



Α' Καρδιολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο  
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών  
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών  
Διευθυντής: Καθηγητής  
Τούσουλης Δημήτριος

Διδακτορική Διατριβή

Διερεύνηση προγνωστικών παραγόντων  
υποτροπής της οξείας ιδιοπαθούς  
περικαρδίτιδας.

Παναγιώτης Β. Βασιλείου  
*ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ*  
*ΑΘΗΝΑ 2015*

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ	4
ΧΡΟΝΟΛΟΓΙΚΟ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ	5
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	6
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	12

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ	14
2. ΑΝΑΤΟΜΙΑ	15
3. ΥΔΡΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΥΓΡΟΥ	16
4. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΟΥ	17
5. ΟΞΕΙΑ ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΤΙΔΑ	18
5.1. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ	19
5.2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ	21
5.3. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ	27
5.4. ΠΡΟΓΝΩΣΗ	37
6. ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΤΙΔΑ	38
6.1. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ	38
6.2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ	39
6.3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ	43
6.4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ	44
6.5. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ	45
6.6. ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΦΑΡΜΑΚΩΝ	53
6.7. ΠΡΟΓΝΩΣΗ	56
7. ΣΥΜΠΙΕΣΤΙΚΗ ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΤΙΔΑ	57
7.1. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ	57
7.2. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ	58
7.3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ	59
7.4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ	62
7.5. ΠΑΡΟΔΙΚΗ (TRANSIENT) ΣΥΜΠΙΕΣΗ	63
7.6. ΥΓΡΗ ΣΥΜΠΙΕΣΤΙΚΗ ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΤΙΔΑ	64

8. ΚΑΡΔΙΑΚΟΣ ΕΠΙΠΩΜΑΤΙΣΜΟΣ	65
8.1. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ	65
8.2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ	66
8.3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ	66
9. ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΟΥ	68

<b>ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ</b>	<b>70</b>
---------------------------	-----------


### **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

1. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	73
2. ΜΕΘΟΔΟΙ	75
3. ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΑ ΡΟΗΣ	79
4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	83
5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	84
5.1 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ	87
5.2 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ	88
5.3 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ	90
5.4 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ	92
5.5 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΑΡΧΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ	93
5.6 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ	94
6. ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΑΝΑΣΤΟΛΕΑ ΤΗΣ IL-1 (ΑΝΑΚΙΝΡΑ) ΣΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΤΙΔΑΣ	96
7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	99
8. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	105

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	106
ABSTRACT	108
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	109

## ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

### Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

 ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,  
ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ  
ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ  
ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ  
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΗΓΗΣΑΣΘ  
ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ  
Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ  
ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ  
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ  
ΕΕΙΝ ΑΡΡΗΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ  
ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ  
ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ  
ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ  
ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ  
ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΑΡ  
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ  
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΑΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ  
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΩ  
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΕΪΕΙΝ, ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ  
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ Υ  
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΟΥΣ ΔΕ ΟΥ  
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ, ΑΓΝΟΥΣ Δ  
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ  
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ, ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ  
ΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ  
ΗΪΙΟΣ ΤΗΣΔΕ, ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ  
ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΑΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ  
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ, Τ  
ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ  
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ  
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ, Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ,  
Η ΙΔΩ, Η ΑΚΟΥΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΤΗΣ ΚΑΤΑ Β  
ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ  
ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ  
ΙΑΥΤΑ, ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ  
Δ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ  
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π  
ΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ  
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΛΩ.

■

## ΧΡΟΝΟΛΟΓΙΚΟ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ

Ορισμός τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 30/07/2009

Κατάθεση πρώτης προόδου: 25/10/2010

Κατάθεση δεύτερης προόδου: 07/10/2011

Κατάθεση τρίτης προόδου: 30/04/2014

### ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Χριστόδουλος Στεφανάδης, Καθηγητής Καρδιολογίας

Δημήτριος Βασιλόπουλος, Αν. Καθηγητής Ρευματολογίας

Κωνσταντίνος Τεντολούρης, Καθηγητής Καρδιολογίας

### ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ

Χριστόδουλος Στεφανάδης, Καθηγητής Καρδιολογίας

## ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

### ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΟΝΟΜΑ** : ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ  
**ΗΜ. ΓΕΝ.** : 11/07/1977  
**ΟΙΚ. ΚΑΤΑΣΤ.** : ΕΓΓΑΜΟΣ ΜΕ ΔΥΟ ΠΑΙΔΙΑ  
**ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ** : ΔΟΥΚΙΣΣΗΣ ΠΛΑΚΕΝΤΙΑΣ 22, ΜΕΛΙΣΣΙΑ  
**ΤΗΛ.** : 210 8047959 / 6972316823  
**E-mail** : p\_v\_vasileiou@yahoo.gr

Στρατιωτικές υποχρεώσεις εκπληρωμένες με καθήκοντα ιατρού μονάδας.

### ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

**1994-1995** Απόφοιτος 1<sup>ου</sup> Λυκείου Αγίων Αναργύρων με βαθμό 18 <sup>10/11</sup> (Άριστα)..  
**1996-2002** Απόφοιτος Ιατρικής Σχολής Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με βαθμό πτυχίου 8,18 (Λίαν Καλώς).

### ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ

**2003-2004** Θητεία ως αγροτικός ιατρός σε περιφεριακό ιατρείο του Νομού Καρδίτσας.  
**2005-2007** Ειδικευόμενος παθολογίας στη Γ' Παθολογική κλινική του Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς».  
**2007-2008** Παροχή ιατρικών υπηρεσιών στο διαγνωστικό κέντρο Αθηνών «Βιοιατρική».  
**2008-2012** Ειδικευόμενος καρδιολογίας στην Κρατική Καρδιολογική κλινική του Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο».  
**2012** Λήψη τίτλου ειδικότητας της Καρδιολογίας  
**2013** Λειτουργία ιδιωτικού ιατρείου στην περιοχή της Ακράτας Αχαΐας

## ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ (POSTERS)

1. Εκτίμηση καρδιαγγειακής νοσηρότητας ανάλογα με τη φυσική πορεία της ανθεκτικής υπέρτασης: Ανάλυση 4έτους μελέτης παρακολούθησης με τη χρήση χρονοεαζρωμένων μεταβλητών. Α. Κορδαλής, Κ. Τσιούφης, Θ. Καλός, Λ. Νικολοπούλου, Ε. Κούτρα, Α. Μίλκας, Α. Κασιακόγιας, Ε. Ανδρικού, Δ. Φλέσσας, Γ. Λάτσιος, Λ. Λιωνή, **Π. Βασιλείου**, Κ. Κιντής, Α. Σπανός, Δ. Τούσουλης, Χ. Στεφανάδης. 35 διεθνές καρδιολογικό συνέδριο Οκτώβριος 2014
2. Η ιντερλευκίνη 8 ορού σαν προβλεπτικός παράγων υποτροπών σε ασθενείς με ιδιοπαθή υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα. **Π. Βασιλείου**, Γ. Λάζαρος, Κ. Τσιούφης, Α. Χατζηγιάννη, Γ. Γεωργιόπουλος, Α. Κασιακόγιας, Δ. Βασιλόπουλος, Χ. Στεφανάδης. 35 διεθνές καρδιολογικό συνέδριο Οκτώβριος 2014
3. Η περίμετρος μέσης σε σχέση με άλλες παραμέτρους παχυσαρκίας ως προγνωστικός παράγοντας εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση: Δεδομένα από 6-ετή μελέτη παρακολούθησης. Κ. Κιντής, Κ. Τσιούφης, Κ. Δημητριάδης, Ι. Μπαφάκης, Α. Κεφαλά, Α. Κασιακόγιας, **Π. Βασιλείου**, Α. Κορδαλής, Μ. Γιακουμής Π. Βαλεντή, Θ. Μακρής, Ι. Καλλικάζαρος, Χ. Στεφανάδης. 34 Πανελλήνιο καρδιολογικό συνέδριο Οκτώβριος 2013.
4. Η ταχύτητα του παλμικού κύματος προβλέπει την επίπτωση του αγγειακού εγκεφαλικού σε ασθενείς με υπέρταση: Δεδομένα από Ελληνική μελέτη 6ετούς παρακολούθησης. Ι. Μπαφάκης, Κ. Τσιούφης, Κ. Δημητριάδης, Ι. Ανδρικού, Κ. Κιντής, Λ. Λιωνή, Α. Κασιακόγιας, **Π. Βασιλείου**, Α. Κορδαλής, Χ. Στεφανάδης. 34 Πανελλήνιο καρδιολογικό συνέδριο Οκτώβριος 2013.



5. Σύγκριση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος με την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας για την πρόγνωση της στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση: Δεδομένα από 6-ετή μελέτη παρακολούθησης. Κ. Δημητριάδης, Κ. Τσιούφης, Ι. Ανδρικού, Λ. Λιονή, Α. Κασιακόγιας, **Π. Βασιλείου**, Δ. Μενδρινός, Ι. Μπαφάκης, Σπ. Γαλανάκος, Μπ. Κοσταντίνοβα-Γάκη, Δ. Τούσουλης. 34 Πανελλήνιο καρδιολογικό συνέδριο Οκτώβριος 2013.
6. Η έλλειψη της υποστροφής της υπερτροφίας αριστεράς κοιλίας συνοδεύεται από δυσμενή πρόγνωση στους ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση. Δ. Τσιαχρής, Κ. Τσιούφης, Α. Κασιακόγιας, Κ. Θωμόπουλος, Ε. Ανδρικού, **Π. Βασιλείου**, Β. Αντωνάκης, Δ. Παπουτσής, Μπ. Κοσταντίνοβα-Γάκη, Δ. Τούσουλης, Χ. Στεφανάδης. 34 Πανελλήνιο καρδιολογικό συνέδριο Οκτώβριος 2013.
7. Η παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου προάγει την προφλεγμονώδη και προπηκτική απάντηση και διαταράσσει πρώιμα τις δομικές και λειτουργικές ιδιότητες της υπερτασικής καρδιάς. Μ. Κουτσουρελάκη, Ν. Ροδολάκης, Γ. Μουστάκας, Ε. Χατζησταματίου, **Π. Βασιλείου**, Ν. Καλοβιδούρης, Ι. Μπαμπάτσεβα-Βαγενά, Χ. Λιάκος, Χ. Στεφανάδης, Ι. Καλλικάζαρο. 32 Πανελλήνιο καρδιολογικό συνέδριο Οκτώβριος 2011
8. Αρτηριακή υπέρταση και μεταβολικό σύνδρομο: ο συνδυασμός τους συσχετίζεται με πρώιμη έκπτωση των διαστολικών ιδιοτήτων και των δύο κοιλιών της καρδιάς. Ν. Καλοβιδούρης, Ε. Χατζησταματίου, Γ. Μουστάκας, Ν. Ροδολάκης, **Π. Βασιλείου**, Ι. Μπαμπάτσεβα-Βαγενά, Χ. Λιάκος, Μ. Διβάνη, Ι. Καλλικάζαρος. 32 Πανελλήνιο καρδιολογικό συνέδριο Οκτώβριος 2011

9. Previous use of antiplatelet drugs therapy and stroke severity. P. Tsiodra, D. Koutete, S. Voyaki, **P. Vasileiou**, M. Pagoni. 6th Congress of the European Federation of Internal Medicine, May 23-26, 2007
10. Determinants of infections complicating acute stroke. S. Voyaki, D. Koutete, E. Koukou, **P. Vasileiou**, M. Pagoni, P. Tsiodra. 11th Congress of the European federation of neurological societies, August 2007
11. Ένας γρήγορος δείκτης διάγνωσης της λοιμώδους μονοπυρήνωσης στα επείγοντα ιατρεία. Π. Τσιόδρα, **Π. Βασιλείου**, Π. Παπαδόπουλος. 13 Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας Οκτωβρίου 2007
12. Μεταβολές του φωσφόρου στην οξεία λοίμωξη. Σ. Βογιάκη, Δ. Κουτετέ, **Π. Βασιλείου**, Ε. Κούκου, Μ. Μανωλάκαινα. 13 Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας Οκτωβρίου 2007

#### **ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ**

1. Αρχική εμπειρία από την χορήγηση anakinra σε δέκα ενήλικες ασθενείς με ανθεκτική ιδιοπαθή υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα. Γ. Λάζαρος, **Π. Βασιλείου**, Κ. Αντωνάτου, Χ. Κουτσιανάς, Γ. Γεωργιόπουλος, Δ. Βασιλόπουλος, Δ. Τούσουλης, Χ. Στεφανάδης. 35 διεθνές καρδιολογικό συνέδριο Οκτώβριος 2014

#### **ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ**

1. Anakinra for the management of resistant idiopathic recurrent pericarditis. Initial experience in 10 adult cases. Lazaros G, **Vasileiou P**, Koutsianas C, Antonatou K, Stefanadis C, Pectasides D, Vassilopoulos D. Ann Rheum Dis. 2014 Aug 27
2. Interleukin-8 as a predictor of acute idiopathic pericarditis recurrences. A pilot study. **Vasileiou P**, Tsioufis C, Lazaros G, Hadziyannis E, Kasiakogias A,

Stefanadis C, Kallikazaros I, Vassilopoulos D. Int J Cardiol. 2014 Apr 1;172(3):463-464

3. Successful treatment of adult patients with idiopathic recurrent pericarditis with an interleukin-1 receptor antagonist (Anakinra). Vassilopoulos D, Lazaros G, Tsioufis C, **Vasileiou P**, Stefanadis C, Pectasides D. Int J Cardiol. 2012 Sep 20;160(1):66-8.
4. ECG Changes Mimicking Myocardial Infarction. Tsioufis C, Lazaros G, Vassilopoulos D, **Vasileiou P**, Stefanadis C. Am J Med. 2010 Nov;123(11):996-8
5. Καρδιακό Σύνδρομα Χ: Εμπλεκόμενοι Παθοφυσιολογικοί Μηχανισμοί και Θεραπευτική Αντιμετώπιση. Ευάγγελος Ι. Χατζησταματίου, Γεώργιος Ν. Μουστάκας, Νικόλαος Ε. Ροδολάκης, **Παναγιώτης Β. Βασιλείου**, Ιωάννης Ε. Καλλικάζαρος. Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση 2011;(52):83-105.
6. Ο ρόλος του άλατος στην υπέρταση και την καρδιακή ανεπάρκεια. Λουίζα Ν. Λιονή, **Παναγιώτης Β. Βασιλείου**, Μιχάλης Δ. Γιακουμής, Κωνσταντίνος Π. Τσιούφης, Χριστόδουλος Ι. Στεφανάδης. Καρδιά και αγγεία 2013;(2):56-59.

## **ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

Υποψήφιος Διδάκτορας της Ιατρικής σχολής του Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με θέμα «Προγνωστικοί παράγοντες υποτροπής της οξείας ιδιοπαθούς περικαρδίτιδας» υπό την επίβλεψη των Καθηγητών Χ. Στεφανάδη, Κ. Τεντολούρη και Δ. Βασιλόπουλο

## **ΥΠΟΤΡΟΦΙΑ**

Το 2012 λήψη υποτροφίας από την Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία με θέμα «Προληπτική ιατρική-Αρτηριακή υπέρταση».

## **ΠΑΡΑΛΛΗΛΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ**

Συμμετοχή στη συγγραφή του, υπό έκδοση, βιβλίου που φέρει τον τίτλο «Ερυθροποιητίνη και καρδιά»

Συμμετοχή σε πολυκεντρική μελέτη με θέμα την επίδραση της τακτικής χορήγησης Λεβοσιμενδάνης στο λειτουργικό στάδιο ασθενών με σταθερή καρδιακή ανεπάρκεια ΝΥΗΑ III/IV (Μελέτη Levorep)

## **ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΟΡΓΑΝΩΣΕΩΝ**

Ιατρικός Σύλλογος Αθηνών

Ιατρικός Σύλλογος Αιγίου

## **ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ**

Αγγλικά.....Επίπεδο Proficiency

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγητές κ. Χριστόδουλο Στεφανάδη, κ. Δημήτριο Τούσουλη, κ. Κωνσταντίνο Τεντολούρη καθώς και τον αναπληρωτή καθηγητή κ. Κωνσταντίνο Τσιούφη για την ανάθεση της διατριβής και την υποστήριξη, βοήθεια και το ενδιαφέρον τους κατά τη διάρκεια της εκπόνησής της.

Ιδιαίτερη μνεία θα ήθελα να κάνω για τον αναπληρωτή καθηγητή ρευματολογίας Δημήτριο Βασιλόπουλο του οποίου η καθοδήγηση ήταν καθοριστική για την ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης.

Το προσωπικό του εργαστηρίου της Β' Παθολογικής κλινικής και προσωπικά την επίκουρη καθηγήτρια Αιμιλία Χατζηγιάννη για τις πολύτιμες συμβουλές και την φιλοξενία.

Τελός θερμά ευχαριστώ τον επιμελητή καρδιολογίας της Α' Καρδιολογικής κλινικής κ. Λάζαρο Γεώργιο για τη συνεχή εκπαίδευση που μου παρέχει καθώς και για τα σχόλια του κατά τη συγγραφή της διατριβής.

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

### **ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΟ**

#### **1. ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ**

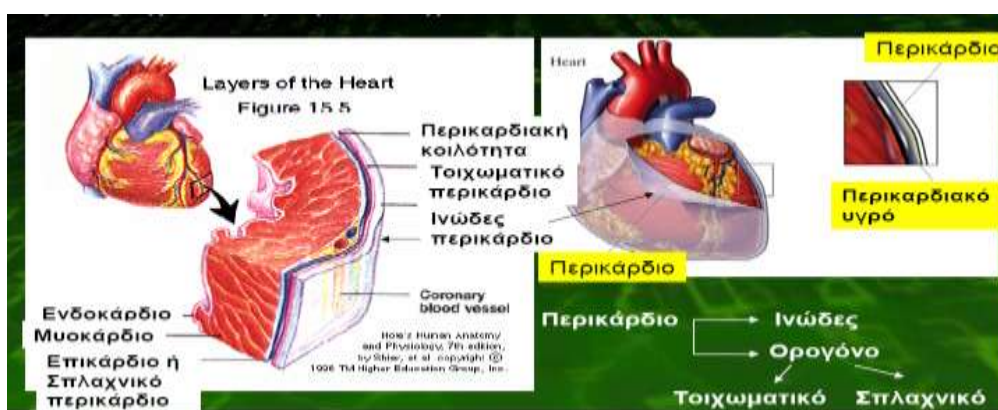
Το περικάρδιο, όπως και οι υπόλοιπες ορογόνες κοιλότητες του ανθρώπινου οργανισμού (υπεζωκοτική, περιτοναϊκή), προέρχεται εμβρυολογικά από τη σπλαχνική κοιλότητα (coelom) του εμβρύου, που αναπτύσσεται με διαχωρισμό του πλάγιου μεσοδέρματος. Η διαδικασία ξεκινά και ολοκληρώνεται μεταξύ της πέμπτης και έβδομης εβδομάδας της κύησης.<sup>1</sup> Οποιαδήποτε διαταραχή στη άνωθεν διαδικασία οδηγεί στην ανάπτυξη συγγενών ανωμαλιών, με κύριο εκπρόσωπο τα τμηματικά ή πλήρη ελλείμματα του περικαρδίου τα οποία επιτρέπουν την διάταση και την υπέρμετρη κινητικότητα της καρδιάς, προϋποθέσεις ικανές για δημιουργία κηλών.<sup>2</sup> Άλλες λιγότερα κοινές συγγενείς ανωμαλίες αποτελούν οι περικαρδικές κύστεις και τα εκκολπώματα.<sup>2</sup>

#### **2. ΑΝΑΤΟΜΙΑ**

Πρόκειται για ινοορογόνο χιτώνα που εσωκλείει την καρδιά και τα μεγάλα αγγεία. Εντοπίζεται στην περιοχή του μεσοθωρακίου, όπισθεν του στέρνου μεταξύ τρίτης και έβδομης πλευράς. Φυσιολογικά δεν έρχεται σε επαφή με το πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα ενώ στις πλάγιες περιοχές συνέχεια με το τοιχωματικό υπεζωκότα.<sup>3,4</sup> Μπροστά το περικάρδιο χωρίζεται από το πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα με τους πνεύμονες και τον υπεζωκότα, εκτός από μικρή μοίρα αυτού που αντιστοιχεί στο αριστερό ημιμόριο της κάτω μοίρας του σώματος του στέρνου στο ύψος του 4<sup>ου</sup> και 6<sup>ου</sup> πλευρικού χόνδρου (σημείο παρακέντησης της περικαρδιακής κοιλότητας). Αποτελείται από δύο ανατομικές

δομές, έναν εξωτερικό σάκο που καλείται ινώδες περικάρδιο και ιστολογικά σχηματίζεται πρωτίστως από ινώδη συνδετικό ιστό και έναν εσωτερικό που ονομάζεται ορογόνο περικάρδιο αποτελούμενο από στιβάδα μεσοθηλιακών κυττάρων και επαλείφει την έσω επιφάνεια του πρώτου και την καρδιά. Το ορογόνο περικάρδιο απαρτίζεται από δύο πέταλα, το τοιχωματικό και το περισπλάχνιο (συχνά καλείται και επικάρδιο) μεταξύ των οποίων δημιουργείται η περικαρδιακή κοιλότητα η οποία περιέχει φυσιολογικά περίπου 20-40ml ομώνυμου υγρού(Εικόνα 1).<sup>5</sup>

**Εικ.1 Ανατομία περικαρδίου**



Το ανθρώπινο ινώδες περικάρδιο με πάχος 1-3mm περικλείει τα μεγάλα αγγεία και προσκολλάται στο αριστερό ημιδιάφραγμα και στην οπίσθια επιφάνεια του στέρνου, εξασφαλίζοντας τον προσανατολισμό της καρδιάς μέσα στο θώρακα.<sup>3</sup> Αποτελείται κυρίως από ινίδια ελαστίνης και δεμάτια κολλαγόνου τα οποία συνενώνονται με τη βοήθεια μορίων υδροξυλυσίνης.<sup>4</sup> Η διάταξη των άνωθεν διαπλεκόμενων ινών ευνοεί την λειτουργία του ινώδους περικαρδίου, που υφίσταται διάταση κατά τη διαστολή εξασφαλίζοντας τον περιορισμό αυτής της κίνησης.<sup>5</sup> Το τοιχωματικό πέταλο του ορογόνου περικαρδίου όπως και το επικάρδιο έχουν κοινά μορφολογικά χαρακτηριστικά



και αποτελούνται από μονήρη στιβάδα αποπεπλατυσμένων μεσοθηλιακών κυττάρων.<sup>6,7</sup> Κάτωθεν του επικαρδίου εντοπίζεται μια στιβάδα λιπώδους ιστού που φιλοξενεί τα στεφανιαία αγγεία και τα παρασυμπαθητικά γάγγλια.<sup>7</sup> Το πάχος του επικαρδιακού λίπους ποικίλει ανάλογα με την ανατομική θέση, με μεγαλύτερη συγκέντρωση στις αύλακες των στεφανιαίων αγγείων και στο ελεύθερο τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας.<sup>8,9</sup>

Ολόκληρο το περικάρδιο λαμβάνει αρτηριακούς κλάδους από τη θωρακική αορτή και τη δεξιά και αριστερή περικαρδιοφρενική αρτηρία (κλάδοι της έσω μαστικής), ενώ η φλεβική παροχέτευση γίνεται μέσω των ανώνυμων και της άζυγου φλέβας στην κάτω κοίλη φλέβα.<sup>5</sup>

### **3. ΥΔΡΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΥΓΡΟΥ**

Φυσιολογικά στον άνθρωπο η ποσότητα του περικαρδιακού υγρού καθορίζεται από την ισορροπία μεταξύ παραγωγής και παροχέτευσης.<sup>5</sup> Η ενδοπερικαρδιακή πίεση κυμαίνεται από 0.2 έως 3mmHg επηρεάζοντας ελάχιστα τον όγκο παλμού (Εικόνα 2). Σε συνθήκες αυξημένης ενδοπερικαρδιακής πίεσης το περικάρδιο περιορίζει την πλήρωση όλης της καρδιάς και κυρίως των δεξιών κοιλοτήτων.<sup>2</sup> Υπάρχουν ενδείξεις ότι το περικαρδιακό υγρό παράγεται ως υπερδιήθημα του πλάσματος από τα τριχοειδή του επικαρδίου καθώς και μικρής ποσότητας διάμεσου υγρού από το υποκείμενο μυοκάρδιο κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου. Η παροχέτευση του υγρού γίνεται κυρίως μέσα από τα λεμφαγγεία του τοιχωματικού περικαρδίου.<sup>10</sup> Ωστόσο η όλη διαδικασία δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη λόγω πιθανώς της αδυναμίας μελέτης του υγρού υπό φυσιολογικές συνθήκες.

**Εικ.2 Τελική διαφορά πίεσης 8-10mmHg που οδηγεί υγρό από το επικάρδιο στην περικαρδιακή κοιλότητα.**

	ΕΠΙΚΑΡΔΙΟ	ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΑΚΗ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑ	ΤΟΙΧΩΜΑΤΙΚΟ ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΟ (ΑΜΦΙΣΒΗΤΕΙΤΑΙ)
ΥΔΡΟΣΤΑΤΙΚΗ ΠΙΕΣΗ (P)	25	3/-5	25
ΟΣΜΩΤΙΚΗ ΠΙΕΣΗ (Π)	25-28	5,9-8	25-28
ΤΕΛΙΚΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ (cm H <sub>2</sub> O)			

The diagram illustrates the pressure balance between the pericardium and the pericardial cavity. It is organized into three rows and three columns. The columns are labeled: ΕΠΙΚΑΡΔΙΟ (Pericardium), ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΑΚΗ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑ (Pericardial Cavity), and ΤΟΙΧΩΜΑΤΙΚΟ ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΟ (ΑΜΦΙΣΒΗΤΕΙΤΑΙ) (Layered Pericardium (Amphiblastema)).

- ΥΔΡΟΣΤΑΤΙΚΗ ΠΙΕΣΗ (P):** Values are 25 in the pericardium, 3/-5 in the cavity, and 25 in the layered pericardium. A thick black arrow points from the pericardium to the cavity, and a thick grey arrow points from the layered pericardium to the cavity.
- ΟΣΜΩΤΙΚΗ ΠΙΕΣΗ (Π):** Values are 25-28 in the pericardium, 5,9-8 in the cavity, and 25-28 in the layered pericardium. A thick black arrow points from the cavity to the pericardium, and a thick grey arrow points from the cavity to the layered pericardium.
- ΤΕΛΙΚΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ (cm H<sub>2</sub>O):** Values are 8-10 in the pericardium and 8-10 in the layered pericardium. A thick black arrow points from the pericardium to the cavity, and a thick grey arrow points from the layered pericardium to the cavity.

#### 4. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΟΥ

Μελέτες in vitro σε τοιχωματικό και περισπλάχνιο περικάρδιο απέδειξαν την παρουσία ιξώδους/ελαστικής συμπεριφοράς που αποδόθηκε στην παρουσία και στην διάταξη των κολλαγόνων και ελαστικών ινών.<sup>7</sup>

Φυσιολογικά το περικάρδιο επιτελεί διάφορες λειτουργίες. Ειδικότερα φαίνεται ότι είναι αναγκαίο για :

1. τη σταθεροποίηση της ανατομικής θέσης της καρδιάς,
2. την απομόνωση της καρδιάς από τις γειτονικές ανατομικές δομές εμποδίζοντας με τον τρόπο αυτό την επέκταση φλεγμονών και νεοπλασιών,
3. την προστασία από την υπέρμετρη διάταση των καρδιακών κοιλοτήτων απορροφώντας σε σημαντικό βαθμό τις αυξημένες ενδοκοιλιακές πιέσεις,
4. την πρόληψη της υπερτροφίας τοιχωμάτων σε συνθήκες υπερφόρτισης πίεσης,

5. τη διατήρηση, σε συνεργασία με τους γεινιάζοντες ιστούς, αρνητικών τιμών ενδοθωρακικής πίεσης γεγονός που εξασφαλίζει την πλήρωση των κόλπων κατά την καρδιακή συστολή,

6. την εξασφάλιση μιας ομοιογενούς κατανομής των ενδομυοκαρδιακών τοιχωματικών πιέσεων και τη διατήρηση του μηχανισμού Frank-Starling σε κάθε επίπεδο φόρτισης.<sup>11,12</sup>

Ωστόσο, αν και η σημασία της λειτουργίας του περικαρδίου είναι αδιαμφισβήτητη, η συγγενής απουσία του ή η αφαίρεση του μετά από περικαρδιεκτομή δεν φαίνεται να επηρεάζει την επιβίωση ή την ποιότητα ζωής.

Το περικάρδιο μπορεί να συμμετέχει σε μια σειρά νοσολογικών οντοτήτων όπως είναι η φλεγμονή του περικαρδίου (οξεία ή υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα) καθώς και η συμπιεστική περικαρδίτιδα και ο καρδιακός επιπωματισμός.

## **5. ΟΞΕΙΑ ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΤΙΔΑ**

Η οξεία περικαρδίτιδα αποτελεί την πιο συχνή νοσολογική οντότητα του περικαρδίου και απαντάται σε ποσοστό 0.1% των νοσηλευόμενων ασθενών και περίπου 5% των περιπτώσεων προκάρδιου άλγους μη ισχαιμικής αιτιολογίας στα επείγοντα καρδιολογικά ιατρεία.<sup>13</sup> Η έλλειψη επιδημιολογικών δεδομένων καθιστά δυσχερή την εκτίμηση του επιπολασμού της νόσου. Σε μία προοπτική μελέτη που διενεργήθηκε το 2008 σε αστική περιοχή της Ιταλίας διαπιστώθηκε ότι η επίπτωση της οξείας περικαρδίτιδας είναι 27.7 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους.<sup>14</sup>

## 5.1. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Σε περιοχές όπως η Βόρεια Αμερική και η Δυτική Ευρώπη η συντριπτική πλειοψηφία (80-85%) των αιτιών της οξείας περικαρδίτιδας είναι ιδιοπαθής. Με τις συμβατικές διαγνωστικές μεθόδους, οι οποίες δεν στηρίζονται σε επεμβατικές τεχνικές, οι περιπτώσεις αυτές θεωρούνται ως ιογενείς.<sup>15,16,17</sup> Οι λοιπές μη ιογενείς μορφές περιλαμβάνουν τα νεοπλάσματα, τα αυτοάνοσα νοσήματα καθώς και τη φυματίωση (Πίνακας 1) με συχνότητα περίπου στο 5% για την κάθε οντότητα. Στις αναπτυγμένες χώρες, αναδυόμενη αιτία οξείας περικαρδίτιδας αποτελεί η ιατρογενής, μετατραυματική μορφή ως απόρροια καρδιοχειρουργικής επέμβασης, αγγειοπλαστικής ή επεμβάσεων εμφύτευσης βηματοδότη.<sup>18</sup> Παθοφυσιολογικά, οι περιπτώσεις αυτές είναι αποτέλεσμα άμεσου τραυματισμού του περικαρδίου με αιμορραγία εντός της περικαρδιακής κοιλότητας και πιθανόν προδιάθεσης του ασθενούς. Αντίθετα, στις αναπτυσσόμενες χώρες όπου ενδημεί η φυματίωση και οι λοιμώξεις από τον ιό HIV, η οξεία περικαρδίτιδα σε ποσοστό 70-80% είναι φυματιώδους αιτιολογίας.<sup>19</sup>

## Πίνακας 1. Αίτια οξείας περικαρδίτιδας

<b>1.Ιδιοπαθής</b> (μη ειδική)	<b>2. Ακτινοθεραπεία</b>
<b>3.Ιογενείς λοιμώξεις:</b> Ιός Coxsackie A, ιός Coxsackie B, ιοι ECHO, αδενοιοί, ιός παρωτίτιδας, λοιμώδης μονοπυρήνωση (EBV), ανεμευλογιά κλπ.	<b>4.Άλλες φλεγμονώδεις νόσοι:</b> σαρκοειδωση, αμυλοείδωση, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, νόσος Whipple, κροταφική αρτηρίτιδα κλπ.
<b>5.Φυματίωση</b>	<b>6.Νεοπλασματικές νόσοι:</b> Καρκίνος πνεύμονα, καρκίνος μαστού, λευχαιμίες, λεμφώματα, κλπ
<b>7.Οξείες μικροβιακές λοιμώξεις:</b> Πνευμονιόκοκκος, σταφυλόκοκκος, στρεπτόκοκκος, σηψαιμία από Gram αρνητικά μικρόβια, ναιστέρια μηνιγγίτιδας, ναιστέρια γονόρροιας, τουλαραιμία, Legionella pneumophila	<b>8.Τραύματα:</b> Θωρακικά τραύματα, αιμοπερικάρδιο μετά από θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις, τοποθέτηση βηματοδότη, διαγνωστικές καρδιολογικές τεχνικές, ρήξη οισοφάγου, παγκρεατοπερικαρδιακό συρίγγιο
<b>9.Μυκητιάσεις:</b> Τοξοπλάσμωση, καντιντίαση, βλαστομύκωση, κοκκιδιοειδομυκητίαση	<b>10.Διαχωριστικό ανεύρυσμα της αορτής</b>
<b>11.Άλλες λοιμώξεις:</b> τοξοπλάσμωση, αμοιβάδωση, μυκοπλάσμωση, νοκαρδίωση, ακτινομυκητίαση, εχινόκοκκίαση, νόσος Lyme	<b>12.Φάρμακα:</b> Υδραλαζίνη, προκαιναμίδη, φαινυτοίνη, ισονιαζίδη, φαινυλβουταζόνη, ανδριαμυκίνη, μεθισεργίδιο, πενικιλίνη κ.α.

<b>13.Αυτοάνοσοι Νόσοι:</b> Οξύς ρευματικός πυρετός, συστηματικός ερυθματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα, σκληροδερμία, μεικτή νόσος του συνδετικού ιστού, κοκκιωμάτωση Wegener, οξωδης πολυαρθρίτιδα	<b>14.Όψιμα σύνδρομα μετά από βλάβη του μυοκαρδίου-περικαρδίου:</b>  α. Μετεμφραγματικό σύνδρομο (Dressler)  β. Σύνδρομο μετά από περικαρδιοτομή
<b>15.Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου</b>	<b>16.Μυξοίδημα</b>
<b>17.Ουραιμία</b>	<b>18. Αυτοφλεγμονώδη νοσήματα:</b> FMF, (οικογενής μεσογειακός πυρετός), TRAPS (tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome,), Hyper-IgD syndrome. κλπ

## 5.2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της οξείας περικαρδίτιδας τίθεται με βάση τα κάτωθι τέσσερα κριτήρια: τυπικό προκάρδιο άλγος, περικαρδιακός ήχος τριβής, ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα συμβατή με περικαρδίτιδα και νεοεμφανιζόμενη ή αυξανόμενη σε ποσότητα περικαρδιακή συλλογή στην ηχωκαρδιογραφική μελέτη. Απαιτείται η ύπαρξη τουλάχιστον δύο εκ των τεσσάρων κριτηρίων για την διάγνωση της οξείας περικαρδίτιδας.<sup>16,17,20</sup>

Ο πόνος, ως το συχνότερο σύμπτωμα των ασθενών με οξεία περικαρδίτιδα συνήθως εντοπίζεται οπισθοστερνικά ή στην αριστερή προκάρδια χώρα και μπορεί να ακτινοβολεί στο χείλος του τραπεζοειδούς μύος και στον τράχηλο και να έχει πιεστικό και καυστικό χαρακτήρα, υποδυόμενος τον πόνο του εμφράγματος. Δεν αντανakλά στα άνω άκρα σε αντίθεση με τον ισχαιμικό πόνο και συχνά επιδεινώνεται με την ύπτια

θέση, το βήχα, τη βαθιά εισπνοή και την κατάποση. Χαρακτηριστικό του περικαρδιακού άλγους αποτελεί ή ύφεσή του με την καθιστική θέση και την κλίση του κορμού προς τα εμπρός.<sup>2</sup>

Ο περικαρδιακός ήχος τριβής είναι το παθognωμονικό κλινικό εύρημα της οξείας περικαρδίτιδας.<sup>2</sup> Ο ήχος αυτός είναι τραχύς, υψηλής συχνότητας που θυμίζει τον κριγμώδη ήχο που παράγεται από το πάτημα φρέσκου χιονιού. Αν και πιστεύεται ότι παράγεται από την τριβή της τραχιάς περικαρδιακής και επικαρδιακής επιφάνειας, μπορεί να ακουστεί και επί παρουσίας μικρής ή μεγάλης ποσότητας περικαρδιακού υγρού. Ο περικαρδιακός ήχος τριβής κλασικά περιγράφεται ως αποτελούμενος από τρία στοιχεία: κατά την κολπική συστολή (προσυστολή), την κοιλιακή συστολή και την ταχεία πλήρωση της κοιλίας στην αρχή της διαστολής. Το προσυστολικό στοιχείο ανιχνεύεται σε ποσοστό 70%, ενώ το κοιλιακό συστολικό στοιχείο είναι εντονότερο και υπάρχει σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις. Το διαστολικό στοιχείο της ταχείας πλήρωσης της αριστερής κοιλίας είναι το λιγότερο ακουστό και μπορεί να συγχωνεύεται με το προσυστολικό στοιχείο της κολπικής συστολής. Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό της περικαρδιακής τριβής είναι η περιοδικότητα και η αλλαγή της ποιότητας της από εξέταση σε εξέταση. Η ανίχνευση της τριβής γίνεται με το διάφραγμα του στηθοσκοπίου και τον ασθενή καθιστό και με την κλίση του σώματος προς τα εμπρός.<sup>21</sup>

Αναφορικά με τα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα, εμφανίζονται λίγες ώρες ή μέρες μετά την διάγνωση της νόσου και ταξινομούνται σε τέσσερα στάδια. Στο πρώτο στάδιο έχουμε διάχυτη ανάσπαση του διαστήματος ST με το κοίλο προς τα πάνω. Συχνά παρατηρείται κατάσπαση του διαστήματος ST στις απαγωγές aVR και V1 καθώς και απόκλιση του PR διαστήματος με φορά αντίθετη από εκείνη του επάρματος P. Ο λόγος

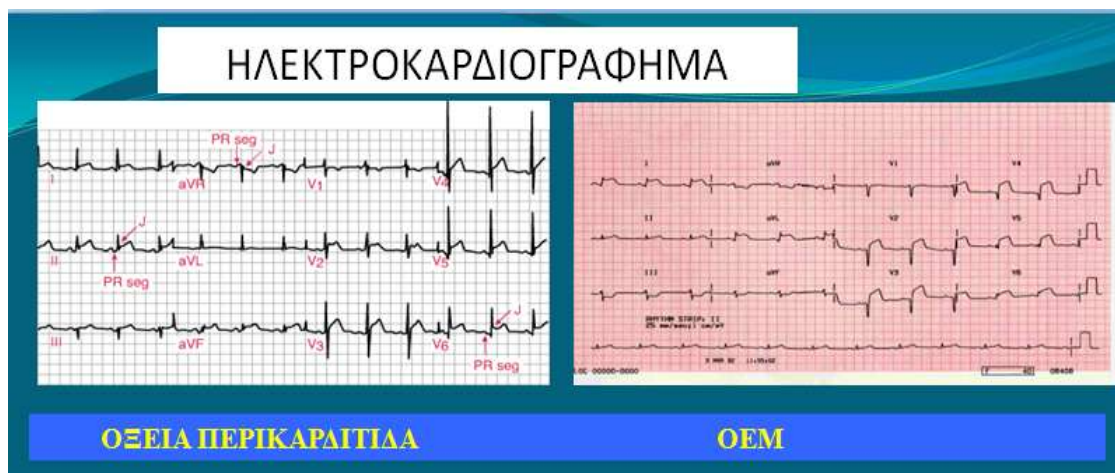
των διαστημάτων ST/T στην απαγωγή V6 είναι  $>0.25$  (διαφοροδιάγνωση με πρώιμη επαναπόλωση). Το πρώτο στάδιο μπορεί να διαρκέσει έως και δύο εβδομάδες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Στο δεύτερο στάδιο έχουμε επάνοδο του διαστήματος ST στην ισοηλεκτρική γραμμή με επιπέδωση και αρχική αναστροφή των επαρμάτων T. Το δεύτερο στάδιο διαρκεί από ώρες έως μέρες. Στο τρίτο στάδιο το οποίο αρχίζει συνήθως μεταξύ της δεύτερης και τρίτης εβδομάδας και διαρκεί αρκετές εβδομάδες, παρατηρείται γενικευμένη αναστροφή των επαρμάτων T αφού προηγουμένως έχει ολοκληρωθεί η επάνοδος του ST στην ισοηλεκτρική γραμμή. Στο τέταρτο στάδιο, που μπορεί να διαρκέσει έως και τρεις μήνες έχουμε επάνοδο του ΗΚΓραφήματος στην αρχική του μορφή.<sup>2</sup> Η τυπική αυτή εξέλιξη στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ασθενών με οξεία περικαρδίτιδα περιγράφεται στο 60% των περιπτώσεων.<sup>22</sup>

Σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η δυνατότητα διαφορικής διάγνωσης οξείας περικαρδίτιδας και οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Συγκεκριμένα η μεταβολή του διαστήματος ST στην περικαρδίτιδα είναι λιγότερο εκσεσημασμένη από εκείνη που παρατηρείται στο έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM). Οι ανασπάσεις του διαστήματος ST στην οξεία περικαρδίτιδα δεν αντιστοιχούν σε κατανομή στεφανιαίας αρτηρίας και καταγράφονται σε περισσότερες απαγωγές από ότι στο OEM. Επίσης οι κατοπτρικές εικόνες (κατασπάσεις του ST) καταγράφονται σε λιγότερες απαγωγές σε σχέση με το OEM. Η ανόσπαση του ST στην περικαρδίτιδα έχει συνήθως κοίλη μορφολογία, ενώ στο OEM κυρτή. Στην περικαρδίτιδα, το κύμα T παραμένει θετικό μέχρι το διάστημα ST να επιστρέψει στην ισοηλεκτρική γραμμή, ενώ στο OEM το κύμα T συχνά αναστρέφεται προτού το ST επιστρέψει στην ισοηλεκτρική γραμμή. Στο OEM δεν εμφανίζονται κατασπάσεις του διαστήματος PR, ενώ η απουσία παράτασης του QT, η απουσία



πτωχής πρόδος των R και η απουσία κυμάτων Q είναι υπέρ της διάγνωσης της περικαρδίτιδας (Εικόνα 3).<sup>2</sup>

### Εικ.3 Διαφορική διάγνωση οξείας περικαρδίτιδας και εμφράγματος του μυοκαρδίου.



Η ηχοκαρδιογραφική μελέτη αποτελεί μέθοδο εκλογής για την αποκάλυψη περικαρδιακής συλλογής υγρού και την παρακολούθηση των μεταβολών της ποσότητας του υγρού. Η συλλογή χαρακτηρίζεται ως μικρή όταν ο ελεύθερος υπερήχων (διαυγής) χώρος είναι μικρότερος από 10mm στη διαστολή, μέτρια εάν ο ελεύθερος υπερήχων χώρος είναι >10 και <20mm στη διαστολή και μεγάλη εάν ο ελεύθερος υπερήχων χώρος είναι >20mm στη διαστολή.<sup>23</sup> Βέβαια η περικαρδιακή συλλογή μπορεί να αποκαλυφθεί και με ακτινογραφία θώρακος οπότε και παρατηρείται αύξηση του μέγεθος της καρδιαγγειακής σκιάς με σχήμα «σακούλας γιαουρτιού», οξεία δεξιά καρδιοφρενική γωνία, διαπλάτυνση του καρδιακού μίσχου (αύξηση φλεβικής πίεσης) και ενίοτε υπεζωκοτική συλλογή (στο 1/3 των περιπτώσεων). Ωστόσο μικρή ποσότητα (<250 ml) περικαρδιακής συλλογής δεν μεταβάλλει το μέγεθος και το σχήμα της καρδιαγγειακής σκιάς και μπορεί να μην αποκαλυφθεί στην ακτινογραφία θώρακος.<sup>2,21</sup>

Σε όλες τις περιπτώσεις που υπάρχει ισχυρή υποψία περικαρδίτιδας ο άνωθεν έλεγχος (κλινική εξέταση, ΗΚΓράφημα, ηχοκαρδιογραφικός έλεγχος και ακτινογραφία θώρακος) πρέπει να συμπληρώνεται και από εργαστηριακές εξετάσεις. Συγκεκριμένα ο ασθενής ελέγχεται για αυξημένους δείκτες φλεγμονής (WBC, CRP, ΤΚΕ) και δείκτες μυοκαρδιακής νέκρωσης (CPK-MB, SGOT, SGPT, LDH, Τροπονίνη). Επισημαίνεται η δυνατότητα ύπαρξης οξείας περικαρδίτιδας με φυσιολογικές τιμές CRP και ΤΚΕ (πιθανότατα λόγω υπεροξείας φάσης της νόσου ή προηγούμενης λήψης αντιφλεγμονώδους αγωγής). Ο προαναφερθείς έλεγχος έχει ένδειξη κατηγορίας Ι σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2004.<sup>25</sup> Ωστόσο, όπως περιγράφεται παρακάτω έχουν θεσπιστεί κριτήρια αυξημένης επικινδυνότητας και επιπλεγμένης πορείας ασθενών με περικαρδίτιδα, τα οποία καθορίζουν την εισαγωγή των ασθενών σε νοσοκομειακό περιβάλλον καθώς και τη διενέργεια ενδεδειγμένου απεικονιστικού και λοιπού εκτενέστερου εργαστηριακού ελέγχου (συμπεριλαμβανομένου ανοσολογικού, θυρεοειδικού, δερμοαντίδρασης Mantoux και άλλων κατά περίπτωση).<sup>15</sup>

**A) Μείζονα κριτήρια δυσμενούς έκβασης** (τεκμηριωμένα σε πολυπαραγοντική ανάλυση).<sup>15</sup>

-Πυρετός >38° C

-Υποξεία εισβολή των συμπτωμάτων

-Μεγάλη (>2cm) συλλογή περικαρδιακού υγρού

-Ενδείξεις καρδιακού επιπωματισμού

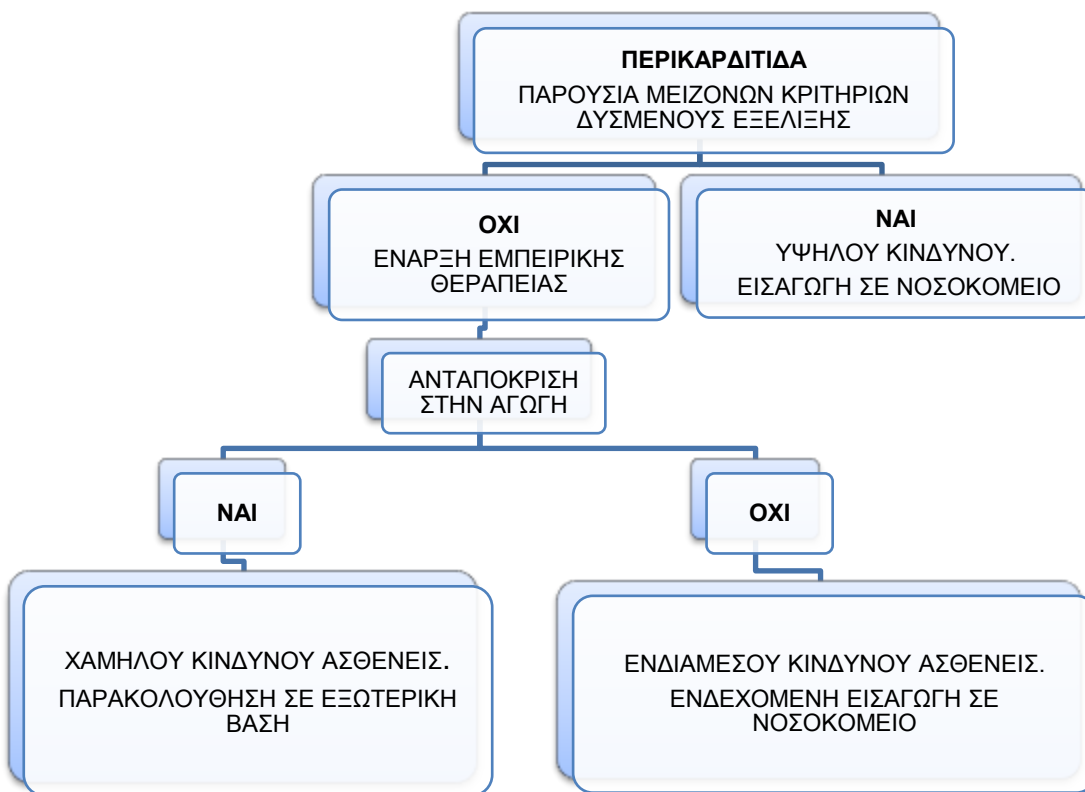
-Απουσία θεραπευτικού αποτελέσματος μετά από 1 εβδομάδα χορήγησης ασπιρίνης ή μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών.

## Β) Ελάχιστο κριτήρια δυσμενούς έκβασης

- Μυοπερικαρδίτιδα
- Ανοσοκαταστολή
- Μετατραυματική περικαρδίτιδα
- Λήψη αντιπηκτικών

Η απουσία των παραπάνω κριτηρίων δικαιολογεί την παρακολούθηση των ασθενών με περικαρδίτιδα σε εξωνοσοκομειακή βάση χωρίς να είναι απαραίτητη η διενέργεια εξετάσεων προς αποκλεισμό δευτεροπαθούς αιτίας (Εικόνα 4).<sup>24</sup>

**Εικ.4 Αλγόριθμος αντιμετώπισης ασθενών με περικαρδίτιδα ανάλογα με την ύπαρξη κριτηρίων δυσμενούς πρόγνωσης**



Στις περιπτώσεις εκείνες στις οποίες ο ασθενής έχει συμπτώματα συμβατά με καρδιακό επιπωματισμό, ή μεγάλη περικαρδιακή συλλογή παρά τη λήψη της ενδεδειγμένης θεραπείας καθώς και στις περιπτώσεις υψηλής υποψίας φυματιώδους, πυογενούς ή νεοπλασματικής περικαρδίτιδας, τότε ενδείκνυται η διενέργεια παρακέντησης του περικαρδιακού υγρού. Τεχνολογικές εξελίξεις τόσο στις χειρουργικές μεθόδους περικαρδιοκέντησης όσο και στις ανοσοιστοχημικές μεθόδους, μας δίνουν επιπλέον δυνατότητες μελέτης του περικαρδιακού υγρού (και επί πλευριτικής συλλογής του πλευρικού υγρού) και έχουν ενισχύσει τη διαγνωστική αξία και την ασφάλεια της περικαρδιακής βιοψίας.<sup>26,27</sup> Η περικαρδιοκέντηση όταν εκτελείται σε κέντρα με εμπειρία, παρουσιάζει ελάχιστο κίνδυνο εμφάνισης παρενεργειών.<sup>26</sup> Η διαγνωστική εξέταση του περικαρδιακού υγρού περιλαμβάνει τη μέτρηση της απαμινάσης της αδενοσίνης, του αριθμού των κυττάρων με τον τύπο τους, την καλλιέργεια του υγρού επί υποψίας πυώδους περικαρδίτιδας και τη διενέργεια PCR για την πιθανή ανίχνευση του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης. Προς διαχωρισμό εξιδρώματος από δίδρωμα είναι απαραίτητη ή μέτρηση και άλλων δεικτών όπως είναι το σάκχαρο και η LDH.<sup>23</sup>

Σε πολλές περιπτώσεις είναι αναγκαία η διενέργεια CT θώρακος και κοιλίας προς αποκλεισμό νεοπλασίας καθώς και MRI καρδιάς προς αποκλεισμό συμπιεστικής περικαρδίτιδας.

### 5.3. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Στις περιπτώσεις οξείας ιδιοπαθούς περικαρδίτιδας, όπως και στην υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα επιβάλλεται περιορισμός της σωματικής δραστηριότητας μέχρι και την πλήρη υποχώρηση του πυρετού και του θωρακικού άλγους.<sup>25,28,29</sup> Η φαρμακευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει την ασπιρίνη και τα μη

στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs), την κολχικίνη και τα κορτικοστεροειδή<sup>25,29,30,31,32</sup> Σε περιπτώσεις επιπωματισμού έχει απόλυτη ένδειξη η διαδερμική ή χειρουργική παροχέτευση του υγρού.

### **Ασπιρίνη/NSAIDs**

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2004, φάρμακα εκλογής για τους ασθενείς με οξεία ιδιοπαθή περικαρδίτιδα αποτελούν τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAIDs) και η ασπιρίνη.<sup>25</sup> Συνηθέστερα χορηγούνται ασπιρίνη σε δόση 2-4gr ημερησίως (σε διαιρεμένες δόσεις ανά 4-6ώρες), ιμπουπροφαίνη 1,2-3,2gr ημερησίως (σε διαιρεμένες δόσεις ανά 6-8 ώρες) και ινδομεθακίνη 75-225mg (σε διαιρεμένες δόσεις ανά 6-8ώρες), με παρόμοια αποτελεσματικότητα σχετικά με την ύφεση του πόνου και την καταστολή της φλεγμονής, που επιτυγχάνονται σε ποσοστό 85-90%.<sup>25,28,33</sup>

Επισημαίνεται ότι τα NSAIDs δεν έχουν καμία επίδραση στην πρόληψη περαιτέρω υποτροπών, ή άλλων επιπλοκών, όπως ο καρδιακός επιπωματισμός και η απώτερη εμφάνιση συμπτωστικής περικαρδίτιδας.<sup>28</sup> Η χορήγηση ενός άλλου NSAID στις περιπτώσεις που δεν επιτυγχάνεται ύφεση των συμπτωμάτων εντός 1-2 εβδομάδων, προτείνεται από ορισμένους ειδικούς σαν εναλλακτική επιλογή, με αμφίβολη ωστόσο αποτελεσματικότητα.<sup>28,31</sup> Δεδομένης της υψηλής αποτελεσματικότητας των NSAIDs, εάν δεν επιτευχθεί ύφεση των συμπτωμάτων μετά από 1 εβδομάδα χορήγησης στις συνιστώμενες δόσεις, θα πρέπει να διερευνάται το ενδεχόμενο ειδικής αιτιολογίας της νόσου.<sup>34</sup>

Μεταξύ των αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, η ιμπουπροφαίνη χρησιμοποιείται συχνότερα λόγω του χαμηλότερου ποσοστού ανεπιθύμητων ενεργειών, της ευνοϊκής της επίδρασης στη στεφανιαία ροή και το μεγάλο εύρος των συνιστώμενων δόσεων του

φαρμάκου.<sup>25,28</sup> Η ινδομεθακίνη θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο λόγω της αρνητικής της επίδρασης στη στεφανιαία ροή.<sup>32</sup> Από ορισμένους ειδικούς, σε περιπτώσεις έντονου θωρακικού άλγους προτείνεται αρχικά ενδοφλέβια χορήγηση ketorolac (αντιφλεγμονώδης παράγοντας δομικά παρόμοιος προς την ινδομεθακίνη) σε δόση 30mg ανά 6ωρο για σύντομο χρονικό διάστημα, και κατόπιν αντικατάσταση του με ένα NSAID χορηγούμενο από το στόμα.<sup>29</sup>

Σε ότι αφορά στη διάρκεια της θεραπείας, πρακτικά δεν υπάρχουν οδηγίες βασισμένες σε αποδείξεις. Η διάρκεια χορήγησης μπορεί να κυμανθεί από 7 ημέρες έως λίγες εβδομάδες (με προοδευτική μείωση της δόσης) ανάλογα με τη σοβαρότητα της κλινικής εικόνας και την ανταπόκριση στην αγωγή.<sup>25</sup> Στη μελέτη COPE που αποτελεί τη μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη μελέτη [ανοιχτή (open-label) από ένα κέντρο] συγχορηγήθηκε ασπιρίνη (ή ιμπουπροφαίνη) με κολχικίνη έναντι ασπιρίνης σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο οξείας ιδιοπαθούς περικαρδίτιδας.<sup>35</sup> Η χρονική διάρκεια χορήγησης της ασπιρίνης σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο περικαρδίτιδας ήταν 800-1000mg (ή ιμπουπροφαίνης 600mg) κάθε 6 ή 8 ώρες για 7-10 ημέρες με προοδευτική μείωση της δόσης τις επόμενες 3-4 εβδομάδες.<sup>35</sup>

Πριν από κάθε μείωση δόσης θα πρέπει να έχει υφεθεί απόλυτα η συμπτωματολογία του ασθενούς, η CRP να έχει επανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα και ιδανικά η περικαρδιακή συλλογή να έχει απορροφηθεί πλήρως ή τουλάχιστον να έχει μειωθεί σημαντικά.<sup>25,29</sup>

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της ασπιρίνης και εν γένει των NSAIDS αφορούν: i) στο γαστρεντερικό σύστημα με συμπτώματα επιγαστρίας δυσφορίας, ναυτίας ή εμέτου, ενώ έχουν παρατηρηθεί και επεισόδια γαστρορραγιών, ii) στο αιμοποιητικό σύστημα με

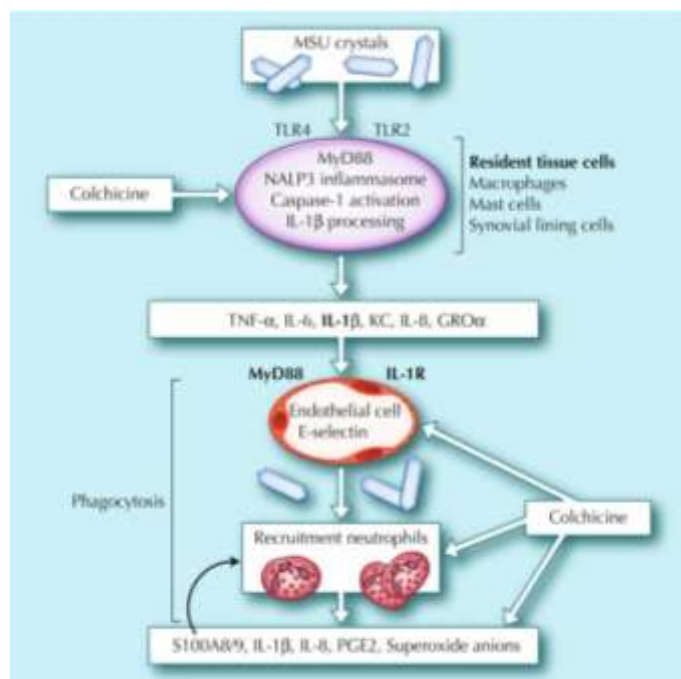
αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και παράταση του χρόνου πήξης, iii) σε συμπτώματα υπερευαισθησίας σε ποσοστό έως 15% των ατόμων που λαμβάνουν ασπιρίνη, όπως κνίδωση και βρογχόσπασμο και iv) στο αναπνευστικό σύστημα σε τοξικές δόσεις σαλικυλικών οπότε και προκαλείται καταστολή της αναπνοής με αναπνευστική αλκάλωση αρχικά και κατόπιν μεταβολική οξέωση.<sup>28,29</sup>

Η θεραπεία με NSAIDs απαιτεί συγχορήγηση αναστολέων αντλίας πρωτονίων για γαστροπροστασία για χρονικό διάστημα ίσο με εκείνο της χορήγησης των NSAIDs.<sup>25</sup> Σε ασθενείς που για οποιοδήποτε λόγο λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά προτείνεται η χορήγηση είτε ιμπουπροφαίνης είτε νιμεσουλίδης (για την τελευταία προσοχή στη μακροχρόνια χορήγηση ειδικά σε ηλικιωμένους λόγω ηπατοτοξικότητας) που θεωρούνται ασφαλέστερα φάρμακα για το πεπτικό, ή κορτικοστεροειδών σε χαμηλές δόσεις.<sup>36</sup>

### **Κολχικίνη**

Η κολχικίνη αποτελεί ένα φυτικό αλκαλοειδές με έντονη αντιφλεγμονώδη δράση που συνδέεται με τη δράση της στην τουμπουλίνη, μια μικροσωληναριακή πρωτεΐνη, της οποίας προκαλεί τον αποπολυμερισμό της. Έτσι, διαταράσσονται οι κυτταρικές λειτουργίες, όπως η κινητικότητα των κοκκιοκυττάρων, μειώνοντας την μετανάστευσή τους στην προσβεβλημένη περιοχή. Επιπλέον, η κολχικίνη εμποδίζει την κυτταρική διαίρεση και αναστέλλει τη σύνθεση και την απελευθέρωση των λευκοτριενών (Εικόνα 5). Χορηγείται από το στόμα, μεταβολίζεται μερικώς στο ήπαρ και αποβάλλεται μαζί με τους μεταβολίτες τους από τους νεφρούς και τη χολή.

Εικ.5 Τρόπος δράσης της κολχικίνης.

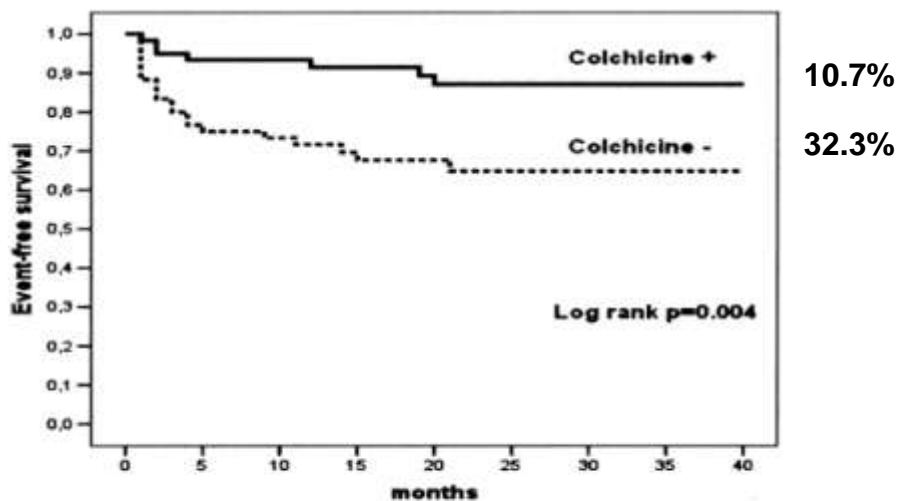


- Εμποδίζει τις μιτώσεις στον πυρήνα των κυττάρων.
- Συνδέεται με την τουμπουλίνη (ουδετερόφιλα).
- Εμποδίζει πολυμορφοπυρηνικές λειτουργίες
- Επεμβαίνει στην διακυτταρική διακίνηση του κολλαγόνου.

Ήδη από το 1987 υπήρχαν ενδείξεις ότι η κολχικίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την θεραπεία της οξείας περικαρδίτιδας.<sup>37</sup> Ωστόσο, η πρώτη τυχαίοποιημένη προοπτική μελέτη στην οποία εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της κολχικίνης πραγματοποιήθηκε το 2005 και ήταν η μελέτη COPE.<sup>35</sup> Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 120 ασθενείς με πρώτο επεισόδιο οξείας περικαρδίτιδας οι οποίοι τυχαίοποιήθηκαν είτε σε ασπιρίνη (ή επί αντένδειξης πρεδνιζόνη 1,0–1,5 mg/kg ημερησίως με προοδευτική μείωση) ή σε συνδυασμό ασπιρίνης με κολχικίνη. Η κολχικίνη χορηγήθηκε σε δόση φόρτισης 2gr (1gr x 2) την πρώτη ημέρα και κατόπιν 1mg (0,5mg x 2) για 3 μήνες. Στη παραπάνω μελέτη η συγχορήγηση κολχικίνης και ασπιρίνης υποτριπλασίασε το ποσοστό εμφάνισης των υποτροπών, επιταχύνοντας παράλληλα τον έλεγχο των συμπτωμάτων (Εικόνες 6-7).



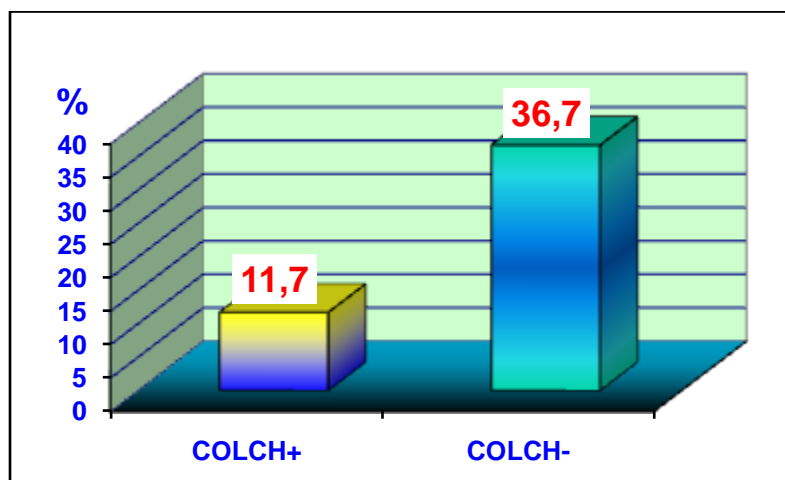
**Εικ.6 Αποτελέσματα συγχορήγησης ή μη κολχικίνης και ασπιρίνης και εμφάνιση υποτροπών σε ασθενείς με οξεία ιδιοπαθή περικαρδίτιδα (μελέτη COPE)**



Patients at risk:

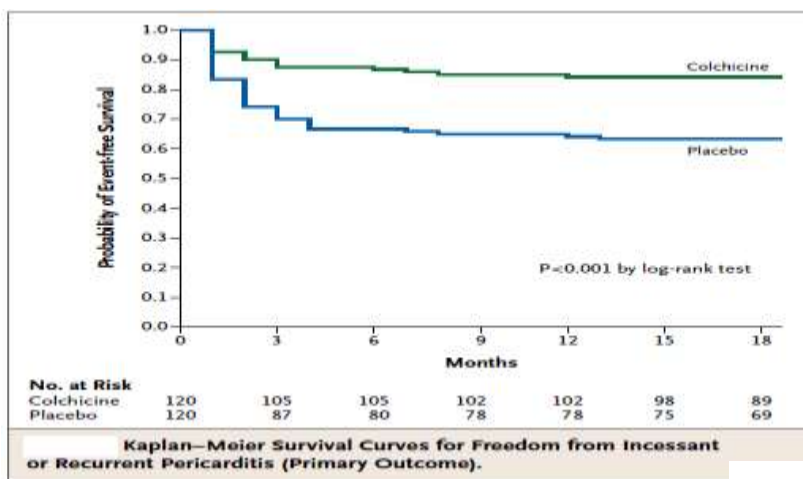
Colchicine+ 60	56	52	45	39	33	14	6
Colchicine- 60	45	44	32	24	18	11	7

**Εικ.7 Αποτελέσματα συγχορήγησης κολχικίνης και ασπιρίνης έναντι ασπιρίνης και επιμονής συμπτωμάτων σε ασθενείς με οξεία ιδιοπαθή περικαρδίτιδα (μελέτη COPE)**



Τα προαναφερθέντα αποτελέσματα της COPE επιβεβαιώθηκαν το 2013 οπότε και δημοσιεύτηκε διπλή, τυφλή, πολυκεντρική μελέτη που περιελάμβανε 240 άτομα με οξεία ιδιοπαθή περικαρδίτιδα (μελέτη ICAP).<sup>38</sup> Συγκεκριμένα οι ασθενείς με οξεία ιδιοπαθή περικαρδίτιδα ταξινομήθηκαν σε δύο ομάδες (120 άτομα έκαστη) εκ των οποίων η μία έλαβε τη συμβατική θεραπεία με ασπιρίνη ή NSAIDS και placebo (ομάδα placebo), ενώ η δεύτερη ομάδα έλαβε μαζί με τη συμβατική θεραπεία και κολχικίνη (ομάδα κολχικίνης). Ο χρόνος χορήγησης της παραπάνω αγωγής ήταν ένας μήνας για την ασπιρίνη ή NSAIDS και 3 μήνες για την κολχικίνη. Το τελικό καταληκτικό στοιχείο αποτελούσε η υποτροπή της νόσου. Μετά από περίοδο παρακολούθησης 18 μηνών διαπιστώθηκε ότι υποτροπή εμφανίστηκε σε 20 άτομα από την ομάδα της κολχικίνης (16.7%) και σε 45 άτομα από την placebo ομάδα (37.5%) (μείωση σχετικού κινδύνου στην ομάδα της κολχικίνης 0.56). Επιπλέον η κολχικίνη μείωσε την παραμονή των συμπτωμάτων στις 72 ώρες (19.2% vs 40%,  $p=0.001$ ), τον αριθμό των υποτροπών ανά ασθενή (0.21% vs 0.52%  $p=0.001$ ), καθώς και το ποσοστό των περιπτώσεων που χρειάζονταν νοσηλεία (5% vs 14.2%  $p=0.02$ ). Αναφορικά με τις παρενέργειες δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων.

**Εικ. 8 Αποτελέσματα συγχορήγησης κολχικίνης και ασπιρίνης έναντι ασπιρίνης σε ασθενείς με οξεία ιδιοπαθή περικαρδίτιδα (μελέτη ICAP).**



Το προτεινόμενο σχήμα από τη μελέτη ICAP είναι 1mg ημερησίως για 3 μήνες. Η αρχική δόση φόρτισης 2mg την πρώτη ημέρα θεραπείας που χορηγήθηκε στις αρχικές μελέτες (π.χ. COPE, CORE) δεν χορηγήθηκε στη μελέτη ICAP και γενικά δεν συνιστάται πλέον στην προσπάθεια μείωσης του ποσοστού ανεπιθύμητων ενεργειών και καλύτερης συμμόρφωσης των ασθενών.<sup>35,38,41</sup> Σε ότι αφορά στο σκέλος της ασφάλειας δεν καταγράφηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη χορήγηση κολχικίνης. Η συνηθέστερη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η διάρροια για την οποία απαιτήθηκε διακοπή του φαρμάκου σε ποσοστό 7%.<sup>35</sup> Συνολικά στις μελέτες COPE και ICAP, τα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών και απόσυρσης ασθενών λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια στο σκέλος της κολχικίνης και σε εκείνο του εικονικού φαρμάκου.<sup>35,38</sup>

Να ληφθεί υπόψη ότι ασθενείς με κρεατινίνη ορού >2,5mg/dl, αύξηση τρανσαμινασών >1,5 φορά της ανώτερης φυσιολογικής τιμής και γνωστή μυοπάθεια ή

αυξημένη κρεατινική φωσφοκινάση (CPK), αποκλείστηκαν από την COPE και κατά συνέπεια δεν υπάρχουν δεδομένα ασφάλειας στις συγκεκριμένες υποομάδες ασθενών.<sup>35,38</sup> Μειωμένο δοσολογικό σχήμα κατά το ήμισυ (0,5mg ημερησίως) επιφυλάσσεται στους ασθενείς με σωματικό βάρος <70κιλών και σε ασθενείς ηλικίας>70ετών.<sup>39,41</sup> Η κολχικίνη αντενδείκνυται σε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (ήπια-μέτρια αύξηση τρανσαμινασών περιγράφεται σε ποσοστό ~7%) και σε κάθαρση κρεατινίνης <20 ml/min.<sup>39,40,41</sup> Σε τιμές κάθαρσης 35-49 ml/min η συνιστώμενη δόση είναι 0,5-0,6mg ημερησίως και σε τιμές 20-34ml/min η συνιστώμενη δόση είναι 0,5-0,6mg κάθε 2-3 ημέρες.<sup>41</sup> Υπενθυμίζεται ότι η κολχικίνη είναι αντιμυϊτικό φάρμακο και κατά συνέπεια αντενδείκνυται στην εγκυμοσύνη και σε θηλασμό.<sup>24</sup> Εντούτοις, σε ασθενείς με οικογενή μεσογειακό πυρετό, η κολχικίνη δεν είχε δυσμενείς επιπτώσεις στη ανδρική ή γυναικεία γονιμότητα, στην έκβαση της κύησης και στην εμβρυική ή μετέπειτα ανάπτυξη.<sup>41,42</sup>

### **Κορτικοστεροειδή**

Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (2004), η χορήγηση των κορτικοστεροειδών επιφυλάσσεται σε ασθενείς με επηρεασμένη γενική κατάσταση, σε αλλεργία ή περιπτώσεις αποτυχίας των NSAIDs, και σε συχνές, δυσχερώς ελεγχόμενες υποτροπές (ένδειξη κατηγορίας IIa με επίπεδο τεκμηρίωσης C).<sup>25</sup> Η συνιστώμενη δόση στις σχετικές οδηγίες είναι 1-1,5mg/kg πρεδνιζόνης για τουλάχιστον 1 μήνα.<sup>25</sup> Θα πρέπει να ακολουθεί προοδευτική μείωση της δόσης και διακοπή τους επόμενους 3 μήνες.<sup>25</sup> Απαραίτητη προϋπόθεση για μείωση δόσης είναι η απουσία συμπτωμάτων και η ομαλοποίηση των δεικτών φλεγμονής (διατήρηση της CRP εντός φυσιολογικών ορίων).<sup>44</sup> Σε περίπτωση επανεμφάνισης των

συμπτωμάτων στο κείμενο των κατευθυντηρίων οδηγιών συνιστάται αύξηση της δόσης στην ελάχιστη αποτελεσματική για 3 εβδομάδες και κατόπιν εκ νέου προοδευτική μείωση για 3 μήνες.<sup>25</sup> Στην τελευταία περίπτωση, προς το τέλος του πρωτοκόλλου μείωσης θα πρέπει να εκτιμάται η προσθήκη ενός NSAID ή κολχικίνης (IIa με επίπεδο τεκμηρίωσης B).<sup>45</sup>

Σε αντίθεση ωστόσο με τις υπάρχουσες οδηγίες, υπάρχει και η θεώρηση ειδικών από κέντρα αναφοράς, σύμφωνα με την οποία σε επανεμφάνιση των συμπτωμάτων η αύξηση της δόσης των κορτικοστεροειδών θα πρέπει να αποφεύγεται και αντί αυτής να επιχειρείται έλεγχος των συμπτωμάτων με προσθήκη ενός NSAID.<sup>30,36,46</sup> Επισημαίνεται ότι η χορήγηση κορτικοστεροειδών στο αρχικό επεισόδιο περικαρδίτιδας αποτελεί ανεξάρτητο προβλεπτικό παράγοντα υποτροπών (λόγος πιθανοτήτων-OR- 2,89,  $p=0,04$ ).<sup>39</sup> Παρομοίως, σε ασθενείς που θεραπεύονται με κολχικίνη λόγω υποτροπής ή υποτροπών, η προηγηθείσα λήψη κορτικοστεροειδών ελαττώνει την αποτελεσματικότητα της κολχικίνης και αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης νέων υποτροπών (OR 6,68).<sup>48</sup>

Η δόση πρεδνιζόνης που προτείνεται στις κατευθυντήριες οδηγίες (1-1,5mg/kg) ουσιαστικά προκύπτει από αναδρομικά αποτελέσματα ενός κέντρου σε 12 μόνο ασθενείς.<sup>49</sup> Οι δόσεις αυτές θεωρούνται ιδιαίτερα υψηλές σε σύγκριση με εκείνες που χορηγούνται σε νοσήματα με τεκμηριωμένη αυτοάνοση αιτιολογία όπως οι νόσοι του κολλαγόνου (συνήθης δοσολογία ~0,1-0,5mg/kg).<sup>50</sup> Με βάση τη σημαντική αυτή παρατήρηση, και λαμβάνοντας υπόψη πρόσφατη μελέτη όπου συγκρίθηκαν αναδρομικά οι υψηλές με τις χαμηλότερες δόσεις κορτικοστεροειδών στην υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα, η επιλογή χαμηλότερων δόσεων θα πρέπει να

θεωρείται σαν δόκιμη εναλλακτική λύση τόσο για τη ιδιοπαθή οξεία όσο και στην υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα εν αναμονή περισσότερων δεδομένων.<sup>50</sup>

Στους ασθενείς στους οποίους για οποιοδήποτε λόγο επιλέγεται η χορήγηση κορτικοστεροειδών, η παρατεταμένη χορήγηση τους θα πρέπει να συνοδεύεται από φαρμακευτική πρόληψη οστεοπόρωσης με ασβέστιο και χοληκαλσιφερόλη (βιταμίνη D3).<sup>30</sup>

#### 5.4. ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με οξεία περικαρδίτιδα έχει άριστη πρόγνωση. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης η πιο συχνή επιπλοκή της νόσου αποτελεί η εμφάνιση υποτροπών σε ένα ποσοστό 30% μετά το πρώτο επεισόδιο.<sup>39,51,54</sup> Το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 57% όταν πρόκειται για δευτεροπαθή αίτια περικαρδίτιδας. Αντίστοιχα ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιακού επιπωματισμού είναι 1.2% στην ιδιοπαθή περικαρδίτιδα και 20.2% στις δευτεροπαθείς μορφές, ενώ ο κίνδυνος εμφάνισης συμπιεστικής περικαρδίτιδας είναι 0.48% στην ιδιοπαθή μορφή και 8.3% στην δευτεροπαθή οξεία περικαρδίτιδα.<sup>75</sup> Μία υποομάδα ασθενών με οξεία περικαρδίτιδα, ιδιαίτερα νεαρά άτομα με ανάσπαση του διαστήματος του ST, μπορεί να παρουσιάσουν αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης (μυοπερικαρδίτιδα) και πιθανή έκπτωση της συστολικής απόδοσης της καρδιάς ως μια έκφραση συμμετοχής του μυοκαρδίου στη νόσο. Η παραπάνω επιπλοκή καθιστά αναγκαία την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο προς παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας και αποκλεισμό του ενδεχόμενου εξέλιξης προς καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>14,15</sup> Επομένως, παρά το υψηλό ποσοστό των υποτροπών που έχει αρνητική επίπτωση στην ποιότητα της

ζωής του ατόμου, η πρόγνωση της νόσου στην ιδιοπαθή μορφή είναι άριστη ενώ στις δευτεροπαθείς μορφές συσχετίζεται με την υποκείμενη αιτιολογία.<sup>52</sup>

## 6. ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΤΙΔΑ

Η υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα μαζί με το καρδιακό επιπωματισμό και την συμπιεστική περικαρδίτιδα αποτελούν τις πιο επίφοβες επιπλοκές μετά από ένα αρχικό επεισόδιο οξείας περικαρδίτιδας.<sup>25,33,53</sup> Από τις παραπάνω επιπλοκές της οξείας περικαρδίτιδας η υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα είναι η πιο συχνή, με πρώτη υποτροπή να περιγράφεται σε ποσοστό 10-30% περίπου, ανάλογα με τη μελέτη και τις θεραπευτικές παρεμβάσεις.<sup>39,51,54</sup> Αντίθετα, μετά την αρχική υποτροπή το ποσοστό δεύτερης υποτροπής είναι ακόμη υψηλότερο και ανέρχεται στο 50% περίπου.<sup>39</sup>

### 6.1. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Τα πιθανά αίτια της υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας περιλαμβάνουν την ιδιοπαθή μορφή, το σύνδρομο μετά περικαρδιοτομή, τη μετατραυματική περικαρδίτιδα, τα φλεγμονώδη-αυτοάνοσα νοσήματα, τη μετεμφραγματική περικαρδίτιδα (η επίπτωση της οποίας ωστόσο στην εποχή της φαρμακευτικής ή μηχανικής επαναιμάτωσης έχει μειωθεί σημαντικά) και τέλος, σε πολύ χαμηλότερα ποσοστά, άλλα σπανιότερα υποκείμενα αίτια.<sup>25,35,55,56</sup>

Από τις προαναφερθείσες αιτίες η ιδιοπαθής υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα είναι μακράν η συχνότερη, δεδομένου ότι η αντίστοιχη οξεία ιδιοπαθής περικαρδίτιδα αντιπροσωπεύει έως και το 90% περίπου των περιπτώσεων οξείας περικαρδίτιδας.<sup>25,30</sup> Επισημαίνεται ότι πρακτικά, οι όροι οξεία ιογενής και ιδιοπαθής περικαρδίτιδα μπορεί να θεωρηθεί ότι αντιπροσωπεύουν την ίδια οντότητα, υποθέτοντας ότι στις περισσότερες

περιπτώσεις που χαρακτηρίζονται ως ιδιοπαθείς, πιθανότατα το γενεσιουργό αίτιο είναι μια ιογενής λοίμωξη, η οποία με τις τρέχουσες εργαστηριακές μεθόδους που εφαρμόζονται στην καθημερινή κλινική πράξη δεν είναι δυνατόν να αποκαλυφθεί.<sup>31,33,57</sup>

## 6.2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Οι μηχανισμοί που έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση υποτροπών περιλαμβάνουν: i) ανεπαρκή δόση ή και ανεπαρκή χρονική διάρκεια χορήγησης αντιφλεγμονωδών ή κορτικοστεροειδών, ειδικά σε περιπτώσεις που η υποκείμενη πάθηση είναι αυτοάνοσο νόσημα, ii) πρώιμη χορήγηση κορτικοστεροειδών η οποία ευθύνεται για αυξημένο πολλαπλασιασμό του γενετικού υλικού του ιού (DNA/RNA) και κατά συνέπεια αυξημένο ιϊκό αντιγονικό φορτίο, iii) επαναλοίμωξη και iv) έξαρση νόσου του κολλαγόνου.<sup>25,30,40</sup>

Ωστόσο, σήμερα ενισχύεται όλο και περισσότερο η θεώρηση ότι οι παραπάνω μηχανισμοί απλά συνεισφέρουν σε άλλοτε άλλο βαθμό, ενώ φαίνεται ότι κύρια και καταλυτική είναι η συμμετοχή του ανοσοποιητικού συστήματος.<sup>11</sup> Είναι πιθανό ότι στην αρχική προσβολή η περικαρδιακή φλεγμονή οφείλεται σε απευθείας προσβολή του περικαρδίου από τον υπεύθυνο μικροοργανισμό.<sup>30</sup> Ωστόσο, σε δεύτερο χρόνο και κατά τη φάση του ιϊκού πολλαπλασιασμού πιθανότατα πυροδοτούνται ανοσολογικοί μηχανισμοί με διέγερση και της κυτταρικής και της χυμικής ανοσίας, με συνέπεια μία κατ' αρχήν λοιμώδης νόσος να προσλαμβάνει απώτερα χαρακτήρες αυτοανοσίας.<sup>30,58</sup>

Ενδείξεις για τον αυτοάνοσο χαρακτήρα της υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας παρέχονται από την παρουσία στο περικαρδιακό υγρό προφλεγμονωδών κυττοκινών, όπως οι ιντερλευκίνες 6 και 8 (IL-6, IL-8) και η ιντερφερόνη γ (INF-γ), γεγονός που υποδηλώνει εντοπισμένη φλεγμονώδη αντίδραση.<sup>30,59</sup> Επιπρόσθετα, στον ορό των



ασθενών ανιχνεύονται αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) σε ποσοστό έως και 59%, πολύ υψηλότερο σε σχέση με ομάδα υγιών εθελοντών (9,8%) καθώς και άλλα αυτοαντισώματα.<sup>45,60</sup> Η παρουσία των ANA ωστόσο, δεν φαίνεται να έχει προγνωστικό χαρακτήρα ούτε σε ότι αφορά στην εμφάνιση νέων υποτροπών ούτε στην μετέπειτα εκδήλωση αυτοάνοσου νοσήματος γεγονός που ενισχύεται εάν λάβουμε υπόψη τον ιδιαίτερο χαμηλό τίτλο στον οποίο ανιχνεύονται.<sup>45</sup>

Τέλος, το καλό θεραπευτικό αποτέλεσμα μετά από χορήγηση αντιφλεγμονωδών/ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, καθώς και η εκδήλωση σε βάθος χρόνου νοσημάτων με τεκμηριωμένη αυτοάνοση αιτιολογία (όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και το σύνδρομο Sjogren), είναι επιπρόσθετοι συνηγορητικοί παράγοντες της συμμετοχής του ανοσοποιητικού συστήματος στην παθογένεια της υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας.<sup>25,30</sup>

Ο κεντρικός ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος αυτόματα ενοχοποιεί και γενετικούς παράγοντες που πιθανόν ενέχονται στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό εμφάνισης υποτροπών.<sup>61,62,63</sup> Σε μελέτη του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας σε Ελληνικό πληθυσμό αποκαλύφθηκε σημαντικά αυξημένη συχνότητα των αλληλίων HLA-A\*02, -Cw\*07 και -DQB1\*0202.<sup>63</sup> Αντίθετα, τα αλληλία HLA-DRB1\*04 και-DQB1\*0302 διαπιστώθηκε ότι παρείχαν προστασία ως προς την εμφάνιση υποτροπών.<sup>63</sup> Επιπρόσθετα, έχουν περιγραφεί και μεμονωμένες περιπτώσεις μετάδοσης της υποτροπιάζουσας μορφής της νόσου με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα (με ατελή διεισδυτικότητα) καθώς και άλλη φυλοσύνδετη μορφή.<sup>62,64</sup> Τέλος, σε μία μελέτη σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα η επίπτωση ιδιοπαθούς περικαρδίτιδας στο συγγενικό περιβάλλον ήταν 10%.<sup>65</sup>

Πρόσφατα, ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον έχουν προσελκύσει τα αυτοφλεγμονώδη (autoinflammatory) νοσήματα, τα οποία χαρακτηρίζονται από πρωτογενή δυσλειτουργία της φυσικής ή εγγενούς ανοσιακής απόκρισης (innate immunity).<sup>66</sup> Στα παραπάνω νοσήματα δεν υπάρχει εμφανής αυτοάνοση συνιστώσα ενώ, αντίθετα, υπάρχουν μεταλλάξεις των γονιδίων που εμπλέκονται στη ρύθμιση ή ενεργοποίηση της φλεγμονώδους διεργασίας.<sup>66</sup> Τυπικό παράδειγμα είναι ο οικογενής μεσογειακός πυρετός όπου η ινερλευκίνη 1 (IL-1) φαίνεται ότι κατέχει κεντρικό ρόλο στην εκδήλωση του.<sup>67,68</sup> Μεταξύ των αυτοφλεγμονωδών νοσημάτων συγκαταλέγεται και το TRAPS (tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome) όπου σε μερικούς από τους πάσχοντες η υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα μπορεί να αποτελεί τη μοναδική εκδήλωση της νόσου.<sup>43</sup> Σε μία σχετική μελέτη επί 131 ασθενών με ιδιοπαθή υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα το 6% αποδείχτηκαν φορείς του υπεύθυνου για την TRAPS γονιδίου. Ο εντοπισμός αυτών των ατόμων στο σύνολο των ασθενών με υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα είναι σημαντικός διότι οι πάσχοντες από TRAPS εμφανίζουν ιδιαιτερότητες σε ότι αφορά την ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή και συγκεκριμένα στην κολχικίνη.<sup>43</sup>

Ο όρος αυτοφλεγμονώδες νόσημα αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1999 από τον Kastner και χαρακτηρίζει μια σειρά νοσημάτων με έντονη φλεγμονώδη αντίδραση του οργανισμού (αυξημένοι δείκτες φλεγμονής όπως είναι η ΤΚΕ και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη/CRP), ισχυρή γενετική προδιάθεση, δυσλειτουργία του συστήματος της εγγενούς ή φυσικής ανοσίας (innate immunity) και απουσία αυτο-αντισωμάτων ή αυτοδραστικών Τ λεμφοκυττάρων.<sup>69</sup> Τα χαρακτηριστικά αυτά τα διαφοροποιούν από τα αυτοάνοσα νοσήματα όπου ο ρόλος της γονιδιακής προδιάθεσης δεν είναι τόσο ισχυρός

και η διαταραχή αφορά κυρίως το σύστημα της επίκτητης ανοσίας (adaptive immunity) με παρουσία αυτο-αντισωμάτων (π.χ. ΣΕΛ, ρευματοειδής αρθρίτιδα, μυασθένεια κ.λ.π.) ή/και αυτο-δραστικών Τ λεμφοκυττάρων (π.χ. πολυμυοσίτιδα).<sup>70</sup>

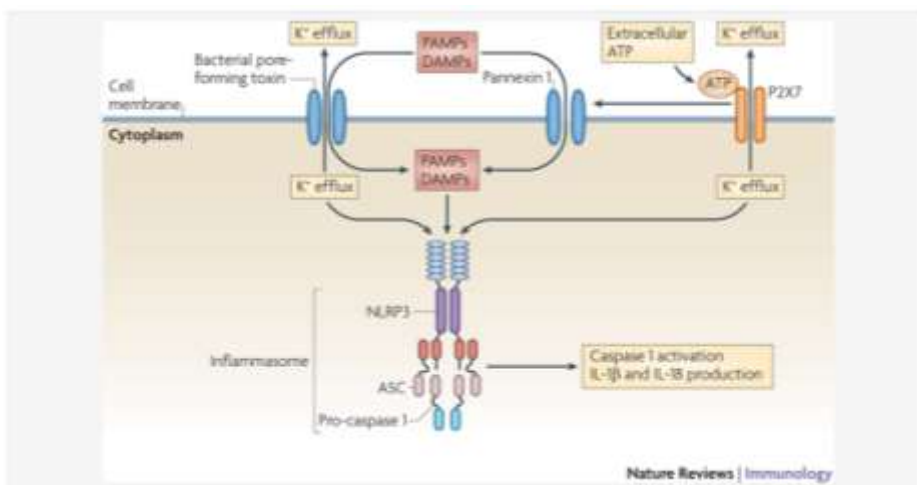
Τα αυτο-φλεγμονώδη νοσήματα χαρακτηρίζονται από μεταλλάξεις σε συγκεκριμένα γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες οι οποίες συμμετέχουν στην φυσική ανοσιακή απάντηση του ξενιστή και ειδικότερα στη λειτουργία φλεγμονοσώματος NLRP3 ή NALP3 (inflammasome). Οι μεταλλάξεις αυτές οδηγούν σε ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος NLRP3, αυξημένη παραγωγή κασπάσης-1 (caspase-1), αυξημένη έκκριση IL-1β και περιοδικά επεισόδια συστηματικής φλεγμονής.<sup>70</sup>

Τα φλεγμονοσώματα είναι ομάδες ενδοκυττάρων πρωτεϊνών που συμμετέχουν στην φυσική ανοσιακή απάντηση του ξενιστή έναντι εξωγενών και ενδογενών παραγόντων. Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί τριών ειδών φλεγμονοσώματα στον ανθρώπινο οργανισμό, τα NALP1, NLRP3 και IPAF. Ειδικότερα το φλεγμονόσωμα NLRP3 αποτελείται από τρεις πρωτεΐνες που ανήκουν στην οικογένεια των υποδοχέων τύπου NOD ή NLRs (Nucleotide Oligomerization Domain-like Receptors) που περιλαμβάνουν την προ-κασπάση 1 (pro-caspase 1), την πρωτεΐνη ASC (Apoptosis – associated Spect-like Protein containing a caspase activation and recruitment domain – CARD) και την NLRP3 ή κρυοπυρίνη (cryopyrin).<sup>71,72</sup>

Μα σειρά εξωγενών (LPS, τοξίνες μικροβίων DNA και RNA ιών) ή ενδογενών (κρύσταλλοι ουρικού μονονατρίου ή πυροφωσφορικού ασβεστίου, ινίδια αμυλοειδούς-β) διεγερτών προκαλούν την ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος NLRP3. Τελικό αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης των τριών αυτών πρωτεϊνών είναι η μετατροπή της προ-κασπάσης-1 σε ενεργοποιημένη κασπάση-1 που καταλύει τη μετατροπή της προ

IL-1 $\beta$  σε IL-1 $\beta$  και της προ-IL-18 σε IL-18, κυτταροκινών που συμμετέχουν στην δημιουργία φλεγμονής και ιστικής βλάβης σε διάφορα όργανα του ξενιστή. Στην κατηγορία αυτή νοσημάτων κατατάσσονται παθήσεις όπως ο οικογενής μεσογειακός πυρετός (FMF), το σύνδρομο Muckle-Wells και πιθανά η υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα (Εικόνα 9).<sup>73,74</sup>

### Εικ.9 Μηχανισμοί ενεργοποίησης του φλεγμονοσώματος



### 6.3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας είναι κλινική. Αρχική προϋπόθεση για τη διάγνωση προφανώς αποτελεί το ιστορικό τεκμηριωμένου πρώτου επεισοδίου οξείας περικαρδίτιδας. Επιπρόσθετα κριτήρια είναι το θωρακικό άλγος με χαρακτηριστές ενδεικτικούς περικαρδίτιδας, καθώς και τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω: περικαρδιακός ήχος τριβής, ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα συμβατή με περικαρδίτιδα, παρουσία περικαρδιακής συλλογής υγρού στην ηχοκαρδιογραφική μελέτη (νεοεμφανιζόμενη ή αυξανόμενη σε ποσότητα) και κινητοποίηση των δεικτών φλεγμονής (αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων ή της ταχύτητας καθίζησης αίματος ή της CRP).<sup>39,57</sup> Συνεπώς το ιστορικό, η κλινική εξέταση, ο εστιασμένος αιματολογικός

έλεγχος το ηλεκτροκαρδιογράφημα και το ηχοκαρδιογράφημα επαρκούν για την τεκμηρίωση της διάγνωσης.

Στην διαχρονική κλινική προσέγγιση του ασθενούς θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν ότι η διάγνωση της ιδιοπαθούς περικαρδίτιδας σε βάθος χρόνου είναι ενδεχόμενο να αναθεωρηθεί. Στις νόσους του κολλαγόνου π.χ., αν και σπάνια, οι εκδηλώσεις από το περικάρδιο μπορεί να προηγούνται οποιασδήποτε άλλης συστηματικής εκδήλωσης.<sup>30,75,76</sup> Κατά συνέπεια, σε κάθε υποτροπή ο ασθενής θα πρέπει να επανεκτιμάται κλινικά και να υποβάλλεται σε εστιασμένο εργαστηριακό έλεγχο όπου απαιτείται. Αντίθετα, φαίνεται ότι η ταυτοποίηση του ιού που προκάλεσε είτε την αρχική είτε επόμενες προσβολές δεν συνιστάται δεδομένου ότι δεν συνεισφέρει ούτε στις θεραπευτικές επιλογές αφενός ούτε παρέχει προγνωστικές πληροφορίες αφετέρου.<sup>31</sup>

#### 6.4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Η υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα περιλαμβάνει δύο υποκατηγορίες: i) τον διαλείποντα τύπο (intermittent), στον οποίο το μεσοδιάστημα μεταξύ οξέος επεισοδίου και υποτροπής είναι μεγαλύτερο των 6 εβδομάδων και ii): τον συνεχή ή αδιάλειπτο τύπο (incessant) στον οποίο η διακοπή (ή η μείωση της δόσης) της χορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής οδηγεί σε υποτροπή των συμπτωμάτων σε χρονική περίοδο μικρότερη των 6 εβδομάδων από το οξύ επεισόδιο.<sup>25,40,58</sup>

Η κλινική εικόνα των υποτροπών είναι κατά κανόνα παρόμοια με εκείνη του οξέος επεισοδίου αν και οι κλινικές εκδηλώσεις είναι συνήθως ηπιότερες.<sup>25,28</sup> Ο αριθμός των υποτροπών καθώς και τα μεσοδιαστήματα μεταξύ αυτών εμφανίζουν μεγάλες διακυμάνσεις μεταξύ των ασθενών, αν και οι υποτροπές σε βάθος χρόνου μειώνονται

σε αριθμό και τείνουν να εκλείψουν.<sup>46,77</sup> Η υποτροπή εμφανίζεται συνήθως βραχυπρόθεσμα και στις περισσότερες περιπτώσεις εντός 18-20 μηνών από το αρχικό επεισόδιο.<sup>33,35,39</sup> Περιπτώσιολογικά έχουν αναφερθεί έως και 32 υποτροπές στον ίδιο ασθενή σε σύνδρομο μετά περικαρδιοτομή, ενώ υποτροπή έχει επίσης περιγραφεί έως και μετά από 15 χρόνια ύφεσης της νόσου.<sup>78,79</sup>

Οι ειδικές μορφές περικαρδίτιδας (δηλαδή οι δευτεροπαθείς σε ουραιμία, φυματίωση, νεοπλασίες, αυτόνομα-αυτοφλεγμονώδη νοσήματα, έμφραγμα μυοκαρδίου, περικαρδιακτομή, ακτινοβολία μεσοθωρακίου, κ.λ.π) υποτροπιάζουν σε αρκετά υψηλότερο ποσοστό σε σχέση με την ιδιοπαθή μορφή (25% και ~57% αντίστοιχα σε μία μελέτη με περίοδο παρακολούθησης 60 μηνών).<sup>75</sup>

Η εισαγωγή και αντιμετώπιση των ασθενών σε νοσοκομειακό περιβάλλον δεν είναι αναγκαία σε κάθε περίπτωση υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας. Σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα, ισχύουν τα ίδια κριτήρια αυξημένης επικινδυνότητας όπως και στην οξεία περικαρδίτιδα.

## 6.5. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Όπως και στις περιπτώσεις οξείας ιδιοπαθούς περικαρδίτιδας, αντίστοιχα και στην υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα επιβάλλεται περιορισμός της σωματικής δραστηριότητας μέχρι και την πλήρη υποχώρηση του πυρετού και του θωρακικού άλγους.<sup>25,28,80</sup> Η φαρμακευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει την ασπιρίνη, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs), την κολχικίνη, τα κορτικοστεροειδή, τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, καθώς και συνδυασμούς αυτών.<sup>25,30,32,57,81</sup> Σε περιπτώσεις επιπωματισμού ή εμφάνισης συμπτωτικής περικαρδίτιδας έχει απόλυτη ένδειξη η διαδερμική ή χειρουργική παροχέτευση του υγρού ενώ σε εξαιρετικά

ανθεκτικές περιπτώσεις θα πρέπει να εξετάζεται και το ενδεχόμενο περικαρδιακτομής.<sup>25,57</sup>

### **Ασπιρίνη/NSAIDs**

Τα πρωτόκολλα χορήγησης τους ουσιαστικά δεν διαφοροποιούνται από εκείνα που εφαρμόζονται στο αρχικό επεισόδιο οξείας περικαρδίτιδας. Και στην περίπτωση της υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας. Συνηθέστερα χορηγούνται ασπιρίνη σε δόση 2-4gr ημερησίως, ιμπουπροφαίνη 1,2-3,2gr ημερησίως (σε διαιρεμένες δόσεις ανά 6-8 ώρες) και ινδομεθακίνη 75-225mg (σε διαιρεμένες δόσεις ανά 6-8ώρες), με παρόμοια αποτελεσματικότητα. Η διάρκεια χορήγησης σε μεγάλο βαθμό είναι εμπειρική και κυμαίνεται από ημέρες έως εβδομάδες (με προοδευτική μείωση της δόσης) ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου και την ανταπόκριση στην αγωγή.<sup>25</sup> Αν και δεν υπάρχει τεκμηρίωση από σχετικές μελέτες προτείνεται διπλάσιος χρόνος χορήγησης αγωγής σε σχέση με το αρχικό επεισόδιο.<sup>61</sup> Στις μελέτες CORE και CORP που αποτελούν τις δύο μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες μελέτες (από ένα κέντρο η πρώτη, πολυκεντρική διπλή-τυφλή η δεύτερη) συγχωρηγήθηκε ασπιρίνη (ή ιμπουπροφαίνη) με κολχικίνη σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο υποτροπής περικαρδίτιδας.<sup>39,82</sup> Η χρονική διάρκεια χορήγησης ασπιρίνης σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας ήταν για 7-10 ημέρες, με προοδευτική μείωση της δόσης τις επόμενες 3-4 εβδομάδες.<sup>39,82</sup> Πριν από κάθε μείωση δόσης θα πρέπει να έχουν ελεγχθεί απόλυτα τα συμπτώματα και η CRP να έχει επανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα.

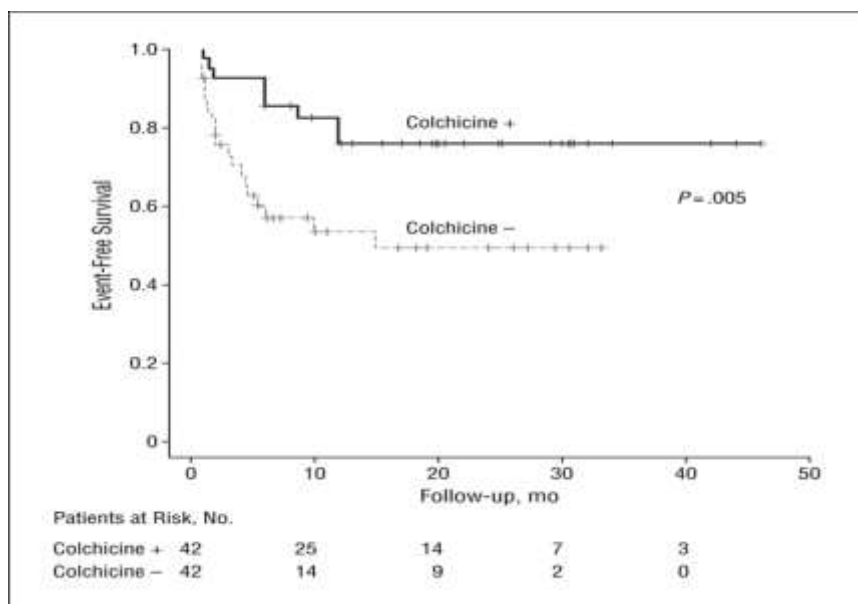
Η θεραπεία με NSAIDs απαιτεί συγχωρήγηση αναστολέων αντλίας πρωτονίων για γαστροπροστασία.<sup>25</sup>

## Κολχικίνη

Η πρώτη τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη στην οποία εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της κολχικίνης στην υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα πραγματοποιήθηκε το 2005 και ήταν η μελέτη CORE.<sup>39</sup> Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 84 ασθενείς με πρώτο επεισόδιο υποτροπής (στα πλαίσια ιογενούς-ιδιοπαθούς και αυτοάνοσης αιτιολογίας υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου μετά περικαρδιοτομή και νόσων του συνδετικού ιστού) οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν είτε σε ασπιρίνη (ή επί αντένδειξης πρεδνιζόνη 1,0–1,5 mg/kg ημερησίως με προοδευτική μείωση) ή σε συνδυασμό ασπιρίνης με κολχικίνη. Η κολχικίνη χορηγήθηκε σε δόση φόρτισης 2gr (1gr x 2) την πρώτη ημέρα και κατόπιν 1mg (0,5mg x 2) για 6 μήνες. Στη παραπάνω μελέτη η κολχικίνη υποδιπλασίασε την εμφάνιση υποτροπών στους 18 μήνες (24% έναντι 50,6%,  $p=0,02$ ) καθώς και τα ποσοστά επιμονής του θωρακικού άλγους μετά από 72 ώρες (10% έναντι 31%,  $p=0,03$ ), χωρίς εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (Εικόνα 10).

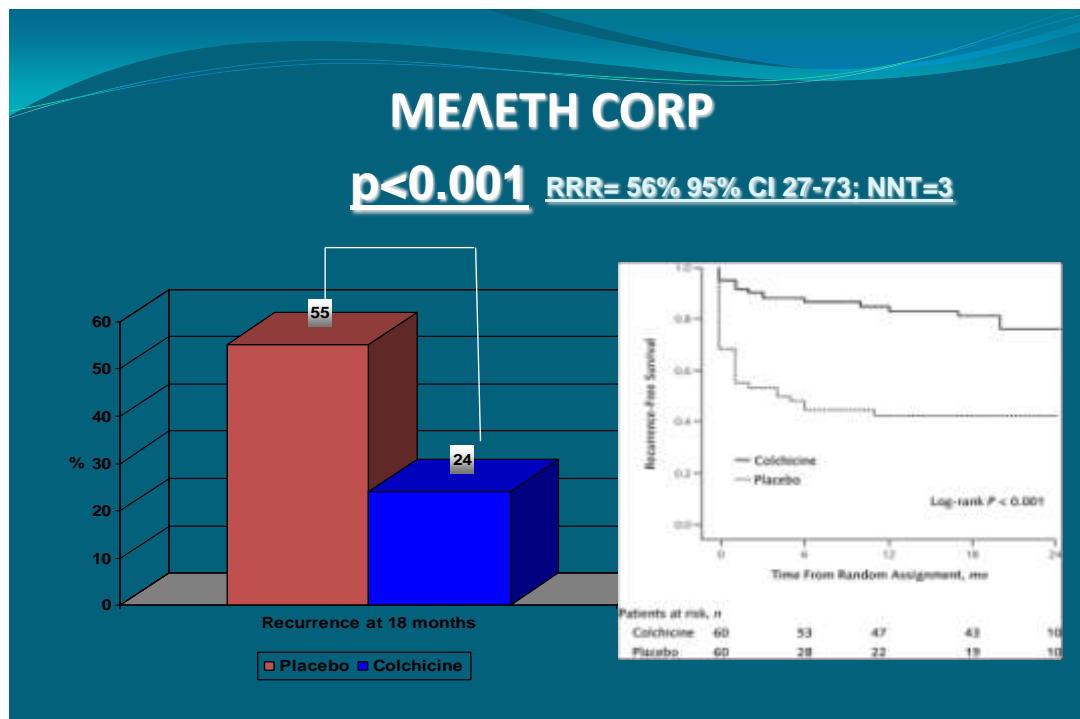


**Εικ.10 Αποτελέσματα συγχορήγησης κολχικίνης και ασπιρίνης έναντι ασπιρίνης μόνο σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ιδιοπαθή περικαρδίτιδα (μελέτη CORE).**

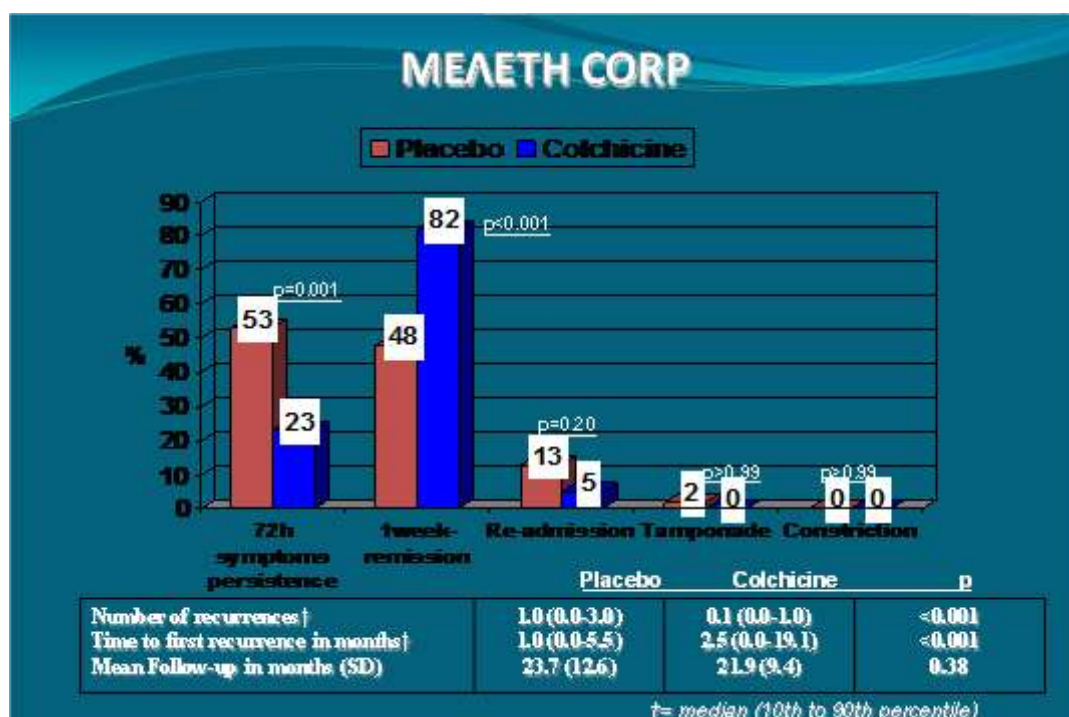


Τα αρχικά αυτά αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν μετά από λίγα χρόνια στη μελέτη CORP, πολυκεντρική, διπλή-τυφλή μελέτη με 120 ασθενείς, που τυχαιοποιήθηκαν με τρόπο ανάλογο της CORE.<sup>82</sup> Συγκεκριμένα υπήρξαν δύο ομάδες ασθενών εκ των οποίων η μία έλαβε την συμβατική θεραπεία άνευ κολχικίνης, ενώ η δεύτερη έλαβε και κολχικίνη. Συνολική περίοδος παρακολούθησης ήταν 18 μήνες. Διαπιστώθηκε ότι η κολχικίνη μείωσε το ποσοστό νέας υποτροπής από 55% σε 24%,  $p < 0,001$ , καθώς και την επιμονή των συμπτωμάτων στις 72 ώρες από 53% σε 23%,  $p = 0,001$ . Με βάση αυτά τα αποτελέσματα θα πρέπει να θεραπεύονται 3 ασθενείς με κολχικίνη για να προληφθεί ένα νέο επεισόδιο υποτροπής (Εικόνες 11-12).<sup>82</sup>

Εικ.11 Αποτελέσματα συγχωρήγησης κολχικίνης και ασπιρίνης έναντι ασπιρίνης μόνο σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ιδιοπαθή περικαρδίτιδα (μελέτη CORP).



Εικ.12 Αποτελέσματα συγχωρήγησης κολχικίνης και ασπιρίνης έναντι ασπιρίνης μόνο σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ιδιοπαθή περικαρδίτιδα (μελέτη CORP).



Συνέχεια της μελέτης CORP αποτελεί η CORP 2 στην οποία διερευνήθηκε ο ρόλος της κολχικίνης σε ασθενείς με πάνω από δύο επεισόδια υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας.<sup>83</sup> Πρόκειται για προοπτική, πολυκεντρική (τέσσερα κέντρα) διπλή τυφλή μελέτη στην οποία συμπεριελήφθησαν 240 άτομα. Συγκεκριμένα 120 άτομα έλαβαν την καθιερωμένη με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες θεραπεία (ασπιρίνη 800 mg κάθε 8 ώρες, ιμπουπροφαίνη 600 mg κάθε 8 ώρες, ή ινδομεθακίνη 50 mg κάθε 8 ώρες για 7-10 μέρες με σταδιακή αποδέσμευση σε διάστημα 3-4 εβδομάδων) μαζί με placebo (ομάδα placebo). Τα κορτικοστεροειδή χορηγούνταν μόνο σε περιπτώσεις δυσανεξίας ή μη ανταπόκρισης στην άνωθεν αγωγή. Η δεύτερη ομάδα αποτελούμενη επίσης από 120 άτομα έλαβε μαζί με την συμβατική θεραπεία και κολχικίνη σε δόση 2mg την πρώτη μέρα (δόση φόρτισης) και κατόπιν 1mg ημερησίως διαιρεμένη σε δύο δόσεις. Στους 6 μήνες παρακολούθησης το ποσοστό υποτροπής ήταν 21.6% στην ομάδα της κολχικίνης έναντι 42.5% στην ομάδα placebo (μείωση σχετικού κινδύνου, 0.46; 95% confidence interval, 0.30-0.72;  $p = 0.0009$ ). Αυτό αντιστοιχεί σε 5 ασθενείς που πρέπει να θεραπεύονται (Number Needed to Treat) για να προληφθεί μία υποτροπή. Η κολχικίνη επίσης μείωσε σημαντικά την επιμονή συμπτωμάτων στις 72 ώρες (19.2% έναντι 44.2%,  $p = 0.0001$ ), τον μέσο αριθμό υποτροπών (0.58 vs. 0.87,  $p = 0.0004$ ) καθώς και την ανάγκη για επανεισαγωγή (1.7% έναντι 10%,  $p = 0.013$ ).<sup>83</sup>

Σύμφωνα με το πρωτόκολλο των μελετών CORE, CORP και CORP 2, η κολχικίνη θα πρέπει να χορηγείται για 6 μήνες σε πρώτη υποτροπή περικαρδίτιδας.<sup>39,82,83</sup> Σε επανειλημμένες υποτροπές ωστόσο, ορισμένοι ειδικοί συνιστούν τη χορήγηση του φαρμάκου για 12-24 μήνες μετά την τελευταία υποτροπή και κατόπιν προοδευτική διακοπή.<sup>54,77,84</sup> Σε ότι αφορά στο σκέλος της ασφάλειας δεν

καταγράφηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη χορήγηση κολχικίνης σε καμία από τις 3 μελέτες.<sup>39,82,83</sup>

Έχει πρόσφατα διαπιστωθεί ότι ασθενείς που πάσχουν από TRAPS (tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, που όπως προαναφέρθηκε περιλαμβάνεται στα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα) δεν ανταποκρίνονται στη χορήγηση κολχικίνης.<sup>43</sup> Αντίθετα, οι ασθενείς αυτοί ανταποκρίνονται στη χορήγηση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων.<sup>49</sup> Σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη κολχικίνη το ενδεχόμενο υποκείμενης TRAPS θα πρέπει να διερευνάται.

### **Κορτικοστεροειδή**

Η δόση πρεδνιζόνης που προτείνεται στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2004 για τη θεραπεία της υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας (1-1,5mg/kg) προκύπτει από μια αναδρομική μελέτη ενός μόνο κέντρου και αφορούσε μόλις 12 ασθενείς.<sup>49</sup> Για το λόγο αυτό η βέλτιστη δόση κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα επανεξετάστηκε σε πρόσφατη μελέτη όπου συγκρίθηκαν αναδρομικά οι υψηλές με τις χαμηλότερες δόσεις κορτικοστεροειδών.<sup>44</sup> Στη σχετική μελέτη εντάχθηκαν 100 ασθενείς με υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα (ιογενή-ιδιοπαθή και αυτοάνοση συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου μετά περικαρδιοτομή και της υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας στα πλαίσια νόσων του συνδετικού ιστού). Από αυτούς, σε 49 χορηγήθηκε σχετικά χαμηλή δόση πρεδνιζόνης (0,2-0,5 mg/kg/ημερησίως) και στους υπόλοιπους υψηλή δόση (1mg/kg/ημερησίως). Η αρχική δόση διατηρήθηκε για 1 μήνα και κατόπιν μειώθηκε σταδιακά βάσει προκαθορισμένου πρωτοκόλλου που παρατίθεται στον παρακάτω Πίνακα 2:

**Πίνακας 2. Προτεινόμενος ρυθμός μείωσης της χορηγούμενης δόσης  
πρεδνιζόνης σε συνάρτηση με την αρχική.**

Ημερήσια δόση πρεδνιζόνης (mg)	Ρυθμός μείωσης (tapering)
>50	10 mg κάθε 1-2 εβδομάδες
25-50	5-10 mg κάθε 1-2 εβδομάδες
15-25	2,5 mg κάθε 2-4 εβδομάδες
<15	1,25-2,5 mg κάθε 2-6 εβδομάδες

Στην παραπάνω μελέτη διαπιστώθηκε ότι το ποσοστό των υποτροπών ήταν περίπου διπλάσιο στους ασθενείς που έλαβαν υψηλή δόση (64,7 έναντι 32,6%,  $p=0,002$ ) ενώ, όπως αναμενόταν, στο σκέλος των αυξημένων δόσεων παρατηρήθηκαν υψηλότερα ποσοστά σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (23,5% έναντι 2%,  $p=0,002$ ). Με βάση τη σημαντική αυτή παρατήρηση, η πρακτική χορήγησης υψηλών δόσεων πρεδνιζόνης θα πρέπει να αναθεωρηθεί, ή σε κάθε περίπτωση εν αναμονή περισσότερων δεδομένων, η επιλογή χαμηλότερων δόσεων θα πρέπει να θεωρείται σαν δόκιμη εναλλακτική λύση για την υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα.<sup>50</sup>

Η παρατεταμένη χορήγηση των κορτικοστεροειδών θα πρέπει να συνοδεύεται από πρόληψη οστεοπόρωσης με ασβέστιο και χοληκαλσιφερόλη (βιταμίνη D3).

**Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα**

Οι σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες του 2004 συνιστούν τη προσθήκη αζαθιοπρίνης 75-100mg (~2–3 mg/kg ημερησίως) ή κυκλοφωσφαμίδης σε ανθεκτικές στα κορτικοστεροειδή περιπτώσεις.<sup>25</sup> Εντούτοις και σε αυτή την περίπτωση η σύσταση

προκύπτει από περιορισμένο αριθμό παρατηρήσεων (5 περιπτώσεις για την αζαθιοπρίνη και μόλις 1 δημοσιευμένη για την κυκλοφωσφαμίδη).<sup>85</sup> Επίσης, πτωχά δεδομένα αφορούν στη χορήγηση μεθοτρεξάτης και κυκλοσπορίνης.<sup>85</sup> Επιπρόσθετα, σε μία πρόσφατη δημοσίευση αναφέρεται έλεγχος των υποτροπών σε 3 ασθενείς με ανθεκτική υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα, μετά από χορήγηση του ανταγωνιστή του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1β anakinra.<sup>86,87</sup>

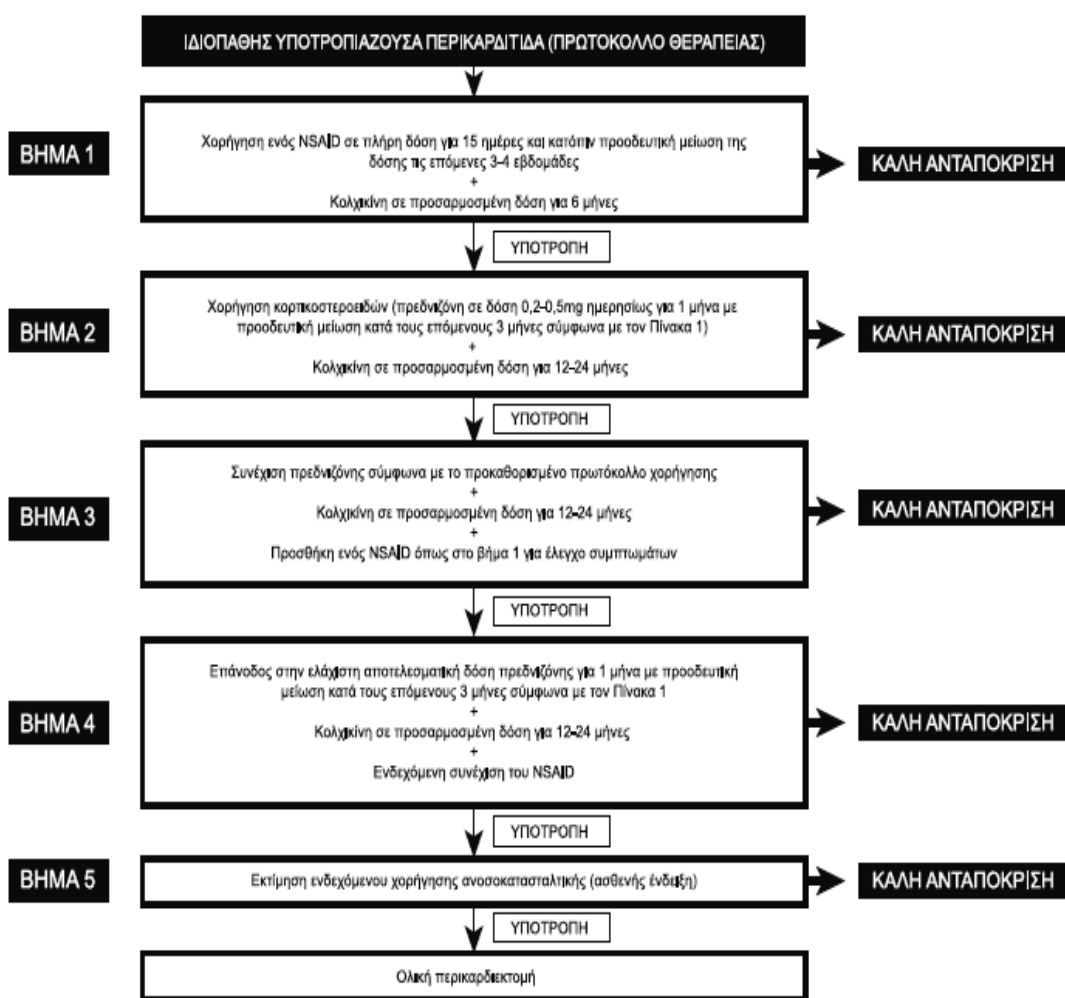
Συμπερασματικά, τα δεδομένα από τη χορήγηση των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων είναι ανεπαρκή. Η χορήγηση τους θα πρέπει να επιφυλάσσεται σε ιδιαίτερα ανθεκτικές περιπτώσεις κυρίως όταν υπάρχει δυσχέρεια στην αποδέσμευση από τα κορτικοστεροειδή. Σε περιπτώσεις που η χορήγηση τους κριθεί απαραίτητη, συνιστάται η επιλογή των φθηνότερων και λιγότερο τοξικών ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, όπως η αζαθιοπρίνη (σε δόση 2-3 mg/kg/ημερησίως) και η μεθοτρεξάτη, πάντα μετά από ενημέρωση και έγγραφης συγκατάθεσης των ασθενών.<sup>85</sup>

#### 6.6. ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Σε ανθεκτικές μορφές υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας (σε εξειδικευμένα κέντρα αντιπροσωπεύουν το ~5% των περιπτώσεων της ιδιοπαθούς υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας) με δυσχερή έλεγχο του πόνου και συχνές υποτροπές, συχνά απαιτείται συνδυασμός φαρμάκων.<sup>30,77</sup> Στους συνδυασμούς θα πρέπει να περιλαμβάνονται δύο ή τρία φάρμακα και συγκεκριμένα ασπιρίνη ή NSAIDs στις συνιστώμενες δόσεις, προσαρμοσμένη δόση κολχικίνης και σπανιότερα, εφόσον υπάρχει ισχυρή ένδειξη, κορτικοστεροειδή, πιθανότατα σε χαμηλό δοσολογικό σχήμα με πολύ προοδευτική μείωση της δόσης σε ικανό βάθος χρόνου.<sup>46</sup> Η προσφυγή σε ανοσοκατασταλτικά φάρμακα επιφυλάσσεται στις ανθεκτικότερες των περιπτώσεων χωρίς ωστόσο να

υπάρχει, τουλάχιστον επί του παρόντος, επαρκής τεκμηρίωση για την αποτελεσματικότητά τους (Πίνακας 3).<sup>46</sup> Επίσης, στην πορεία της θεραπείας, πρέπει να ελέγχεται η συμμόρφωση του ασθενούς στις ιατρικές οδηγίες και σε κάθε υποτροπή είναι σκόπιμη η επανεκτίμηση του ασθενούς για τυχόν αποκάλυψη ειδικής (δευτεροπαθούς) μορφής υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας.

**Πίνακας 3. Αλγόριθμος θεραπείας της υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας.**



Η παρακέντηση του περικαρδίου συνιστάται σε περιπτώσεις καρδιακού επιπωματισμού και επί ισχυρών ενδείξεων φυματιώδους, πυώδους ή νεοπλασματικής περικαρδίτιδας (κατηγορία I με επίπεδο τεκμηρίωσης B).<sup>88</sup> Επίσης, μεγάλες (>20mm) χρόνιες ιδιοπαθείς συλλογές (χρονολογούμενες τουλάχιστον από 3μήνου) ανθεκτικές στη φαρμακευτική αγωγή, ειδικά επί παρουσίας συμπτωμάτων, θα πρέπει ενδεχομένως να παρακεντούνται.<sup>88</sup> Δεδομένου ότι το 1/3 περίπου αυτών των συλλογών μπορεί να οδηγήσει μελλοντικά σε εμφάνιση επιπωματισμού, ορισμένοι ειδικοί προτείνουν περικαρδιεκτομή σε περίπτωση που μετά από παρακέντηση περικαρδίου εμφανιστεί εκ νέου μεγάλη περικαρδιακή συλλογή.<sup>88,89</sup> Επίσης, διαδερμική παρακέντηση του περικαρδίου συνιστάται και σε μεγάλη πρόσφατη περικαρδιακή συλλογή (6-8εβδομάδων), εφόσον συνυπάρχει διαστολική σύμπτωση των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων. Οι παραπάνω οδηγίες ισχύουν σε κάθε περικαρδιακή συλλογή είτε πρόκειται για αρχικό επεισόδιο είτε για υποτροπή.

Εναλλακτική της διαδερμικής παρακέντησης είναι η χειρουργική δημιουργία περικαρδιακού 'παράθυρου' μέσω θωρακοτομής (χωρίς εξωσωματική κυκλοφορία) ή η περικαρδιοτομή με μπαλόνι, ανάλογα με την εμπειρία του κέντρου.<sup>88</sup>

Βιοψία του περικαρδίου με ή χωρίς περικαρδιοσκόπηση θα πρέπει να εφαρμόζεται σε εξειδικευμένα τριτοβάθμια κέντρα και επιφυλάσσεται σε ανθεκτικές περιπτώσεις με επιδεινούμενα συμπτώματα χωρίς ανταπόκριση στην πλήρη φαρμακευτική αγωγή, όταν έχουν αποτύχει οι υπόλοιπες διαγνωστικές εξετάσεις.<sup>88</sup>

Περικαρδιεκτομή με βάση τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο σε συχνές, έντονα συμπτωματικές και ανθεκτικές στη φαρμακευτική αγωγή υποτροπές (ένδειξη κατηγορίας IIa με επίπεδο τεκμηρίωσης B).<sup>25</sup>



Άλλες πιθανές ενδείξεις είναι οι πολλαπλές υποτροπές με συνοδό καρδιακό επιπωματισμό και μείζονες επιπλοκές από τη φαρμακευτική αγωγή και κυρίως από τη μακροχρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών.<sup>46</sup> Η αφαίρεση του περικαρδίου θα πρέπει να είναι πλήρης, γιατί ατελής περικαρδιεκτομή μπορεί να αποβεί αναποτελεσματική σε ότι αφορά στον έλεγχο των συμπτωμάτων.<sup>90,91</sup>

## 6.7. ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα, σε αντίθεση με την αρνητική επίπτωση που επιφέρει στην ποιότητα ζωής των ασθενών, έχει καλή μακροχρόνια πρόγνωση.<sup>30,92,93</sup> Ο αρνητικός αντίκτυπος στην ποιότητα ζωής των ασθενών, ειδικά στις ανθεκτικά μορφές είναι λογική και αναμενόμενη. Η μέση διάρκεια της νόσου είναι 5,4 έτη με ευρεία ωστόσο διακύμανση (1-43 έτη).<sup>92</sup> Σε μία πρόσφατη μετανάλυση στην οποία συμπεριλήφθηκαν 8 κλινικές σειρές με συνολικά 230 ασθενείς με υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα, καρδιακός επιπωματισμός καταγράφηκε στο 3,5% των περιπτώσεων, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία περίπτωση εμφάνισης συμπιεστικής περικαρδίτιδας ή δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε μέση περίοδο παρακολούθησης 61 μηνών.<sup>93</sup> Μηδενικό ποσοστό εμφάνισης συμπιεστικής περικαρδίτιδας παρατηρήθηκε επίσης σε μικρότερη σειρά με 61 ασθενείς με ωστόσο, ακόμη μακρύτερη περίοδο παρακολούθησης (μέση 8,3 έτη).<sup>92</sup> Σε μία άλλη ανασκόπηση των κυριότερων κλινικών σειρών ιδιοπαθούς υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας το ποσοστό επιπωματισμού ήταν 1,7% και της συμπιεστικής περικαρδίτιδας 0,3% (ακόμη χαμηλότερο και από εκείνο της οξείας ιδιοπαθούς περικαρδίτιδας που είναι ~1%).<sup>46</sup>

## 7. ΣΥΜΠΙΕΣΤΙΚΗ ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΤΙΔΑ

Μεταξύ των νόσων του περικαρδίου συγκαταλέγεται και η συμπίεστική περικαρδίτιδα (ΣΠ) η οποία αν και δεν είναι τόσο συχνή πάθηση, αποτελεί ιδιαίτερα προβληματική κλινική οντότητα και σε ότι αφορά στη διάγνωση της αλλά και στη θεραπευτική της αντιμετώπιση.<sup>96</sup> Είναι το αποτέλεσμα της εκφύλισης, πάχυνσης και τελικά επασβέστωσης των περικαρδιακών πετάλων με απώλεια της ελαστικότητας του περικαρδιακού σάκου.

### 7.1 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Το πεπαχυσμένο και ανελαστικό περικάρδιο 'απομονώνει' την καρδιά από τις αναπνευστικές μεταβολές της ενδοθωρακικής πίεσης γεγονός που οδηγεί στον αποκαλούμενο 'διαχωρισμό' (dissociation) ενδοθωρακικών και ενδοκαρδιακών πιέσεων.<sup>96</sup> Σε φυσιολογικές συνθήκες κατά τη διάρκεια της εισπνοής παρατηρείται μείωση της ενδοθωρακικής πίεσης και αύξηση της πλήρωσης της δεξιάς κοιλίας μέσω αύξησης της φλεβικής επιστροφής.<sup>94</sup> Η πλήρωση της αριστερής κοιλίας παραμένει ουσιαστικά ανεπηρέαστη κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου γιατί η μείωση της ενδοθωρακικής πίεσης στην εισπνοή μεταδίδεται στην περικαρδιακή κοιλότητα και τις κοιλίες έτσι ώστε η 'οδηγός' πίεση (πνευμονικές φλέβες-αριστερές καρδιακές κοιλότητες) να παραμένει σταθερή.<sup>94,96</sup>

Στη συμπίεστική περικαρδίτιδα όμως όπως προαναφέρθηκε το ανελαστικό και ανένδοτο περικάρδιο αναστέλλει τη μετάδοση των αναπνευστικών μεταβολών των ενδοθωρακικών πιέσεων στις καρδιακές κοιλότητες.<sup>97</sup> Συγκεκριμένα, κατά τη φάση της εισπνοής ενώ η μείωση της ενδοθωρακικής πίεσης προκαλεί μείωση της πίεσης στις πνευμονικές φλέβες (που είναι ενδοθωρακικά αγγεία), η πίεση στις αριστερές καρδιακές

κοιλότητες παραμένει ανεπηρέαστη.<sup>96,97</sup> Κατά συνέπεια η κλίση πίεσεως μεταξύ πνευμονικών φλεβών και αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων μειώνεται, κάτι που οδηγεί σε μειωμένη πλήρωση της αριστερής κοιλίας.<sup>97</sup> Η μειωμένη διαστολική πλήρωση της αριστερής κοιλίας συνδυάζεται με ταυτόχρονη αύξηση της διαστολικής πλήρωσης της δεξιάς κοιλίας και μετατόπιση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος προς τα αριστερά.<sup>96,97</sup> Το αντίθετο συμβαίνει κατά την εκπνοή. Η παθολογική αυτή κίνηση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος λαμβάνει χώρα στα πλαίσια του φυσιολογικού φαινομένου της διακοιλιακής αλληλεξάρτησης (interventricular interdependence) το οποίο ωστόσο, στα πλαίσια της συμπιεστικής περικαρδίτιδας είναι πολύ περισσότερο έκδηλο.<sup>96,97</sup> Ο συγκεκριμένος τύπος πλήρωσης των κοιλιών, με ολοκλήρωση του 80% της πλήρωσης στο πρώτο τρίτο της διαστολής, αντικατοπτρίζεται στο σημείο deep and plateau που παρατηρείται στην κυματομορφή των πιέσεων των κοιλιών στον καρδιακό καθετηριασμό.<sup>95</sup>

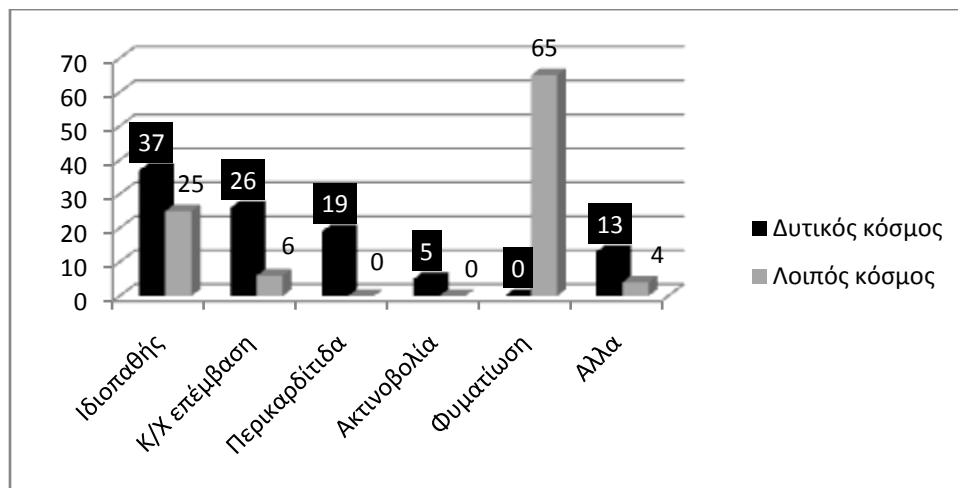
## 7.2. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η αιτιολογία της συμπιεστικής περικαρδίτιδας έχει στενή συσχέτιση με τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της εκάστοτε περιοχής. Στο Δυτικό κόσμο το συχνότερο αίτιο ΣΠ είναι η ιδιοπαθής μορφή σε ποσοστό 37% επί του συνόλου των περιπτώσεων. Ακολουθεί η συμπιεστική περικαρδίτιδα μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση (26%), η συμπιεστική περικαρδίτιδα μετά από επεισόδιο οξείας περικαρδίτιδας (19%), το ιστορικό ακτινοβολίας του μεσοθωρακίου (5%) και άλλα αίτια στο 13% των περιπτώσεων.<sup>98,99</sup> Μετά από επεισόδιο οξείας περικαρδίτιδας ιδιαίτερα σημαντική ως προς την εξέλιξη σε συμπιεστική περικαρδίτιδα φαίνεται ότι είναι η αιτιολογία. Σε 500 διαδοχικές περιπτώσεις πρώτου επεισοδίου οξείας περικαρδίτιδας, η επίπτωση

συμπιεστικής περικαρδίτιδας ήταν μόλις 0.48% σε περίοδο παρακολούθησης 72 μηνών στις περιπτώσεις οξείας ιδιοπαθούς περικαρδίτιδας σε αντίθεση με το 8.3% στις ειδικές μορφές της νόσου (δευτεροπαθείς σε νόσο κολλαγόνου, σύνδρομο μετά περικαρδιοτομή, νεοπλασία, φυματίωση και πυώδη περικαρδίτιδα).<sup>100</sup> Επίσης, αντίθετα με την κοινή αντίληψη, η ιδιοπαθής υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα σχεδόν ποτέ δεν οδηγεί σε εμφάνιση συμπιεστικής περικαρδίτιδας, όπως δείχτηκε σε μεγάλη σειρά ασθενών.<sup>93</sup>

Σε αντίθεση με τις δυτικές κοινωνίες η αιτιολογία συμπιεστικής περικαρδίτιδας στις υπό ανάπτυξη χώρες διαφέρει σημαντικά. Σε μία πρόσφατη μελέτη από την Κίνα το συχνότερο υποκείμενο αίτιο συμπιεστικής περικαρδίτιδας ήταν η φυματιώδης περικαρδίτιδα (Εικόνα 13).<sup>101</sup>

**Εικ.13 Συχνότερα αίτια συμπιεστικής περικαρδίτιδας**



### 7.3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η ΣΠ εκδηλώνεται με συμπτωματολογία δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας η οποία εκφράζεται κλινικά με περιφερικά οιδήματα ή οίδημα ανά σάρκα ανάλογα με το στάδιο της νόσου. Λόγω χαμηλής παροχής οι ασθενείς με συμπιεστική περικαρδίτιδα συχνά

αιτιώνται κόπωση και δύσπνοια προσπαθείας. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει κατά κύριο λόγο την περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια στην οποία, σε αντίθεση με την ΣΠ, οι κλινικές εκδηλώσεις οφείλονται σε ενδογενή μυοκαρδιακό παράγοντα και όχι σε εξωτερικό παράγοντα (εξωτερική συμπίεση). Άλλες παθήσεις που συμπεριλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση, ειδικότερα σε πρώιμα στάδια της νόσου, είναι η πνευμονική εμβολή, το έμφραγμα της δεξιάς κοιλίας, η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.<sup>102</sup>

Από τη φυσική εξέταση το συχνότερο εύρημα είναι η διάταση των σφαγιτίδων φλεβών. Το εύρημα αυτό μπορεί να απουσιάζει μόνο στα αρχικά στάδια της νόσου καθώς και σε αφυδατωμένους ασθενείς.<sup>102,103</sup> Το σημείο Kussmaul συνίσταται σε απουσία μείωσης της κεντρικής φλεβικής (σφαγιτιδικής) πίεσης με την εισπνοή. Παρατηρείται στο 21% περίπου των ασθενών με συμπίεστική περικαρδίτιδα και επιπρόσθετα, δεν διαχωρίζει τη συμπίεστική περικαρδίτιδα από τη σοβαρή βαλβιδοπάθεια της τριγλώχινας και από τη δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>102</sup> Παράδοξος σφυγμός (μείωση της συστολικής πίεσεως κατά 10mmHg τουλάχιστον ταυτόχρονα με την εισπνοή), σε αντίθεση με τον καρδιακό επιπωματισμό, παρατηρείται πολύ σπανιότερα στην ΣΠ (~19%).<sup>102</sup> Ο περικαρδιακός κτύπος (pericardial knock) είναι ένας ήχος υψηλής συχνότητας που ακούγεται στη διαστολή στο τέλος της ταχείας πλήρωσης των κοιλιών. Χρονικά ακούγεται λίγο νωρίτερα από τον τρίτο καρδιακό τόνο σε ένα ποσοστό ~47% ασθενών με ΣΠ.<sup>102</sup>

Για την διάγνωση της ΣΠ είναι απαραίτητα:

1. η διενέργεια ΗΚΓραφήματος του οποίου τα ευρήματα είναι μη ειδικά (κολπική μαρμαρυγή/πτερυγισμός σε ποσοστό 22%),

2. η ακτινογραφία θώρακος (ασβέστωση περικαρδίου που είναι πιο εμφανής στην πλάγια θέση)
3. η ηχοκαρδιογραφικής μελέτη η οποία μας βοηθά στην διάγνωση αλλά και στην διαφορική διάγνωση από την περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια ιδιαίτερα με τα ευρήματα της Doppler μελέτης και το TDI (επικράτηση του κύματος E της διαμυροειδικής ροής έναντι του A, μειωμένος χρόνος επβράδυνσης DT, αυξημένη αναπνευστική διακύμανση του κύματος E (πάνω από 25% με τις αναπνευστικές κινήσεις) και υπερίσχυση των ταχυτήτων στο μέσο μιτροειδικό δακτύλιο σε σχέση με τον πλάγιο).<sup>104,105,106</sup>
4. η διενέργεια μαγνητικής καρδιάς όπου μπορούμε να μετρήσουμε το βαθμό ίνωσης και ατροφίας του μυοκαρδίου, το βαθμό όψιμης πρόσληψης του γαδολινίου και το πάχος του περικαρδίου (πάχος >6mm είναι ενδεικτικό πάχυνσης περικαρδίου).<sup>107,108,109,111</sup>
5. η διενέργεια αριστερού και δεξιού καθετηριασμού για την ανάδειξη του σημείου deep and plateau.
6. ο αιματολογικός έλεγχος ο οποίος έχει ιδιαίτερη σημασία στη διάγνωση της συμπιεστικής περικαρδίτιδας και συγκεκριμένα το β κολπικό νατριουρικό πεπτιδίο (BNP). Σε μία σχετική μελέτη, η μέση τιμή του BNP ήταν 80 ng/L σε ασθενείς με ιδιοπαθή συμπιεστική περικαρδίτιδα, 278 ng/L σε ασθενείς με συμπιεστική περικαρδίτιδα δευτεροπαθή σε καρδιοχειρουργική επέμβαση ή ακτινοβολία και 499 ng/L σε ασθενείς με περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια.<sup>93,110</sup>

#### 7.4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η μοναδική αποτελεσματική θεραπεία της μόνιμης συμπτωστικής περικαρδίτιδας είναι η χειρουργική περικαρδιεκτόμη.<sup>25</sup> Ωστόσο, ακόμη και στα πλέον εξειδικευμένα κέντρα η χειρουργική θνητότητα είναι υψηλή και κυμαίνεται από 4-12%.<sup>25,102,112</sup> Από τους συνήθως προσδιοριζόμενους κλινικούς και εργαστηριακούς δείκτες σε μία μεγάλη σειρά 163 ασθενών από τις ΗΠΑ που υποβλήθηκαν σε περικαρδιεκτομή, οι δείκτες που συνδυάστηκαν με πτωχή συνολική επιβίωση ήταν η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, η υψηλή συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία, η επηρεασμένη συσπαστικότητα της αριστερής κοιλίας, το χαμηλό νάτριο ορού και η μεγαλύτερη ηλικία.<sup>113</sup> Η ασβέστωση του περικαρδίου αντίθετα, δεν είχε επίπτωση στην επιβίωση. Στην ίδια μελέτη, οι ασθενείς με ιστορικό ακτινοβολίας είχαν τη χειρότερη επιβίωση, ενώ την καλύτερη πρόγνωση την είχαν οι ασθενείς με ιδιοπαθή συμπτωστική περικαρδίτιδα.

Η προτεινόμενη και καθιερωμένη χειρουργική τεχνική στη συμπτωστική περικαρδίτιδα είναι η ολική περικαρδιεκτομή.<sup>114</sup> Η τελευταία περιλαμβάνει αφαίρεση όλου του περικαρδίου (προσθίου, διαφραγματικού και οπισθίου) μέχρι τα μεγάλα αγγεία, (εξαιρουμένου μικρού τμήματος του περικαρδίου στο πίσω μέρος του αριστερού κόλπου κάτω από τα φρενικά νεύρα). Ωστόσο, μερικοί περιγράφουν καλά κλινικά αποτελέσματα μόνο με πρόσθια περικαρδιεκτομή από το δεξιό έως το αριστερό φρενικό νεύρο. Επισημαίνεται ότι δεν είναι απαραίτητη σε όλους τους ασθενείς η επέμβαση με εξωσωματική κυκλοφορία ακόμη και σε επεμβάσεις ριζικής περικαρδιεκτομής.<sup>113,114</sup>

#### 7.5. ΠΑΡΟΔΙΚΗ (transient) ΣΥΜΠΙΕΣΗ

Η παροδική ΣΠ περιγράφηκε για πρώτη φορά ως κλινική οντότητα το 1987 σε 5 ασθενείς.<sup>115</sup> Στους συγκεκριμένους ασθενείς ενώ είχε αρχικά διαγνωστεί συμπτωστική

περικαρδίτιδα με καρδιακό καθετηριασμό, μετά από μέση περίοδο 2.7 μηνών και επαναληπτικό καρδιακό καθετηριασμό οι αιμοδυναμικές παράμετροι είχαν πλήρως ομαλοποιηθεί. Η υποκείμενη αιτία στο σύνολο των ασθενών ήταν η ιδιοπαθής περικαρδίτιδα, η οποία ήταν σε φάση αποδρομής με ελάχιστη υπολειπόμενη ή καθόλου συλλογή υγρού. Αυτή ήταν η πρώτη παρατήρηση υποστροφής των ευρημάτων συμπιεστικής περικαρδίτιδας, μίας πάθησης θεωρούμενης μέχρι τότε εξελικτικής και μη αναστρέψιμης. Η πρώτη συστηματική προσέγγιση της παροδικής συμπιεστικής περικαρδίτιδας δημοσιεύτηκε αρκετά χρόνια αργότερα. Στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκαν 212 ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια συμπιεστικής περικαρδίτιδας.<sup>116</sup> Από αυτούς στους 36 κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης παρατηρήθηκε υποστροφή των χαρακτηριστικών συμπίεσης. Στους 22 ασθενείς που υπήρχαν πλήρη στοιχεία με διαχρονική παρακολούθηση ο μέσος χρόνος μέχρι την υποστροφή των κλινικών και απεικονιστικών ευρημάτων ήταν 8.3 εβδομάδες και σε κάθε περίπτωση λιγότερος από 6 μήνες. Μετά από 2.3 χρόνια παρακολούθησης σε κανένα ασθενή δεν εκδηλώθηκε υποτροπή της συμπιεστικής περικαρδίτιδας.<sup>116</sup> Σε ότι αφορά στα χαρακτηριστικά των ασθενών με παροδική συμπιεστικής περικαρδίτιδας (επί του συνόλου των 36 ασθενών) το συχνότερο σύμπτωμα ήταν ο θωρακικός πόνος (53%) ακολουθούμενο από δύσπνοια (44%), πυρετό (17%), οίδημα (11%) και σπανιότερα από βήχα και κόπωση. Τα συχνότερα υποκείμενα αίτια ήταν το ιστορικό καρδιοχειρουργικής επέμβασης (25%), η ιδιοπαθής μορφή συμπιεστικής περικαρδίτιδας (22%) και το ιστορικό περικαρδίτιδας (19%).<sup>116</sup> Σπανιότερα υποκείμενα αίτια ήταν οι νόσοι του κολλαγόνου και οι λοιμώξεις. Επισημαίνεται ότι δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παροδικής συμπιεστικής περικαρδίτιδας οφειλόμενες σε ακτινοβολία. Μεταξύ των



ασθενών με παροδική συμπιεστική περικαρδίτιδα φαρμακευτική αγωγή χορηγήθηκε στο 86%. Η χορηγηθείσα αγωγή περιελάμβανε τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη στο 56% και τα κορτικοστεροειδή στο 44%.<sup>116</sup> Αν και δεν υπάρχουν δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες μία λογική προσέγγιση πριν παραπεμφθεί ένας ασθενής με συμπιεστική περικαρδίτιδα για περικαρδιεκτομή, περιλαμβάνει τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής για 2-3μήνες η οποία θα στοχεύει στην συμπτωματική αντιμετώπιση του ασθενούς, προσδοκώντας παράλληλα στην υποστροφή της συμπιεστικής περικαρδίτιδας.<sup>88</sup>

#### 7.6. ΥΓΡΗ ΣΥΜΠΙΕΣΤΙΚΗ ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΤΙΔΑ

Η υγρή ΣΠ είναι ένα ασύνηθες περικαρδιακό σύνδρομο το οποίο μπορεί να διαλάβει σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζονται με καρδιακό επιπωματισμό.<sup>95,117</sup> Περιλαμβάνει ταυτόχρονη παρουσία περικαρδιακού υγρού υπό πίεση και καρδιακής συμπίεσης. Στον καρδιακό καθετηριασμό με ταυτόχρονη περικαρδιοκέντηση η αρχική εικόνα είναι εκείνη του επιπωματισμού (καθ'υπεροχή κύμα χ με αυξημένες και εξισωμένες τις διαστολικές πιέσεις της αριστερής κοιλίας, δεξιάς κοιλίας, μέσης πίεσης δεξιού και αριστερού κόλπου και κατά συνέπεια και της PCWP καθώς και της ενδοπερικαρδιακής).<sup>95,117,118</sup> Το χαρακτηριστικό γνώρισμα της πάθησης είναι ότι μετά την αφαίρεση του περικαρδιακού υγρού η πίεση του δεξιού κόλπου παραμένει αυξημένη και ταυτόχρονα αναδύεται η εικόνα της συμπίεσης (προεξέχων κύμα y εξάλειψη του x και εμφάνιση σημείου deep and plateau και των λοιπών αιμοδυναμικών χαρακτηριστικών της συμπιεστικής περικαρδίτιδας).<sup>95,117</sup> Αν και έχουν περιγραφεί περιπτώσεις παροδικής συμπίεσης η συνήθης εξέλιξη είναι προς τη μόνιμη συμπιεστική

περικαρδίτιδα. Στην τελευταία περίπτωση η θεραπεία εκλογής είναι η χειρουργική με εκτομή που περιλαμβάνει και το σπλαχνικό περικάρδιο.<sup>117</sup>

## **7. ΚΑΡΔΙΑΚΟΣ ΕΠΙΠΩΜΑΤΙΣΜΟΣ**

Ο καρδιακός επιπωματισμός αναπτύσσεται ως αποτέλεσμα συσσώρευσης υγρού εντός του περικαρδιακού χώρου και χαρακτηρίζεται από αύξηση των ενδοκαρδιακών πιέσεων, προοδευτική αύξηση των πιέσεων διαστολικής πλήρωσης των κοιλιών και ελάττωση της καρδιακής παροχής. Αν και μπορεί να εμφανιστεί σχεδόν σε κάθε αιτιολογική μορφή περικαρδίτιδας, έχει ως συχνότερες αιτίες τα νεοπλάσματα, την ιδιοπαθή περικαρδίτιδα, την ουραιμία, την περικαρδίτιδα μετά από έμφραγμα ή μετά από επεμβατικές διαγνωστικές τεχνικές και την φυματίωση.<sup>2</sup> Σε μία μεταανάλυση 8 κλινικών μελετών που περιελάμβαναν συνολικά 230 ασθενείς με ιδιοπαθή υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα, διαπιστώθηκε ότι το ποσοστό εμφάνισης καρδιακού επιπωματισμού σε περίοδο παρακολούθησης 61 μηνών είναι 3.5%.<sup>119</sup>

### **8.1. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ**

Η τριάδα των χαρακτηριστικών ευρημάτων του καρδιακού επιπωματισμού περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον θωρακοχειρουργό Claude. S. Beck και περιλαμβάνει την αύξηση της περιφερικής φλεβικής πίεσης, την ελάττωση της αρτηριακής πίεσης και την μικρή ήσυχη καρδιά. Ο ασθενής βρίσκεται σε λήθαργο ή σε διέγερση και ανησυχία, ενώ επί σοβαρής υπότασης το σημείο του παράδοξου σφυγμού, που χαρακτηρίζεται από εισπνευστική ελάττωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης περισσότερο από 10mmHg, συχνά είναι δύσκολο να εκτιμηθεί. Εκτός από την σημαντική αύξηση της φλεβικής πίεσης που εκδηλώνεται με διατεταμένες σφαγίτιδες,

είναι χαρακτηριστική και η κυματομορφή του φλεβικού σφυγμού με έκδηλη συστολική κάθοδο  $\chi$  και απουσία διαστολικής καθόδου  $\gamma$ . Οι καρδιακοί τόνοι ακούγονται βύθιοι ενώ συχνά υπάρχουν ψυχρά, υγρά άκρα και ανουρία ως επί οξείας καρδιακής ανεπάρκειας.<sup>2</sup> Στις περιπτώσεις βραδέως αναπτυσσόμενου καρδιακού επιπωματισμού οι ασθενείς έχουν την όψη βαρέως πάσχοντος με κύρια συμπτωματολογία την δύσπνοια και την εύκολη κόπωση.

## 8.2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Ο αλγόριθμος διάγνωσης του καρδιακού επιπωματισμού περιλαμβάνει εκτός από την κλινική εξέταση:

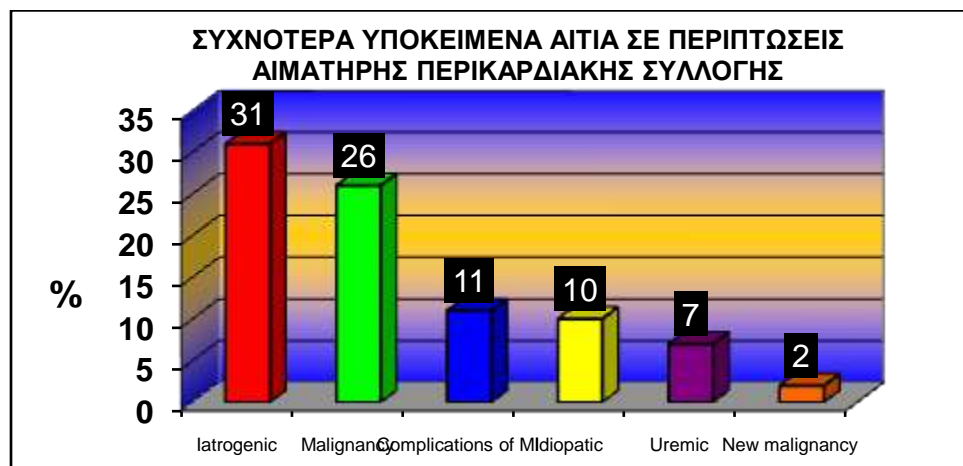
1. Την ακτινογραφία θώρακος η οποία αν και δεν δίνει πληροφορίες για την αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς, ωστόσο μπορεί να αναδείξει μια μεγάλη περικαρδιακή συλλογή με την εικόνα δίκην 'σακούλας γιαουρτιού'.
2. Το ΗΚΓράφημα με την εμφάνιση ηλεκτρικής εναλλαγής που αποτελεί τον πιο ειδικό δείκτη του καρδιακού επιπωματισμού. Αντικατοπτρίζει τις εκκρεμοειδείς κινήσεις της καρδιάς εντός του περικαρδιακού χώρου ή μπορεί να οφείλεται στη μεταβολή των πιέσεων πλήρωσης της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας από παλμό σε παλμό. Η ηλεκτρική εναλλαγή περιορίζεται συνήθως στο σύμπλεγμα QRS και λαμβάνει τον τύπο 2:1 ή 3:1. Σπάνια μπορεί να παρατηρηθεί εναλλαγή του κύματος P ή του κύματος T. Όταν αφαιρεθεί το υγρό εξαφανίζονται τόσο οι εκκρεμοειδείς κινήσεις της καρδιάς στον περικαρδιακό χώρο όσο και η ηλεκτρική εναλλαγή.<sup>2</sup>
3. Την υπερηχογραφική μελέτη η οποία είναι εξαιρετικά χρήσιμη και πρέπει να διενεργείται πριν από οποιαδήποτε σκέψη για παρακέντηση για την τεκμηρίωση και την ποσοτικοποίηση του περικαρδιακού υγρού. Πρώιμα υπερηχογραφικό σημείο

καρδιακού επιπωματισμού αποτελεί η χαρακτηριστική αναπνευστική διακύμανση του κοιλιακού προφορτίου (>25%) με αύξηση της ταχύτητας ροής διά της τριγλώχινας και ελάττωση της ταχύτητας ροής διά της μιτροειδούς (κύμα E) κατά την έναρξη της εισπνοής. Η διαστολική σύμπτωση του δεξιού κόλπου και η διάταση της κάτω κοίλης φλέβας με μειωμένη ή απύσασ αναπνευστική διακύμανση επίσης συμβαίνει σε πρώιμη φάση του επιπωματισμού, ενώ η σύμπτωση των τοιχωμάτων της δεξιάς κοιλίας συνήθως συνοδεύεται και με πλήρη συμπτωματολογία του επιπωματισμού. Απουσία σύμπτωσης της δεξιάς κοιλίας μπορεί να εμφανιστεί επί υπερτροφίας των τοιχωμάτων αυτής.<sup>120</sup>

4. Τον καθετηριασμό της καρδιάς που ποσοτικοποιεί την αιμοδυναμική διαταραχή, καθοδηγεί την περικαρδιοκέντηση και επιτρέπει την ανίχνευση συνυπαρχουσών αιμοδυναμικών διαταραχών, όπως ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας, υγρής συμπιεστικής περικαρδίτιδας και πιθανής πνευμονικής υπέρτασης. Ο καθετηριασμός αποδεικνύει την ύπαρξη αυξημένων πιέσεων στο δεξιό κόλπο με διατήρηση του συστολικού κύματος χ και απουσία της διαστολικής καθόδου γ.<sup>121</sup>

Αξίζει να σημειωθεί ότι η φύση του περικαρδιακού υγρού (αιμορραγικό ή μη) δεν προδικάζει την πρόγνωση του ασθενούς. Σε μια μελέτη 150 ατόμων με καρδιακό επιπωματισμό που παρακεντήθηκαν, το 64% είχαν αιμορραγικό περικαρδιακό υγρό. Η συχνότερη αιτία αιμορραγικού υγρού αποτελούσαν τα ιατρογενή αίτια ενώ μόλις στο 2% διαπιστώθηκε νεοεμφανισθείς καρκίνος (Εικόνα 14).<sup>122</sup>

**Εικ.14 Συχνότερα αίτια αιμορραγικής περικαρδιακής συλλογής**



### 8.3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Το υπό πίεση περικαρδιακό υγρό που επιπωματίζει χρήζει άμεσης παροχέτευσης με περικαρδιοκέντηση είτε στο αιμοδυναμικό εργαστήριο από την υποξιφοειδική οδό και ακτινοσκοπική καθοδήγηση, είτε παρά την κλίνη του ασθενούς με υπερηχογραφική καθοδήγηση. Χειρουργικά η παροχέτευση του υγρού μπορεί να γίνει με διαδερμική περικαρδιοτομή με μπαλόνι, με χειρουργική περικαρδιοτομή (παράθυρο) είτε με περικαρδιεκτομή αφαιρώντας περικάρδιο από το δεξιό φρενικό νεύρο έως τις αριστερές πνευμονικές φλέβες.<sup>118</sup>

### 8. ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΟΥ

Λόγω της σποραδικότητας της νόσου κατά την εγκυμοσύνη, υπάρχουν περιορισμένα δημοσιευμένα δεδομένα για τον χειρισμό των καταστάσεων αυτών. Φαίνεται ότι η πιο συχνή πάθηση του περικαρδίου κατά την εγκυμοσύνη αποτελεί η οξεία περικαρδίτιδα. Η διαγνωστική προσπέλαση πρέπει να μην περιλαμβάνει τεχνικές που μπορεί να βλάψουν το κύημα όπως είναι η έκθεση στην ακτινοβολία. Εξέταση

εκλογής αποτελεί η υπερηχογραφική μελέτη με την οποία καθίσταται δυνατή η διάγνωση, η παρακολούθηση της ασθενούς καθώς και πιθανή περικαρδιοκέντηση. Αναφορικά με την θεραπευτική αγωγή τα ΜΣΑΦ και η ασπιρίνη είναι μη τερατογενετικά και μπορούν να χρησιμοποιηθούν μέχρι την 20 εβδομάδα. Μετά την 20 εβδομάδα η ασπιρίνη λόγω αναστολής των προσταγλανδινών προκαλεί πρόωμη σύγκλιση του βοτάλειου πόρου και απαγορεύεται η χρήση της. Χαμηλές δόσεις κορτιζόνης (μέχρι 25mg/μέρα) είναι ασφαλείς τόσο για τη μητέρα όσο και το κύημα. Αντίθετα, η κολχικίνη αντενδείκνυται σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.<sup>123</sup>

## ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Τα περικαρδιακά νοσήματα με κύριο εκπρόσωπο την οξεία περικαρδίτιδα (AIP) αποτελούν μια συχνή κλινική οντότητα με αναφερόμενη επίπτωση 0.1% επί του συνόλου των νοσηλευομένων ασθενών και 5% επί των ασθενών που προσέρχονται στο τμήμα των καρδιολογικών επειγόντων για προκάρδιο άλγος μη ισχαιμικής αιτιολογίας.<sup>13</sup> Το εύρος των κλινικών εκδηλώσεων της AIP κυμαίνεται από ήπια συμπτωματολογία έως καταστάσεις απειλητικές για τη ζωή. Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις αποτελεί μια ήπια αυτο-περιοριζόμενη νόσο που ανταποκρίνεται στη βραχεία χορήγηση ΜΣΑΦ και κολχικίνης. Πιθανές επιπλοκές αποτελούν η συμπιεστική περικαρδίτιδα, ο καρδιακός επιπωματισμός και η υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα (IRP).<sup>61</sup>

Η IRP ως η πιο συχνή επιπλοκή της AIP έχει αρνητική επίπτωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Η πρώτη υποτροπή συνήθως συνεπάγεται και εμφάνιση δεύτερης σε ποσοστό 50% συνήθως τους πρώτους μήνες από την εμφάνιση της νόσου.<sup>39</sup> Ο αριθμός των υποτροπών και το διάστημα μεταξύ αυτών ποικίλει σε σημαντικό βαθμό και τείνει να μειώνεται με την πάροδο του χρόνου (μέσος όρος υποτροπών είναι τρεις σε διάστημα 18 μηνών). Σε ποσοστό περίπου 5% η IRP ορίζεται ως ανθεκτική και χρήζει θεραπείας με αυξημένες δόσεις κορτικοστεροειδών.<sup>61</sup>

Η πρόληψη της υποτροπιάζουσας μορφής της νόσου σε ασθενείς AIP αποτελεί μία από τις σημαντικές προκλήσεις της σύγχρονης καρδιολογίας. Ο ρόλος και οι επιλογές του κλινικού ιατρού στην αντιμετώπιση του αρχικού επεισοδίου είναι κρίσιμες για την πορεία της νόσου. Σήμερα γνωρίζουμε ότι αυξημένα ποσοστά υποτροπών παρατηρούνται σε ασθενείς με δευτεροπαθείς μορφές της νόσου, σε εκείνους που πραγματοποιείται πρώιμη χορήγηση αλλά και πρώιμη διακοπή κορτικοστεροειδών,

καθώς και στους ασθενείς στους οποίους διακόπτονται (ή μειώνεται η δόση) των αντιφλεγμονωδών φαρμάκων πριν ελεγχθεί αποτελεσματικά η φλεγμονή και ομαλοποιηθεί η CRP. Αντίθετα, η κολχικίνη έχει καθιερωθεί σαν ο μοναδικός φαρμακευτικός παράγοντας που αποδεδειγμένα μειώνει τις υποτροπές. Μελλοντικά, προσδοκάται ότι η κλινική έρευνα σε συνδυασμό με τη γενετική και την πληρέστερη κατανόηση των μηχανισμών, θα συμβάλλουν στην αποτελεσματικότερη πρόληψη των υποτροπών.<sup>124</sup>

**Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε για να:**

- **Μελετηθεί προοπτικά η κλινική πορεία της οξείας περικαρδίτιδας και να**
- **διερευνηθεί η πιθανή συσχέτιση διαφορετικών παραγόντων (επιδημιολογικών, κλινικών, εργαστηριακών απεικονιστικών και ανοσολογικών) που να σχετίζονται με την εμφάνιση υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας**



## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΜΕΘΟΔΟΙ

### 1. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Πρόκειται για προοπτική μελέτη η οποία συμπεριέλαβε 30 διαδοχικούς ασθενείς ηλικίας άνω των 18 ετών με τεκμηριωμένη διάγνωση AIP σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2004, από τον Αύγουστο του 2009 έως τον Ιούνιο του 2011.

#### Κριτήρια αποκλεισμού:

- επηρεασμένη νεφρική λειτουργία με επίπεδα κρεατινίνης πάνω από 2.5mg/dl
- επηρεασμένη ηπατική λειτουργία με επίπεδα τρανσαμινασών 1.5 φορά πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο τιμών
- γνωστή μυοπάθεια
- εγκυμοσύνη ή ο θηλασμός
- δευτεροπαθής περικαρδίτιδα (κατά την εισαγωγή ή τη διάρκεια της μελέτης)

Από τους 30 ασθενείς:

- 4 ασθενείς (13%) αποκλείστηκαν διότι δε συμμορφώθηκαν με την περίοδο παρακολούθησης των 20 μηνών,
- 2 ασθενείς (7%) διαγνώστηκαν με καρκίνο του πνεύμονα επιβεβαιωμένο τόσο με CT θώρακος όσο και με την κυτταρολογική περικαρδιακού υγρού (υπήρχε σημαντική ποσότητα περικαρδιακού υγρού που παρακεντήθηκε) και
- 1 ασθενής (3%) διαγνώστηκε με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Οι υπόλοιποι 23 (77%, 15 άνδρες, 8 γυναίκες ηλικίας  $48.3 \pm 15.5$  ετών ) παρακολουθήθηκαν για συνολικά 20 μήνες οπότε και διαπιστώθηκε ότι σε 9 περιπτώσεις εμφανίστηκε υποτροπή (ποσοστό 39%). Τα άτομα αυτά αποτέλεσαν την ομάδα IRP (Idiopathic recurrent pericarditis). Οι εναπομείναντες 14 ασθενείς δεν

παρουσίασαν υποτροπή και αποτέλεσαν την ομάδα NRP (Non recurrent pericarditis – Ομάδα ελεύθερη υποτροπής). (Εικόνα 15).

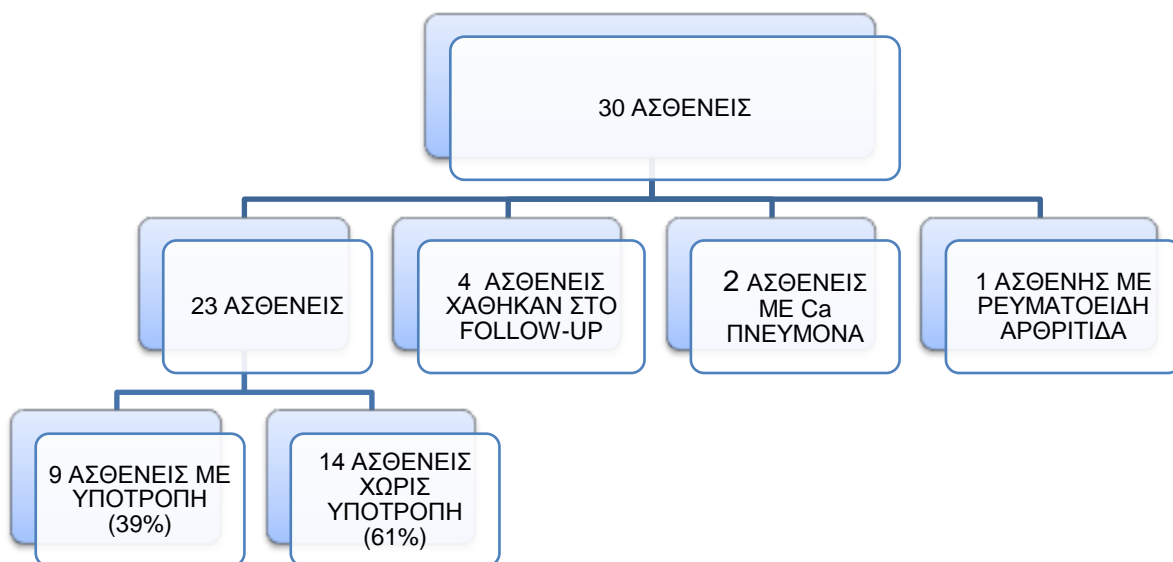
### ΟΜΑΔΑ ΜΑΡΤΥΡΩΝ

Επιπρόσθετα στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 20 υγιή άτομα χωρίς ιστορικό περικαρδίτιδας, χωρίς ενδείξεις ενεργού φλεγμονής και με παρόμοια δημογραφικά χαρακτηριστικά με εκείνα των υπό μελέτη ατόμων με περικαρδίτιδα, τα οποία και αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου.

Από όλους τους ασθενείς και μάρτυρες έχει ληφθεί γραπτή συγκατάθεση συναίνεσης με τους όρους του πρωτοκόλλου κατά τη διάρκεια της πρώτης επίσκεψης.

Το πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του νοσοκομείου.

**Εικ.15 Καταγραφή των ασθενών του πρωτοκόλλου**



## 2. ΜΕΘΟΔΟΙ

Σύμφωνα με προκαθορισμένα κριτήρια διάγνωσης της AIP, όσοι ασθενείς προσέρχονταν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του Ιπποκράτειου Γ.Ν.Α με τυπική συμπτωματολογία ενημερώνονταν για την υπό εξέλιξη μελέτη και συμπεριλαμβάνονταν μετά από συγκατάθεση στο πρωτόκολλο.

Μετά τη λήψη πλήρους ιστορικού και τη διενέργεια αντικειμενικής εξέτασης, υποβάλλονταν στον ακόλουθο βασικό εργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο:

1. Υπερηχογράφημα καρδιάς (υπολογισμός ποσότητας περικαρδιακού υγρού κατά τη φάση της διαστολής και κατηγοριοποίηση του ως μικρή ποσότητα όταν ο ελεύθερο υπερήχων χώρος ήταν <1εκ, μέτρια όταν ο ελεύθερος υπερήχων χώρος ήταν μεταξύ 1εκ. και 2εκ. και μεγάλη συλλογή όταν ο χώρος ήταν >2εκ).
2. Γενική αίματος (αιματοκρίτης/HCT, αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων/WBC και αιμοπεταλίων/PLT)
3. Δείκτες φλεγμονής (ταχύτητα καθίζησης ερυθρών/ΤΚΕ, CRP)
4. Δείκτες μυοκαρδιακής νέκρωσης (τροπονίνη, AST, ALT, CPK, CK-MB, LDH)
5. Επί υποψίας βακτηριακής περικαρδίτιδας γίνονταν έλεγχος με λήψη αιμοκαλλιεργείων, ουροκαλλιεργείων, καλλιεργείων πτυέλων, α/α θώρακα.
6. Ιολογικός έλεγχος (έλεγχος για ιούς: Coxsackie, αδενοϊοί, ερπητοϊοί echovirus, HIV)
7. Έλεγχος θυρεοειδικής λειτουργίας (TSH). Περαιτέρω έλεγχος διεξάγονταν, εφόσον η τιμή της TSH ήταν παθολογική (FT3, FT4, αντι-θυρεοειδικά αντισώματα).

8. Φυματινοαντίδραση Mantoux. Επί θετικού αποτελέσματος, γινόταν έλεγχος για αποκλεισμό ενεργού φυματίωσης (CT θώρακος, καλλιέργεια πτυέλων, εξέταση γαστρικού υγρού για M. Tuberculosis κλπ.).

9. Επί υποψίας κακοήθειας ο ασθενής υποβάλλονταν στον ενδεδειγμένο εργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο με βάση τη κλινική υποψία (CT θώρακος ή κοιλίας, κυτταρολογική περικαρδιακού υγρού, καρκινικοί δείκτες, μαστογραφία, οστεομυελική βιοψία, βιοψία λεμφαδένων κλπ.)

10. Μέτρηση ANA και RF επί υποψίας αυτοάνοσης ή άλλης φλεγμονώδους πάθησης. Σε περίπτωση θετικών ευρημάτων οι ασθενείς υποβάλλονταν στον περαιτέρω ενδεδειγμένο έλεγχο (anti-ds DNA, anti-Ro, anti-La, C-/P-ANCA, C3, C4, βιοψία χείλους, CT-θώρακα/σπλαχνικού κρανίου κλπ.)

11. Εξέταση περικαρδιακού και πλευριτικού υγρού (επί υπάρξεως ικανής ποσότητας υγρού κατάλληλου για παρακέντηση) που περιελάμβανε:

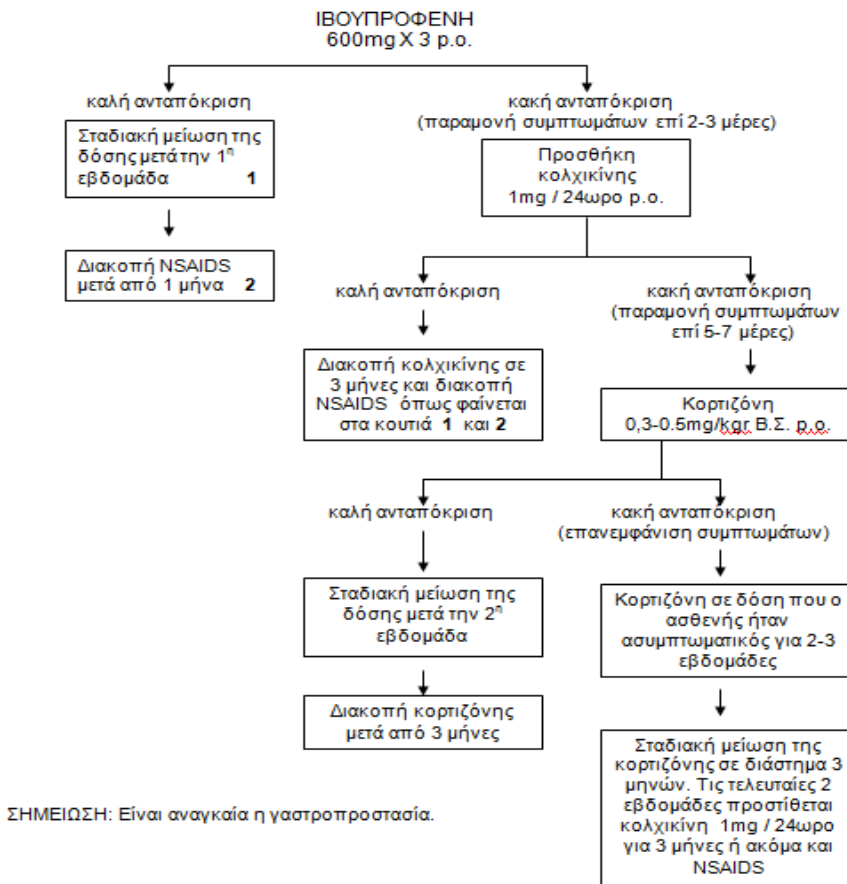
- γενική περικαρδιακού υγρού (αριθμός κυττάρων, τύπος)
- LDH
- Σάκχαρο
- Λεύκωμα/λευκωματίνη
- Καλλιέργεια για βακτήρια/μυκοβακτηρίδια
- Κυτταρολογική εξέταση
- PCR για M. Tuberculosis (επί υποψίας φυματίωσης)
- Προσδιορισμός απαμινάσης της αδενοσίνης, λυσοζύμης

12. Σε περίπτωση περιμυοκαρδίτιδας με ενζυμική κίνηση και υποκινησίες τοιχωμάτων εξετάζονταν το ενδεχόμενο στεφανιογραφικού ελέγχου.

Οι παραπάνω εξετάσεις γίνονταν στα πλαίσια του τυπικού διαγνωστικού ελέγχου και καλύπτονταν από το ασφαλιστικό ταμείο των ασθενών κατά τη νοσηλεία τους.

Με βάση τα αποτελέσματα του παραπάνω ελέγχου, οι ασθενείς που διαγιγνώσκονταν ως πάσχοντες από AIP ελάμβαναν συγκεκριμένη θεραπευτική αγωγή με βάση τις κατευθυντήριες Ευρωπαϊκές οδηγίες του 2004.<sup>25</sup> Συγκεκριμένα, όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη λάμβαναν ιμπουπροφαίνη 600mg κάθε 8 ώρες για 10 μέρες με σταδιακή μείωση σε διάστημα 4 εβδομάδων. Η κολχικίνη χορηγείτο σε περιπτώσεις επιμονής των ενοχλημάτων πάνω από 48 ώρες από την έναρξη της θεραπείας. Η δοσολογία ήταν 1mg ημερησίως διαιρεμένο σε δύο δόσεις (την πρώτη μέρα δόση φόρτισης 2mg) για συνολικά 3 μήνες. Σε ασθενείς ηλικίας πάνω από 70 ετών, ή κάτω από 70kg καθώς και σε εκείνους με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία ή γαστρεντερικές διαταραχές, η δόση μειώνονταν στο μισό. Κορτιζόνη χορηγήθηκε μόνο σε ασθενείς με εμμένουσα συμπτωματολογία και αυξημένους δείκτες φλεγμονής παρά την αγωγή με ΜΣΑΦ και κολχικίνη σε δοσολογία 0.3-0.5mg/KgrBΣ (Πίνακας 4). Σε όλους τους ασθενείς συγχορηγούνταν γαστροπροστασία και γινόταν σύσταση για ανάπαυση μέχρι την ύφεση των συμπτωμάτων και την υποχώρηση των δεικτών φλεγμονής.

## Πίνακας 4. Αλγόριθμος θεραπείας της οξείας ιδιοπαθούς περικαρδίτιδας



Μετά την έξοδο από το νοσοκομείο οι ασθενείς παρακολουθούνταν ανά τακτικά χρονικά διαστήματα και συγκεκριμένα στις δύο εβδομάδες και μετά από 1,3,9,12 και 20 μήνες, καθώς και ενδιάμεσα επί εμφάνισης υποτροπής.

Κατά τη τακτική περιοδική παρακολούθησή τους ο διαγνωστικός έλεγχος περιελάμβανε:

- ηχωκαρδιογράφημα / ηλεκτροκαρδιογραφική μελέτη
- μέτρηση δεικτών φλεγμονής (WBC, PLT, ΤΚΕ, CRP)

- μέτρηση δεικτών μυοκαρδιακής νέκρωσης (τροπονίνη, CPK, CK-MB, LDH, AST, ALT).

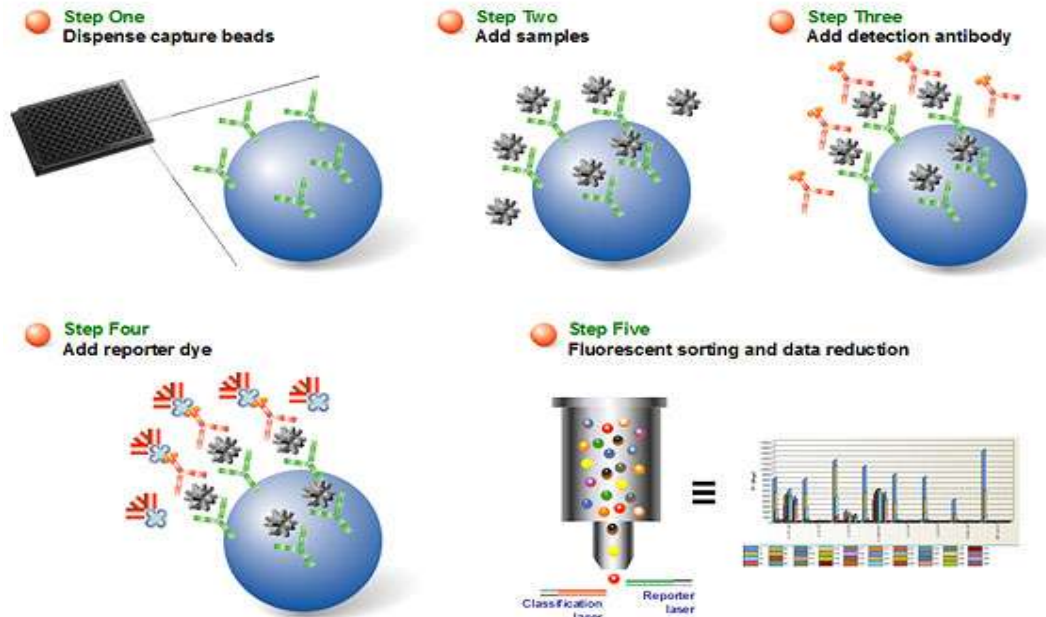
Όλοι οι ασθενείς υποβάλλονταν σε αιμοληψία με φύλαξη δείγματος αίματος στους  $-70^{\circ}\text{C}$  (Εργαστήριο Β' Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής) κατά την αρχική εισαγωγή και κατά την διάρκεια της παρακολούθησής τους. Στα δείγματα ορού έγινε ανίχνευση πολλαπλών κυτταροκινών που συμμετέχουν στην φυσική και επίκτητη ανοσιακή απάντηση με τη μέθοδο της κυτταρομετρίας ροής (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, TNF $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ )

### 3. ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΑ ΡΟΗΣ

Η ανάλυση των κυτταροκινών έγινε με τη μέθοδο της κυτταρομετρίας ροής (Enzo Life Sciences International, inC), ενώ για την IL-17 χρησιμοποιήθηκε παράλληλα και η μέθοδος ELISA (Enzo Life Sciences International, inC). Η κυτταρομετρία ροής αποτελεί μια αυτοματοποιημένη μέθοδο ανάλυσης των φυσικοχημικών χαρακτηριστικών, διαφορετικού μεγέθους σωματιδίων (σφαιριδίων) τα οποία έχουν, μετά από κατάλληλη επεξεργασία, δεσμεύσει τις εξεταζόμενες κυτταροκίνες. Δηλαδή η ανοσοαντίδραση γίνεται στην επιφάνεια φθοριζόντων σφαιριδίων πολυεστυρενίου τα οποία στην επιφάνειά τους φέρουν ειδικά για την κάθε εξεταζομενη κυτταροκίνη δεσμευτικά αντισώματα. Η ανάλυση γίνεται με βάση τον εκπεμπόμενο φθορισμό (είδος-ένταση) και τη σκέδαση του φωτός. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι το υπό εξέταση δείγμα να είναι σε μορφή εναιωρήματος. Έτσι παρέχεται η δυνατότητα προσδιορισμού των σκεδαστικών χαρακτηριστικών και των δεσμευμένων στα σφαιρίδια αντιγόνων (Εικόνα 16).<sup>125,126,127</sup>



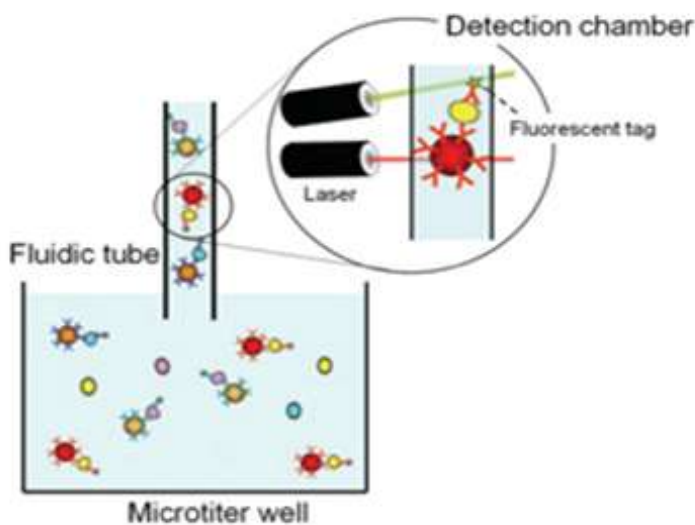
Εικ.16 Βασικές αρχές κυτταρομετρίας ροής



Μία δέσμη φωτός λέιζερ ενός μεμονωμένου μήκους κύματος κατευθύνεται διαμέσου μιας υδροδυναμικά συγκλίνουσας ροής υγρού. Ένας αριθμός ανιχνευτών περιβάλλουν το σημείο όπου η δέσμη του φωτός διαπερνάει τη ροή του υγρού: ένας σε ευθυγράμμιση με τη δέσμη φωτός και κάποιοι άλλοι κάθετοι σε αυτήν. Κάθε σωματίδιο μεταξύ 0.2 και 150 μικρομέτρων αιωρούμενο στο υγρό που περνά διαμέσου της δέσμης σκεδάζει το φως προς κάποια κατεύθυνση και παράλληλα τα φθορίζοντα χημικά που βρίσκονται στο σωματίδιο ή επί της επιφάνειάς του μπορούν να διεγερθούν και να εκπέμψουν φως άλλου μήκους κύματος από αυτό της πηγής.<sup>128</sup> Αυτός ο συνδυασμός σκεδασμένου και φθορίζοντος φωτός παραλαμβάνεται από τους ανιχνευτές και μετά

από αναλύσεις είναι δυνατή η αποκόμιση πληροφοριών σχετικών με τη φυσική και χημική δομή κάθε μεμονωμένου σωματιδίου. Η εμπρόσθια σκέδαση "FSC" (εκ του Forward Scattering) σχετίζεται με τον όγκο του κυττάρου και η πλάγια σκέδαση "SSC" (εκ του Side Scattering) εξαρτάται από την εσωτερική πολυπλοκότητα του σωματιδίου (Εικόνα 17).<sup>129,130</sup>

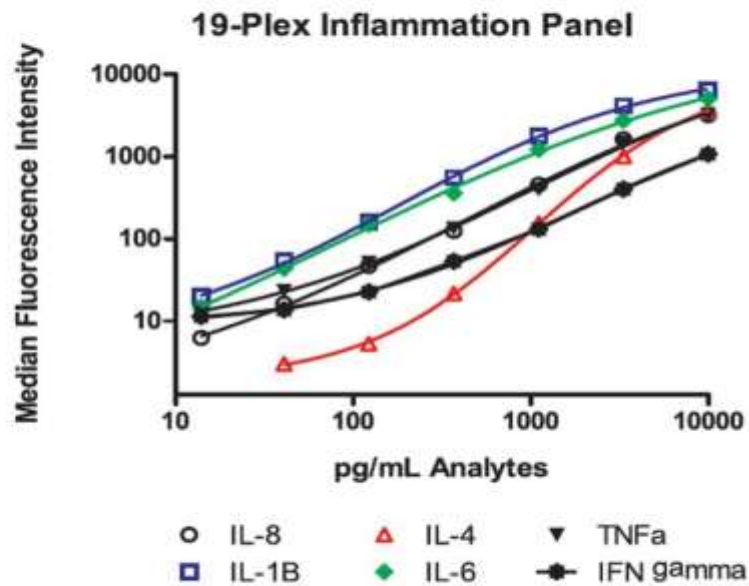
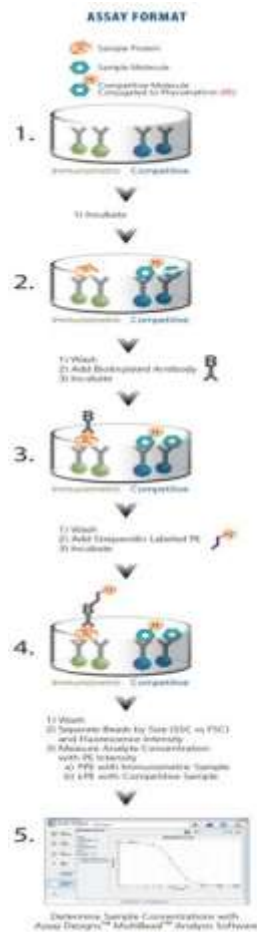
### Εικ. 17 Βασικές αρχές κυτταρομετρίας ροής



Οι σύγχρονες συσκευές κυτταρομετρίας ροής έχουν τη δυνατότητα ανάλυσης μερικών χιλιάδων σωματιδίων το δευτερόλεπτο, σε "πραγματικό χρόνο", και ορισμένες έχουν επιπλέον τη δυνατότητα ενεργού διαχωρισμού και απομόνωσης σωματιδίων με συγκεκριμένες ιδιότητες. Αντίθετα με τη μέθοδο ELISA όπου με κάθε αντιδραστήριο (Kit) είναι δυνατή η μέτρηση μίας μόνο κυτταροκίνης, με την κυτταρομετρία ροής μπορούν να μετρηθούν παράλληλα διάφοροι πληθυσμοί σωματιδίων και φθορίζουσες χρωστικές και κατ'επέκταση να μετρηθούν πολλές κυτταροκίνες στο ίδιο δείγμα.<sup>131</sup>

Η ποσότητα των κυτταροκινών υπολογίστηκε με τη χρήση βαθμονομητών γνωστής περιεκτικότητας και σχηματισμό καμπύλης ανάλογα με την ένταση του φθορισμού (Εικόνα 18).

**Εικ.18 Μεθοδολογία μέτρησης κυτταροκινών**



#### 4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι ποσοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέση τιμή  $\pm$  σταθερή απόκλιση ενώ οι ποιοτικές μεταβλητές ως απόλυτες τιμές επί τοις εκατό. Η επεξεργασία των κυτταροκινών έγινε βασιζόμενη στο όριο ανίχνευσης αυτών με βάση την κυτταρομετρία ροής. Έτσι τιμές άνωθεν του ορίου ανίχνευσης θεωρήθηκαν ως θετικές, ενώ κάτω του ορίου θεωρήθηκαν ως αρνητικές. Οι διαφορές μεταξύ των υπό μελέτη ομάδων (IRP, NRP και ομάδα ελέγχου) προσδιορίστηκαν με βάση το t-test για τις ποσοτικές μεταβλητές και το chi-square test για τις ποιοτικές μεταβλητές. Πιθανές συσχετίσεις μεταξύ των διαφόρων μεταβλητών και της εμφάνισης υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας μελετήθηκαν με την εφαρμογή του Spearman correlation test. Η τιμή της στατιστικής σημαντικότητας προσδιορίστηκε στο  $p < 0.05$  ενώ όλα τα δεδομένα επεξεργάστηκαν με το πρόγραμμα στατιστικής ανάλυσης SPSS με την έκδοση 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)

## 5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά τη διάρκεια των 20 μηνών παρακολούθησης από τους 23 ασθενείς με AIP, 9 παρουσίασαν υποτροπή (39%) και αποτέλεσαν την ομάδα IRP (idiopathic recurrent pericarditis). Οι υπόλοιποι 14 χωρίς υποτροπή αποτέλεσαν την ομάδα NRP (non-recurrent pericarditis). Ο τύπος της υποτροπής ήταν συνεχής στο 77% των περιπτώσεων, ενώ ο μέσος χρόνος εμφάνισης της υποτροπής ήταν  $35\pm 5$  μέρες. Από τη στατιστική ανάλυση των δημογραφικών, εργαστηριακών, απεικονιστικών, κλινικών και θεραπευτικών παραμέτρων κατά την αρχική εμφάνιση των ασθενών (baseline) διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν υποτροπή ήταν νεότεροι (μέση ηλικία  $41.0\pm 15.6$  έτη) και έλαβαν λιγότερο συχνά κολχικίνη (11%), σε σύγκριση με εκείνους που δεν εμφάνισαν υποτροπή ( $55.8\pm 16$ ,  $p=0.04$  και 50%,  $p=0.05$  αντίστοιχα). Αναλυτικά τα δεδομένα παρατίθενται στον πίνακα 5. Παράλληλα, ανιχνεύτηκε η παρουσία πολλαπλών κυτταροκινών στον ορό των ασθενών με NRP, με IRP καθώς και σε 20 υγιείς εθελοντές που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου επίσης κατά την αρχική εμφάνισή τους (baseline). Από τις υπό εξέταση κυτταροκίνες διαπιστώθηκε ότι μόνο η IL-8 ανιχνεύτηκε σε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με υποτροπή της νόσου (4/9, 44%), σε σύγκριση με όσους δεν εμφάνισαν υποτροπή (1/14, 7.1%,  $p=0.034$ ), ή την ομάδα ελέγχου (2/20, 10%,  $p=0.032$ ). Τα αποτελέσματα φαίνονται στον πίνακα 6. Επιπλέον υπήρχε μια σαφή συσχέτιση ανάμεσα στην IL-8 στον ορό των ασθενών με περικαρδίτιδα και στην εμφάνιση υποτροπής (Spearman's  $\rho=4.41$ ,  $p=0.035$ ).

**Πίνακας 5. Χαρακτηριστικά των ασθενών χωρίς (NRP) ή με υποτροπιάζουσα (IRP) περικαρδίτιδα κατά την ένταξη στη μελέτη**

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	NRP (n=14)	IRP (n=9)	p
<b>Δημογραφικά δεδομένα</b>			
Ηλικία, έτη	55.8± 16.1	41.0 ± 15.6	<b>0.04</b>
BMI	27.1± 4.5	28.6± 6.5	0.50
Άνδρες, n (%)	8 (57)	7 (77.8)	0.57
<b>Εργαστηριακά ευρήματα</b>			
Ht	38.8± 5.1	38.9± 3.5	0.94
WBC	8.7 ± 2.8	10.5 ± 3.1	0.17
PLT	313.000 ± 105.961	313.666 ± 134.958	0.99
CRP, (mg/L)	106.50± 67.42	92.76±37.63	0.58
Troponin I, (ng/dl)	0.1± 0.3	0.1 ± 0.1	0.25
AST, (IU/L)	25.1 ± 12.0	26.1± 15.6	0.85
ALT, (IU/L)	30.4 ± 24.1	45.2± 35.0	0.24
CPK, (IU/L)	101.6± 92.5	75.6±44.7	0.44
Creatinine, (mg/dl)	0.9 ± 0.3	0.9±0.10	0.40
<b>Απεικονιστικά-ΗΚΓ ευρήματα</b>			
Περικαρδιακό υγρό,(mm)	8.7± 12.3	12.1±9.3	0.49
Πλευριτικό υγρό, n (%)	5(35.7)	4(44.4)	0.67
Καρδιακή συχνότητα(/min)	79.4 ± 15.1	88.8± 13.8	0.14
Ανάσπαση ST,n (%)	3(21.4)	3(33.3)	0.52
<b>Κλινικά ευρήματα</b>			
Περικαρδιακή τριβή, n (%)	8(57.1)	3(33.3)	0.26
Θερμοκρασία,(°C)	37.4± 0.8	37.5 ± 0.7	0.97
Βήχας,n (%)	3(21.4)	1(11.1)	0.52
Δύσπνοια,n (%)	6(42.9)	7(77.8)	0.99
<b>Αρχική θεραπεία</b>			
Ιμπουπροφαίνη, n (%)	14(100)	9(100)	-
<b>Κολχικίνη n (%)</b>	<b>7(50)</b>	<b>1(11.1)</b>	<b>0.05</b>
Κορτικοστεροειδή n (%)	0(0)	0(0)	-

NRP=ομάδα χωρίς υποτροπή, IRP=ομάδα με υποτροπή, BMI=δείκτης μάζας σώματος, HT=αιματοκρίτης, WBC=λευκά αιμοσφαίρια, PLT=αιμοπετάλια, CRP=C αντιδρώσα πρωτεΐνη, AST=ασπαρτική αμινοτρανστεράση, ALT=πυροσταφυλική αμινοτρανσφεραση, CPK=κρεατινοφωσφοκινάση, n=αριθμός  
Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση ή %

**Πίνακας 6. Σύγκριση κυτταροκινών μεταξύ των ασθενών με NRP και IRP και της ομάδας ελέγχου κατά την ένταξη στη μελέτη**

Κυτταροκίνες	NRP (n=14)	IRP (n=9)	Ομάδα ελέγχου (n=20)
INF-γ	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)
TNF	0 (0)	2 (22.2)	1 (5)
IL-1β	0 (0)	1(11.1)	0 (0)
IL-2	0(0)	1(11.1)	0(0)
IL-4	0(0)	1(11.1)	0(0)
IL-6	1(7.1)	2(22.2)	0(0)
<b>IL-8</b>	<b>1(7.1)*</b>	<b>4(44.4)*</b>	<b>2(10)**</b>
IL-10	0(0)	1(11.1)	0(0)
IL-12	6(42.9)	3(33.3)	8(40)
IL-17	0(0)	2(22.2)	2(10)
IL-18	3(21.4)	1(11.1)	4(20)

\* **p=0.034** NRP vs. IRP \*\* **p=0.032** IRP vs. ομάδας ελέγχου

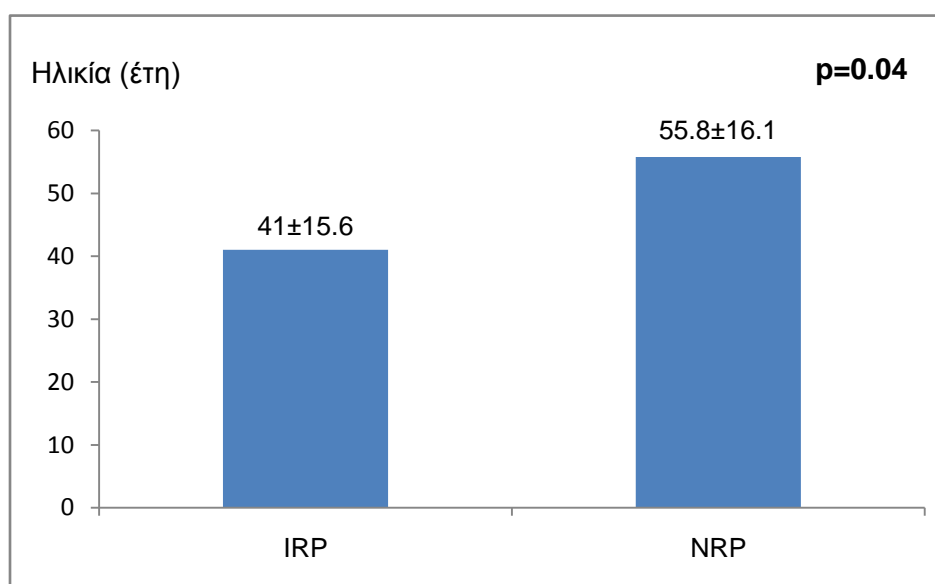
Όλοι οι αριθμοί εκφράζονται ως n (%). NRP= ομάδα χωρίς υποτροπή, IRP=ομάδα με υποτροπή, INF=ιντερφερόνη, TNF=παράγοντας νέκρωσης όγκων, IL=ιντερλευκίνη.

Κατά την παρακολούθηση τρεις ασθενείς που εμφάνισαν υποτροπή (ομάδα IRP) υποβλήθηκαν σε παρακέντηση περικαρδιακού υγρού λόγω ύπαρξης σημαντικής ποσότητας, ενώ δεν διαπιστώθηκε κανένα επεισόδιο καρδιακού επιπωματισμού ή συμπτωστικής περικαρδίτιδας κατά την περίοδο παρακολούθησης.

#### 5.1. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων διαπιστώθηκε ότι η ομάδα που δεν εμφάνισε υποτροπή περικαρδίτιδας (NRP) ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε ηλικία από ότι η ομάδα που είχε υποτροπή-IRP ( $55.8 \pm 16.1$  έτη συγκρινόμενη με  $41 \pm 15.6$  έτη,  $p=0.042$ ) (Εικόνα 19). Το εύρημα αυτό δεν επιβεβαιώνεται από τη διεθνή βιβλιογραφία αφού τόσο στην μελέτη COPE όσο και στην μελέτη ICAP δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν ή όχι υποτροπή

**Εικ.19 Μέση τιμή της ηλικίας στις ομάδες IRP και NRP**





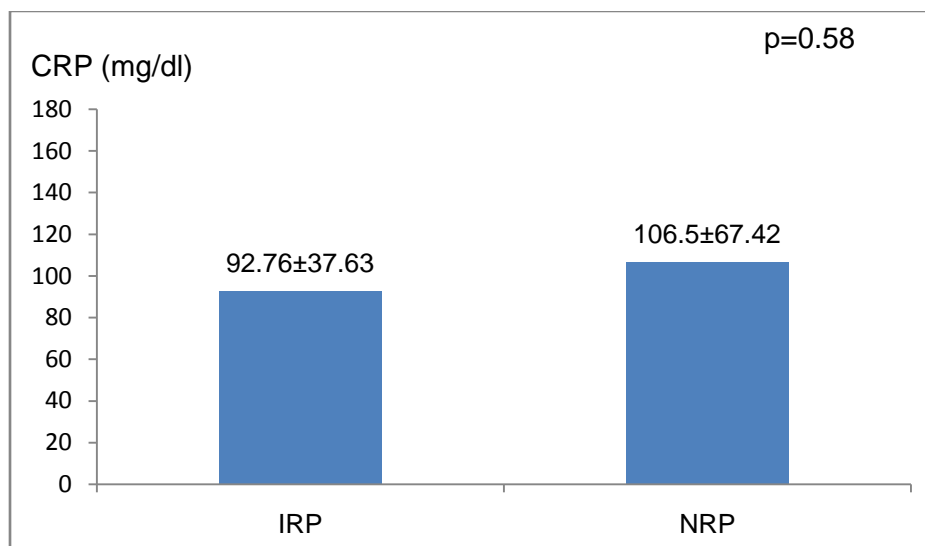
Η ανάλυση των υπόλοιπων δημογραφικών ευρημάτων όπως είναι το φύλο, το ύψος, το βάρος και λοιπά σωματοτυπικά χαρακτηριστικά, μεταξύ των ασθενών με NRP και IRP δεν ανέδειξε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά (Πίνακας 5). Συγκεκριμένα ο δείκτης μάζας σώματος ήταν  $27.1 \pm 4.5$  για την ομάδα χωρίς υποτροπή και  $28.6 \pm 6.5$  για την ομάδα με υποτροπή ( $p=0.5$ ), Αναφορικά με το φύλο στην ομάδα NRP το ποσοστό των ανδρών ήταν 57% και στην ομάδα IRP 77.8% ( $p=0.57$ )

## 5.2. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ

Οι συνήθεις δείκτες φλεγμονής κατά την αρχική εμφάνιση των ασθενών με οξεία ιδιοπαθή περικαρδίτιδα δεν παρουσίασαν καμιά στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ όσων τελικά υποτροπίασαν και εκείνων που δεν εμφάνισαν υποτροπή. Συγκεκριμένα, η μέση τιμή CRP (που αποτελεί τον πιο αξιόπιστο δείκτη φλεγμονής) ήταν στους NRP  $106.50 \pm 67.42$  ενώ στους IRP  $92.76 \pm 37.63$  ( $p=0.58$ ) (Εικόνα 20).

Παρόλο που η τιμή της CRP δεν αποτελεί προγνωστικό παράγοντα εμφάνισης υποτροπών, ωστόσο έχει διαπιστώθηκε ότι η ανεύρεση αυξημένης τιμής πέραν της μιας εβδομάδας παρά την χορήγηση δόκιμης φαρμακευτικής αγωγής, βασισμένης στις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες, αποτελεί δείκτη αυξημένου κινδύνου εμφάνισης υποτροπών.<sup>133</sup>

**Εικ.20 Τιμές CRP στις ομάδες IRP και NRP**



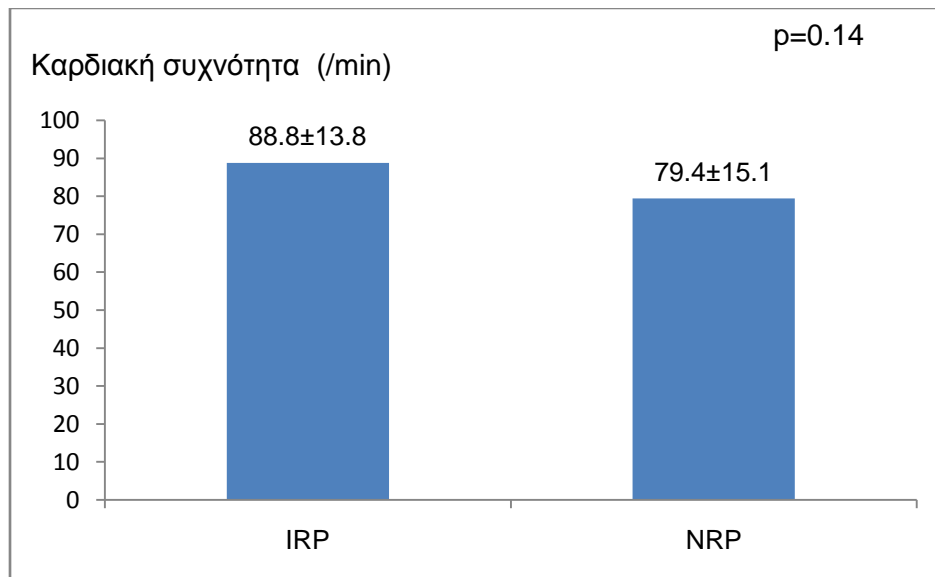
Τα επίπεδα της τροπονίνης I ήταν αυξημένα στο 14.2% των ασθενών με NRP (2 από τους 14) και σε ποσοστό 11.1% από τα άτομα με IRP (1 από τους 9) ( $p=0.25$ ). Η ποσοστική συσχέτιση της τροπονίνης μεταξύ των ομάδων NRP και IRP ήταν επίσης στατιστικά ουδέτερη. Σε στεφανιογραφία υπεβλήθη ένα ασθενής ο οποίος εκτός από τυπικό προκάρδιο άλγος με ήπια ενζυμική κίνηση παρουσίασε ταυτόχρονα και ανασπάσεις στις προκάρδιες απαγωγές με εικόνα κατόπτρου στις κατώτερες απαγωγές. Το αποτέλεσμα της στεφανιογραφίας ήταν αρνητικό για στεφανιαία νόσο.

Οι υπόλοιποι εργαστηριακοί παράμετροι που αφορούν στην νεφρική λειτουργία (επίπεδα κρεατινίνης), στην ηπατική λειτουργία (τρανσαμινάσες), λοιποί δείκτες φλεγμονής, όπως ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων, καθώς και τα ευρήματα από την γενική αίματος (αριθμός αιμοπεταλίων και αιματοκρίτης) δεν είχαν καμία στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των δύο ομάδων (NRP και IRP – Πίνακας 5).

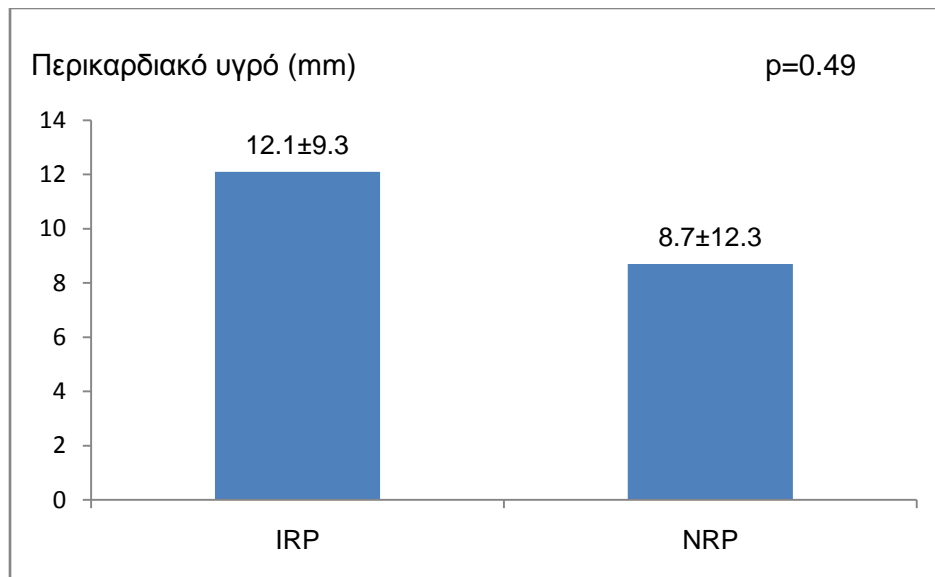
### 5.3. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ

Οι ασθενείς τόσο κατά τη διάρκεια της διάγνωσης της περικαρδίτιδας όσο και κατά την παρακολούθηση υποβάλλονταν σε υπερηχογραφική και ηλεκτροκαρδιογραφική μελέτη. Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων διαπιστώθηκε ότι τόσο η παρουσία ή η ποσότητα του περικαρδιακού όσο και του πλευριτικού υγρού δεν αποτελούν στατιστικά σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες εκδήλωσης υποτροπών. Αναλυτικά η ποσότητα του περικαρδιακού υγρού στην ομάδα χωρίς υποτροπή (NRP) ήταν  $8.7 \pm 12.3 \text{ mm}$  ενώ στην ομάδα με υποτροπή (IRP) ήταν  $12.1 \pm 9.3 \text{ mm}$  ( $p=0.49$ ) (Εικόνα 22). Αντίστοιχα το ποσοστό των ασθενών χωρίς υποτροπή και παρουσία πλευριτικού υγρού ήταν 35.7% ενώ το ποσοστό των ασθενών με υποτροπή και πλευριτικό υγρό ήταν 44.4% ( $p=0.67\%$ ). Η μη στατιστική σημαντικότητα ισχύει και για την εμφάνιση ανασπάσεων στο ηλεκτροκαρδιογράφημα καθώς και για την καρδιακή συχνότητα (Πίνακας 5). Συγκεκριμένα, η μέση τιμή της καρδιακής συχνότητας για τα άτομα που δεν εμφάνισαν υποτροπή (NRP) ήταν  $79.4 \pm 15.1$ , ενώ για τα άτομα που είχαν υποτροπή (IRP) ήταν  $88.8 \pm 13.8$  ( $p=0.14$ ) (Εικόνα 21). Αντίστοιχα, το ποσοστό ανασπάσης του ST ήταν 21.4% στην ομάδα NRP και 33.3% στην ομάδα IRP ( $p=0.52$ ) (Πίνακας 5). Τα παραπάνω ευρήματα επιβεβαιώνονται από τη διεθνή βιβλιογραφία<sup>15,23,24,25</sup>.

**Εικ.21 Μέση τιμή της καρδιακής συχνότητας στις ομάδες IRP και NRP**



**Εικ.22 Μέση τιμή της ποσότητας περικαρδιακού υγρού στις ομάδες IRP και NRP**

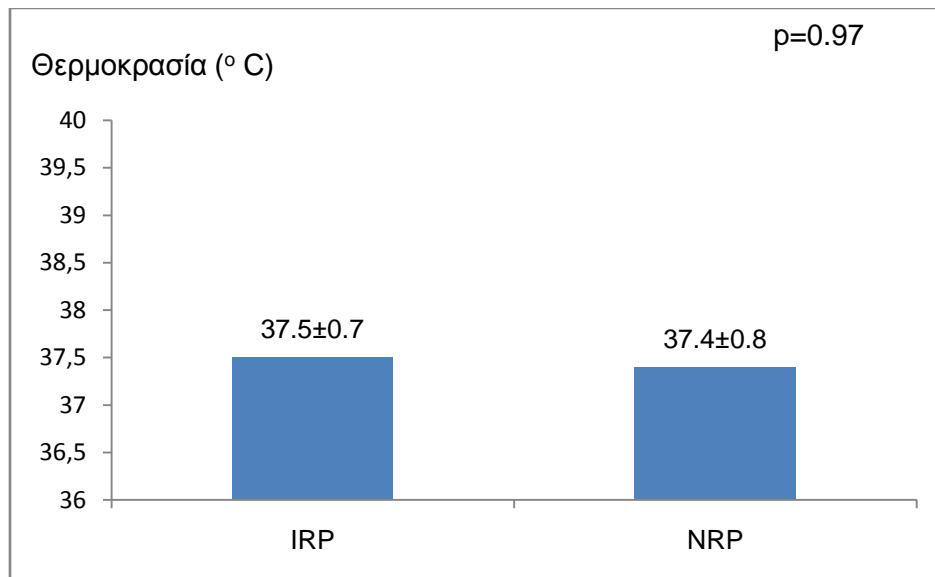


#### 5.4. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ

Κατά τη διάρκεια της μελέτης καταγράφηκαν τα συμπτώματα των ασθενών που εμφανίστηκαν στο τμήμα επειγόντων του Γ.Ν.Α. Ιπποκράτειο με συμπτωματολογία συμβατή με AIP (κατά την ένταξη στην μελέτη). Οι ασθενείς αυτοί παρακολούθηθηκαν για 20 μήνες και διαπιστώθηκε ότι δεν υπάρχει κάποιο κλινικό εύρημα το οποίο να εμφανίζει στατιστική σημαντικότητα μεταξύ αυτών που εμφάνισαν υποτροπή (IRP) και αυτών που δεν είχαν υποτροπή (NRP).

Συγκεκριμένα, μελετηθήκαν η ύπαρξη ή όχι περικαρδιακής τριβής, το εμπύρετο η παρουσία βήχα και η δύσπνοια. Όσον αφορά στην παρουσία περικαρδιακής τριβής εμφανίστηκε στο 57.1% των ατόμων με NRP και στο 33.3% των ατόμων με IRP ( $p=0.26$ ). Αντίστοιχα βήχα παρουσίασε το 21.4% των NRP και το 11.1% των IRP ( $p=0.52$ ), ενώ δύσπνοια είχε το 42.9% των ατόμων με NRP και το 77.8% των ατόμων με IRP ( $p=0.99$ ). Η μέτρηση της θερμοκρασίας σε κλίμακα βαθμών Κελσίου (μέση τιμή) ανέδειξε τιμές  $37.4 \pm 0.8$  στην ομάδα NRP και  $37.5 \pm 0.7$  στην ομάδα IRP ( $p=0.97$ ) (Εικόνα 23).

**Εικ.23 Μέση τιμή της θερμοκρασίας στις ομάδες IRP και NRP**

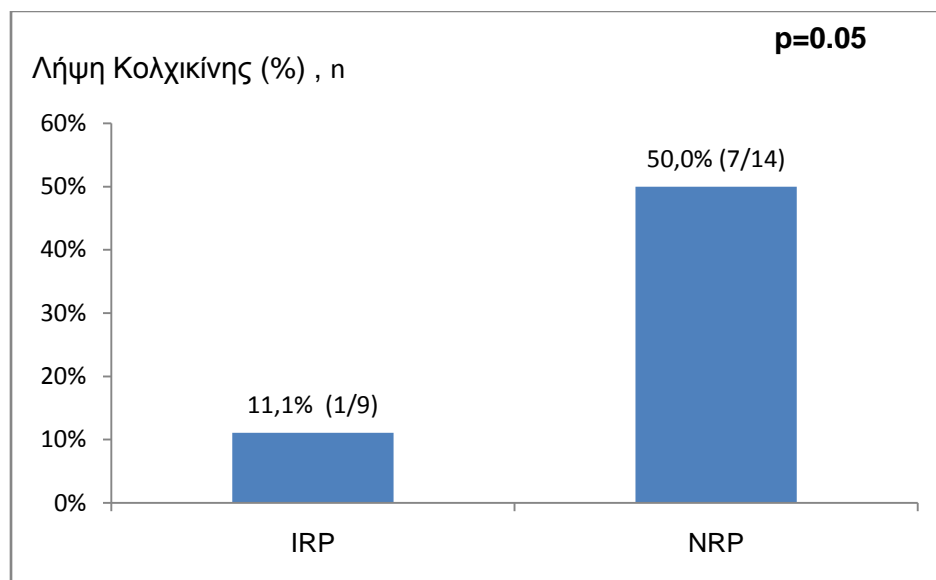


Το εύρημα της μη στατιστικής σημαντικότητας και άρα της μη προγνωστικής αξίας των κλινικών ευρημάτων των ασθενών με AIP επιβεβαιώνεται και από τη διεθνή βιβλιογραφία αν και σημειώνεται η ύπαρξη περιορισμένου αριθμού μελετών

#### 5.5. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΑΡΧΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν υποτροπή της νόσου είχαν λάβει σε στατιστικά σημαντικά μικρότερο βαθμό (11%) συνδυασμό ιμπουπροφαίνης με κολχικίνη έναντι εκείνων που είχαν ανεπίπλεκτη πορεία της νόσου (50%,  $p=0.05$ ) (Εικόνα 24). Κατά συνέπεια η χρήση κολχικίνης παρείχε προστασία έναντι της εμφάνισης υποτροπών.

**Εικ.24 Λήψη κολχικίνης στις ομάδες IRP και NRP**



Το εύρημα αυτό επιβεβαιώνεται και από τις μελέτες στις οποίες η κολχικίνη μείωσε το ποσοστό υποτροπών είτε σε πρώτο επεισόδιο περικαρδίτιδας (μελέτες COPE και ICAP), είτε σε πρώτη υποτροπή (μελέτες CORE και CORP) είτε σε επανειλημμένες υποτροπές (μελέτη CORP 2).<sup>35,38,39,82,83</sup>

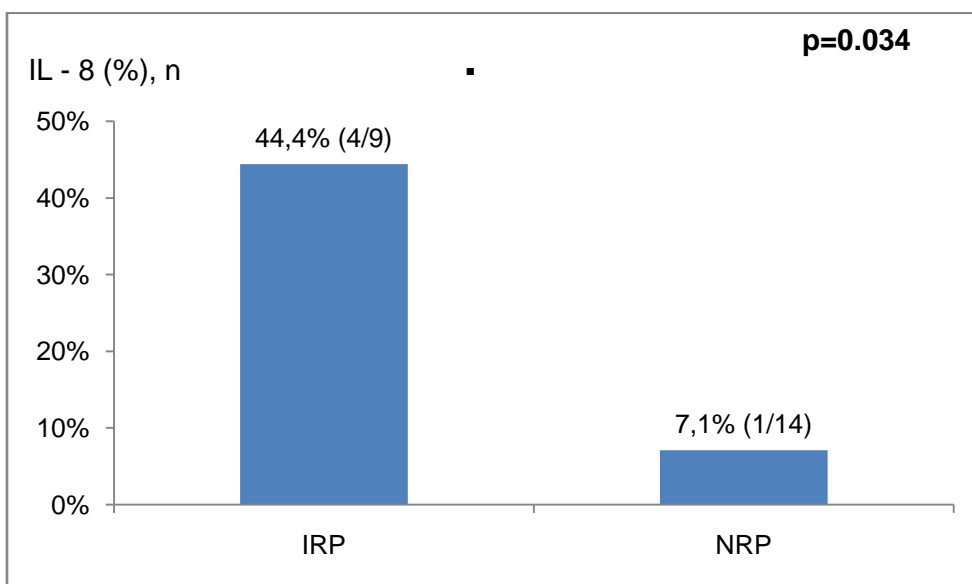
#### 5.6. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ

Η παρουσία πολλαπλών κυτταροκινών καθώς και ιντερλευκινών (IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18), TNF-α, και IFN-γ προσδιορίσθηκε στον ορό των ασθενών που εμφανίζονταν με συμπτωματολογία συμβατή με περικαρδίτιδα με την μέθοδο της κυτταρομετρίας ροής.

Το ποσοστό των ασθενών με NRP, IRP και 20 υγιών εθελοντών (ομάδα ελέγχου) με ανιχνεύσιμα επίπεδα κυτταροκινών φαίνεται στον πίνακα 6. Συγκεκριμένα οι ασθενείς

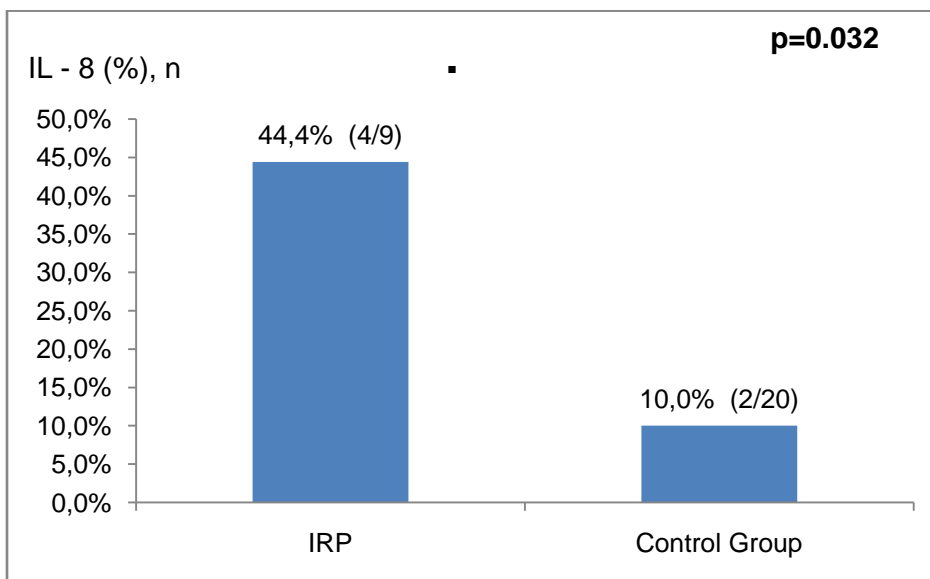
με υποτροπή (IRP) είχαν πιο συχνά ανιχνεύσιμα επίπεδα IL-8 στον ορό κατά την αρχική εμφάνισή τους (4/9, 44.4%) σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν ομαλή πορεία της νόσου (NRP) (1/14, 7%,  $p=0.034$ ) (Εικόνα 25) και την ομάδα ελέγχου (2/20, 10%,  $p=0.032$ ) (Εικόνα 26). Επιπρόσθετα, η στατιστική ανάλυση της IL-8 στους ασθενείς με AIP κατά την αρχική τους εμφάνιση, έδειξε τη θετική της συσχέτιση με την εκδήλωση υποτροπών (Spearman's  $\rho=4.41$ ,  $p=0.035$ ).

**Εικ.25 Τιμές της IL-8 στις ομάδες IRP και NRP**





**Εικ.26 Τιμές της IL-8 στις ομάδες IRP και Μαρτύρων (Control Group)**



Η IL-8 ανιχνεύτηκε και στο περικαρδιακό υγρό σε δύο εκ των τριών ατόμων με υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα που λόγω μεγάλης ποσότητας περικαρδιακού υγρού χρειάστηκε να παρακεντηθούν. Η ανάλυση των υπόλοιπων κυτταροκινών δεν ανέδειξε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά (Πίνακας 6).

## **6. ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΑΝΑΣΤΟΛΕΑ ΤΗΣ IL-1 (ΑΝΑΚΙΝΡΑ) ΣΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΤΙΔΑΣ**

Από τον Αύγουστο του 2009 οπότε και ξεκίνησε η παρούσα μελέτη, εκτός από τους 30 διαδοχικούς ασθενείς οι οποίοι αναλυτικά παρουσιάστηκαν, στην παρακολούθηση συμμετείχαν (εκτός βασικού πρωτοκόλλου) και 10 ασθενείς οι οποίοι είχαν πολλαπλά επεισόδια υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας ανθεκτικής στην καθιερωμένη αγωγή.

Συγκεκριμένα και οι 10 ασθενείς (5 γυναίκες και 5 άνδρες με μέση ηλικία  $42 \pm 18$  έτη) ήταν είτε ανθεκτικοί στην αγωγή με ΜΣΑΦ, κολχικίνη και κορτιζόνη, είτε είχαν παρουσιάσει παρενέργειες από την λήψη της κορτιζόνης. Σημειωτέον δύο ασθενείς (20%) είχαν λάβει χωρίς αποτέλεσμα και αζαθειοπρίνη.

Ο μέσος αριθμός των υποτροπών παρά τη λήψη της ενδεδειγμένης θεραπείας ήταν  $8 \pm 3.7$ , ενώ η μέση διάρκεια της νόσου ήταν  $37 \pm 22$  μήνες. Το δοσολογικό σχήμα για τους πρώτους τρεις ασθενείς ήταν 100mg υποδορίως anakinra για τους πρώτους 3-6 μήνες με σταδιακή μείωση της δόσης και διακοπή.<sup>87</sup> Οι υπόλοιποι 7 ασθενείς (Πίνακας 8, αρ. 4-10) ακολούθησαν πιο συγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα λαμβάνοντας 100mg anakinra για τους πρώτους 6 μήνες και κατόπιν 100mg υποδορίως anakinra κάθε δεύτερη μέρα για τους υπόλοιπους 6 μήνες.<sup>140</sup>

Με την χορήγηση του anakinra όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν άμεση ύφεση των συμπτωμάτων μέσα στις πρώτες δύο μέρες, ενώ ταυτόχρονα παρατηρήθηκε και γρήγορη ομαλοποίηση της τιμής της CRP (μέσος χρόνος ομαλοποίησης της CRP= $5.9 \pm 2.3$  μέρες). Από τους 10 ασθενείς οι 8 λάμβαναν κορτιζόνη σε μακροχρόνια βάση κατά τη φάση έναρξης του anakinra εμφανίζοντας πολλές από τις παρενέργειες της. Με την έναρξη του anakinra μπόρεσαν να αποδεσμευτούν από την κορτιζόνη σε μέσο χρόνο  $53 \pm 44$  μέρες. Από τους 7 ασθενείς που διέκοψαν το anakinra, οι 5 (71%) υποτροπίασαν μέσα σε χρονικό διάστημα  $18 \pm 9$  μέρες οπότε και επαναχορηγήθηκε στην ίδια δόση στους τέσσερις εκ των πέντε με άμεση ύφεση των συμπτωμάτων. Σε ένα ασθενή η υποτροπή αντιμετωπίστηκε με την χορήγηση ιμπουπροφαίνης και κολχικίνης.

Αναφορικά με τις παρενέργειες, 60% των ασθενών παραπονέθηκαν τις πρώτες μέρες της χορήγησης για ήπια δερματική αντίδραση στο σημείο της έγχυσης του

φαρμάκου, ενώ ένας ασθενής (10%) παρουσίασε παροδική αύξηση των τρανσαμινασών σε τριψήφια επίπεδα οπότε και διεκόπη η αγωγή (Πίνακας 7).<sup>87,140</sup>

**Πίνακας 7. Δεδομένα ασθενών που έλαβαν αγωγή με Anakinra (An)**

Ηλικία-Φύλλο	Διάρκεια νόσου (μήνες)	Αρ. υποτροπών προ An	Follow -up (μήνες)	Χρόνος εμφάν. υποτροπής μετά διακοπή An
1. 26-A	72	20	49	25
<b>2. 36-Γ</b>	<b>18</b>	<b>6</b>	<b>53</b>	-
3. 19-Γ	12	8	35	32
4. 34-A	48	7	17	8
5. 22-A	37	5	26	15
<b>6. 59-A</b>	<b>61</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	-
7. 53-Γ	48	5	18	12
8. 74-Γ	50	9	8	-
9. 42-A	12	4	12	-
10. 51-Γ	15	14	7	-
41.6 ±17.6	42.5 (12-72)	7.5 (4-20)	17.5 (7-53)	15 (8-32)

## 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Με δεδομένο το υψηλό ποσοστό υποτροπής της οξείας ιδιοπαθούς περικαρδίτιδας με άμεση επίπτωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών το ερώτημα που εγείρεται είναι το κατά πόσο ο κλινικός ιατρός είναι σε θέση να επηρεάσει με τους θεραπευτικούς του χειρισμούς την εξελικτική πορεία της νόσου. Με τα υπάρχοντα ερευνητικά δεδομένα έχει διαπιστωθεί ότι η ιατρική παρέμβαση στο αρχικό επεισόδιο της νόσου είναι ικανή να τροποποιήσει την εξέλιξη της νόσου, είτε προς την κατεύθυνση της πρόληψης των υποτροπών, είτε δυστυχώς με αδόκιμους χειρισμούς, να ευνοήσει τη μελλοντική εμφάνιση υποτροπών.

Σε ότι αφορά στη φαρμακευτική αγωγή η ασπιρίνη και τα ΜΣΑΦ αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχει κάποια απόλυτη αντένδειξη (πχ αλλεργία, σοβαρή δυσανεξία, χρόνια νεφρική νόσος κλπ) αποτελούν την αρχική θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με οξεία περικαρδίτιδα. Η αποτελεσματικότητά τους σε ότι αφορά στο έλεγχο των συμπτωμάτων αγγίζει το ποσοστό 90%.<sup>57,61,123</sup> Ωστόσο, ενώ τα ΜΣΑΦ είναι πολύ αποτελεσματικά στην ανακούφιση των συμπτωμάτων, δεν φαίνεται να έχουν καμιά επίδραση στην πρόληψη των υποτροπών.<sup>40</sup> Έτσι λοιπόν από τα ευρέως χορηγούμενα φάρμακα (ασπιρίνη, ιμπουπροφαίνη, ινδομεθακίνη) δεν έχει φανεί ότι κάποιο από αυτά μειώνει το ποσοστό υποτροπών. Επίσης, δεν υπάρχουν σήμερα κλινικές μελέτες στις οποίες να έχουν συγκριθεί δοσολογικά σχήματα (είτε πρόκειται για τη διάρκεια χορήγησης είτε πρόκειται για τη προοδευτική μείωση ή μη της δόσης του φαρμάκου) με τελικό σημείο την εμφάνιση υποτροπής. Στη κλινική πράξη αποτελεί κοινή πρακτική να χορηγούνται οι μέγιστες ανεκτές δόσεις ενός φαρμάκου για 1-2 εβδομάδες και κατόπιν να μειώνονται προοδευτικά στις επόμενες 2-3

εβδομάδες.<sup>57,58,123,135</sup> Ανεξάρτητα όμως από το φαρμακευτικό σκεύασμα και το πρωτόκολλο χορήγησης, ο απόλυτος στόχος της θεραπείας είναι ο έλεγχος της φλεγμονής και η επάνοδος της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) στις φυσιολογικές της τιμές. Εάν δεν ομαλοποιηθεί η CRP θα πρέπει να παρατείνεται η διάρκεια χορήγησης του πλήρους θεραπευτικού σχήματος μέχρι τον πλήρη έλεγχο της φλεγμονής.<sup>135</sup> Επισημαίνεται ότι η αντικατάσταση ενός ΜΣΑΦ με κάποιο αντίστοιχο (πχ ασπιρίνη αντί ιμπουπροφαίνης) ενίοτε μπορεί να επιφέρει έλεγχο των συμπτωμάτων και θα πρέπει να επιχειρείται πριν την πιθανή χορήγηση κορτικοστεροειδών..<sup>135</sup>

Μία σημαντική εξέλιξη στη θεραπεία της οξείας περικαρδίτιδας είναι η χρήση της κολχικίνης. Αρχικά η κολχικίνη χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα στην πρόληψη περαιτέρω υποτροπών, το ποσοστό των οποίων φαίνεται ότι υποδιπλασιάζεται.<sup>39,82,83</sup> Πρόσφατα, η κολχικίνη απέδειξε την αποτελεσματικότητά της και στην πρόληψη υποτροπής μετά από πρώτο επεισόδιο οξείας περικαρδίτιδας.<sup>38</sup> Οι μελέτες που εδραιώνουν την θέση της κολχικίνης τόσο στην οξεία όσο και στην υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα είναι η μελέτες COPE και ICAP για την οξεία περικαρδίτιδα, οι μελέτες CORE και CORP για την υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα με ένα επεισόδιο υποτροπής και η μελέτη CORP-2 για την υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα με πάνω από δύο επεισόδια υποτροπής.<sup>35,38,39,82,83</sup> Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνονται και από το παρόν πρωτόκολλο όπου διαπιστώθηκε ότι τα άτομα που είχαν υποτροπή έλαβαν σε μικρότερο βαθμό συνδυασμό ΜΣΑΦ και κολχικίνης.

Τα κορτικοστεροειδή σε αντίθεση με την κολχικίνη αποτελούν το μοναδικό φαρμακευτικό παράγοντα που αποδεδειγμένα ευνοεί την εμφάνιση υποτροπών (με

λόγο πιθανοτήτων-OR έως 6.68) ειδικότερα σε πρώιμη χορήγηση και πρώιμη διακοπή τους.<sup>48</sup> Κατά συνέπεια, παρά την αναμφισβήτητη αποτελεσματικότητά τους, θα πρέπει να αποτελούν την τελευταία θεραπευτική προσέγγιση σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο περικαρδίτιδας. Η χορήγηση τους θα πρέπει να επιφυλάσσεται σε ασθενείς με αντένδειξη ή δυσανεξία στα ΜΣΑΦ, σε εκείνους στους οποίους τα τελευταία σε επαρκείς δόσεις και για ικανό χρονικό διάστημα αποδεικνύονται αναποτελεσματικά, σε χρόνια νεφρική νόσο και στις περιπτώσεις που η χορήγηση κορτικοστεροειδών απαιτείται για τον αποτελεσματικό έλεγχο υποκείμενης νόσου (πχ. αυτοάνοσα νοσήματα). Στις περιπτώσεις στις οποίες η χορήγηση κορτικοστεροειδών κρίνεται αναπόφευκτη, σήμερα είναι αποδεκτό ότι θα πρέπει να χορηγούνται πολύ χαμηλότερες δόσεις από εκείνες που προτείνονται στις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες (2004)<sup>25</sup>. Συγκεκριμένα, δόσεις 0.3-0.5mg/KgrBΣ πρεδνιζόνης αποδείχτηκαν ότι συνδυάζονται με στατιστικά χαμηλότερα ποσοστά υποτροπών σε σχέση με το 1mg/kg που είναι η συνιστώμενη δόση των κατευθυντηρίων οδηγιών καθώς και με λιγότερα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών.<sup>44</sup> Η διάρκεια χορήγησης σε πρώτο επεισόδιο περικαρδίτιδας προσδιορίζεται στις 2 εβδομάδες, με προοδευτική μείωση της δόσης μέχρι συμπλήρωσης τουλάχιστον 2 μηνών θεραπείας.<sup>56</sup> Όπως και για τα ΜΣΑΦ, δεν θα πρέπει να επιχειρείται μείωση της δόσης εάν η CRP παραμένει αυξημένη.

Ανεξάρτητα από τη θεραπευτική προσέγγιση στην παρούσα μελέτη φαίνεται ότι σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση υποτροπής έχει και η ηλικία των ασθενών, αφού τα άτομα τα οποία εμφάνισαν υποτροπή ήταν στατιστικά σημαντικά νεότερα σε σύγκριση με εκείνους που δεν είχαν υποτροπή ( $41 \pm 15.6$  και  $55.8 \pm 16.1$  έτη αντίστοιχα,  $p=0.042$ ). Το εύρημα αυτό δεν επιβεβαιώνεται από τη διεθνή βιβλιογραφία αφού τόσο

στην μελέτη COPE όσο και στην ICAP που αναφέρονται σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο με οξεία ιδιοπαθή περικαρδίτιδα, δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά αναφορικά με την ηλικία ανάμεσα σε όσους εμφάνισαν τελικά υποτροπή και σε εκείνους που είχαν ανεπίπλεκτο πορεία νόσου.

Σημαντικό ρόλο στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό των περικαρδιακών νοσημάτων φαίνεται να έχουν και αυτοάνοσοι/αυτοφλεγμονώδη μηχανισμοί στους οποίους κεντρικό ρόλο διαδραματίζουν οι κυτταροκίνες. Περιορισμένος αριθμός μελετών αναφέρουν την παρουσία κυτταροκινών στο περικαρδιακό υγρό.<sup>136,137</sup> Ωστόσο, στην διεθνή βιβλιογραφία δεν γίνεται καμία αναφορά στην παρουσία κυτταροκινών στον ορό των ασθενών με IRP. Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη στην οποία διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην IL-8 στον ορό των ασθενών με υποτροπή της οξείας περικαρδίτιδας σε σχέση με τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν υποτροπή.<sup>132</sup>

Αναφορικά με την IL-8, έχει διαπιστωθεί ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην διαδικασία της φλεγμονής επιστρατεύοντας κύτταρα T καθώς και μη ειδικά φλεγμονώδη κύτταρα στο σημείο της φλεγμονής. Διάφορα είδη κυττάρων (μονοκύτταρα, ουδετερόφιλα, επιθηλιακά, καρκινικά κύτταρα) εκκρίνουν την IL-8, ενώ αρκετά άλλα είδη κυττάρων (πολυμορφοπύρρηνα, ενδοθηλιακά κύτταρα) εκφράζουν υποδοχείς για την IL-8. Η ένωση της IL-8 με τον υποδοχέα της οδηγεί στην παραγωγή πολλαπλών προφλεγμονωδών μεσολαβητών που δρουν τόσο τοπικά όσο και συστηματικά. Αυξημένη έκφραση της IL-8 και των υποδοχέων της έχει διαπιστωθεί σε χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η ψωρίαση και η χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια.<sup>138,139</sup>

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η IL-8 συμμετέχει σε μια κατηγορία νοσημάτων τα οποία χαρακτηρίζονται ως αυτο-φλεγμονώδη (κυρίως εκπρόσωπος αποτελεί ο οικογενής μεσογειακός πυρετός). Πρόκειται για διακριτή ομάδα γενετικώς καθοριζόμενων διαταραχών, οι οποίες χαρακτηρίζονται από υποτροπιάζοντα επεισόδια φλεγμονής χωρίς όμως στοιχεία έκθεσης σε αυτο-αντιγόνα. Οι διαταραχές εκδηλώνονται συχνά με πυρετό καθώς και φλεγμονώδη προσβολή συγκεκριμένων ιστών όπως οι αρθρώσεις, το δέρμα, το έντερο και οι οφθαλμοί. Ενώ, όμως οι κλινικές εκδηλώσεις των νοσημάτων αυτών είναι παρόμοιες με εκδηλώσεις νοσημάτων αυτοάνοσης αιτιολογίας, σε αντίθεση με τα τελευταία δεν παρατηρείται παραγωγή αυτοαντισωμάτων σε αυξημένους τίτλους ή T λεμφοκύτταρα.<sup>141</sup> Από την άλλη, το πρόθεμα «αυτό» χρησιμοποιείται για να υποδηλώσει την απουσία εξωγενούς αιτιολογίας των διαταραχών. Παρόλα αυτά οι προσβολές πυροδοτούνται κάποιες φορές από ερεθίσματα όπως η θερμοκρασία, η φυσική άσκηση, οι ιογενείς λοιμώξεις και το stress, τα οποία εμπλέκονται επίσης στην αιτιολογία κάποιων αλλεργικών και αυτοάνοσων νοσημάτων. Στην ομάδα των αυτοφλεγμονωδών νοσημάτων περιελήφθησαν αρχικά τα σύνδρομα κληρονομικού περιοδικού πυρετού (Hereditary Periodic Fever syndromes-HPF) όπως ο Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός (FMF), το σχετιζόμενο με τον υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων περιοδικό σύνδρομο (TRAPS), το σύνδρομο υπερέκκρισης IgD με περιοδικό πυρετό (HIDS) και τα σχετιζόμενα με την κρουοπυρίνη περιοδικά σύνδρομα (CAPS).<sup>142</sup> Σταδιακά όμως ο όρος διευρύνθηκε για να συμπεριλάβει και νοσήματα, τα οποία δεν εμφανίζουν οικογενή κατανομή, όπως ο περιοδικός πυρετός με αφθώδη στοματίτιδα, φαρυγγίτιδα και αδενίτιδα (PFAPA) και πιθανά η υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα.<sup>143,144</sup>



Τα νοσήματα αυτά σε μοριακό επίπεδο οφείλονται σε διαταραχές της εγγενούς ανοσίας (innate immunity) και χαρακτηρίζονται από μεταλλάξεις στο επίπεδο των φλεγμοσωμάτων με αποτέλεσμα την υπέρμετρη έκφραση της IL-1 η οποία αποτελεί ρυθμιστή των φλεγμονωδών διεργασιών.<sup>138,139</sup> Συγκεκριμένα τα φλεγμονοσώματα είναι ομάδες ενδοκυττάρων πρωτεϊνών που συμμετέχουν στην φυσική ανοσιακή απάντηση του ξενιστή έναντι εξωγενών και ενδογενών παραγόντων. Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί τριών ειδών φλεγμονοσώματα στον ανθρώπινο οργανισμό, τα NALP1, NLRP3 και IPAF. Μα σειρά εξωγενών (LPS, τοξίνες μικροβίων DNA και RNA ιών) ή ενδογενών (κρύσταλλοι ουρικού μονοατρίου ή πυροφωσφορικού ασβεστίου, ινίδια αμυλοειδούς-β) διεγερτών προκαλούν την ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος NLRP3. Τελικό αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης αυτής είναι η μετατροπή της προ-κασπάσης-1 σε ενεργοποιημένη κασπάση-1 που καταλύει τη μετατροπή της προ-IL-1β σε IL-1β και της προ-IL-18 σε IL-18, κυτταροκινών που συμμετέχουν στην δημιουργία φλεγμονής και ιστικής βλάβης σε διάφορα όργανα του ξενιστή.

Τα εντυπωσιακά αποτελέσματα από τη χορήγηση του Anakinra (αναστολέας της IL-1) στους ασθενείς με υποτροπιάζουσα ανθεκτική περικαρδίτιδα, ενισχύουν την υποψία υπαγωγής του νόσηματος αυτού στην ευρύτερη κατηγορία νοσημάτων που ονομάζονται αυτοφλεγμονώδη νοσήματα.

## **8. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Ένας δυνητικός περιορισμός αυτής της προοπτικής μελέτης είναι ο μικρός αριθμός των ασθενών συνολικά και σε κάθε ομάδα. Κατά συνέπεια είναι αναγκαίος ένας μεγαλύτερος αριθμός ασθενών προκειμένου να εξαχθούν ασφαλέστερα συμπεράσματα για το κατά πόσο η ηλικία αποτελεί προγνωστικό παράγοντα υποτροπής της νόσου καθώς και ως προς την ικανότητα των κυτταροκινών να προβλέπουν την εμφάνιση υποτροπών σε ασθενείς με οξεία περικαρδίτιδα στην καθημερινή κλινική πράξη.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ιδιοπαθής υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα (IRP) είναι μία συχνή και προβληματική επιπλοκή της οξείας περικαρδίτιδας με δυσμενείς επιδράσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Δεδομένου ότι ελάχιστες κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι έχει διαπιστωθεί ότι μπορούν να προβλέψουν τις υποτροπές, στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε ο ρόλος κλινικών, εργαστηριακών απεικονιστικών παραμέτρων και κυρίως των προφλεγμονωδών κυτταροκινών προς αυτή την κατεύθυνση. Τριάντα διαδοχικοί ασθενείς με οξεία περικαρδίτιδα εντάχθηκαν στη μελέτη. Πλήρη δημογραφικά κλινικά, εργαστηριακά και απεικονιστικά δεδομένα συλλέχθηκαν από όλους τους ασθενείς κατά την ένταξη τους στη μελέτη ενώ ταυτόχρονα χρησιμοποιώντας σχετικό αντιδραστήριο (MultiBeat, Multiplex Assays-Enzo Life Sciences) ανιχνεύτηκαν με κυτταρομετρία ροής στον ορό οι παρακάτω προφλεγμονώδεις κυττοκίνες: TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, and IL-1 $\beta$ ). Επιπρόσθετα, 20 υγιείς εθελοντές αντίστοιχης ηλικίας εντάχθηκαν στη μελέτη σαν ομάδα ελέγχου. Όλοι οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν προοπτικά για 20 μήνες και καταγράφηκε η εμφάνιση υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας, που ήταν και το τελικό σημείο.

Μετά τον αποκλεισμό 4 ασθενών (13%) οι οποίοι δεν συμμορφώθηκαν με την περίοδο παρακολούθησης των 20 μηνών και 3 ασθενών (10%) στους οποίους διαπιστώθηκε δευτεροπαθής μορφή περικαρδιακής νόσου, στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν τελικά 23 ασθενείς με την ιδιοπαθή μορφή της νόσου. Στην περίοδο παρακολούθησης, 9 ασθενείς (39%) εμφάνισαν υποτροπή σε χρονικό διάστημα  $35 \pm 5$  ημερών μετά το αρχικό επεισόδιο. Οι ασθενείς με IRP ήταν νεότεροι (ηλικία  $41 \pm 16$  έτη)

και έλαβαν λιγότερο συχνά κολχικίνη (11%), σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν υποτροπή (ηλικία  $55.8 \pm 16$  έτη,  $p=0.04$  και χορήγηση κολχικίνης στο 50%,  $p=0.05$ , αντίστοιχα). Από τις προσδιορισθείσες στον αρχικό έλεγχο κυττοκίνες, μόνο η ιντερλευκίνη 8 ήταν η συχνότερα ανευρεθείσα μεταξύ των ασθενών με IRP (4/9, 44%) σε σύγκριση με τους ασθενείς ελεύθερους υποτροπών (1/14, 7%,  $p=0.03$ ) και με την ομάδα ελέγχου (2/20, 10%,  $p=0.03$ ). Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της θετικής ιντερλευκίνης 8 στον ορό και της μελλοντικής εμφάνισης υποτροπής (Spearman's  $\rho=4.41$ ,  $p=0.035$ ).

Συμπεράσματα: Στην παρούσα μελέτη, η νεότερη ηλικία, η μη χρησιμοποίηση κολχικίνης στην οξεία φάση και η θετική IL 8 στον ορό των ασθενών, συσχετίστηκαν με εμφάνιση υποτροπής σε ασθενείς με οξεία ιδιοπαθή περικαρδίτιδα.

## ABSTRACT

Idiopathic recurrent pericarditis (IRP) is a frequent and problematic complication of acute pericarditis with adverse impact on patient's quality of life. Since few clinical or laboratory parameters capable of predicting recurrences are available, we sought to investigate the possible role of pro-inflammatory cytokines towards this direction.

Thirty consecutive patients with acute idiopathic pericarditis (AIP) were included in the study. Demographic, clinical, imaging and laboratory data were collected for each patient at baseline. Additionally different serum pro-inflammatory cytokines were measured by a multiplex assay. Patients were followed prospectively for twenty months and the appearance of recurrences was recorded. Various baseline parameters were examined as potential predictors for recurrent disease.

After the exclusion of 4 (13%) patients who did not complied with the follow-up period of 20 months and 3 (10%) patients with secondary causes, 23 patients with AIP were included and followed prospectively. Among them 9 (39%) eventually developed IRP. These patients were younger (mean age  $41 \pm 16$  years) and received less frequently colchicine (11%) compared to patients with no recurrent pericarditis (NRP) ( $55.8 \pm 16$  years,  $p=0.04$  and 50%,  $p=0.05$ , respectively). Among the different cytokines studied at baseline, interleukin-8 (IL-8) was more commonly detected among patients with IRP (4/9, 44%) compared to those with NRP (1/14, 7%,  $p=0.03$ ). Moreover, there was a significant association between serum IL-8 detection and development of IRP (Spearman's  $\rho=4.41$ ,  $p=0.035$ ).

Conclusions: Younger age, no treatment with colchicine and the detection of serum IL-8 in patients with AIP were associated with disease recurrence.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Michailova KN, Usunoff KG. Serosal Membranes (Pleura, Pericardium, Peritoneum): Normal Structure Development and Experimental Pathology. *Advances in Anatomy Embryology and Cell Biology* 2006;183:1-115
2. Χριστόδουλος Ι. Στεφανάδης. Παθήσεις της καρδιάς, Τόμος ΙΙ, Κεφ. 9, σελ:767-795.
3. Chinchoy C. *Handbook of Cardiac Anatomy Physiology and Devices-Ch 7 The pericardium* p:101-105
4. Frick H, Leonhardt H, Starck D. Ειδική Ανατομία, Τόμος Ι, Κεφάλαιο 7, σελ:257-300
5. Frick H, Leonhardt H, Starck D. Ειδική Ανατομία, Τόμος Ι, Κεφάλαιο 10, σελ:542-543
6. Ishihara T, Ferrans VJ, Jones M, Boyce SW, Kawanami O, Roberts WC et al. Histologic and ultrastructure features of normal human parietal pericardium. *Am J Cardiol* 1980;46(5):744-753
7. Mutsaers SE. Mesothelial Cells: Their structure, function and role in serosal repair. *Respirology* 2002;7:171-191
8. Sons HU, Hoffman V. Epicardial fat cells size, fat distribution and fat infiltration of the right and left ventricle of the heart. *Anat Anz* 1986;161(5):355-373
9. Nakamura T, Takunaga K, Shimomura I, Nishida M, Yoshida S, Kotani K et al. Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men. *Atherosclerosis* 1994;167(2):239-246
10. Shabeta R. *The pericardium (Developments in Cardiovascular Medicine)*. Kluwer Academic Publishes 2003 p:5-40
11. Holt JP, Joseph P. The normal pericardium. *Am J Cardiol* 1990;26:455-465
12. Lee JM, Boughner DR. Mechanical properties of human pericardium. *Circ Res*; Sept 1985;57:475-48
13. Richard W Troughton, Craig R Asher, Allan L Klein. Pericarditis. *Lancet* 2004;363: 717–727.
14. Imazio, M, E Cecchi, B Demichelis, A Chinaglia, S Lerna, D Demarie et al. Myopericarditis versus viral or idiopathic acute pericarditis. *Heart*, 2004;94:498–50.

15. Imazio, M, E Cecchi, B Demichelis, A Chinaglia, S Lerna, D Demarie et al. Indicators of poor prognosis of acute pericarditis. *Circulation* 2007;115:2739–2744.
16. Permanyer-Miralda, G., Sagristá-Sauleda, J. & Soler-Soler, J. Primary acute pericardial disease: a prospective series of 231 consecutive patients. *Am. J. Cardiol.* 1985;56:623–630.
17. Zayas R, Manuel Anguita, Francisco Torres, Diego Gime´nez, Francisco Bergillos, Marti´n Ruiz. et al. Incidence of specific etiology and role of methods for specific etiologic diagnosis of primary acute pericarditis. *Am. J. Cardiol.* 1995;75:378–382.
18. Seferovic, P. M, Arsen D Ristić, Massimo Imazio, Ružica Maksimović, Dejan Simeunović, Rita Trincherro, et al. Management strategies in pericardial emergencies. *Herz.* 2006;31:891–900.
19. Mayosi, B. M. Contemporary trends in the epidemiology and management of cardiomyopathy and pericarditis in sub-Saharan Africa. *Heart* 2007;93:1176–1183.
20. 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;43:1042–1046.
21. Seidenberg, P. H. & Haynes, J. Pericarditis: diagnosis, management, and return to play. *Curr. Sports Med. Rep.* 2005;5:74–79.
22. Imazio M, Brucato A. Management of pericarditis in woman. *Women’s Health* 2012;8:341-348
23. Imazio, M, Brucato A, Derosa FG, Lestuzzi CBombana E, Scipione F, et al. Aetiological diagnosis in acute and recurrent pericarditis: when and how. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)* 2009;10:217–230.
24. Imazio, M. & Trincherro, R. Triage and management of acute pericarditis. *Int. J. Cardiol.* 2007;118:286–294.
25. Maisch B, Petar M. Seferović, Arsen D. Ristić, Reiner Rienmüller, Yehuda Adler, Witold Z. Tomkowski. 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.

26. Maisch B, Ristic AD, Rupp H, Spodick D. H. Pericardial access using the PerDUCER and flexible percutaneous pericardioscopy. *Am. J. Cardiol.* 2001;88:1323–1326.
27. Seferovic PM, Ristić AD, Maksimović R, Tatić V, Ostojić M, Kanjuh V. et al. Diagnostic value of pericardial biopsy: improvement with extensive sampling enabled by pericardioscopy. *Circulation* 2003;107: 978–983.
28. Lange R, Hills D, Acute pericarditis. *N Engl J Med.* 2004;351:2195–2202.
29. Little WC, Freeman GL. Pericardial disease. *Circulation* 2006;113:1622–1632.
30. Brucato A, Maestroni S, Cumetti D, Thiella G, Alari G, Brambilla G et al. Recurrent pericarditis: Infectious or autoimmune? *Autoimmun Rev* 2008;8:44–47.
31. Lazaros G, Vlachopoulos C, Stefanadis C. Extensive infectious panel testing for acute pericarditis: a ghost hunt? *Cardiology* 2011;119:131-133.
32. Schifferdecker B, Spodick DH. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of pericarditis. *Cardiol Rev* 2003;11:211-217.
33. Soler-Soler J, Sagristà-Sauleda J, Permanyer-Miralda G. Relapsing pericarditis. *Heart.* Nov 2004;90(11):1364–1368
34. Imazio M, Cecchi E, Demichelis B, Ierna S, Demarie D, Ghisio A et al. Indicators of poor prognosis of acute pericarditis. *Circulation* 2007;115:2739–2744.
35. 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;112:2012–2016.
36. Brucato A, Brambilla, Adler Y, Spodick DH, Canesi B. Therapy for recurrent acute pericarditis: a rheumatological solution? *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:45–50.
37. Rodríguez de la Serna A, Guindo Soldevila J, Martí Claramunt V, Bayés de Luna A. Colchicine for recurrent pericarditis [letter]. *Lancet* 1987;2:1517.
38. Massimo Imazio, Antonio Brucato, Roberto Cemin, Stefania Ferrua, Stefano Maggiolini, Federico Beqaraj et al A Randomized Trial of Colchicine for Acute Pericarditis. *N Engl J Med* 2013;369:1522-1528
39. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, Demarie D, Pomari F, Moratti M et al. Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE (COlchicine for REcurrent pericarditis) trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1987-1991.



40. Maisch B. Recurrent pericarditis: mysterious or not so mysterious? *Eur Heart J* 2005;26:631–633.
41. Imazio M, Brucato A, Trincherò R, Spodick D, Adler Y. Colchicine for pericarditis: hype or hope? *Eur Heart J* 2009;30:532–539.
42. Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis* 2003 62:916–919.
43. Cantarini L, Lucherini OM, Brucato A, Barone L, Cumetti D, Iacoponi 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(7):525-31.
44. Imazio M, Brucato A, Cumetti D, Brambilla G, Demichelis B, Ferro S et al. Corticosteroids for Recurrent Pericarditis High Versus Low Doses: A Nonrandomized Observation. *Circulation* 2008;118:667-671.
45. Imazio M, Brucato A, Doria A, Brambilla G, Ghirardello A, Romito A et al. Antinuclear antibodies in recurrent idiopathic pericarditis: Prevalence and clinical significance. *Int J Cardiol* 2009;136:289–293.
46. Imazio M, Cecchi E, Correndo L, D'Oulx EA, Doronzo B, Trincherò R. Treatment of refractory recurrent pericarditis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007;8:748-753.
47. Imazio M, Brucato A, Trincherò R, Spodick D, Adler Y. Corticosteroid therapy for pericarditis: a double-edged sword. *Nat Clin Pract Cardiovasc* 2008;5:118–119.
48. 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-centre all-case analysis. *Eur Heart J* 2005;26:723–727.
49. Marcolongo R, Russo R, Laveder F, Noventa F, Agostini C. Immunosuppressive therapy prevents recurrent pericarditis. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1276–1279.
50. Shabetai P. Corticosteroids for Recurrent Pericarditis On the Road to Evidence-Based Medicine. *Circulation* 2008;118:612-613.
51. Imazio, M., Trincherò, R., Shabetai, R. Pathogenesis, management, and prevention of recurrent pericarditis. *J. Cardiovasc. Med.*2007;8:404–410.

52. Imazio M, Brucato A, Adler Y, Brambilla G, Artom G, Cecchi E, et al. Prognosis of idiopathic recurrent pericarditis as determined from previously published reports. *Am. J. Cardiol.* 2007;100:1026–1028.
53. Shabetai R. Recurrent pericarditis: recent advances and remaining questions. *Circulation* 2005;112:1921-1923.
54. Adler Y, Finkelstein Y, Guindo J, Rodriguez de la Serna A, Shoenfeld Y, Bayes-Genis A et al. Colchicine treatment for recurrent pericarditis: a decade of experience. *Circulation* 1998;97:2183-2185.
55. Imazio M, Negro A, Belli R, Beqaraj F, Forno D, Giammaria M et al. Frequency and prognostic significance of pericarditis following acute myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2009;103:1525-1529.
56. Imazio M. Treatment of recurrent pericarditis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012;10:1165-1172.
57. Lazaros G, Vlachopoulos C, Stefanadis C. Idiopathic recurrent pericarditis: searching for Ariadne's thread. *Hellenic J Cardiol* 2009;50:345-351.
58. Spodick DH, David H. The normal and diseased pericardium: Current concepts of pericardial physiology, diagnosis and treatment. *J Am Coll Cardiol.* 1993;1(1):240-251.
59. Pankuweit S, Wadlich A, Meyer E, Portig I, Hufnagel G, Maisch B et al.. Cytokine activation in pericardial fluids in different forms of pericarditis. *Herz* 2000;25:748–754.
60. Brucato A, Shiner 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;14:670–674.
61. Lilly L. Treatment of Acute and Recurrent Idiopathic Pericarditis. *Circulation* 2013;127:1723-1726).
62. De Line JM, Cable DG. Clustering of recurrent pericarditis with effusion and constriction in a family. *Mayo Clin Proc* 2002;77:39– 43.

63. Lazaros G, Karavidas A, Spyropoulou M, Tsiachris D, Halapas A, Zacharoulis et al. The role of the immunogenetic background in the development and recurrence of acute idiopathic pericarditis. *Cardiology* 2011;118:55-62.
64. Erdol C, Erdol H, Celik S, Baykan M, Gökçe M. Idiopathic chronic pericarditis associated with ocular hypertension: probably an unknown combination. *Int J Cardiol* 2003;87:293-295.
65. A. Brucato, G. Brambilla. Recurrent idiopathic pericarditis: familial occurrence. *Int J Cardiol* 2005;102:529.
66. Rigante D. Autoinflammatory syndromes behind the scenes of recurrent fevers in children. *Med Sci Monit* 2009;15:179-87.
67. Brucato A, Imazio M, Spodick D, Adler Y. Pathogenetic mechanisms, new drugs, and old problems in idiopathic recurrent pericarditis: Comment on the article by Picco et al. *Arthritis Rheum* 2009;60:2543
68. Sidiropoulos PI, Goulielmos G, Voloudakis GK, Petraki E, Boumpas DT. Inflammasomes and rheumatic diseases: evolving concepts. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1382-1389.
69. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, Ogunkolade BW, Centola M, Mansfield E. et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55KDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999;97(1):133-144.
70. Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical prospective. *Cell* 2010;140(6):784-790.
71. Dowds TA, Masumoto J, Chen FF, Ogura Y, Inohara N, Nunez G. Regulation of Cryopyrin /Pypaf1 signaling by pyrin, the familial Mediterranean Fever gene product. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;302(3):575-580.
72. Theofilopoulos AN, Gonzalez-Quintial R, Lawson BR, Michael E. Stern, Dwight H. Kono, Bruce Beutle et al. Sensors of the innate immune system: their link to rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2010;(3):146-156.
73. Zadeh N, Getzug T, Grody WW. Diagnosis and management of Familial Mediterranean Fever: integrating medical genetics in a dedicated interdisciplinary clinic. *Genet Med* 2011;13(3):263-269.

74. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001;9(7):473-483
75. Imazio M, Brucato A, Maestroni S, Cumetti D, Belli R, Trincherò R et al. Risk of constrictive pericarditis after acute pericarditis. *Circulation* 2011;124:1270-1275
76. Imazio M. Pericardial involvement in systemic inflammatory diseases. *Heart* 2011;97:1882-1892.
77. 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.
78. Fowler NO. Recurrent pericarditis. *Cardiology Clin* 1990; 8:621-626
79. Morin AF, Lane JE, Parish DC. Recurrent pericarditis after thoracic surgery. *South Med J* 2000;93:1105-1107.
80. Schifferdecker B, Spodick DH. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of pericarditis. *Cardiol Rev* 2003;11:211-217.
81. Little WC, Freeman GL. Pericardial disease. *Circulation* 2006;113:1622–1632.
82. Imazio M, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Belli R, Maestroni S et al. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;155:409-414.
83. Massimo Imazio, Riccardo Belli, Antonio Brucato, Roberto Cemin, Stefania Ferrua, Federico Beqaraj et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *The Lancet* 2014;383:2232-2237
84. 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-centre all-case analysis. *Eur Heart J* 2005;26:723–727.
85. Brucato A, Brambilla G, Adler Y, Spodick DH. Recurrent pericarditis: therapy of refractory cases. *Eur Heart J* 2005;26:2600-2601.
86. Picco P, Brisca G, Traverso F, Loy A, Gattorno M, Martini A. Successful Treatment of Idiopathic Recurrent Pericarditis in Children With Interleukin-1b Receptor Antagonist (Anakinra). An Unrecognized Autoinflammatory Disease? *Arthritis Rheum* 2009; 60:264-268.

87. Vassilopoulos D, Lazaros G, Tsioufis K, Vasileiou P, Stefanadis C, Pectasides D. Successful treatment of adult patients with idiopathic recurrent pericarditis with an interleukin-1 receptor antagonist (anakinra). *Int J Cardiol* 2012;160: 66–68.
88. Imazio M, Spodick DH, Brucato A, Trincherò R, Adler Y. Controversial issues in the management of pericardial diseases. *Circulation* 2010;121:916-928.
89. Sagrista-Sauleda J, Angel J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Long-term follow-up of idiopathic chronic pericardial effusion. *N Engl J Med* 1999; 341:2054–2059.
90. Tuna IC, Danielson GK. Surgical management of pericardial diseases *Cardiol Clin* 1990; 8:683-696.
91. DeValeria PA, Baumgartner W, Casale A, Greene PS, Cameron DE, Gardner TJ et al. Current indications, risks and outcome after pericardiectomy. *Ann Thorac Surg* 1991;52:219–224.
92. Brucato A, Brambilla A, Moreo A, Alberti A, Munforti C, Ghirardello A et al Long-Term Outcomes in Difficult-to-Treat Patients With Recurrent Pericarditis. *Am J Cardiol* 2006;98:267–271.
93. Imazio M, Brucato A, Adler Y, Brambilla G, Artom G, Cecchi E, et al. Prognosis of Idiopathic Recurrent Pericarditis as Determined from Previously Published Reports. *Am J Cardiol* 2007;100:1026–1028.
94. Khandaker M, Espinosa R, Nishimura R, Sinak LJ, Hayes SN, Melduni RM, et al. Pericardial Disease: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc* 2010;85:572-593.
95. Almeida A, Lopes L, Cotrim C, Miranda R, Stuart B, Vinhas H et al. Effusive-constrictive pericarditis: the role of noninvasive imaging. *Rev Port Cardiol* 2011;30:433-443.
96. Myers B, Spodick D. Constrictive pericarditis: Clinical and pathophysiologic characteristics. *Am Heart J* 1999;138:219-232.
97. Mastouri R, Sawada S, Mahenthiran J. Noninvasive imaging techniques of constrictive pericarditis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8:1335–1347

98. Talreja D, Nishimura R, Oh J, David R. Holmes. Constrictive Pericarditis in the Modern Era. Novel Criteria for Diagnosis in the Cardiac Catheterization Laboratory. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:315–319.
99. Markus Schwefera, Rene Aschenbach, Ban Heidemannc, Celia MeyaHarald Lappa. Constrictive pericarditis, still a diagnostic challenge: comprehensive review of clinical management. *European Journal Cardio-Thoracic Surgery*. 2009;36:502-510.
100. Imazio M, Brucato A, Maestroni S, Cumetti D, Belli R, Trincherio R. et al. Risk of Constrictive Pericarditis After Acute Pericarditis. *Circulation* 2011;124:1270-1275.
101. Ling LH, Oh JK, Schaff HV, Danielson GK, Mahoney DW, Seward JB. et al. Constrictive pericarditis in the modern era: evolving clinical spectrum and impact on outcome after pericardiectomy. *Circulation* 1999;100:1380-1386.
102. Myers B, Spodick D. Constrictive pericarditis: Clinical and pathophysiologic characteristics. *Am Heart J* 1999;138:219-232.
103. Topaz O, Nair R, Mackall J. Observations of angina and myocardial infarction in constrictive Pericarditis. *Int J Cardiol* 1993;39:121-129.
104. Boonyaratavej S, Oh JK, Tajik AJ, Appleton CP, Seward JB. Comparison of mitral inflow and superior vena cava Doppler velocities in chronic obstructive pulmonary disease and constrictive pericarditis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:2043–2048.
105. Ha JW, Ommen SR, Tajik AJ, Barnes ME, Ammash NM, Gertz MA et al. Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy using mitral annular velocity by tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 2004;94:316-319.
106. Reuss CS, Wilansky SM, Lester SJ, Joan L. Lusk, Diane E. Grill, Jae K. Oh, et al. Using mitral ‘annulus reversus’ to diagnose constrictive pericarditis. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:372–375.
107. Talreja DR, Edwards WD, Danielson GK, Hartzell V. Schaff, Jamil Tajik, Henry D. Tazelaar, et al. Constrictive pericarditis in 26 patients with histologically normal pericardial thickness. *Circulation* 2003;108:1852-1857.

108. Ling LH, Oh JK, Breen JF, Hartzell V, Schaff, Gordon K, Danielson, Douglas W, Mahoney, et al. Calcific constrictive pericarditis: is it still with us? *Ann Intern Med* 2000;132:444-450.
109. Zurick AO, Bolen MA, Kwon DH, Tan CD, Popovic ZB, Rajeswaran J, et al. Pericardial delayed hyperenhancement with CMR imaging in patients with constrictive pericarditis undergoing surgical pericardiectomy a case series with histopathological correlation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:1180–1191.
110. Babuin L, Alegria JR, Oh JK, Nishimura RK, Allan S, Jaffe. Brain natriuretic peptide levels in constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1489-1491.
111. Feng D, Glockner J, Kim K, Martinez M, Syed IS, Araoz P, et al. Cardiac magnetic resonance imaging pericardial late gadolinium enhancement and elevated inflammatory markers can predict the reversibility of constrictive pericarditis after antiinflammatory medical therapy: a pilot study. *Circulation* 2011;124:1830-1837.
112. Bertog SC, Thambidorai SK, Parakh K, Schoenhagen P, Ozduran V, Houghtaling PL, et al. Constrictive pericarditis: etiology and cause-specific survival after pericardiectomy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1445-1552.
113. Cho YH, Schaff HV. Surgery for pericardial disease. *Heart Fail Rev* 2012;18:375-387.
114. Chowdhury UK, Subramaniam GK, Kumar AS, Airan B, Singh R, Talwar S et al. Pericardiectomy for constrictive pericarditis: a clinical, echocardiographic, and hemodynamic evaluation of two surgical techniques. *Ann Thorac Surg* 2006;81:522–529.
115. Sagristà-Sauleda J, Permanyer-Miralda G, Candell-Riera J, Angel J, Soler-Soler J. Transient cardiac constriction: an unrecognized pattern of evolution in effusive acute idiopathic pericarditis. *Am J Cardiol* 1987;59:961-916.
116. Haley J, Tajik J, Danielson G, Schaff HV, Mulvagh SL, Oh JK. Transient Constrictive Pericarditis: Causes and Natural History. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:271–275.

117. Sagristà-Sauleda J, Angel J, Sánchez A, Gaietà Permanyer-Miralda, Jordi Soler-Soler. Effusive-constrictive pericarditis. *NEnglJMed* 2004;350:469-475.
118. Shabetai R. Cardiac tamponade and constrictive pericarditis. I. Diagnosis. *Calif Med* 1972;117:78-79.
119. Imazio M, Brucato A, Adler Y, Brambilla G, Artom G, Cecchi E et al. Prognosis of idiopathic recurrent pericarditis as determined from previously published reports. *Am J Cardiol.* 2007;100:1026–1028
120. Pepi M, Muratori M. Echocardiography in the diagnosis and management of pericardial diseases. *J Cardiovasc Med* 2006;7:533-544.
121. Lorell B, Grossman W: Profiles in constrictive pericarditis, restrictive myocardiopathy and cardiac tamponade. Cardiac catheterization, Angiography and intervention 4<sup>th</sup> edition, LEA and FEBIGER, 1991, pp633-654
122. Shaul Atar, Josephine Chiu, James S. Forrester, Robert J. Siegel. Bloody Pericardial Effusion in Patients With Cardiac Tamponade. *CHEST* 1999;116:1564–1569
123. Massimo Imazio, Antonio Brucato, Rita Trincherò, Yehuda Adler. Diagnosis and management of pericardial diseases. *Nat. Rev. Cardiol.*2009;6: 743–751.
124. Γ. Λάζαρος, Χ. Στεφανάδης. Οξεία Περικαρδίτιδα μπορούν να προβλεφθούν οι υποτροπές;. *Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση* 2014;55:154-157.
125. Hedley D.W., Friedlander M.I., Taylor I.W., Rugg C.A, Musgrove, E.A. Method for analysis of cellular DNA content of paraffin-embedded pathological material using flow cytometry. *J. Histochem. Cytochem.* 1993;33: 1333-1335.
126. Ormerod, M.G., Payne, A.W.R, Watson, J.V. Improved program for the analysis of DNA histograms. *Cytometry* 1987;8:: 637-641.
127. Darzynkiewicz, Z., Robinson, J.P, Crissman, H.A. *Flow Cytometry. Methods in Cell Biology*, 41 & 42, Academic Press, Inc., San Diego
128. Ormerod, M.G. *Flow Cytometry. A Practical Approach.* Oxford University Press, Oxford. 2000;3:83-97.
129. Ormerod M.G., Titley J.T, Imrie P. R. The use of light scatter when recording a DNA histogram from paraffin-embedded tissue. *Cytometry*, 1995;21:294-299.



130. Rabinovitch, P.S., Torres, R.M. and Engel, D. Simultaneous cell cycle analysis and twocolor surface immunofluorescence using 7-amino-actinomycin D and single laser excitation. *J. Immunol.* 1986;136:2769-2776.
131. Rabinovitch, P.S, Darzynkiewicz, Z., Robinson, J.P. and Crissman. *Flow Cytometry. Methods in Cell Biology*, 1994;41:264-296.
132. Vasileiou P, Tsioufis C, Lazaros G, Hatziyanni E, Kasiakogias A, Stefanadis Ch. et al. Interleukin-8 as a predictor of acute idiopathic pericarditis recurrences. A pilot study. *Int J Cardiol.* 2014;172(3):463-4.
133. Imazio M, Brucato A, Maestroni S, Cumetti D, Dominelli A, Natale A et al. Prevalence of C-reactive protein elevation and time course of normalization in acute pericarditis: implications for the diagnosis, therapy, and prognosis of pericarditis. *Circulation.* 2011;110:1095-1099
134. Khoueiry Z, Roubille C, Nagot N, Lattuca B, Piot C, Leclercq F. et al. Could heart rate play a role in pericardial inflammation? *Med Hypotheses.* 2012;79(4):512-5.
135. Imazio M. Contemporary management of pericardial diseases. *Curr Opin Cardiol* 2012;27:308-317
136. Karatolios K, Moosdorf R, Maisch B, Pankuweit S. Cytokines in pericardial effusion of patients with inflammatory pericardial disease. *Mediators Inflamm* 2012;2012:518-525
137. Pankuweit S, Wadlich A, Meyer E, Portig I, Hufnagel G, Maisch B. Cytokine activation in pericardial fluids in different forms of pericarditis. *Herz* 2000;25:748–54.
138. Qazi BS, Tang K, Qazi A. Recent advances in underlying pathologies provide insight into interleukin-8 expression-mediated inflammation and angiogenesis. *Int J Inflamm* 2011;2011:908468. doi: 10.4061/2011/908468. Epub 2011 Dec 22
139. Moll M, Kuemmerle-Deschner JB. Inflammasome and cytokine blocking strategies in autoinflammatory disorders. *Clin Immunol* 2013;147:242-245.
140. Lazaros G, Vasileiou P, Koutsianas C, Antonatou K, Stefanadis C, Pectasides D et al. Anakinra for the management of resistant idiopathic recurrent pericarditis. Initial experience in 10 adult cases. *Ann Rheum Dis*, In Press

141. Silvia Stojanov and Daniel L. Kastner. Familial autoinflammatory diseases:genetics, pathogenesis and treatment. *Current Opinion in Rheumatology* 2005,17:586-599.
142. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton A. Syndrome of periodic fever, pharyngitis and aphthoys stomatitis. *J Pediatr* 1987;110:43-46.
143. Gattorno M., Martini A. Inherited autoinflammatory syndromes:an expanding new group of chronic inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:133-6.
144. Martinon F, Tschopp J. Inflammatory caspases: linking an intracellular innate immune system to autoinflammatory diseases. *Cell* 2004; 117:561-574.