal N., et al., *Infective endocarditis in dialysis patients: new challenges and old*. *Kidney Int.*, 2003; 64:720-727.
18. Vijayvargiya R., Veis JH., et al., *Antibiotic-resistant endocarditis in a hemodialysis patient*. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1996; 7: 536-542.
19. Dorney ER., *Endocarditis, in Diseases of the heart*, edited by Friedberg CK., 2nd ed: Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1956; 1168-84.
20. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, *Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)*. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, 1995; 16: 105-113.
21. Smith TL., Pearson ML., et al., *Emergence of vancomycin resistance in Staphylococcus aureus Working Group*. *N. Engl. J. Med.*, 1999; 340: 493-501.
22. Spies C., Madison GS., et al., *Infective endocarditis in patients with end-stage renal disease: clinical presentation and outcome*. *Arch. Intern. Med.*, 2004; 164: 71-75.
23. Horstkotte D., Follath., et al., *Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary: the task force on infective endocarditis of the European Society of Cardiology*. *Eur. Heart. J.*, 2004; 25: 267-276.
24. Baddour LM., Gerber MA., et al., *Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Disease of America*. *Circulation* 2005; 111: e394-e434.
25. Nori US., Manoharan A., et al., *Mortality risk factors in chronic haemodialysis patients with infective endocarditis*. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2006; 24: 2184-2190.
26. Ruis M., Sanches NP., et al., *Infective endocarditis in patients receiving chronic hemodialysis: clinical feature and outcome*. *J. Heart. Valve. Is.*, 2005; 14: 11-14.
27. Horstkotte D., Piper C., *Chronic hemodialysis: high risk for manifestation of infective endocarditis with poor outcome*. *J. Heart. Valve. Dis.*, 2005; 14: 8-10.