

LAVORO ORIGINALE

Pericardite acuta idiopatica recidivante: terapia reumatologica, autoanticorpi e long term outcome*

Recurrent acute idiopathic pericarditis: rheumatologic therapy, autoantibodies and long term outcome

G. Brambilla, A. Brucato, Y. Adler, M. Bosetti, P. Coppini, A. Caforio, D. Spodick, B. Canesi

Dipartimento di Reumatologia, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

SUMMARY

Objective: To evaluate therapy and rheumatologic aspects of recurrent acute idiopathic pericarditis (RAIP).

Methods: We studied 46 patients. We used non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) at high dosage. We did not start corticosteroid: if already started, we planned a very slow tapering; 37 patients (80.4%) were treated with colchicines. We also assessed the frequency of ANA, anti-SSA and Rheumatoid factor.

Results: With our protocol recurrences dropped from 0.46 to 0.03 attacks/patient/month ($p < 0.00001$) within 12 months and remained at the same level (0.024) till the end of the follow-up (mean 8 years). In the 37 patients treated with colchicine recurrences dropped from 0.5 to 0.03 ($p < 0.0001$) within 12 months, and in 9 patients not given colchicine from 0.27 to 0.045 ($p < 0.005$). When colchicine was used the decrease was significantly higher (0.47 vs 0.23) ($p < 0.001$). In 27 (58.7%) patients ANA were positive at a titre $> 1/80$, in 7 (15.2%) $> 1/160$. Rheumatoid factor was positive in 7 (15.2%) and anti-SSA in 4 (8.7%). During the follow-up 4 (8.7%) new diagnosis of Sjogren and 1 (2.2%) of Rheumatoid Arthritis were made.

Conclusion: NSAIDs at high dosage, slow tapering of corticosteroid and colchicine are very effective in RAIP. The improvement is more dramatic in colchicine treated patients, but also other patients can achieve good control of the disease. The finding of ANA, anti-SSA and the new rheumatological diagnoses support the involvement of autoimmunity.

Reumatismo, 2007; 59(1):25-31

INTRODUZIONE

La pericardite rappresenta circa il 5% dei casi di dolore toracico che si presentano in Pronto Soccorso per dolore toracico; viene diagnosticata circa in 1 caso ogni 1.000 ricoveri (tale dato riportato in letteratura è in linea con i dati estrapolati dagli archivi del nostro ospedale).

La pericardite acuta recidivante è nella maggioranza dei casi idiopatica e spesso rappresenta una patologia frustrante sia per il paziente che per il curante, proprio per le numerose possibili recidive. Diversi farmaci, in particolare la colchicina, sono efficaci come riportato da diversi lavori (1-9), ma una

conferma definitiva ancora manca (10). Il tipo e i dosaggi adeguati dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) non sono sempre chiari; gli steroidi si associano ad un aumentato rischio di recidive (11) ed a una diminuita efficacia della colchicina (6).

Un approccio terapeutico comune in molte patologie "reumatologiche" è il trattamento polifarmacologico allo scopo di aumentare l'efficacia e di ridurre gli effetti collaterali di ciascun singolo farmaco. Mancano studi che valutino un approccio polifarmacologico per il trattamento della pericardite acuta idiopatica recidivante.

Lo scopo principale di questo lavoro è valutare la validità di un protocollo terapeutico che comprenda l'impiego di FANS a dosaggio pieno, colchicina, lenta riduzione degli steroidi qualora già in corso ed uno stretto monitoraggio clinico per ottenere un buon controllo della pericardite acuta recidivante. Secondariamente abbiamo valutato la prevalenza di alcuni autoanticorpi e l'eventuale comparsa di nuove diagnosi durante il follow-up di 8 anni.

*Lavoro premiato al XLII Congresso SIR, Verona 2005

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Giovanni Brambilla

Ospedale Niguarda Ca' Granda,

Piazza Ospedale Maggiore 3, 20162 Milano

Email: giovanni.brambilla@ospedaleniguarda.it

PAZIENTI E METODI

Protocollo

Abbiamo arruolato i pazienti affetti da pericardite acuta recidivante valutati all'ospedale Niguarda di Milano a partire dal 1987; per ciascuno di essi abbiamo considerato il momento dalla nostra prima visita come punto di separazione tra due fasi: quella antecedente e quella successiva all'applicazione del nostro protocollo, durata fino alla fine del follow-up (ottobre 2004). Dal momento della prima valutazione (che indicheremo come T0) abbiamo applicato il seguente protocollo (7, 12):

- a) FANS per un lungo periodo (mesi) fino alla completa normalizzazione degli indici infiammatori (VES e PCR), a dosaggi pieni (in genere indometacina 75-150 mg/die; altrimenti ibuprofene 1.200-1.800 mg/die, aspirina 1.500-2.400 mg/die o nimesulide 200 mg/die);
- b) solitamente non utilizziamo steroidi, d'accordo con le linee guida correnti (3, 4, 13-15), ma la maggior parte dei pazienti (87%) li stavano già assumendo al momento della nostra prima osservazione, con una lunga storia di recidive a ciascun tentativo di riduzione dei dosaggi. In media la dose giornaliera di prednisone assunta al momento della nostra prima valutazione (T0) era di 30 mg (range 5-75). Ogni volta abbiamo programmato un *tapering* molto cauto, nell'arco di mesi, con la completa sospensione come obiettivo. Per esempio la diminuzione di dosaggio che solitamente effettuiamo è di circa 5-10 mg di prednisone alla settimana ogni 3-4 settimane (se gli indici di flogosi sono negativi) ed arrivati a dosaggi bassi (5 mg di prednisone al giorno) di circa 2,5-5 mg alla settimana sempre ogni 3-4 settimane;
- c) dal 1994 abbiamo introdotto la colchicina, se tollerata; per ridurre al minimo gli effetti collaterali gastrointestinali (principalmente diarrea) iniziamo con 0,5 mg/die per 7 giorni e poi 1 mg/die. L'uso della colchicina è pianificato in genere per 1-2 anni dall'ultimo attacco. Ogni volta il farmaco è stato aggiunto alla terapia in corso (FANS e steroidi) e non è mai stato usato da solo;
- d) stretto monitoraggio mediante rivalutazione clinica, esecuzione di esami ematochimici (sempre la VES e PCR), ECG ed ecocardiogramma a scadenza mensile nella fase acuta, sempre cercando nei limiti del possibile di evitare l'ospedalizzazione;
- e) rassicurazione del paziente in merito a possibili sequele tardive;

- f) uso di altri farmaci immunosoppressori (idrosiclorochina, azatioprina, ciclosporina o metotrexate) per ridurre il dosaggio degli steroidi in pochi casi selezionati.

Il costo giornaliero della terapia con 1 mg/kg di prednisone, colchicina 1 mg e indometacina 100 mg è circa di 0,55 €.

Pazienti e criteri d'inclusione

Abbiamo considerato 47 pazienti affetti da pericardite acuta recidivante; 1 è stato perso al follow-up. 46 pazienti sono quindi stati arruolati in questo studio osservazionale: 39 (84,8%) ci sono stati inviati da altri centri dopo mancata risposta alla terapia precedente. 28 (60,9%) maschi e 18 femmine (età media al termine del follow-up 46,95 anni, range 18-75) sono stati seguiti per 8 anni in media (mediana 5,5, range 1-43 anni). L'età all'esordio della malattia (il primo attacco) variava da 13 a 67 anni (media 38,7 anni). I pazienti sono stati inclusi se si presentavano con un primo attacco di pericardite acuta definito dalle seguenti caratteristiche (12): dolore toracico e modificazioni ECG-grafiche suggestivi per pericardite; riscontro ecocardiografico di versamento (criterio non necessario); aumento di VES e PCR (criterio necessario). Le recidive sono state identificate dalla combinazione di sintomatologia tipica e incremento degli indici di flogosi con o senza modificazioni ecocardiografiche. All'inizio del follow-up non c'era evidenza di alcuna malattia sistemica (malattie del connettivo, neoplasie, infezioni croniche, TBC) in nessun paziente. In 5 casi (10,9%) almeno un familiare aveva una diagnosi confermata di pericardite acuta idiopatica (16). Tutti i dati sono stati analizzati retrospettivamente, con il consenso scritto dei pazienti.

Analisi statistica

Abbiamo usato il test χ^2 per comparare le proporzioni e il test t a due code per campioni appaiati e non appaiati per i valori medi.

RISULTATI

Terapia

Durante il follow-up abbiamo osservato 276 episodi, con una media di 1,8 per paziente per anno (range 0,07-4). Il numero di ospedalizzazioni totali è stato 156, delle quali 146 prima della nostra osservazione ed in altri ospedali. La maggioranza dei pazienti (40, 87%) era già in trattamento con ste-

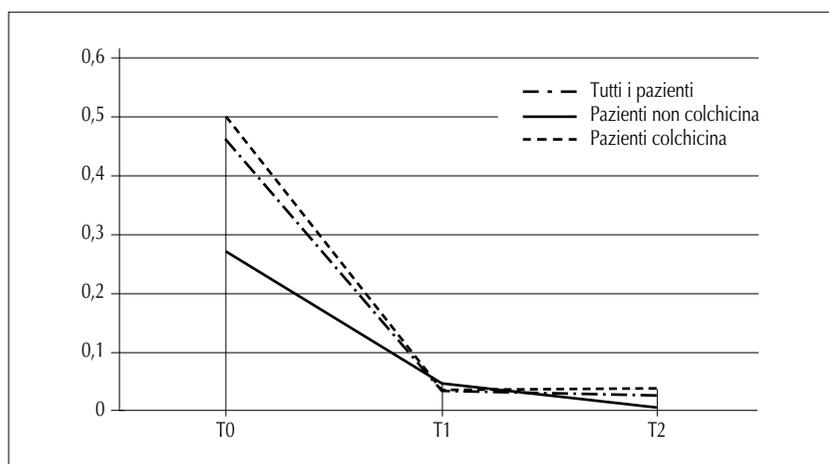


Figura 1 - Attack rates in tutti i pazienti e nei sottogruppi trattati e non trattati con colchicina a T0 (basale), T1 (dopo 12 mesi dall'applicazione del nostro protocollo) e a T2 termine del follow-up (spiegazione nel testo).

roidi al momento della nostra prima osservazione; al termine del follow-up solo 17 (36,9%) lo stavano ancora prendendo. È interessante notare che nessun paziente era in terapia con la combinazione di FANS più steroidi e colchicina, solo 9 (19,6%) stavano assumendo steroidi più FANS e 1 (2,2%) soltanto FANS più colchicina. La maggior parte è giunta alla nostra osservazione in monoterapia: 32 (69,6%) solo steroidi, 10 (21,7%) FANS e solo 1 (2,2%) colchicina.

In tutti i casi abbiamo applicato il protocollo descritto a partire dalla prima visita, con risultati importanti. Per poter quantificare la risposta alla terapia abbiamo definito *attack rate* il numero di episodi che ciascun paziente ha avuto in media ogni mese (episodi/paziente/mese) fino al momento T0 (cioè al momento della nostra prima valutazione), T1 (12 mesi dopo) e T2 (alla fine del follow-up nell'ottobre 2004) (Fig. 1).

A T0 l'*attack rate* era 0,46; crollava a 0,03 a T1 per mantenersi poi sostanzialmente invariato fino alla fine del follow-up T2 (0,024).

Dall'applicazione del protocollo non ci sono state ulteriori recidive in 35 pazienti (76%). In 2 casi abbiamo dovuto usare idrossiclorochina, in 2 azatioprina, in 1 ciclosporina ed in un altro metotrexate, per poter proseguire con il *tapering* del cortisone. In mancanza di dati solidi la scelta dell'eventuale immunosoppressore da aggiungere va valutato di caso in caso (17).

Abbiamo fatto anche una sottoanalisi in cui abbiamo comparato retrospettivamente il gruppo di pazienti trattati con colchicina con quello dei pazienti che non l'hanno assunta. Precisiamo che in tutti i casi abbiamo considerato, a partire dal 1994, l'uso della colchicina. Tre pazienti sono stati trattati pri-

ma di tale data, 5 l'hanno rifiutata e tutti gli altri l'hanno presa. Tra questi 38 pazienti 1 (2,2%) l'ha sospesa entro 1 mese dall'inizio per effetti collaterali ed è stato considerato non trattato con colchicina. Tre pazienti hanno sospeso il farmaco dopo 3 mesi (1 per diarrea, 1 per rash cutaneo e 1 in seguito a nuova recidiva). Questi 3 pazienti sono stati inclusi nel gruppo dei "trattati", avendo noi assunto arbitrariamente che 3 mesi potrebbero aver modificato il decorso della malattia. In 3 (6,52%) casi si sono verificati disturbi gastrointestinali transitori che non hanno richiesto la sospensione del farmaco. Quindi abbiamo considerato "pazienti colchicina" i 37 (80,4%) che l'hanno assunta per almeno tre mesi (il trattamento è durato in media 17,2 mesi, range 3-74) e per contro "pazienti non colchicina" gli altri 9 (19,6%). I 2 gruppi erano paragonabili per sesso ed età (Tab. I).

L'*attack rate* a T0 era 0,5 episodi/paziente/mese nel gruppo trattato con colchicina e 0,27 nel gruppo "non colchicina" ($p > 0,05$); questo dato potrebbe indicare che il primo gruppo comprendeva pa-

Tabella I - Caratteristiche dei pazienti del gruppo colchicina e non colchicina.

	Pz. trattati con colchicina (n. 37)	Pz. non trattati con colchicina (n. 9)
Età media all'esordio (anni)	39,3	36,3
Sesso, Maschi	23 (62%)	5 (55,59%)
Durata follow-up (anni)	7,8	8,5
Uso di immunosoppressori non steroidei	6	0

zienti con malattia più florida. Nei 37 pazienti che hanno assunto colchicina l'attack rate dopo 12 mesi di trattamento (T1) calava drasticamente a 0,03 ($p < 0,0001$) e rimaneva tale fino alla fine del follow-up (T2), durato in media 7,83 anni. Nei 9 pazienti "non colchicina" l'attack rate a T0 era 0,27, a T1 0,045 ($p > 0,05$) e 0,001 al termine del follow-up (8,56 anni in media) (Fig. 1).

La diminuzione dell'attack rate dopo 12 mesi di applicazione del nostro protocollo è stato di 0,47 nel gruppo "colchicina" e 0,23 nel gruppo "non colchicina".

A partire dalla nostra prima osservazione non si sono verificate ulteriori recidive in 29 (63%) pazienti trattati con colchicina e in 6 (13%) dell'altro gruppo.

Nuove diagnosi durante il follow-up

Nel corso della nostra osservazione abbiamo posto diagnosi ex novo di sindrome di Sjögren secondo i criteri accettati (21) in 4 pazienti e di artrite reumatoide (criteri ACR) in 1.

Long term outcome

Tutti i 46 pazienti sono stati sottoposti ad ecocardiogramma al termine del follow-up durato in media 8 anni (range 1-43): i parametri di funzione diastolica e sistolica e lo studio con Doppler tissutale sono stati studiati. Nessun paziente ha sviluppato segni di pericardite costrittiva o disfunzione ventricolare sinistra. Al termine del follow-up tutti erano in classe NYHA I.

Autoanticorpi

In 27 (58,7%) pazienti gli anticorpi antinucleo (ANA) sono risultati positivi ad un titolo superiore a 1/80, in 7 (15,2%) ad un titolo maggior di 1/160. Il fattore reumatoide è risultato positivo in 7 casi (15,2%) e gli anti-SSA in 4 (8,7%).

DISCUSSIONE

Nel nostro studio osservazionale, monocentrico, abbiamo osservato che un protocollo terapeutico della pericardite acuta idiopatica recidivante comprendente:

- a) tapering molto graduale (come descritto nella sezione Metodi) dei corticosteroidi;
- b) uso di FANS a dosaggi pieni;
- c) colchicina se tollerata;
- d) stretto monitoraggio clinico cercando di evitare le ospedalizzazioni;

- e) rassicurazione del paziente in merito a possibili sequele tardive;
- f) aggiunta di farmaci immunosoppressori in casi selezionati, è molto efficace in termini di controllo dell'attività di malattia. Quando la colchicina è impiegata il miglioramento è più rapido.

Colchicina

La sicurezza ed efficacia della colchicina nel trattamento dei pazienti adulti con pericardite recidivante è generalmente riconosciuta (3-5, 13, 14, 22), recentemente anche da un trial randomizzato (23). Diversi lavori ne suggeriscono l'impiego (1, 2, 7-9, 24), mentre alcuni non confermano la sua efficacia (10) o descrivono risultati meno eclatanti (25). Alcune spiegazioni di queste disparità possono essere date. Secondo alcuni la pericardite idiopatica ha un decorso cronico indifferentemente della terapia somministrata (10). C'è solo uno studio randomizzato in aperto (23). Mancano studi controllati caso controllo. Pazienti con forme fruste di Febbre Familiare Mediterranea, diversamente prevalente tra diverse etnie, potrebbero manifestare una pericardite recidivante erroneamente considerata idiopatica e forse avere una risposta peculiare alla terapia con colchicina: recentemente abbiamo dimostrato l'assenza della mutazioni per tale patologia nei nostri pazienti affetti da pericardite idiopatica recidivante (12).

In casi caratterizzati da numerose recidive, già in terapia con prednisone, l'aggiunta di colchicina permette un migliore controllo della malattia, ma la brusca sospensione di tutti gli altri farmaci porterebbe quasi sicuramente ad una riaccensione: la colchicina è utile se aggiunta ad altri farmaci. Nella casistica qui riportata non tutti i pazienti hanno tollerato la colchicina: 15% di essi ha manifestato effetti collaterali (principalmente gastrointestinali) che in 4 (8,7%) pazienti hanno richiesto la sospensione del farmaco (3 per diarrea e 1 per rash cutaneo).

La sottoanalisi da noi fatta per tentare un confronto tra gruppi colchicina e non colchicina presenta molte limitazioni: l'analisi è retrospettiva, non c'è stata randomizzazione, non abbiamo usato un criterio *intention-to-treat* e quindi abbiamo escluso dal gruppo colchicina il paziente che ha preso il farmaco per meno di tre mesi, assumendo arbitrariamente che questo periodo non abbia influenzato il decorso della malattia: riconosciamo che questa decisione è problematica. Il significato clinico di queste limitazioni ci sembra tuttavia modesto. Forse alcuni controlli avevano forme più leggere di

malattia (come suggerisce l'*attack rate* basale inferiore), nessuno di loro ha richiesto l'uso di immunosoppressori ed alcuni hanno rifiutato l'aggiunta della colchicina alla terapia in corso perché evidentemente non così "disperati" da una storia di numerose recidive.

Corticosteroidi

In generale l'uso di corticosteroidi dovrebbe essere riservato ai casi di pericardite recidivante severa (per intensità e frequenza degli episodi) che non rispondono a trattamento con FANS e colchicina (3, 4, 13, 14, 22). Autori francesi suggeriscono che la somministrazione di steroidi può favorire il manifestarsi di successive recidive (11). Recentemente noi ed altri autori abbiamo dimostrato che l'uso di steroidi in precedenza riduce l'efficacia della colchicina nel prevenire le recidive di pericardite (6) in uno studio multicentrico con 119 pazienti arruolati, 41 dei quali provenienti dalla nostra casistica. Nonostante queste considerazioni il 60% dei pazienti arruolati nel più grande studio multicentrico (6) erano in terapia con steroidi al momento dell'aggiunta della colchicina in terapia.

Nella nostra esperienza nessun farmaco aggiunto agli steroidi è efficace se non accompagnato ad un loro *tapering* molto graduale. In caso di recidiva occorsa durante riduzione degli steroidi ci comportiamo come suggerito anche da Soler-Soler (3): mantenere la dose in corso senza mai tornare alla dose maggiore precedente di steroidi e controllare l'attacco con FANS a dosaggi elevati e la rassicurazione del paziente.

In questo senso l'esperienza dei reumatologi è sicuramente importante, essendo pratica comune per loro la gestione di queste problematiche.

FANS

I FANS sono comunemente usati nel trattamento della pericardite acuta idiopatica, ma spesso con risultati insoddisfacenti (8, 22). Alcuni fallimenti sono dovuti ai bassi dosaggi o alla durata d'impiego troppo breve. Per esempio Guindo et al. (8) descrivono solo 2 casi trattati con indometacina al dosaggio di 25 mg x 3/die, Millaire et al. (9) descrivono addirittura un caso trattato solo con paracetamolo.

Noi abbiamo somministrato i FANS a dosaggi pieni e per lunghi periodi, fino ad ottenere la completa normalizzazione di VES e PCR. L'indometacina potrebbe causare una riduzione del flusso coronario, ma questo è probabilmente un effetto classe di scarsa rilevanza clinica (28-30); d'altronde

nell'esperienza di tutti i reumatologi l'indometacina è spesso efficace e ben tollerata.

La pericardite acuta idiopatica è una patologia di verosimile, benché non provata, natura immuno-mediata (3, 15), come suggerisce la presenza di citochine proinfiammatorie nel liquido pericardio (31) e di anticorpi anti-cuore nei sieri dei pazienti affetti (32), nonché l'assenza delle mutazioni comunemente associate alla Febbre Familiare Mediterranea (12). Per questi motivi un approccio "reumatologico" può essere utile anche nei rari casi di pericardite acuta recidivante "refrattaria" (14, 15, 22), nei quali trovano indicazione farmaci "di seconda linea": l'azatioprina è stata usata in 5 pazienti (10, 27, 33), la ciclofosfamide in 1 caso (27), metotrexate in 5 (10) e la ciclosporina in un altro (10). Paterlana ha descritto 4 casi trattati con immunoglobuline endovena (34). Noi pensiamo che tali farmaci immunosoppressori possono essere utili nei (rari) casi refrattari alla terapia adeguata con FANS e colchicina (17, 18) o qualora questa non sia possibile per intolleranza, preferendo quelli meno tossici e costosi (es. azatioprina e metotrexate), da valutare a seconda dei casi e da somministrare con il consenso informato del paziente. L'esperienza nell'uso di questi farmaci è indispensabile e ancora una volta i reumatologi indubbiamente hanno i requisiti per gestire al meglio questa terapia.

La drastica riduzione dell'*attack rate* basale ed al termine del follow-up potrebbe rappresentare la normale evoluzione della malattia indifferente dalle terapie praticate, con una fase iniziale molto vivace seguita da un periodo di quiescenza. Comunque il netto miglioramento clinico nei primi mesi di applicazione del protocollo riflette chiaramente un suo ruolo sull'evoluzione della malattia. Inoltre abbiamo osservato anche una drastica riduzione nel numero delle ospedalizzazioni: questo è un aspetto molto rilevante sia per il paziente che in termini di costi sociali. Per questo siamo d'accordo con Imazio et al. (35) nel trattare ambulatorialmente la maggior parte dei casi di pericardite. Per definizione abbiamo incluso solo attacchi di pericardite accompagnati da elevazione degli indici di flogosi (VES e PCR); quindi le nostre considerazioni non possono essere automaticamente estese ai casi di versamento cardiaco acuto o cronico con indici di flogosi spenti.

In conclusione abbiamo osservato con questo studio (il più grosso studio monocentrico) che quando i pazienti affetti da pericardite acuta idiopatica recidivante sono gestiti con un approccio polifar-

macologico caratterizzato da graduale *tapering* degli steroidi qualora già in corso, uso di colchicina se tollerata, FANS a dosaggi pieno ed immunosoppressori in rari casi selezionati, associato a stretto monitoraggio clinico ambulatoriale ed alla rassicurazione del paziente in merito a sequele tardive, l'andamento clinico e soprattutto la qualità di vita dei pazienti migliorano rapidamente. Questo miglioramento è più accentuato qualora la colchi-

cina venga impiegata, ma la malattia può essere ben controllata anche nei pazienti che non tollerano questo farmaco.

Durante il follow-up sono emerse solo nuove diagnosi reumatologiche (4 Sjögren e 1 Artrite Reumatoide). La prognosi a lungo termine della pericardite acuta idiopatica recidivante è benigna (36) e la rassicurazione del paziente a questo proposito è necessaria per un ottimale gestione terapeutica.

RIASSUNTO

Su 46 casi di pericardite acuta idiopatica recidivante abbiamo valutato efficacia di un trattamento comprendente colchicina, presenza di autoanticorpi e outcome al termine del follow-up. Nei pazienti trattati con colchicina gli episodi/paziente/anno sono crollati da 0,5 a 0,03 in un anno. Autoanticorpi ANA sono risultati positivi nel 74% dei pazienti, il fattore reumatoide nel 15,2% e anti-SSA nel 8,7%.

Una terapia che comprenda FANS a dosaggi pieni, lento tapering dei corticosteroidi e colchicina è efficace nel trattamento della pericardite idiopatica recidivante; la patogenesi autoimmune trova conferma nella presenza di autoanticorpi. L'evoluzione a lungo termine è benigna.

Parole chiave - Pericardite, colchicina, autoanticorpi, outcome.

Key words - *Pericarditis, colchicines, autoantibodies, outcome.*

BIBLIOGRAFIA

- Adler Y, Shoenfeld Y. Colchicine as therapy for recurrent pericarditis. *Harefuah* 1997; 133: 100-2.
- Adler Y, Zandman-Goddard G, Ravid M, Avidan B, Zemer D, Ehrenfeld M, et al. Usefulness of colchicine in preventing recurrences of pericarditis. *Am J Cardiol* 1994; 73: 916-7.
- Soler-Soler J, Sagrista-Sauleda J, Permanyer-Miralda G. Relapsing pericarditis. *Heart* 2004; 90: 1364-8.
- Shabetai R. Recurrent Pericarditis. *UptoDate online* [computer program]; 2004.
- Adolph RJ. Old drugs with new uses. Colchicine for treatment of recurrent pericarditis. *Circulation* 1990; 82: 1505-6.
- Artom G, Koren-Morag N, Spodick DH, Brucato A, Guindo J, Bayes-de-Luna A, et al. Pretreatment with corticosteroids attenuates the efficacy of colchicine in preventing recurrent pericarditis: a multi-center all-case analysis. *Eur Heart J* 2005; 26: 723-7.
- Brucato A, Brambilla G, Adler Y. Therapy of recurrent pericarditis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 3: 2149.
- Guindo J, Rodriguez de la Serna A, Ramio J, de Miguel Diaz MA, Subirana MT, Perez Ayuso MJ, et al. Recurrent pericarditis. Relief with colchicine. *Circulation* 1990; 82: 1117-20.
- Millaire A, De Groote P, Decloux E, Goulard L, Ducloux G. Treatment of recurrent pericarditis with colchicine. *Eur Heart J* 1994; 15: 120-4.
- Raatikka M, Pelkonen PM, Karjalainen J, Jokinen EV. Recurrent pericarditis in children and adolescents: report of 15 cases. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 759-64.
- Godeau P, Derrida JP, Bletry O, Herreman G. Recurrent acute pericarditis and corticoid dependence. A proposal of 10 cases. *Sem Hop* 1975; 51: 2393-400.
- Brucato A, Shinar Y, Brambilla G, Robbiolo L, Ferrioli G, Patrosso MC, et al. Idiopathic recurrent acute pericarditis: familial Mediterranean fever mutations and disease evolution in a large cohort of caucasian patients. *Lupus* 2005; 14: 670-4.
- Lange RA, Hillis LD. Acute Pericarditis. *New Engl J Med* 2004; 351: 2195-202.
- Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, Erbel R, Rienmuller R, Adler Y, et al. Guidelines on the Diagnosis and management of pericardial diseases. Executive summary. *Eur Heart J* 2004; 25: 587-610.
- Maisch B. Recurrent pericarditis: mysterious or not so mysterious? *Eur Heart J* 2005; 26: 631-3.
- Brucato A, Brambilla G. Recurrent idiopathic pericarditis: familial occurrence. *Int J Cardiol* 2005; 102: 529.
- Brucato A, Brambilla G, Adler Y, Spodick DH. Recurrent pericarditis; therapy of refractory cases. *Eur Heart J* 2005; 26: 2600-1.
- Brucato A, Brambilla G, Adler Y, Spodick DH. Colchicine for recurrent acute pericarditis. *Arch Intern Med* 2006; 166: 696.
- Adler Y, Spodick DH, Shabetai R, Brucato A. Can colchicine prevent recurrence of new-onset acute pericarditis? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3: 78-9.
- 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.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM,

- Alexander EL, Carsons SE, et al. European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554-8.
22. Troughton RW, Asher CR, Klein AL. Pericarditis. *Lancet* 2004; 363: 717-27.
 23. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, Demarie D, Demichelis B, Pomari F, et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the COLchicine for acute PERicarditis (COPE) trial. *Circulation* 2005; 27: 2012-6.
 24. Brucato A, Cimaz R, Balla E. Prevention of recurrences of corticosteroid-dependent idiopathic pericarditis by colchicine in an adolescent patient. *Ped Cardiol* 2000; 21: 395-6.
 25. Spodick DH. Colchicine therapy of recurrent pericarditis. *Circulation* 1991; 83: 1830-1.
 26. Fowler NO, Harbin AD. Recurrent acute pericarditis: follow-up study of 31 patients. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 300-5.
 27. Marcolongo R, Russo R, Laveder F, Noventa F, Agostini C. Immunosuppressive therapy prevents recurrent pericarditis. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1276-9.
 28. Friedman PL, Brown EJ Jr, Gunther S, Alexander RW, Barry WH, Mudge GH Jr, et al. Coronary vasoconstrictor effect of indomethacin in patients with coronary artery disease. *New Engl J Med* 1981; 305: 1171-5.
 29. Mori E, Ikeda H, Ueno T, Kai H, Haramaki N, Hashino T, et al. Vasospastic angina induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Cardiol* 1997; 20: 656-8.
 30. Ray WA, Stein CM, Daugherty JR, Hall K, Arbogast PG, Griffin MR. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002; 360: 1071-3.
 31. Pankuweit S, Wadlich A, Meyer E, Portig I, Hufnagel G, Maisch B. Cytokine activation in pericardial fluids in different forms of pericarditis. *Herz* 2000; 25: 748.
 32. Caforio ALP, Brucato A, Brambilla G, et al. Circulating anti-heart and anti-Ro 52kDa autoantibodies: evidence of autoimmunity in idiopathic recurrent acute pericarditis. *Eur Heart J* 2004; 25: 114-5 (abstract).
 33. Asplen CH, Levine HD. Azathioprine therapy of steroid-responsive pericarditis. *Am Heart J* 1970; 80: 109-11.
 34. Peterlana D, Puccetti A, Simeoni S, Tinazzi E, Corrocher R, Lunardi C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in chronic idiopathic pericarditis: report of four cases. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 18-21.
 35. Imazio M, Demichelis B, Parrini I, Giuggia M, Cecchi E, Gaschino G, et al. Day-hospital treatment of acute pericarditis: a management program for outpatient therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1042-6.
 36. Brucato A, Brambilla G, Moreo A. Long term outcomes in difficult-to-treat patients with recurrent pericarditis. *Am J Cardiol* 2006; 98: 267-71.