



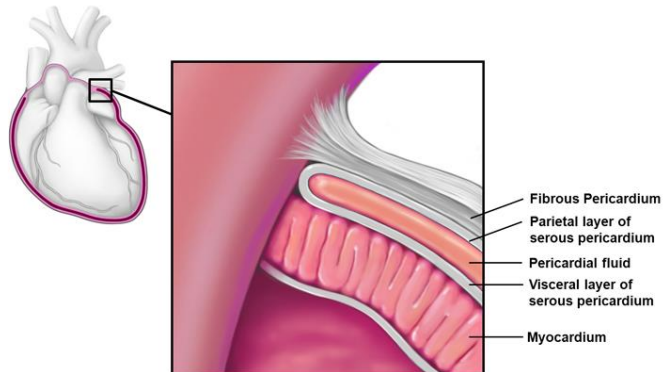
Fisiopatologia della pericardite acuta e ricorrente

Aldo Bonaventura, Divisione di Medicina Interna, Ospedale di
Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese

Antonio Abbate, Pauley Heart Center, Virginia Commonwealth
University, Richmond, Virginia, USA

Aspetti generali

- La pericardite è il processo infiammatorio che coinvolge il pericardio.
- Il correlato clinico è una sindrome caratterizzata da dolore toracico, sfregamenti pericardici e modifiche dell'elettrocardiogramma.
- Si può presentare come entità isolata o come manifestazione di malattie sistemiche (es. lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide).



<http://www.clevelandclinimed.com/medicalpubs/diseasemanagement/cardiology/pericardial-disease>

Eur Heart J. 2015 Nov 7;36(42):2921-64

INFLAMMOLOGY RETHINK INFLAMMATION. GOING BEYOND.



Cosa provoca la pericardite?

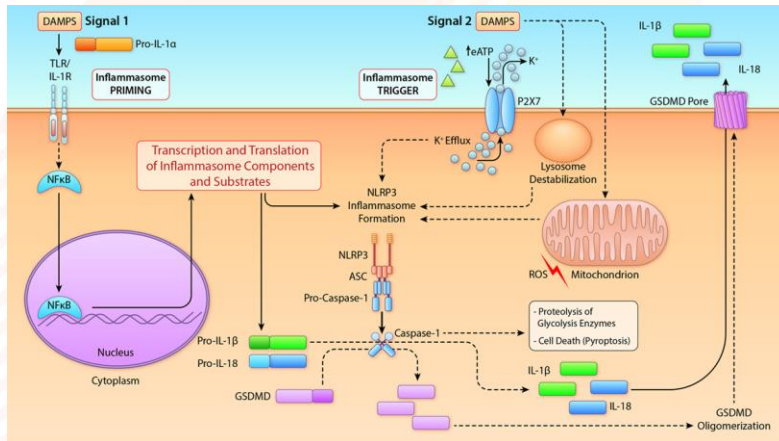
- La comprensione della pericardite è da molti anni oggetto di studio in quanto poco è noto sui meccanismi che la provocano.
- A incidere sulla scarsa conoscenza, può concorrere la carenza di modelli animali in grado di riprodurre ciò che avviene nell'uomo durante l'infiammazione del pericardio.
- Alcune informazioni sulla fisiopatologia sono state derivate *ex post* dai risultati di alcuni trial clinici, come ad esempio quelli con colchicina e anakinra.
- Recentemente, un ruolo centrale nella fisiopatologia della pericardite è stato attribuito all'NLRP3 inflammasoma e ad interleuchina (IL)-1.

J Am Coll Cardiol. 2020 Jan 7;75(1):76-92

INFLAMMOLOGY RETHINK INFLAMMATION. GOING BEYOND.



NLRP3 inflammasoma



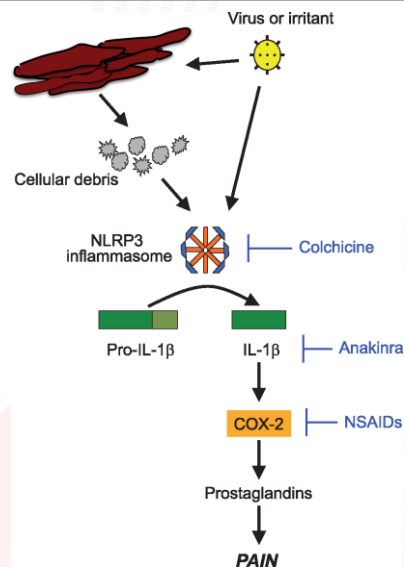
- L'NLRP3 inflammasoma è un complesso macromolecolare intracellulare che, a seguito di danno, attiva una cascata di eventi intracellulari che portano al rilascio all'attivazione e al rilascio di IL-1β.

Circ Res. 2020 Apr 24;126(9):1260-1280



IL-1 e pericardite

- Un insulto di origine infettiva o non infettiva a carico del pericardio potrebbe essere in grado di stimolare la formazione dell'NLRP3 inflammasoma.
- L'NLRP3 inflammasoma inizia una reazione infiammatoria locale e sistemica attraverso l'attivazione e il rilascio di IL-1 β .
- IL-1 β è in grado di attivare COX-2 che, attraverso la sintesi delle prostaglandine, è responsabile della manifestazione classica della pericardite, il **DOLORE**.



Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2018 Jan 1;4(1):46-53

INFLAMMOLOGY RETHINK INFLAMMATION. GOING BEYOND.



La pericardite come patologia autoinfiammatoria

- I disturbi autoinfiammatori si caratterizzano per manifestazioni infiammatorie episodiche, come febbre, mialgie, astenia, neutrofilia e incremento di indici di flogosi (PCR, VES) alternate a periodi liberi da sintomi e normalizzazione dei biomarcatori infiammatori.
- La pericardite acuta ricorrente idiopatica è frequente nei pazienti con malattie autoinfiammatorie, come Febbre mediterranea familiare e Sindrome periodica associata al recettore del TNF.
- Un'ulteriore conferma della patogenesi autoinfiammatoria è venuta dallo studio AIRTRIP (*Anakinra—Treatment of Recurrent Idiopathic Pericarditis*) e più recentemente dallo studio RHAPSODY.

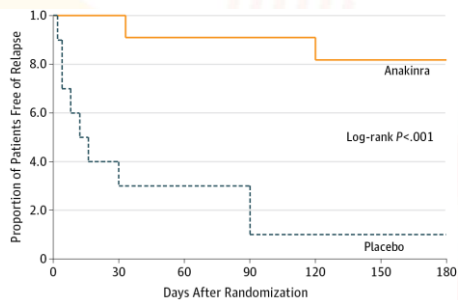
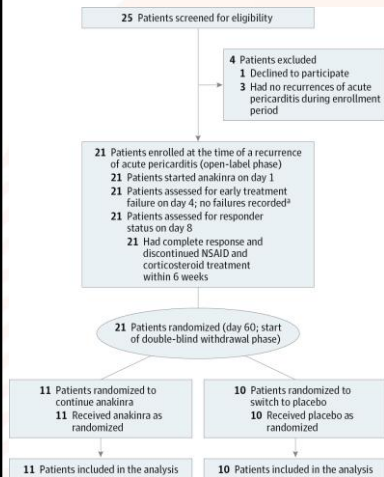
Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2018 Jan 1;4(1):46-53; J Am Coll Cardiol. 2020 Jan 7;75(1):76-92; JAMA. 2016 Nov 8;316(18):1906-1912



RETHINK INFLAMMATION. GOING BEYOND.



Lo studio AIRTRIP



		0	30	60	90	120	150	180
No. at risk	Placebo	10	4	3	3	1	1	1
	Anakinra	11	11	10	10	10	9	9
No. of treatment failures	Placebo	6	1	0	2	0	0	0
	Anakinra	0	1	0	0	0	1	1

- Pazienti resistenti a colchicina e steroide-dipendenti trattati con anakinra (2 mg/kg/die, fino a 100 mg/die, per due mesi) hanno mostrato una netta riduzione del rischio di recidive rispetto a placebo e sono riusciti a sospendere i FANS e gli steroidi entro 6 settimane.

JAMA. 2016 Nov 8;316(18):1906-1912

INFLAMMOLOGY RETHINK INFLAMMATION. GOING BEYOND.

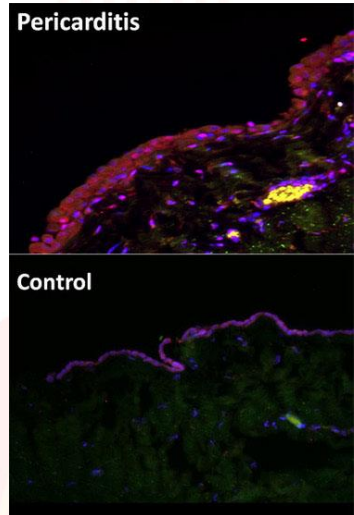


NLRP3 inflammasoma e pericardite

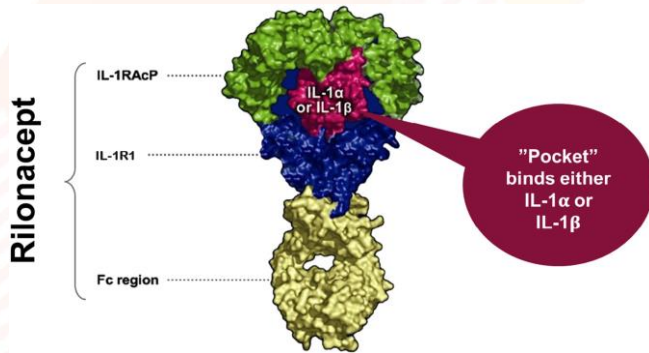
- Una più intensa espressione di NLRP3 inflammasoma (in rosso) è stata osservata nel pericardio di pazienti con pericardite cronica durante un episodio acuto.
- La formazione e l'attivazione dell'NLRP3 inflammasoma nel pericardio supporta l'ipotesi dell'autoinfiammazione come meccanismo guida in questa patologia.

Circulation. 2019;140:A13363

INFLAMMOLOGY RETHINK INFLAMMATION. GOING BEYOND.



Rilonacept e lo studio RHAPSODY



- Rilonacept è una proteina di fusione dimerica che è in grado di legare IL-1 α o IL-1 β e prevenirne l'interazione con il recettore, inibendo l'attività di IL-1.
- Lo studio di fase III RHAPSODY è un trial randomizzato controllato di sospensione in doppio cieco che ha valutato l'efficacia di rilonacept nel trattamento e prevenzione della pericardite ricorrente.

Am Heart J. 2020 Oct;228:81-90

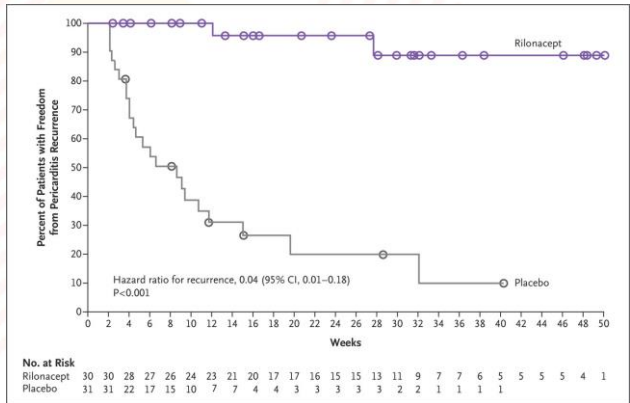
INFLAMMOLOGY RETHINK INFLAMMATION. GOING BEYOND.



Lo studio RHAPSODY

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Run-In Period		Randomized/Withdrawal Period	
	Rilonacept (N=86)	Rilonacept (N=30)	Placebo (N=31)	
Age				
Mean — yr	44.7±16.1	48.0±15.7	44.8±14.5	
Distribution — no. (%)				
12–17 yr	7 (8)	1 (3)	2 (6)	
18–49 yr	71 (81)	24 (80)	27 (87)	
65–78 yr	8 (9)	5 (17)	2 (6)	
Female sex — no. (%)	49 (57)	16 (53)	16 (52)	
Race — no. (%)†				
White	80 (93)	28 (93)	28 (90)	
Black	5 (6)	1 (3)	3 (10)	
Other	1 (1)	1 (3)	0	
Cause of pericarditis — no. (%)				
Idiopathic	71 (81)	26 (87)	26 (84)	
Post-pericardiotomy syndrome	12 (14)	3 (10)	5 (16)	
Dressler syndrome‡	1 (1)	1 (3)	0	
Medication used in the qualifying episode of pericarditis — no. (%)				
NSAID	58 (67)	20 (67)	19 (61)	
Colchicine	69 (80)	27 (90)	26 (84)	
Glucocorticoids	42 (49)	14 (47)	14 (45)	
Duration of previous treatment with glucocorticoids — wk¶	19.9±8.9	17.4±6.0	21.1±8.7	
Total no. of episodes of pericarditis, including index and qualifying episodes	4.7±1.7	5.1±2.0	4.8±1.5	
Duration of illness — yr	2.4±1.1	3.1±1.4	1.9±1.1	
No. of recurrent episodes per yr	4.4±1.9	4.4±1.2	4.3±1.9	
Pain score for the qualifying episode, according to the numerical rating scale	6.2±1.8	6.4±1.7	6.3±1.9	
C-reactive protein level for the qualifying episode — mg/dl	6.2±6.7	6.6±7.3	6.0±5.1	
Manifestations of pericarditis in the qualifying episode — no. (%)				
Pericardial effusion**	33 (38)	10 (33)	11 (35)	
Pericardial rub	11 (13)	6 (20)	3 (10)	
ST segment elevation or PR depression	16 (19)	5 (17)	6 (19)	



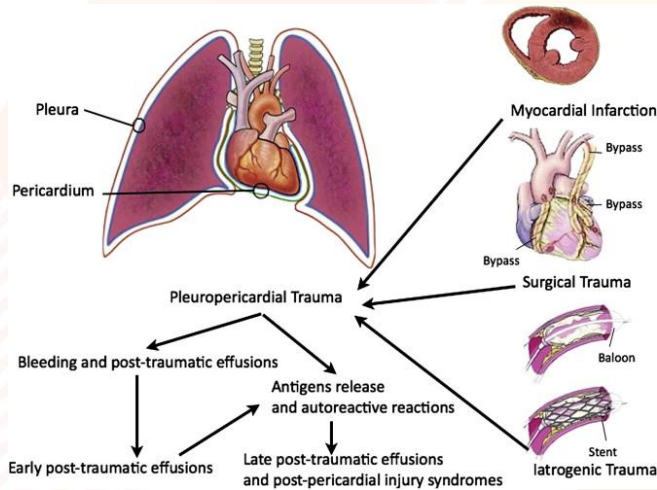
- Pazienti con almeno due recidive di pericardite nonostante terapia massimale trattati con rilonacept (carico 320 mg, poi 160 mg alla settimana) hanno mostrato una rapida risoluzione dell'evento e una netta riduzione del rischio di recidive.

N Engl J Med. 2020 Nov 16. doi: 10.1056/NEJMoa2027892

INFLAMMOLOGY RETHINK INFLAMMATION. GOING BEYOND.



Sindrome da risposta a lesione o danno cardiaco



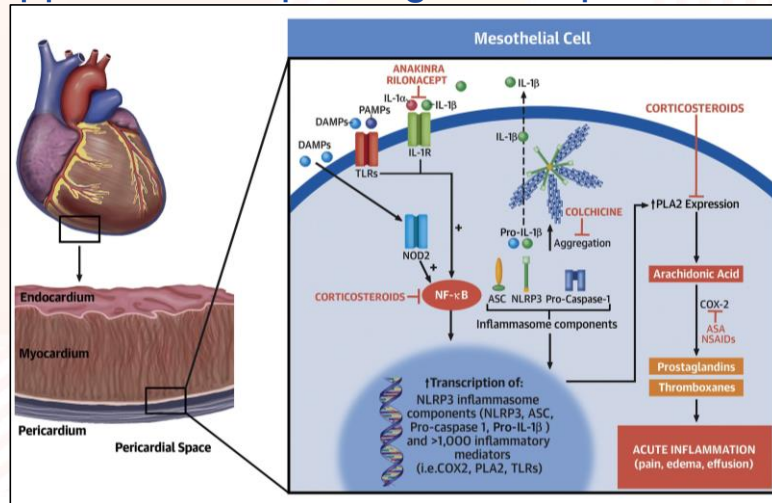
Int J Cardiol. 2013 Sep 30;168(2):648-52

INFLAMMOLOGY RETHINK INFLAMMATION. GOING BEYOND.



- In anni recenti, questa entità nosologica è divenuta più comune ed è causata:
 - ✓ procedure cardiache (ablazione di fibrillazione atriale, impianto transcateretere di valvola aortica, angioplastica percutanea, impianto di pacemaker);
 - ✓ necrosi miocardica post-infarto miocardico;
 - ✓ trauma chirurgico o accidentale del torace – sindrome post-pericardiotomica.
- Anche tale tipo di pericardite ha genesi immuno-mediata.

Approccio fisiopatologico alla pericardite



J Am Coll Cardiol. 2020 Jan 7;75(1):76-92;

INFLAMMOLOGY RETHINK INFLAMMATION. GOING BEYOND.



Messaggi finali

- La comprensione della fisiopatologia della pericardite ha compiuto alcuni progressi in anni recenti.
- Nella storia naturale della malattia, il ruolo di NLRP3 inflammasoma e IL-1 sono centrali. La loro presenza a livello del pericardio supporta il ruolo della patogenesi autoinfiammatoria della pericardite.
- A conferma di ciò, l'inibizione di IL-1 ha dimostrato di essere utile sia per il trattamento che per la prevenzione della pericardite ricorrente.
- Future terapie mirate dovranno considerare il blocco dell'NLRP3 inflammasoma al fine di inibire la cascata infiammatoria ad un livello più alto.

J Am Coll Cardiol. 2020 Jan 7;75(1):76-92;

INFLAMMOLOGY

RETHINK INFLAMMATION. GOING BEYOND.

