

## LA PERICARDITE IDIOPATICA RECIDIVANTE. ESISTONO NUOVE IPOTESI EZIOPATOLOGICHE?

*M. Uguccioni\**, *S. Da Ros\**<sup>o</sup>, *P.G. Pino\**, *A. Terranova\**

**\*Unità Operativa Cardiologia 1 - UTIC,  
Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma.  
<sup>o</sup> Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche,  
Policlinico Umberto I, Roma.**

Si definisce pericardite idiopatica recidivante un secondo episodio, di eziologia non definita, di pericardite acuta, dopo un'iniziale e completa remissione. Essa rappresenta una complicanza che si verifica nel 10-30% dei pazienti dopo un primo episodio di pericardite, anche se in alcune casistiche tale percentuale può interessare fino al 30-50% dei soggetti<sup>1,2</sup>. Il numero di episodi di recidiva e il loro intervallo temporale variano da paziente a paziente e non sono ad oggi prevedibili nei singoli individui, tuttavia la probabilità di recidive sarebbe diversa nei vari sottogruppi, risultando più elevata, fino al 50% dei casi, nei soggetti in trattamento farmacologico steroideo<sup>2-4</sup>.

Si può porre diagnosi di recidiva di pericardite in presenza di dolore toracico associato ad uno o più dei seguenti segni: sfregamenti pericardici, modificazioni elettrocardiografiche (sopraslivellamento diffuso del tratto ST, sottoslivellamento del tratto PR), evidenza di versamento pericardico, aumento dei globuli bianchi, della proteina C reattiva o della velocità di eritrosedimentazione<sup>1</sup>. Se è spesso molto difficile giungere ad una diagnosi eziologica definitiva in corso di primo episodio di pericardite acuta, definito infatti come idiopatico nell'85% dei casi, ancora più complesso è definire l'eziopatogenesi delle forme recidivanti, che appare ad oggi controversa, con ipotesi eziologiche che chiamano in causa patologie infettive, neoplastiche, metaboliche, post-traumatiche, farmaco-indotte, malattie autoimmuni e autoinfiammatorie, con queste ultime due al centro della ricerca degli ultimi anni<sup>5</sup>.

Per quanto riguarda l'eziologia infettiva, sono coinvolti numerosi virus (più comunemente Echovirus, Parvovirus B19, HSV-6, Coxsackie virus e meno di frequente virus influenzali, EBV, Adenovirus, HBV, HCV e HIV), batteri (*Mycobacterium tuberculosis*, il più frequente, *Coxiella burnetii*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus*, *Staphylococcus*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella*, *Leptospira* e *Listeria*), funghi (*Aspergillo* e *Candida*) e parassiti (*Echinococco* e *Toxoplasma*)<sup>1</sup>. Nei

pazienti sottoposti a pericardioscopia con multiple biopsie epicardiche e ricerca di genoma virale mediante "polymerase chain reaction" è stato dimostrato come l'eziologia da reinfezione virale sia molto frequente<sup>6</sup>; tuttavia, l'invasività, il costo e le scarse ricadute sull'approccio terapeutico ne rendono raro l'utilizzo nella pratica clinica quotidiana.

L'eziologia autoimmune è invece riportata, in alcune casistiche, nel 7% circa delle pericarditi acute, in associazione a diagnosi di lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, sclerosi sistemica, connettivite mista, sindrome di Sjogren, poliartrite, artrite a cellule giganti ed altre vasculiti sistemiche<sup>7</sup>. A sostegno della presenza di processi autoimmuni, vi è l'evidenza sierologica di Anticorpi AntiNucleo (ANA) nel 43.4% dei pazienti con pericardite idiopatica recidivante, rispetto al 9.8% dei soggetti con pericardite recidivante ad eziologia nota<sup>8</sup>. La positività degli ANA nei soggetti affetti è inoltre indipendente dalla coesistenza di una malattia di ambito reumatologico; tale dato, non solo dimostrerebbe una causalità o concausalità autoimmune nel 40% dei casi, ma ipotizzerebbe la presenza di un danno autoimmune localizzato al solo pericardio, in assenza di ulteriori manifestazioni sistemiche.

La novità maggiore degli ultimi anni è stata proprio l'individuazione, in pazienti affetti da pericardite idiopatica recidivante, di alcuni anticorpi specifici verso strutture cardiache, già in precedenza dimostrati in soggetti con miocardite e cardiomiopatia dilatativa<sup>9</sup>. Tali anticorpi, denominati anti-cuore (Anti-Heart Autoantibodies, AHA) e anti-dischi intercalati (Anti-Intercalated Disk Autoantibodies, AIDA), sono stati dosati nel siero di 40 pazienti con pericardite idiopatica recidivante ed in soggetti controllo (sani o affetti da patologie cardiache non infiammatorie). La positività di almeno uno dei due anticorpi veniva rilevata nel 67.5% degli affetti, con una differenza statisticamente significativa rispetto al gruppo di controllo ( $p=0.0001$ ). La positività per gli AHA non si correlava a modifiche dell'andamento clinico rispetto ai soggetti ugualmente affetti ma sieronegativi, se non per i titoli anticorpali più elevati ( $\geq 1/80$ ), in cui si registrava un maggior numero di recidive ( $p=0.02$ ) e una durata più lunga della sintomatologia ( $p=0.006$ ), mentre gli AIDA si mostravano correlati con il numero di episodi di pericardite ( $p=0.01$ ) e di ospedalizzazioni ( $p=0.0001$ ) e con la refrattarietà dei sintomi alla terapia ( $p=0.05$ ). Gli AHA dimostravano una sensibilità del 62%, con specificità del 91%, valore predittivo positivo del 52% e valore predittivo negativo del 94%, mentre gli AIDA avevano una sensibilità del 25%, con specificità del 100%, valore predittivo positivo del 100% e valore predittivo negativo del 90%. La loro combinazione mostrava una sensibilità del 54%, una specificità del 95%, valore predittivo positivo del 67.5% e valore predittivo negativo del 91.5%. A conferma del fatto che il processo autoimmune può venir indotto o favorito da stimoli esogeni, ad esempio infettivi, soprattutto in soggetti predisposti.

Uno studio recente ha identificato i meccanismi cellulari attivati da pattern molecolari derivati da patogeni batterici o virali (PAMPs, Pathogen-Associated Molecular Patterns) o da prodotti liberati a seguito di danno pericardico/miocardico (DAMPs, Damage-Associated Molecular Patterns)<sup>2</sup>. Il legame di questi con i toll-like receptor espressi sulla superficie delle cellule dendritiche attiva alcune vie intracellulari che portano infine alla secrezione di citochine proinfiammatorie, quali IL-18, IL-1 $\beta$ , IL-33, IL-12. L'azione di queste ultime fa sì che le cellule T CD4+ si differenzino nei vari sottotipi linfocitari,

quali ad esempio i Th1, che attivano a loro volta le cellule B e i linfociti T citotossici.

Come accennato, anche la suscettibilità individuale può influire nello sviluppo della pericardite acuta idiopatica e delle sue recidive. Il ruolo del background genetico nella patologia pericardica è stato dimostrato in uno studio su 55 soggetti, con diagnosi di pericardite acuta, isolata o recidivante, nei quali si osservava un'augmentata prevalenza di alcuni alleli del HLA (human leukocyte antigen), rispetto ai soggetti sani: HLA-A\*02 (OR 2.92;  $p=0.021$ ), HLA-Cw\*07 (OR 3.19;  $p=0.014$ ), DQB1\*0202 (OR 4.53;  $p=0.028$ )<sup>10</sup>. Tuttavia, confrontando i pazienti con singolo episodio di pericardite con quelli con episodi recidivanti, non si osservavano più differenze significative. Anche la composizione delle sottopopolazioni linfocitarie mostrava significative differenze nei gruppi, con una prevalenza di linfociti T CD8+/HLA-DR+ nei pazienti con pericarditi recidivanti rispetto ai controlli ( $p=0.046$ ) e ai soggetti con episodio isolato ( $p=0.025$ )<sup>10</sup>.

Infine, per quanto riguarda l'eziologia autoinfiammatoria, essa si distingue dal processo autoimmune per l'assenza, sia di un coinvolgimento di cellule T antigene-specifiche, che di produzione significativa di autoanticorpi. In questi casi la pericardite idiopatica recidivante si inserisce nel quadro delle malattie autoinfiammatorie sistemiche, caratterizzate da una mutazione a carico di geni del sistema immunitario innato, coinvolto nell'attivazione e regolazione della risposta infiammatoria, tra le quali la Febbre Mediterranea Familiare (FMF) e la sindrome periodica associata al recettore del tumor necrosis factor  $\alpha$  (TRAPS, Tumor necrosis factor Receptor-Associated Periodic Syndrome)<sup>1</sup>. Nell'ambito di tali malattie, già note in precedenza, la ricerca più recente ha fatto significativi passi in avanti grazie all'individuazione dei geni coinvolti, che ha permesso una migliore fenotipizzazione dei soggetti affetti. La FMF, autosomica recessiva, con diffusione prevalentemente nel bacino del Mediterraneo, è caratterizzata da periodici attacchi di febbre, associati a infiammazione delle sierose e delle sinovie, mentre la TRAPS, autosomica dominante, si manifesta con episodi ricorrenti di febbre, rash cutaneo, artralgie, mialgie, dolori addominali e sierositi; entrambe presentano un coinvolgimento del pericardio nel 27% dei casi. Il sospetto diagnostico di queste patologie è clinico, ma la ricerca delle mutazioni geniche (per la proteina pirina nella FMF e per il recettore del tumor necrosis factor  $\alpha$  nella TRAPS) consente di arrivare alla diagnosi di certezza, utile ai fini terapeutici, considerando che la pericardite associata alla FMF presenta una buona risposta alla colchicina, che non si osserva invece nella TRAPS, che risponde ai corticosteroidi.

Il reale peso delle sindromi autoinfiammatorie sistemiche nell'eziopatogenesi delle pericarditi idiopatiche recidivanti è difficilmente quantificabile, anche in considerazione della bassa penetrazione di alcune tra le mutazioni responsabili e della variabilità dei sintomi presentati, come dimostrano i rari casi di TRAPS con sola espressione di pericardite. Casistiche italiane hanno mostrato una prevalenza di mutazioni per la TRAPS nel 6% di pazienti affetti da pericardite recidivante (8/131 soggetti studiati), mentre nessuno dei 23 soggetti testati per mutazioni geniche della FMF è risultato positivo in uno studio di alcuni anni fa<sup>11,12</sup>. Rimane rilevante il dato che il 10% dei familiari di pazienti affetti da FMF presenta una storia di pericardite recidivante, a conferma della necessità di un'accurata anamnesi familiare che, unita alla sintomatologia,

può porre il sospetto di una malattia autoinfiammatoria sistemica<sup>1</sup>. Per una più accurata stratificazione dei pazienti con febbre di natura sconosciuta è stato proposto uno score clinico che, tenendo conto dell'età del soggetto all'insorgenza dei sintomi, della familiarità e del numero di episodi di dolore toracico, addominale e di rash cutaneo, fosse in grado di individuare le persone a più elevato rischio di malattia autoinfiammatoria, identificate da un punteggio >5.309 (scala da -0.043 punti a 22.121 punti), da sottoporre a test genetico (sensibilità 0.944, specificità 0.939, accuratezza 0.938)<sup>13</sup>.

Per quanto riguarda l'approccio farmacologico, le linee-guida del 2004 della Società Europea di Cardiologia sulle malattie del pericardio<sup>6</sup> prevedevano come farmaci di prima scelta gli anti-infiammatori non steroidei (NSAID), riservando i corticosteroidi ai casi più gravi o con recidive frequenti (classe IIa - livello di evidenza C). La colchicina era invece proposta per ridurre gli episodi di recidive, in caso di inefficacia dell'associazione NSAID-corticosteroidi, alla dose di 2 mg/die per 1-2 giorni e successivamente 1 mg/die (classe I - livello di evidenza B). In caso di fallimento dei corticosteroidi, erano proposte come alternative l'azatioprina e la ciclosporina e, come ultimo step, la pericardiectomia, riservata ai casi con elevato numero di recidive, fortemente sintomatici, non controllati dalla terapia medica (classe IIa - livello di evidenza B).

Attualmente, nuove evidenze della letteratura sull'impiego della colchicina e del cortisone, ne hanno modificato le indicazioni precedenti. Il COPE (COLchicine for acute PERicarditis), studio prospettico, randomizzato, open-label, ha valutato 120 pazienti con primo episodio di pericardite (di origine idiopatica, virale o secondaria a malattie del connettivo o a pericardiectomia), randomizzandoli a NSAID (prevalentemente aspirina) o a NSAID + colchicina<sup>3</sup>. Il trattamento con colchicina ha mostrato di ridurre sia l'incidenza di ricorrenze a 18 mesi (10.7% vs. 32.3%,  $p=0.004$ ; NNT=5) che la durata della sintomatologia in caso di recidiva (a 72 ore dall'esordio: sintomi presenti nell'11.7% dei soggetti versus 36.7%,  $p=0.003$ )<sup>3</sup>. Nello stesso anno è stato pubblicato il trial CORE (COLchicine for REcurrent pericarditis), con disegno di studio analogo al precedente su 84 pazienti al primo episodio di pericardite recidivante<sup>4</sup>. A 18 mesi il braccio in trattamento con colchicina presentava ricorrenze nel 24.0% dei casi versus il 50.6% nel gruppo in trattamento con soli NSAID ( $p=0.02$ ; NNT=4), e una persistenza della sintomatologia a 72 ore nel 10% dei soggetti versus il 31% dell'altro braccio ( $p=0.03$ )<sup>4</sup>.

Analoghi risultati si sono registrati nel CORP (COLchicine for Recurrent Pericarditis), trial prospettico, randomizzato, in doppio cieco contro placebo, su 120 pazienti al primo episodio di ricorrenza, che ha dimostrato come l'aggiunta agli NSAID della colchicina fosse efficace nel ridurre le recidive (end point primario dello studio) pari a 24% nel braccio con colchicina contro il 55% nel gruppo placebo - con un rischio assoluto di 0.31 (95% CI, 0.13-0.46) e un rischio relativo di 0.56 (95% CI, 0.27-0.73)<sup>14</sup>. Il trattamento con colchicina raggiungeva la significatività statistica anche per vari endpoint secondari, tra i quali persistenza dei sintomi a 72 ore dall'esordio, numero di recidive per soggetto, percentuale di remissioni ottenute in una settimana ed intervallo libero dai sintomi prima di una nuova ricorrenza.

Sulla base di queste evidenze, già da alcuni anni, la colchicina è stata consigliata nella pericardite recidivante per la prevenzione di nuovi episodi anche in considerazione degli scarsi effetti collaterali, prevalentemente gastroin-

testinali<sup>15</sup>. Da allora, altre osservazioni si sono confermate a favore dell'associazione NSAID-colchicina negli episodi di pericardite recidivante<sup>1,16,17</sup>. Rimane invece incerto l'utilizzo della colchicina in caso di primo episodio di pericardite acuta, anche se un recente trial, l'ICAP (Investigation on Colchicine for Acute Pericarditis), effettuato per verificare i risultati del precedente COPE, ne confermerebbe l'efficacia in questo caso, in assenza di un'aumentata incidenza di effetti avversi<sup>18</sup>.

A differenza della colchicina, le osservazioni sull'uso del cortisone non hanno fornito risultati univoci. Nei citati trial COPE e CORE la precedente somministrazione di prednisone risultava essere, all'analisi multivariata, un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di recidive con OR 4.3, 95% CI, 1.21-15.25;  $p=0.024$ , nel COPE e OR 2.89, 95% CI, 1.10-8.26;  $p=0.04$  nel CORE, con un meccanismo ipotizzato di facilitazione della replicazione virale cortisone-indotta su eventuali virus presenti all'interno del pericardio<sup>3,4</sup>. Secondo altre osservazioni, i corticosteroidi sembrano attenuare gli effetti protettivi della colchicina sulle recidive, osservate nel 43% nei soggetti che avevano assunto NSAID + cortisone e colchicina rispetto al 13% del gruppo trattato con soli NSAID e colchicina ( $p=0.02$ ), confermando il trattamento con cortisone in fase acuta come fattore di rischio indipendente per recidive (OR 6.68, 95% CI, 1.65-27.02)<sup>19</sup>. Successivamente, in uno studio retrospettivo su 100 pazienti, l'uso di corticosteroidi a bassa dose, prednisone 0.2-0.5 mg/kg/die, confrontato con un regime a dose standard, 1.0 mg/kg/die, dimostrava in un follow-up di 42 mesi, oltre ad una minore incidenza di effetti collaterali, anche un minor numero di recidive (32,6% vs 64,7%,  $p = 0.002$ ) e di riospedalizzazioni (8,2% vs 31,4%,  $p = 0.005$ )<sup>20</sup>. A seguito di tali osservazioni, in un recente update delle linee guida del 2004, è stato proposto l'uso di cortisone, qualora necessario, a bassi dosaggi<sup>21</sup>.

Per quanto concerne gli immunosoppressori, le linee guida suggeriscono la somministrazione di azatioprina e ciclofosfamide nei pazienti che non rispondono adeguatamente al cortisone; in letteratura si trovano anche casi di trattamento con methotrexate e ciclosporina. Tuttavia, le evidenze scientifiche riguardo all'uso di tali farmaci nella pericardite idiopatica recidivante sono scarse, limitate a singoli casi o a piccole serie; tra queste, la molecola maggiormente raccomandata è l'azatioprina (75-100 mg/die), proprio per il maggiore utilizzo sia in singoli case-report che in una serie di quasi 50 casi, che ha evidenziato l'assenza di recidive nel 63% dei soggetti in un follow-up medio di 60 mesi<sup>22,23</sup>.

Negli ultimi anni sono inoltre riportati in letteratura casi di utilizzo, dapprima in ambito pediatrico e successivamente nell'adulto, di un nuovo farmaco, antagonista dei recettori dell'interleuchina 1- $\beta$ , denominato Anakinra in soggetti non controllati con altra terapia<sup>24,25</sup>. Su tale molecola non vi è ancora sufficiente esperienza per stabilirne il ruolo nell'iter terapeutico della pericardite idiopatica recidivante, anche se sembrerebbe mostrare un elevato numero di successi, accompagnati però da un'elevata incidenza di recidive alla sospensione.

La pericardiectomia è, invece, oggi riservata ai casi di pericardite costrittiva permanente e di tamponamento cardiaco ricorrente; al di fuori di tali situazioni, le indicazioni a favore del suo utilizzo sono basate sull'opinione di esperti o su poche osservazioni su piccoli gruppi di pazienti, non omogenei e con breve follow-up<sup>26</sup>.

In conclusione, nella pericardite idiopatica recidivante gli NSAID dovrebbero rappresentare la terapia di elezione, sia per il controllo del dolore che per l'effetto antinfiammatorio. Di essi i più comunemente usati sono aspirina, indometacina, ibuprofene, nimesulide e diclofenac (quest'ultimo intramuscolare o endovenoso); i diversi principi hanno mostrato un'efficacia simile, pertanto la scelta del farmaco da prescrivere dovrebbe tenere conto della sensibilità del singolo paziente, delle controindicazioni e delle comorbidità (aspirina prima scelta nei pazienti con necessità di terapia antiaggregante; ibuprofene o nimesulide nei pazienti con concomitante terapia anticoagulante). Gli NSAID dovrebbero essere assunti per un arco temporale totale di 2-4 settimane, con graduale riduzione del dosaggio dopo miglioramento dei sintomi. Recentemente il monitoraggio della proteina C-reattiva, ove alterata in fase iniziale, è stato proposto come guida per la de-escalation degli NSAID, evitando la possibile riduzione troppo precoce. Per il dettaglio dei dosaggi e della durata delle diverse terapie si rinvia alla tab. I.

L'assunzione della colchicina trova oggi sempre maggiori raccomandazioni nella terapia delle pericarditi recidivanti; il dosaggio raccomandato è di 0.5-1.0 mg/die refratto in 2 somministrazioni, per una durata variabile da 3 mesi ad un anno, con maggiori evidenze per 6 mesi di trattamento.

La somministrazione di cortisonici è oggi consigliata solo nei casi refrattari alla terapia con NSAID e colchicina, per un periodo di 2-4 settimane, con una de-escalation molto graduale; intervalli temporali brevi sono stati individuati come causa di ulteriore aumento di recidive.

Gli immunosoppressori sono suggeriti solo per i casi refrattari alle precedenti terapie o per quelli che richiederebbero dosi eccessive di corticosteroidi; tra questi farmaci sono da preferire quelli meno tossici e meno costosi, come l'azatioprina in primis o il metotrexate. L'uso dei nuovi farmaci, immunoglobuline intravenose e l'antagonista del recettore dell'interleuchina-1 $\beta$  (Anakinra), dovrebbe essere riservato ai centri specialistici, per casi selezionati, mentre la pericardiectomia dovrebbe essere riservata ai soli episodi di tamponamento ricorrente o ai casi evoluti a pericardite costrittiva.

*Tabella I* – Dosaggi e durata della terapia farmacologica nella pericardite acuta recidivante.

<i>Farmaco</i>	<i>Dosaggio</i>	<i>Durata terapia</i>
Acido acetilsalicilico	650-975 mg 3-4 volte/die	2-4 settimane
Ibuprofene	400-800 mg 3 volte/die	2-4 settimane
Indometacina	50 mg 3 volte/die	2-4 settimane
Ketorolac	15-30 mg 4 volte/die	meglio non superare i 5 gg
Colchicina	0.5-1.0 mg 2 volte/die	fino a 6 mesi
Prednisone	0.25-0.5 mg/kg/die	2-4 settimane, poi scalare gradualmente

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Maestroni S, et al.* Recurrent pericarditis: autoimmune or autoinflammatory? *Autoimmunity Reviews* 2012; 12:60-65
- 2) *Cantarini L, et al.* Role of autoimmunity and autoinflammation in the pathogenesis of idiopathic recurrent pericarditis. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2013; 44:6-13
- 3) *Imazio M, et al.* Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis. Results of the COLchicine for acute PERicarditis (COPE) trial. *Circulation* 2005; 112:2012-16
- 4) *Imazio M, et al.* Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis. Results of the COLchicine for REcurrent pericarditis (CORE) trial. *Arch Intern Med* 2005; 165:1987-91
- 5) *Brucato A, et al.* Recurrent pericarditis: infectious or autoimmune? *Autoimmunity Reviews* 2008; 8:44-47
- 6) *Maisch B, et al.* Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of Cardiology. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial disease. *Eur Heart J* 2004; 25:587-610
- 7) *Imazio M, et al.* Indicators of poor prognosis of acute pericarditis. *Circulation* 2007; 115:2739-44
- 8) *Imazio M, et al.* Antinuclear antibodies in recurrent idiopathic pericarditis: prevalence and clinical significance. *Int J Cardiol* 2009; 136:289-293
- 9) *Caforio ALP, et al.* Anti-heart and anti-intercalated disk autoantibodies: evidence for autoimmunity in idiopathic recurrent acute pericarditis. *Heart* 2010; 96:779-784
- 10) *Lazaros G, et al.* The role of the immunogenetic background in the development and recurrence of acute idiopathic pericarditis. *Cardiology* 2011; 118:55-62
- 11) *Cantarini L, et al.* Clues to detect tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) among patients with idiopathic recurrent acute pericarditis: results of a multicentre study. *Clin Res Cardiol* 2012; 101:525-531
- 12) *Brucato A, et al.* Idiopathic recurrent acute pericarditis: familial Mediterranean fever mutations and disease evolution in a large cohort of Caucasian patients. *Lupus* 2005; 14:670-674
- 13) *Cantarini L, et al.* Development and preliminary validation of a diagnostic score for identifying patients affected with adult-onset autoinflammatory disorders. *International Journal of Immunopathology and pharmacology* 2010; 23(4):1133-41
- 14) *Imazio M, et al.* COLchicine for Recurrent Pericarditis (CORP). A randomized trial. *Ann Inter Med* 2011; 155:409-414
- 15) *Imazio M, et al.* Colchicine for pericarditis: hype or hope? *Eur Heart J* 2009; 30:532-539
- 16) *Imazio M, et al.* Treatment with aspirin, NSAID, corticosteroids and colchicine in acute and recurrent pericarditis. *Heart Fail Rev* 2013; 18:355-360
- 17) *Lilly LS, et al.* Treatment of acute and recurrent idiopathic pericarditis. *Circulation* 2013; 127:1723-26
- 18) *Imazio M, et al.* A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med* 2013; 369(16):1522-8
- 19) *Artom G, et al.* Pretreatment with corticosteroids attenuates the efficacy of colchicine in preventing recurrent pericarditis: a multicentre all-cases analysis. *Eur Heart J* 2005; 26:723-727
- 20) *Imazio M, et al.* Corticosteroids for recurrent pericarditis: high versus low doses: a nonrandomized observation. *Circulation* 2008; 118:667-671
- 21) *Seferovic PM, et al.* Pericardial syndromes: an update after the ESC guidelines 2004. *Heart Fail Rev* 2013; 18:255-266
- 22) *Brucato A, et al.* Recurrent pericarditis: therapy of refractory cases. *Eur Heart J* 2005; 26:2600-02
- 23) *Vianello F, et al.* Azathioprine in isolated recurrent pericarditis: a single centre ex-

- perience. Int J Cardiol 2011; 147:477-8
- 24) *Picco P, et al.* Successful treatment of idiopathic recurrent pericarditis in children with interleukin-1 $\beta$  receptor antagonist (Anakinra). *Arthritis & Rheumatism* 2009; 60(1):264-268
  - 25) *Vassilopoulos D, et al.* Successful treatment of adult patients with idiopathic recurrent pericarditis with an interleukin-1 receptor antagonist (anakinra). *Int J Cardiol* 2012; 160:66-77
  - 26) *Imazio M, et al.* Controversial Issues in the management of pericardial diseases. *Circulation* 2010; 121:916-928