- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:43:31

Trattamento della pericardite acuta e recidivante. Cosa deve sapere il cardiologo clinico

Massimo Imazio, Rita Trinchero

Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Maria Vittoria, Torino

Key words:
Pericarditis; Prognosis; Therapy.

Pericarditis is a common clinical problem, above all in incessant and recurrent forms. Treatment should be targeted according to etiology, but this is often unfeasible with a conventional approach, because most cases are labeled as "idiopathic" in the majority of immunocompetent patients from developed countries.

Clinical risk stratification of acute pericarditis may be useful to select patients who should be admitted to hospital, and in whom a complete evaluation should be performed to identify causes that require specific therapy.

In idiopathic and viral pericarditis the mainstay of treatment is the use of aspirin or a non-steroidal anti-inflammatory drug with the possible adjunct of colchicine to prevent recurrences, above all in recurrent pericarditis. Corticosteroids are too often considered and should be limited to rare, specific indications (definite rheumatologic disease, presumed autoimmune etiology, intolerance or contraindications to aspirin or non-steroidal anti-inflammatory drugs, pregnancy) being a clear risk factor for a prolonged and chronic course of the disease in idiopathic or viral forms.

Despite the common fear of a possible evolution towards constrictive pericarditis, such complication is not recorded in acute and recurrent pericarditis of viral and idiopathic etiology. The prognosis is good in these cases and the risk of constriction is related to the presence of a specific etiology and not to the number of recurrences.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (12): 826-834)

© 2008 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 15 aprile 2008; nuova stesura il 14 luglio 2008; accettato il 15 luglio 2008.

Per la corrispondenza:

Dr. Massimo Imazio

Dipartimento di Cardiologia Ospedale Maria Vittoria Via Cibrario, 72 10141 Torino E-mail: massimo_imazio@yahoo.it

Introduzione

La pericardite acuta o ricorrente è una patologia relativamente comune che spesso pone diversi interrogativi e problemi gestionali. In primo luogo il clinico è spesso preoccupato di non riuscire ad identificare una precisa eziologia e dal fatto che ad una mancata diagnosi possa seguire una terapia inappropriata. Un timore collegato è che le eventuali recidive possano essere una conseguenza della mancata identificazione di un'eziologia specifica.

La recidiva è spesso vissuta come un fallimento della terapia in corso ed è comune la ricerca di nuovi trattamenti che spesso vanno a sostituire il trattamento precedente e divengono sempre più complessi con il susseguirsi delle recidive. Medico e paziente sono poi accomunati dal timore che il ripetersi delle recidive possa comportare il rischio di complicanze sempre più gravi ed in particolare è diffuso il timore di una possibile evoluzione verso una forma costrittiva.

La relativa mancanza di studi clinici controllati e di linee guida specifiche porta spesso a ricoveri ripetuti, reiterazioni di diagnostiche più o meno complesse, alla richiesta di consulenze ed alla ricerca di nuove terapie non sempre basate su di una solida evidenza scientifica. Scopo di questa rassegna è quello di rivedere in modo critico quali sono le attuali conoscenze sull'eziologia, la diagnosi, la terapia e la prognosi della pericardite acuta e recidivante con la finalità di promuovere un approccio sempre più basato sull'evidenza alla gestione di una malattia molto comune nella pratica clinica.

Definizione e cause della pericardite

La pericardite acuta, ossia l'infiammazione del pericardio, può essere provocata da una causa infettiva (in genere virale), nella maggior parte dei casi, o non infettiva (in genere autoimmune 10-15% dei casi, se si includono anche le forme post-pericardiotomiche, o neoplastica nel 5% dei casi)[1,2]. Benché qualsiasi agente infettivo possa provocare la pericardite acuta (Tabella 1), nei paesi occidentali a bassa prevalenza di tubercolosi ed infezione da HIV, la causa

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:43:31

Punti Chiave

- La pericardite è una malattia intensamente infiammatoria che può essere provocata da una causa infettiva nella maggior parte dei casi (80-85%: in genere virale, più rara la forma tubercolare in circa il 5% dei casi), o non infettiva (in genere autoimmune 10-15% o neoplastica 5%).
- La diagnosi si basa su criteri clinici (sintomi, presenza di sfregamenti pericarditi, alterazioni elettrocardiografiche e/o versamento pericardico) ed una ricerca eziologica sistematica e il ricovero non sono richiesti nella maggior parte dei casi (casi a basso rischio).
- Anamnesi, esame fisico, esiti dei marker infiammatori (velocità di eritrosedimentazione, proteina C-reattiva), di lesione miocardica (creatinchinasi-MB, troponina) e dell'ecocardiogramma consentono di eseguire un "triage" della pericardite identificando i casi a basso rischio e quelli ad alto rischio da ricoverare e studiare in modo estensivo.
- Sono predittori prognostici negativi associati all'alto rischio: febbre >38°C, il decorso subacuto, la presenza di versamento grave e tamponamento cardiaco. I pazienti con elevazione dei marker di lesione miocardica vanno ricoverati per escludere una sindrome coronarica acuta, per osservazione e monitoraggio. Una miopericardite comporta in genera una buona prognosi.
- Cardine del trattamento convenzionale delle forme idiopatiche e virali è l'aspirina o i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).
- L'uso della colchicina è "off-label" nelle pericarditi ed è principalmente indicato per la prevenzione delle recidive nelle forme ricorrenti, mentre l'utilità del suo impiego è più incerta nel primo attacco.
- L'impiego dei corticosteroidi andrebbe limitato ai casi refrattari al trattamento con FANS, quando i FANS sono controindicati, e nei casi limitati in cui un trattamento corticosteroideo è indicato per il trattamento della malattia di base.
- La prognosi dipende dall'eziologia: è ottima nelle forme idiopatiche e virali che non rischiano mai la costrizione pericardica malgrado anche numerose recidive.

Tabella 1. Eziologia della pericardite acuta: una semplice classificazione basata sulla distinzione tra forme infettive (due terzi dei casi) e non infettive.

Pericardite infettiva
Virale (forme più comuni: Echovirus e Coxsackie [usuali], Influenza, Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus, varicella, rosolia, parotite, epatite B, epatite C, HIV)
Batterica (forme più comuni: tubercolare, altre batteriche sono rare: Coxiella, pneumococco, meningococco, gonococco, Haemophilus, borreliosi, Chlamydia, Treponema pallidum)
Micotiche (rare: Candida, Histoplasma)
Parassitarie (molto rare: Echinococco, Toxoplasma, Entameba histolytica)
Pericardite non infettiva
Autoimmune
Sindromi da lesione pericardica (post-infartuale, post-pericardiotomica, post-traumatica)
Pericardite in corso di malattie sistemiche immunoreumatologiche (forme più comuni: lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, sindrome di Sjögren, sclerodermia, vasculiti sistemiche, sindrome di Behçet, febbre familiare mediterranea)
Pericardite autoreattiva
Neoplastica
Primaria (rara, soprattutto mesotelioma pericardico)
Secondaria (comune, soprattutto K polmone, mammella, linfomi)
Metabolica (comune: uremia, mixedema, altre rare)
Traumatica
Trauma diretto (lesione toracica penetrante, perforazione esofagea)
Trauma indiretto (lesione toracica non penetrante, lesione da radiazione)
Altre (rare: farmaco-indotte, pericardite in malattie di organi contigui, pericarditi di incerta patogenesi)

infettiva più comune è quella virale (enterovirus, adenovirus, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus per citare gli agenti più comuni), meno comuni l'eziologia tubercolare (4-5%), altre cause batteriche, molto rare le forme purulente (<1%) (Tabella 2)[3-5]. La ricerca eziologica virologica basata su sierologia ed esami colturali è spesso poco proficua e gli esiti, quando raramente portano ad una definizione diagnostica più precisa, non hanno comunque una "ricaduta terapeutica". Per tale ragione gran parte dei casi vengono etichettati come forme "idiopatiche" (80-85%)[1,5,6].

Epidemiologia

La malattia è relativamente comune, coinvolge spesso soggetti giovani non ancora immuni ai più comuni patogeni virali. Si stima che la pericardite acuta sia responsabile di circa il 5% degli accessi ai dipartimenti di emergenza per dolore toracico non ischemico. Uno studio prospettico relativo ad un'area urbana ha rilevato un'incidenza di 27.7 casi/100 000 abitanti/anno con un concomitante coinvolgimento miocarditico (miopericardite) in circa il 15% dei casi[7].

La pericardite acuta può recidivare in circa un terzo dei casi. Le recidive possono avere una genesi immunopatologica o infettiva virale, ma la percentuale esatta di tali meccanismi non è nota. Nell'esperienza clinica di alcuni centri, ed in particolare nello studio dei versamenti pericardici recidivanti con tecniche di amplificazione del genoma virale, circa un terzo dei casi hanno un'eziologia infettiva dovuta alla cronicizzazione di una precedente infezione virale, una reinfezione od una nuova infezione[8-10]. Gran parte dei casi (circa due terzi) potrebbe avere un'eziopatogenesi immunopatologica. L'evenienza di nuove recidive in un paziente con un primo episodio di pericardite recidivante è molto comune (fino al 50% dei casi)[11] e non deve pertanto essere considerata necessariamente come un fallimento della terapia.

Caratteristiche cliniche

La pericardite si caratterizza per un dolore toracico retrosternale con classica accentuazione inspiratoria e con

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:43:31

Tabella 2. Eziologia della pericardite acuta nelle maggiori casistiche pubblicate.

	Permanyer-Miralda et al.[3] (n=231) 1977-1983	Zayas et al.[4] (n=100) 1991-1993	Imazio et al.[5] (n=453) 1996-2004
Idiopatica	199 (86.0%)	78 (78.0%)	377 (83.2%)
Eziologia specifica	32 (14.0%)	22 (22.0%)	76 (16.8%)
Neoplastica	13 (5.6%)	7 (7.0%)	23 (5.1%)
Tubercolare	9 (3.9%)	4 (4.0%)	17 (3.8%)
Autoimmune	4 (1.7%)	3 (3.0%)	33 (7.3%)
Purulenta	2 (0.9%)	1 (1.0%)	3 (0.7%)

il clinostatismo ed attenuazione con la posizione seduta a tronco inclinato in avanti. Può irradiarsi al trapezio e alla spalla o limitarsi a questa zona per irritazione del nervo frenico ed accentuarsi con la deglutizione. Il dolore è dovuto all'aumentato attrito tra i foglietti pericardici provocato dalla fibrina, la cui espressione auscultatoria è lo sfregamento pericardico. L'infiammazione può produrre un essudato con aumento del liquido pericardico che separa i foglietti pericardici producendo un versamento pericardico che è evidenziabile e quantificabile con l'ecocardiografia. La presenza di versamento pericardico conferma il sospetto diagnostico ma non è indispensabile per la formulazione della diagnosi. Può coesistere un versamento pleurico (pleuropericardite) ed un concomitante coinvolgimento miocarditico (miopericardite), in quanto gli stessi virus responsabili della pericardite sono i principali agenti eziologici della miocardite[1,12,13]. Si ritiene patognomonico della pericardite il sopraslivellamento diffuso del tratto ST (espressione in realtà di un coinvolgimento miocarditico subepicardico, visto che il pericardio è elettricamente silente). In realtà il primo segno patognomonico della pericardite è il sottoslivellamento del tratto PR, espressione di una corrente di lesione atriale, che è più precocemente rilevabile dato il minor spessore della parete atriale (Figura 1). Nelle forme idiopatiche e virali il decorso è acuto ed è presente febbricola o febbre <38°C, più elevata in caso di altre eziologie. Gli indici infiammatori (ad esempio velocità di eritrosedimentazione [VES], proteina C-reattiva) sono elevati e confermano la diagnosi. Nelle forme recidivanti la sintomatologia e le manifestazioni cliniche sono in genere meno marcate che nell'episodio iniziale e tendono ad attenuarsi negli attacchi successivi in caso di recidive multiple.

Diagnosi

La diagnosi di pericardite acuta si basa sulla presenza di almeno due dei quattro criteri diagnostici: 1) dolore toracico pericarditico, 2) sfregamento pericardico, 3) alterazioni elettrocardiografiche caratteristiche, 4) versamento pericardico. Nella pericardite recidivante è necessaria la presenza di dolore pericarditico più almeno un'evidenza obiettiva di attività della malattia: 1) sfregamento pericardico, 2) alterazioni elettrocardiografiche caratteristiche, 3) versamento pericardico, 4) elevazione della VES e/o proteina C-reattiva (Tabella 3)[1,10].

Trattandosi di malattie intensamente infiammatorie la presenza di una normale proteina C-reattiva esclude il sospetto diagnostico iniziale di pericardite[14]. Nella pratica clinica tuttavia non va dimenticato che nella fase iperacuta della malattia gli indici infiammatori possono ancora risultare normali per poi alterarsi nelle fasi successive.

Se si sospetta un'eziologia specifica è indicato il ri-

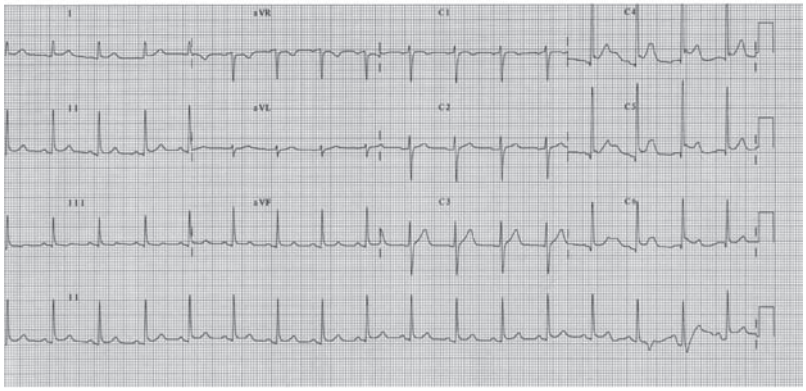

Figura 1. *Classico ECG precoce in corso di pericardite acuta: sottoslivellamento del tratto PR come segno più precoce e sopraslivellamento del tratto ST diffuso. Come in questo caso, le alterazioni del tratto ST possono essere più marcate in sede inferiore ed anterolaterale laddove più esteso è il rapporto tra pericardio e miocardio.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:43:31

Tabella 3. Criteri diagnostici per la pericardite acuta e recidivante.

Pericardite acuta (almeno 2 su 4 criteri):
1. Dolore toracico "pericarditico"
2. Sfregamenti pericarditi
3. Alterazioni elettrocardiografiche diagnostiche
4. Versamento pericardico

Pericardite recidivante: dolore toracico "pericarditico" ricorrente più almeno 1 dei seguenti:
1. Sfregamenti pericardici
2. Alterazioni elettrocardiografiche
3. Versamento pericardico
4. Elevazione dei marker infiammatori (VES e/o PCR)

In tutti i casi gli indici infiammatori devono essere elevati (ad esempio PCR). PCR = proteina C-reattiva; VES = velocità di eritrosedimentazione.

Figura 2. *Radiografia del torace con cardiomegalia secondaria a cospicuo versamento pericardico. Una cardiomegalia è evidente alla radiografia in presenza di versamenti pericardici di entità almeno pari a 200-300 ml.*

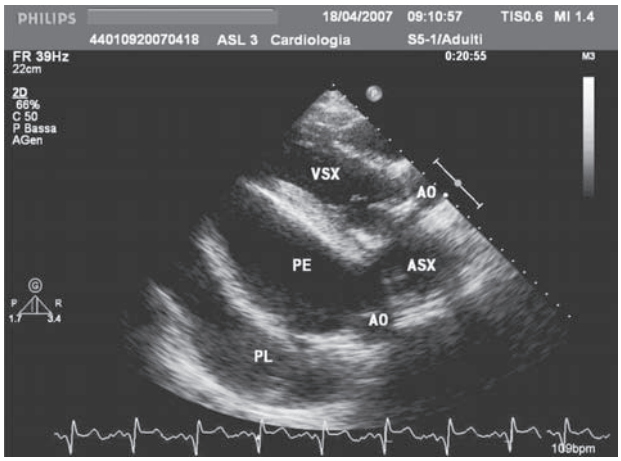

Figura 3. *Ecocardiogramma bidimensionale in proiezione parasternale asse lungo con versamento pericardico (PE) di entità grave. È evidente la presenza di un concomitante versamento pleurico (PL) situato posteriormente rispetto all'aorta toracica sezionata trasversalmente (AO). L'ecocardiogramma consente di quantificare in modo semiquantitativo l'entità del versamento. Per versamenti non saccati si misurano gli spazi ecoprivi anteriore e posteriore in telediastole: tale somma è <1 cm nei versamenti lievi, tra 1 e 2 cm nei versamenti moderati e >2 cm nei versamenti gravi. ASX = atrio sinistro; VSX = ventricolo sinistro.*

covero ed una ricerca eziologica mirata. Se invece non vi sono elementi per cui sospettare una causa specifica vale la pena di eseguire un "triage" della pericardite basandosi su anamnesi, esame fisico, esiti degli indici di flogosi, marker di lesione miocardica (troponina, creatinchinasi-MB), Rx torace (Figura 2) e risultati dell'ecocardiogramma (Figura 3). Un elenco dettagliato degli esami di primo livello da eseguire in ogni caso di sospetta pericardite è riportato nella Tabella 4[15,16].

Sono stati identificati alcuni elementi che alla presentazione possono predire un aumentato rischio di

Tabella 4. Esami nella pericardite in accordo con le raccomandazioni delle linee guida europee sul trattamento delle malattie pericardiche[15].

Esame	Elementi da ricercare per la diagnosi
Obbligatori (classe I)	
Auscultazione	Sfregamenti pericarditi
ECG	Alterazioni PR e ST/T caratteristiche
Ecocardiogramma	Versamento pericardico
Esami ematici	Indici infiammatori (VES, PCR), emocromo, creatinina, marker di lesione miocardica (troponina, CK-MB)
Radiografia del torace	Versamento pleurico, dimensioni cardiache, patologia pleuropolmonare concomitante
In relazione alla presentazione (classe II)	
Pericardiocentesi nel tamponamento cardiaco (classe I)	Ricerca eziologica su liquido pericardico
Pericardiocentesi nel versamento grave/ricorrente senza chiara diagnosi (classe IIa)	
Pericardiocentesi nel versamento lieve persistente (classe IIb)	
Opzionali se malattia persistente e test iniziali inconclusivi (classe IIa):	
TAC	Ricerca di malattia associata (tubercolosi, neoplasia)
RMN	
Pericardioscopia e biopsia pericardica	Biopsia pericardica mirata

CK = creatinchinasi; PCR = proteina C-reattiva; RMN = risonanza magnetica nucleare; TAC = tomografia assiale computerizzata; VES = velocità di eritrosedimentazione.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:43:31

eziologia specifica o di complicazioni (indicatori prognostici negativi): febbre >38°C, decorso subacuto, terapia anticoagulante orale, immunodepressione, miopericardite, versamento pericardico grave, tamponamento cardiaco[17]. All'analisi multivariata sono risultati predittori indipendenti di una possibile eziologia specifica solo la febbre >38°C, il decorso subacuto, la presenza di versamento grave e tamponamento cardiaco, solo queste ultime due caratteristiche sono associate ad un aumentato rischio di complicazioni al follow-up[5]. Un paziente con uno o più di questi elementi ha un alto rischio di complicarsi o di avere un'eziologia specifica, va ricoverato e studiato. In assenza di questi fattori e se risponde all'aspirina o altro farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS) è un paziente a basso rischio che può essere trattato in modo empirico senza ricovero e evitando inutili e costosi esami per la ricerca eziologica (Figura 4)[1,2,17,18].

Quando si teme un'eziologia specifica bisogna escludere soprattutto una forma tubercolare[19] (utili Rx torace, tomografia computerizzata del torace con mezzo di contrasto, intradermoreazione secondo Mantoux o meglio test QuantiFERON, esame su escreato ed urine con tecniche di amplificazione per la ricerca del genoma batterico, meglio se possibile una determinazione sul liquido pericardico ricercando anche l'adenosina-deaminasi comune nella pericardite tubercolare, se è presente liquido pleurico le stesse analisi possono essere condotte su di questo), neoplastica (utili Rx torace, tomografia computerizzata del torace + addome con mezzo di contrasto, mammografia nella donna, esame citologico e marker tumorali sul liquido pericardico), od una collagenopatia (utili anamnesi ed esame fisico mirato, anticorpi antinucleo e fattore reumatoide come primo screening).

La diagnosi di certezza di una pericardite tubercolare richiede la dimostrazione del micobatterio con esame batterioscopico, colturale o istologico. In assenza di questa dimostrazione la diagnosi è solo probabile se si dimostrano elevati livelli di adenosina-deaminasi nel liquido pericardico (ad esempio >40 U/l hanno una sensibilità dell'87% ed una specificità dell'89%) oppure se si dimostra la presenza di una forma tubercolare polmonare od extrapolmonare in corso di una pericardite. In paesi sviluppati, ove la tubercolosi non è endemica, non è più raccomandata e giustificabile la diagnosi *ex-iuvantibus* per la risposta alla terapia antitubercolare empirica. Tale terapia empirica viene invece spesso adottata nei paesi in via di sviluppo ove la tubercolosi è endemica e spesso associata all'infezione da HIV.

La diagnosi di pericardite tubercolare è divenuta più frequente in pazienti extracomunitari o provenienti dall'Europa orientale, oltre che nei pazienti con infezione da HIV, mentre è poco usuale in soggetti immunocompetenti originari dell'Europa occidentale o Stati Uniti e Canada.

La pericardite neoplastica è in genere dovuta alla localizzazione secondaria di una neoplasia primitiva polmonare, mammaria o di un linfoma. Generalmente le neoplasie polmonari sono di più frequente riscontro clinico perché la propagazione per via linfatica del tumore rende più probabile la comparsa di versamento pericardico. Sono più rare le altre neoplasie, incluse quelle primitive del pericardio (per lo più il mesotelioma pericardico)[20].

Terapia

In tutti i casi di pericardite si raccomanda il riposo fino alla remissione con scomparsa dei sintomi e normalizzazione degli indici di flogosi. Nelle forme con concomitante coinvolgimento miocarditico si raccomanda un periodo di riposo di 4-6 settimane. L'attività fisica precoce può contribuire alla ripresa dei sintomi e facilitare

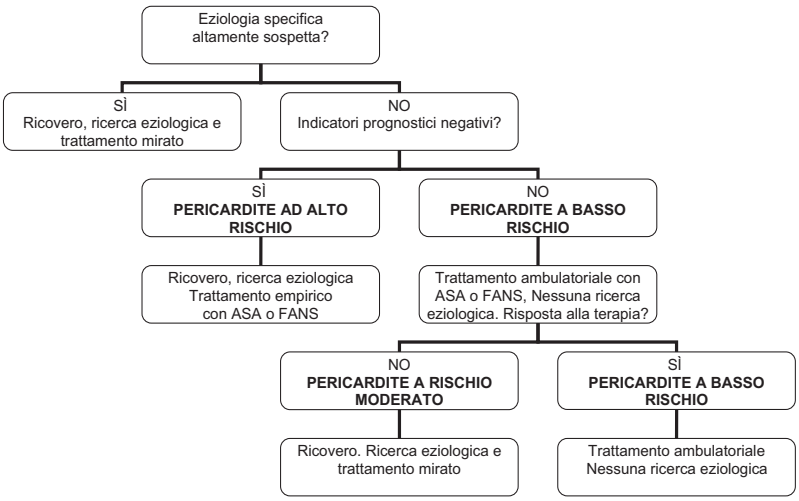

Figura 4. *Triage della pericardite acuta. Sono predittori prognostici negativi associati all'alto rischio: febbre >38°C, il decorso subacuto, la presenza di versamento grave e tamponamento cardiaco. L'elevazione dei marker di lesione miocardica si associa a miopericardite e richiede il ricovero[1,2]. ASA = aspirina; FANS = farmaci antinfiammatori non steroidei.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:43:31

l'insorgenza delle recidive[10,13]. Tale raccomandazione si basa sia su studi animali che hanno evidenziato che l'attività fisica rallenta la clearance virale nella miocardite, sia sull'opinione di esperti che suggeriscono di evitare attività fisica oltre le attività sedentarie nella fase acuta della malattia, e per la nostra esperienza clinica fino alla normalizzazione della proteina C-reattiva.

La terapia di una forma ad eziologia specifica (ad esempio tubercolare) deve essere indirizzata al trattamento della malattia di base. Nei casi più comuni (forme idiopatiche o virali) non esiste un trattamento specifico da proporre ed il trattamento è sintomatico e si basa su aspirina o FANS (Tabella 5). Non è tanto importante quale FANS si utilizza, bensì che si usino adeguate dosi antinfiammatorie (ad esempio aspirina 2-4 g/die, indometacina 75-150 mg/die, ibuprofene 1600-2400 mg/die)[10,14]. Nella nostra esperienza l'aspirina è un farmaco economico ed efficace (ad esempio 750-800 mg 3-4 volte/die per i primi 7-10 giorni e poi scalare la dose giornaliera di 750-800 mg ogni 7 giorni) e va sicuramente preferita ai FANS nei pazienti che devono essere sottoposti a terapia antiaggregante[1,10].

La colchicina a basse dosi (0.5 mg × 2/die se peso >70 kg, 0.5 mg in monosomministrazione per pesi inferiori) si è dimostrata un'utile aggiunta nell'ottica di prevenire le recidive. Il farmaco è efficace in almeno il 60% dei soggetti e può dimezzare la frequenza di recidive[11,21]. Nella nostra esperienza clinica dosi refratte più basse sono meglio tollerate di dosi da 1 mg.

Il suo uso è "off-label" per questa indicazione (in Italia l'unica indicazione riconosciuta è la gotta) e andrebbe pertanto richiesto il consenso informato. Il farmaco agisce anche a basse dosi concentrandosi nei globuli bianchi ed impedendo la polimerizzazione della tubulina, interferendo così con innumerevoli attività leucocitarie (ad esempio chemiotassi, fagocitosi, degranulazione)[22,23]. Il principale effetto collaterale è l'intolleranza gastrointestinale che si può manifestare con dolori addominali e diarrea (5-10% dei casi). L'effetto è trattabile riducendo la posologia ed è prontamente reversibile con la sospensione del farmaco. Altri effetti collaterali meno comuni (<1%) devono essere considerati (alopecia, soppressione midollare, epatotossicità, miotossicità)[2,23]. L'insufficienza renale è il maggiore fattore di rischio per lo sviluppo di effetti collaterali provocando l'incremento dei livelli sierici della colchicina.

In aggiunta, va considerato che la colchicina è soggetta ad un intenso metabolismo epatico (CYP 3A4). Di conseguenza, farmaci (ad esempio ciclosporina, antifungini azolici, ciprofloxacina, claritromicina, diclofenac, doxiciclina, eritromicina, isoniazide, nicardipina, propofol, inibitori delle proteinasi, chinidina e verapamil) che interagiscono con il citocromo P450 possono provocare l'aumento dei livelli sierici e quindi degli effetti della colchicina. La colchicina è anche substrato della glicoproteina P, un trasportatore coinvolto nell'eliminazione di diversi farmaci. I macrolidi sono inibitori della glicoproteina P e degli enzimi dipendenti dal citocromo P450 e possono pertanto ridurre l'escrezione della colchicina. La somministrazione simultanea di macrolidi e colchicina può pertanto portare alla ridotta eliminazione di quest'ultima, un possibile eccesso del farmaco e quindi possibili effetti tossici soprattutto nell'anziano e nei pazienti affetti da insufficienza renale[2,23].

La colchicina va pertanto evitata od usata con particolare cautela nei pazienti che assumono macrolidi (è pertanto deprecabile la comune pratica di trattare la pericardite con una combinazione di antibiotici, antinfiammatori e colchicina, visto che la causa più comune è virale, ed in questo caso gli antibiotici sono inutili), in presenza di grave insufficienza epatica, renale od in presenza di patologie gastrointestinali ed ematologiche. È prudente ridurre la dose di mantenimento del 50% nei pazienti anziani (>70 anni) e quando il filtrato glomerulare è <50 ml/min. Un'importante possibile interazione è quella con le statine: entrambi i farmaci

Tabella 5. Terapia medica della pericardite acuta e recidivante secondo gli studi clinici e le linee guida pubblicate[15].

Farmaco	Pericardite acuta	Pericardite recidivante
Aspirina	750-800 mg ogni 6-8 h per 7-10 giorni poi riduzione della dose giornaliera di 750-800 mg ogni 7 giorni Classe I	Idem Classe I
FANS*	Indometacina 75-150 mg/die o ibuprofene 1600-2400 mg/die o nimesulide 200 mg/die Classe I	Idem Classe I
Prednisone**	1-1.5 mg/kg per 2-4 settimane poi "tapering" graduale ND Meglio: 0.2-0.5 mg/kg/die	1-1.5 mg/kg per 4 settimane poi "tapering" graduale Classe IIa Meglio: 0.2-0.5 mg/kg/die
Colchicina	1 mg/die (0.5 mg × 2/die) per 3 mesi§ Classe IIa	Idem per 6 mesi§ Classe I

FANS = farmaci antinfiammatori non steroidei; ND = indicazione di classe non determinata dalle linee guida. *non è tanto importante quale FANS si usi, bensì che si usino adeguate dosi antinfiammatorie; **l'uso di alte dosi di corticosteroidi comporta un rischio elevato di effetti collaterali maggiori (fino al 25% dei pazienti trattati), mentre dosi ridotte sono usualmente utilizzate nel trattamento delle sierositi acute nelle malattie reumatiche croniche con buoni risultati; §non studiata in modo estensivo, dosi dimezzate (0.5 mg × 2/die per le prime 24 h poi 0.5 mg/die come mantenimento) per i pazienti <70 kg possono aumentare la tollerabilità e la compliance così come evitare dosi di carico.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:43:31

possono avere effetti miotossici ed in associazione possono più facilmente portare a questo effetto collaterale. L'astenia può essere un primo aspecifico sintomo mentre il dosaggio della creatinchinasi può confermare il sospetto clinico. In ogni caso il profilo di sicurezza del farmaco sembra essere superiore a quello dei cortisonici o di altri immunosoppressori, per i quali l'impiego è empirico e basato su una scarsa evidenza scientifica di reale utilità. In ogni caso è buona norma eseguire un monitoraggio degli effetti del farmaco su funzionalità epatica, renale, muscolo scheletrico e crasi ematica dosando le transaminasi, la creatinina, la creatinchinasi e l'emocromo all'inizio della terapia ed almeno 1 volta dopo 1 mese di terapia[2,23].

La terapia corticosteroidea è ampiamente utilizzata per i rapidi risultati: in realtà si è dimostrata controproducente in quanto può rallentare la clearance dei virus e favorire quindi le recidive sia nella pericardite acuta sia in quella recidivante. Spesso la causa principale dell'insuccesso di questa terapia è una breve durata della terapia con una troppo rapida riduzione della stessa[10,23]. Benché spesso usati ad alte dosi (ad esempio prednisone 1-1.5 mg/kg/die), i corticosteroidi sono spesso causa di gravi effetti collaterali fino al 25% dei casi. Non vi è motivo di ricorrere ad alte dosi, mentre l'uso di dosi più basse (ad esempio prednisone 25 mg/die) può controllare l'attività della malattia e ridurre il rischio di effetti collaterali, come è pratica usuale nel trattamento delle sierositi acute in corso di malattia sistemica immunoreumatologica[24,25].

Raccomandazioni per un loro adeguato impiego dovrebbero includere: a) uso di dosi di attacco (non necessariamente alte dosi, ad esempio prednisone 25 mg in modo da controllare i sintomi) per 2-4 settimane, anche se la risposta è già evidente dopo pochi giorni; b) lenta riduzione della posologia da iniziare solo dopo normalizzazione della proteina C-reattiva (esempio 5-10 mg ogni 1-2 settimane fino a 25 mg di prednisone e poi ancora più lentamente, ad esempio 2.5 mg ogni 2-4 settimane); c) associare se possibile la colchicina fin dall'inizio; d) considerare la possibile associazione con l'aspirina o un FANS al di sotto di 25 mg/die di prednisone e nei casi di recidive multiple (Tabella 6).

Nei pazienti in cui è prevista una terapia corticosteroidea vanno seguite le raccomandazioni sulla profilassi dell'osteoporosi prescrivendo supplementi di calcio e vitamina D, ed oltre a questi bifosfonati negli uomini e nelle donne in menopausa.

In conclusione l'impiego dei corticosteroidi andrebbe perciò limitato ai casi refrattari al trattamento con FANS, quando i FANS sono controindicati, e nei casi limitati in cui un trattamento corticosteroideo è indicato per il trattamento della malattia di base[23-26].

Tabella 6. Schema per la graduale riduzione della terapia corticosteroidea nella pericardite.

Prednisone (dose giornaliera)	Riduzione della dose
>50 mg	10 mg/die ogni 1-2 settimane
25-50 mg	5-10 mg/die ogni 1-2 settimane
15-25 mg	2.5 mg/die ogni 2-4 settimane
<10 mg	1.25-2.5 mg/die ogni 2-4 settimane

Ogni riduzione di prednisone deve avvenire solo a paziente asintomatico e con proteina C-reattiva normale, particolarmente al di sotto dei 25 mg/die. Nei pazienti in cui è prevista una terapia corticosteroidea vanno seguite le raccomandazioni sulla profilassi dell'osteoporosi prescrivendo supplementi di calcio e vitamina D, ed oltre a questi bifosfonati negli uomini e nelle donne in menopausa.

Prognosi

La prognosi è condizionata dalla malattia di base e non dal numero delle recidive. Possibili complicazioni (ad esempio evoluzione costrittiva) sono più comuni nelle forme ad eziologia specifica (tubercolare, neoplastica, autoimmune, post-attinica). Nella maggior parte dei casi si tratta però di forme virali o idiopatiche. Nonostante il comune timore di possibili complicazioni legate al susseguirsi delle recidive e alla mancanza di un'eziologia definita, una volta esclusa un'eziologia specifica al primo episodio o alla prima recidiva, la diagnosi di forma "idiopatica" comporta un'ottima prognosi e deve essere motivo di rassicurazione. Infatti il rischio di pericardite costrittiva è nullo in questi pazienti (Tabella 7)[26]. La malattia ha un andamento benigno ed autolimitantesi con una fase attiva iniziale di variabile durata a cui segue una progressiva riduzione del numero e gravità delle recidive. La colchicina ha dimostrato di dimezzare il numero delle recidive, migliorando la qualità di vita dei pazienti. In questi casi la rassicurazione è un importante elemento del trattamento della malattia.

Prospettive future e conclusioni

La stratificazione clinica e il "triage" della pericardite è uno strumento utile per selezionare i pazienti ad alto rischio di complicazioni o di eziologia specifica e che devono essere ricoverati. Gli altri casi a basso rischio possono essere seguiti ambulatoriamente evitando una ricerca eziologica in tutti i casi ma limitandosi ai casi che non rispondono al trattamento convenzionale con aspirina o FANS[1,2,6,18,27]. Malgrado i recenti miglioramenti nella comprensione della patogenesi e nel trattamento della pericardite, ulteriori ricerche cliniche sono necessarie. Al momento attuale non sono disponibili che pochi trial randomizzati che possono guidare il trattamento della fase acuta e la prevenzione delle recidive. La colchicina sembra un farmaco economico, relativamente sicuro ed efficace da utilizzare in aggiunta al trattamento convenzionale per ridurre la frequenza delle recidive[28]. Tuttavia il farmaco è efficace in circa il 60-70% dei casi, ma non nella totalità dei pazienti[8]. I clinici sono spesso scettici sul suo impiego perché spesso

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:43:31

Tabella 7. Prognosi della pericardite recidivante "idiopatica" nelle principali casistiche pubblicate[26].

Studio	Anno	N. pazienti	Età (anni)	M/F	Follow-up (mesi)	Uso steroidi	Tamponamento	Costrizione	Disfunzione VS
Robinson	1968	20	37 (13-70)	13/7	ND	14/20	2/20	0/20	0/20
Clemency	1979	20	40 (22-67)	13/7	ND	13/20	2/20	0/20	0/20
Fowler	1986	24	38 (14-57)	13/11	87.6	20/24	0/24	0/24	0/24
Marcolongo	1995	9	36 (15-65)	5/4	41.6	9/9	0/9	0/9	0/9
Raatikka	2003	8	12 (7-16)	5/3	96.0	7/8	0/8	0/8	0/8
Imazio	2005	36	53 (18-75)	13/23	74.0	17/36	0/36	0/36	0/36
CORE	2005	70	54 (18-79)	24/46	20.0	25/70	0/70	0/70	0/70
Brucato	2006	43	48 (19-75)	25/18	97.2	42/43	4/43*	0/43	0/43
Totale		230	46 (7-79)	111/119	60.9	147/230 (63.9%)	8/230§ (3.5%)	0/230 (0.0%)	0/230 (0.0%)

F = femmine; M = maschi; ND = non disponibile; VS = ventricolare sinistra. *solo negli attacchi iniziali; §5 su 8 (62.5%) nell'attacco iniziale.

Tabella 8. Studi clinici randomizzati in corso sull'impiego della colchicina nel trattamento e nella prevenzione della pericardite.

Studio	Pazienti da arruolare	Bracci di trattamento	Endpoint primario
ICAP[30]	240 pazienti con pericardite acuta	Trattamento convenzionale + placebo vs trattamento convenzionale + colchicina	Frequenza di recidiva a 18 mesi
CORP[31]	120 pazienti con prima recidiva	Trattamento convenzionale + placebo vs trattamento convenzionale + colchicina	Frequenza di recidiva a 18 mesi
CORP-2[31]	240 pazienti con seconda o successiva recidiva	Trattamento convenzionale + placebo vs trattamento convenzionale + colchicina	Frequenza di recidiva a 18 mesi
COPPS[32]	360 pazienti dopo intervento cardiochirurgico	Placebo vs colchicina (prevenzione primaria della sindrome post-pericardiotomica)	Sindrome post-pericardiotomica a 12 mesi

osservano ancora recidive nei pazienti trattati. Spesso inoltre la utilizzano da sola o ad alte dosi (>1 mg/die), mentre è noto che il farmaco può dimezzare la frequenza delle recidive ma non annullarle, inoltre si è dimostrata efficace solo in presenza di indici infiammatori elevati (proteina C-reattiva elevata), in combinazione con un antinfiammatorio e non nei versamenti pericardici isolati[29]. L'aumento delle dosi comporta un aumento del rischio di effetti collaterali, soprattutto gastroenterici e riduce inevitabilmente la compliance e quindi la possibile efficacia. Dosi basse (0.5 mg/die) sono probabilmente più utili al fine di mantenere un'adeguata compliance così come evitare dosi di attacco.

Sono attualmente in corso alcuni trial randomizzati e in doppio cieco[30-32] che forniranno risposte ulteriori, forse definitive, sulle raccomandazioni all'impiego di questo farmaco nella pericardite acuta e recidivante (Tabella 8).

La terapia corticosteroidea è ormai riconosciuta come un fattore di rischio per le recidive e la cronicizzazione nelle forme idiopatiche e virali ed è ormai sempre più chiaro che deve essere limitata a casi selezionati (intolleranza, allergia all'aspirina e FANS, specifiche condizioni immunoreumatologiche, gravidanza). L'impiego di alte dosi (1 mg/kg/die) è gravato spesso da effetti collaterali gravi e per questo motivo va preferito l'utilizzo di dosi più basse (ad esempio prednisone 25 mg/die) come è prassi usuale nel trattamento delle sierositi acute nelle malattie immunoreumatologiche croniche.

Ulteriori ricerche cliniche sono inoltre necessarie per stabilire l'applicabilità e l'utilità della diagnostica endoscopica invasiva (pericardioscopia) nella diagnosi e trattamento delle pericarditi refrattarie al trattamento antinfiammatorio convenzionale e nelle pericarditi ad eziologia specifica (tubercolare, purulenta e neoplastica).

Riassunto

La pericardite rappresenta un problema comune nella pratica clinica, soprattutto nelle forme incessanti o recidivanti. Il trattamento dovrebbe essere mirato alla causa, ma questa spesso non è identificata con un approccio diagnostico tradizionale, e la maggior parte dei casi nei soggetti immunocompetenti provenienti dai paesi occidentali rimane ad eziologia idiopatica.

La stratificazione clinica può consentire di identificare i casi ad alto rischio di complicazioni o di eziologia specifica, che devono essere ricoverati e sottoposti ad una ricerca eziologica estensiva.

Nelle forme idiopatiche o virali cardine del trattamento è l'impiego dell'aspirina o di un antinfiammatorio non steroideo con la possibile aggiunta dalla colchicina per prevenire le recidive, soprattutto nelle forme recidivanti. L'impiego dei corticosteroidi è comune, ma questi dovrebbero essere limitati a rare e specifiche indicazioni (malattie reumatologiche definite, verosimile eziologia a patogenesi autoimmune, intolleranza o controindicazione all'aspirina o ai farmaci antinfiammatori non steroidei, gravidanza), essendo un chiaro fattore di rischio per un decorso prolungato, ricorrente e cronico nelle forme idiopatiche o virali.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:43:31

Nonostante il comune timore per una possibile evoluzione costrittiva, tale complicazione non è usualmente rilevata in forme ad eziologia idiopatica o virale. La prognosi della malattia è infatti buona in questi casi ed è più correlata all'eziologia che non al numero delle recidive.

Parole chiave: Pericardite; Prognosi; Terapia.

Appendice

Risorse disponibili su Internet

- Imazio M. Evaluation and management of acute pericarditis; Imazio M. Patient information: pericarditis; Adler Y, Imazio M. Recurrent pericarditis. In: Rose BD, ed. UpToDate online. http://www.uptodate.com.
- Gruppo di Studio "Cuore e Malattie Infettive" dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO). http://www.anmco.it/commissioni/GruppiStudio.
- Gruppo Italiano per la Lotta contro la Pericardite (GILP). http://www.gilp.org.

Bibliografia

1. Imazio M, Trinchero R. Triage and management of acute pericarditis. Int J Cardiol 2007; 118: 286-94.
2. Imazio M. Evaluation and management of acute pericarditis. In: Rose BD, ed. UpToDate online. http://www.uptodate.com.
3. Permanyer-Miralda G, Sagristá-Sauleda J, Soler-Soler J. Primary acute pericardial disease: a prospective series of 231 consecutive patients. Am J Cardiol 1985; 56: 623-30.
4. Zayas R, Anguita M, Torres F, et al. Incidence of specific etiology and role of methods for specific etiologic diagnosis of primary acute pericarditis. Am J Cardiol 1995; 75: 378-82.
5. Imazio M, Cecchi E, Demichelis B, et al. Indicators of poor prognosis of acute pericarditis. Circulation 2007; 115: 2739-44.
6. Little WC, Freeman GL. Pericardial disease. Circulation 2006; 113: 1622-32.
7. Imazio M, Cecchi E, Demichelis B, et al. Myopericarditis versus viral or idiopathic acute pericarditis. Heart 2008; 94: 498-501.
8. Soler-Soler J, Sagristá-Sauleda J, Permanyer-Miralda G. Relapsing pericarditis. Heart 2004; 90: 1364-8.
9. Maisch B. Recurrent pericarditis: mysterious or not so mysterious? Eur Heart J 2005; 26: 631-3.
10. Imazio M, Trinchero R, Shabetai R. Pathogenesis, management, and prevention of recurrent pericarditis. J Cardiovasc Med 2007; 8: 404-10.
11. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE (COlchicine for REcurrent pericarditis) trial. Arch Intern Med 2005; 165: 1987-91.
12. Imazio M, Demichelis B, Cecchi E, et al. Cardiac troponin I in acute pericarditis. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 2144-8.
13. Imazio M, Trinchero R. Myopericarditis: etiology, management, and prognosis. Int J Cardiol 2008; 127: 17-26.
14. Brucato A, Brambilla G, Adler Y, Spodick DH, Canesi B. Therapy for recurrent acute pericarditis: a rheumatological solution? Clin Exp Rheumatol 2006; 24: 45-50.
15. Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases: executive summary. The Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004; 25: 587-610.
16. Seferović PM, Ristić AD, Imazio M, et al. Management strategies in pericardial emergencies. Herz 2006; 31: 891-900.
17. Imazio M, Demichelis B, Parrini I, et al. Day-hospital treatment of acute pericarditis: a management program for outpatient therapy. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1042-6.
18. Spodick DH. Risk prediction in pericarditis: who to keep in hospital? Heart 2008; 94: 398-9.
19. Mayosi BM, Burgess LJ, Doubell AF. Tuberculous pericarditis. Circulation 2005; 112: 3608-16.
20. Imazio M, Demichelis B, Parrini I, et al. Relation of acute pericardial disease to malignancy. Am J Cardiol 2005; 95: 1393-4.
21. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the COlchicine for acute PEricarditis (COPE) trial. Circulation 2005; 112: 2012-6.
22. Adler Y, Finkelstein Y, Guindo J, et al. Colchicine treatment for recurrent pericarditis. A decade of experience. Circulation 1998; 97: 2183-5.
23. Imazio M, Trinchero R. Current and future treatment of pericarditis. Future Cardiology 2007; 3: 623-34.
24. Imazio M, Brucato A, Trinchero R, Shabetai R, Spodick D, Adler Y. Corticosteroid therapy for pericarditis: a double-edged sword. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2008; 5: 118-9.
25. Imazio M, Brucato A, Cumetti D, et al. Corticosteroids for recurrent pericarditis: high versus low doses: a nonrandomized observation. Circulation 2008; 118: 667-71.
26. Imazio M, Brucato A, Adler Y, et al. Prognosis of idiopathic recurrent pericarditis as determined from previously published reports. Am J Cardiol 2007; 100: 1026-8.
27. Lange RA, Hillis LD. Acute pericarditis. N Engl J Med 2004; 351: 2195-202.
28. Markel G, Imazio M, Brucato A, Adler Y. Colchicine for the prevention of recurrent pericarditis. Isr Med Assoc J 2008; 10: 69-72.
29. Brucato A, Brambilla G, Adler Y, Spodick DH. Colchicine for recurrent acute pericarditis. [letter] Arch Intern Med 2006; 166: 696.
30. Imazio M, Cecchi E, Ierna S, Trinchero R, on behalf of the ICAP Investigators. Investigation on Colchicine for Acute Pericarditis: a multicenter randomized placebo-controlled trial evaluating the clinical benefits of colchicine as adjunct to conventional therapy in the treatment and prevention of pericarditis; study design and rationale. J Cardiovasc Med 2007; 8: 613-7.
31. Imazio M, Cecchi E, Ierna S, Trinchero R, on behalf of the CORP Investigators. CORP (COlchicine for Recurrent Pericarditis) and CORP-2 trials: two randomized placebo-controlled trials evaluating the clinical benefits of colchicine as adjunct to conventional therapy in the treatment and prevention of recurrent pericarditis. Study design and rationale. J Cardiovasc Med 2007; 8: 830-4.
32. Imazio M, Cecchi E, Demichelis B, et al, on behalf of the COPPS Investigators. Rationale and design of the COPPS trial: a randomised, placebo-controlled, multicentre study on the use of colchicine for the primary prevention of post-pericardiotomy syndrome. J Cardiovasc Med 2007; 8: 1044-8.