

Ailesel özellik gösteren ve tekrarı kolşisin ile baskılanan bir rekürren perikardit olgusu

Vedat Okutan (*), Yılmaz Yozgat (*), S.Ümit Sarıcı (**), Mustafa Gülgün (**),
Oğuz Afyoncu (**), Oğuzhan Babacan (**), Erkan Kuralay (***) , M.Koray Lenk (*)

Özet

Akut perikardit geçiren erişkinlerde rekürrens %15-30 oranında bildirilirken, rekürren perikardit çocuklarda nadir olgu sunumlarından ibarettir. Olguların bir kısmı kronik inflamatuvar hastalıklarla, bir kısmı kardiyak operasyonlarla ilişkilendirilmiş de, neden sıklıkla idiyopatik kalmaktadır. Sadece birkaç olgu bildiriminde ailesel özellik gösteren rekürren perikardit tanımlanmıştır. Nüksleri önlemede kolşisin son 18 yıldır kullanılmakta olup, umut verici sonuçlar mevcuttur. Babasında ve kendisinde rekürren perikardit tanımlanan 14 yaşındaki olguyu ailesel özellik göstermesi ve kolşisin tedavisi ile kontrol altına alınması nedeniyle sunmayı uygun bulduk.

Anahtar kelimeler: Çocuk, kolşisin, rekürren perikardit

Summary

A case of familial recurrent pericarditis with its relapse suppressed by colchicine

The recurrence rate of acute pericarditis is 15% to 30% in adulthood, whereas it is rare in children with cases, most of which are case reports. The cause is usually idiopathic although some cases have been associated with chronic inflammatory diseases and cardiac operations. Recurrent pericarditis with familial involvement has been reported in only a few cases. Colchicine has been in use in the prevention of recurrent pericarditis relapses for the last 18 years. A 14-year-old girl with recurrent pericarditis who has had familial (parental) involvement and been managed (under control) with colchicine treatment is presented in this paper.

Key words: Child, colchicine, recurrent pericarditis

* GATA Çocuk Kardiyolojisi BD

** GATA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

***GATA Kalp ve Damar Cerrahisi AD

Ayrı basım isteği: Dr. Vedat Okutan, GATA Çocuk Kardiyolojisi BD, Etlik-06018 Ankara

E-mail: vedatokutan@yahoo.com

Makalenin geliş tarihi: 06.06.2006

Kabul tarihi: 22.01.2007

Giriş

Erişkinlerde akut perikarditli hastalarda %15-32 oranında rekürrens-nüks bildirilmektedir (1). Çocuklarda ise rekürren perikardit (RP) son derece seyrek olup, nadir olgu sunumlarından ibarettir (2). İlk atağın etiyojisi ve nükslerin nedeni sıklıkla bilinmez (idiyopatik). Olguların bir kısmı kronik inflamatuvar hastalıklarla, bir kısmı kardiyak operasyonlarla ilişkilendirilse de, neden sıklıkla idiyopatik kalmaktadır (2). Nadir olgu bildirimlerinde ise ailesel özellik gösteren RP tanımlanmıştır (3-7).

RP'de tedavi nonspesifik olup, nüksleri önlemede optimal bir tedavi yoktur (8). Kolşisin 1987'den bu yana nüksleri önlemek için kullanılmakta olup, umut verici sonuçlar mevcuttur (8-11).

Biz de burada kendisinde ve babasında RP tanımlanan ve kolşisin ile nüksleri kontrol altına alınan bir olguyu sunduk.

Olgu Sunumu

On dört yaşında kız hasta sol göğüs ve sırt ağrısı, çarpıntı, halsizlik ve ateş yakınmaları ile başvurdu. Fizik muayenede nabız: 110/dk, kan basıncı: 100/70 mmHg, femoral nabazanlar palpabl, vücut ısısı: 37 °C idi ve belirgin üfürüm, organomegali, asit ve ödem yoktu. Laboratuvar incelemede beyaz küre: 12.400/mm³, CRP: 96 mg/dl, sedimentasyon 27 mm/saat, EKG normal, ekokardiyografide kardiyak anatomi, sistolik ve diyastolik fonksiyonlar normal ve ön duvarda 7 mm efüzyon saptandı. Olguya akut perikardit tanısı ile üç hafta süreyle nonsteroidal antiinflamatuvar (NSAI) ilaç (indometazin) tedavisi verildi. İlk haftadan itibaren yakınmalar azalarak kayboldu. Semptomlar dört ay ve

bundan beş ay sonra tekrar etti; NSAİ ilaç ile ataklar kontrol edildi. Üçüncü nöks başlangıçtan on ay sonra olup, hasta şiddetli göğüs ağrısı, dispne ve hipotansiyon ile geldi. Ekokardiyografide ön ve arka duvarda 28 mm efüzyon, sağ ventrikülde ve sağ atriyumda bası bulguları saptanan hastaya tamponad nedeniyle perikardiyosentez yapılarak oral prednizolon başlandı. Perikard sıvısından viral ve bakteriyel kültür-izolasyon çalışmaları, tüberküloz kültür, PCR, AARB kültür çalışmaları yapıldı. Sıvının görünümü serosanginöz, glikoz: 92 mg/dl, protein/albumin: 5.0/3.3 gr/dl, LDH: 1526 U/L, Gram ile boyalı preparatta bakteri görülmedi, 4-5 PMNL izlendi. Sedimentasyon: 85 mm/saat, CRP: 96 mg/dL, fibrinojen: 471 mg/dL bulundu. Otoimmün etiyojolojiye yönelik olarak ANA, anti-dsDNA, anti-RNP, p-ANCA, anti-Sm, antikardiyolipin antikorlar çalışıldı. Soy geçmişinde anne-babanın hala-dayı çocukları oldukları, babasında dört yıl önce iki kez dökümanite edilmiş perikardit atağı, annenin kuzenlerinde ailevi Akdeniz ateşi bulunması nedeni ile pirin gen mutasyonu çalışıldı. TNFRS1A mutasyonu ise çalışılmadı. Tüm bu çalışmaların sonucu negatif bulundu. Dört haftalık prednizolon tedavisi sonrası klinik semptomlar ve efüzyon tamamen ortadan kalktı. Ancak ilaç kesimini müteakip iki hafta sonra nöks görüldü. Bu atakta NSAİ ilaç ile birlikte kolşisin 1 mg/gün başlandı. Üç hafta NSAİ ilaç kullandıktan sonra tedaviye sadece kolşisin ile devam edildi. Bu tedavi üzerinde iken hafif bir atak daha meydana geldi ve bu atak da NSAİ ilaç ile kontrol edildi. Hasta halen kolşisine devam etmekte olup, son altı aydır nöks ve müdahale etmeyi gerektirir ilaç yan etkisi görülmemiştir.

Tartışma

Erişkinlerde akut perikardit, olguların %15-32'sinde tekrar ederken (1), çocuklarda RP'e çok seyrek rastlanmaktadır (2). Perikardit bir kısım hastada düzelerken, bir kısmında niçin tekrarladığı bilinmemekte, aktif dönem 5-15 yıl sürebilmektedir. Ataklar arası remisyon dönemleri birkaç hafta ile birkaç ay arasında değişmektedir (11-13). RP ilaç kullanılmadan semptomsuz araların olduğu aralıklı tip ve antiinflamatuvar tedavinin kesilmesinden hemen sonra relaps gösteren devamlı tip olmak üzere iki şekilde görülür. Masiv perikardiyal efüzyon, tamponad, konstriksiyon nadirdir (14,15).

Perikarditin etiyojisinde enfeksiyon, akut miyokard infarktüsü, üremi, neoplazi, travma, radyasyon, otoimmünite sıklıkla bulunmakla birlikte, olguların büyük bir kısmında sebep belirsizdir (4). Az sayıda olgu bildiriminde genetik geçiş bildirilmiştir (4-7). Raattika ve ark. çocukluk çağında 15 RP'li olgudan bir olgunun büyük-

babasında RP atakları görüldüğünü bildirmişlerdir (2). DeLine ve ark. Alman kökenli bir ailenin beş ferdeinde değişik zamanlarda perikardit tanımlamışlar, bu olgularda bilinen tüm etiyojik nedenler ayırt edildikten sonra izole ailesel perikardit yorumuna varmışlar, genetik geçişin olasılıkla inkomplet penetranslı otozomal dominant olduğunu düşünmüşlerdir (4). Genecin 1959'da iki genç erişkin kardeşte kolesterol perikardit (3), 1983'de Martinez Levin ve ark. Meksikalı bir ailede perikardit, artrit ve kamptodaktili (5), 1986'da Bulutlar ve ark. bir Türk ailenin beş bireyinde bunlara ek olarak koksaya varyant anomali (6), 2003'de Erdöl ve ark. oküler hipertansiyonla birlikte kronik perikardit tanımlamışlardır (7).

Perikardiyal hastalıkla birliktelik gösteren pek çok sendrom ve sistemik hastalık bildirilmiş olmakla birlikte, DeLine (4) ile Raattika ve ark.'nın (2) bildirimleri dışında izole perikardit olgusu bulunmamaktadır. Olgumuz, babasında da RP ataklarına rastlanması nedeniyle, ailesel geçiş gösteren az sayıda izole perikardit olgusundan birisi olma özelliği taşımaktadır.

Raattika ve ark. RP'li 15 pediatrik olguyu inceledikleri çalışmalarında olguların %47'sinde etiyojide bir süre önce geçirilmiş kardiyak operasyon olduğunu saptamışlardır (2). Altı yaşından sonra ameliyat edilenlerde (özellikle atriyal septal defekt ameliyatı) RP riski %5'e çıkmaktadır.

RP'in herediter rekürren inflamatuvar hastalıkların bir görünümü olabileceği görüşü birçok sunumda mevcuttur. Herediter inflamatuvar bozukluklar ateşin yanı sıra, karın, toraks, kas-iskelet sistemi ve deriyi tutabilen, tekrarlayan inflamasyon atakları ile karakterizedir. Bunlardan ailesel Akdeniz ateşi ("familial Mediterranean fever", FMF) ve "tumor necrosis factor associated periodic syndrome" (TRAPS) RP ayırıcı tanısında özellikle akılda tutulmalı ve mutasyon analizi çalışılmalıdır. FMF'de perikard tutulumu nadir (%0.5-1), ancak iyi bilinen bir görünümdür (16). Türkiye'de yapılan çok merkezli çalışmada 2838 olguda perikardit sıklığı daha sık bildirilmiştir (%1.4) (17). Hastalığın peritonit, artrit gibi sık rastlanan klinik bulguları belirgin olmakla birlikte, sadece RP atakları ile seyreden olgular bildirilmiştir (18-20). Dode ve ark. rekürren inflamatuvar sendromlu 394 hastayı inceledikleri çalışmada 28 (%7.1) TNFRS1A mutasyonu saptamışlar ve bu olguların ikisi sadece RP olarak ortaya çıkmıştır (21).

Olgumuzda da babada RP ataklarının olması ve annenin yeğenlerinde FMF bulunması nedeniyle FMF açısından gerekli mutasyon analizleri yapıldı, ancak negatif bulundu. TRAPS açısından ise genetik inceleme yapılmadı.

RP tedavisinde NSAİ ilaçlar ilk seçenek olmakla birlikte, yanıt her zaman yeterli olmamaktadır. Kortikosteroidler atağı hızla baskılamakla birlikte, steroid bağımlılığı riski ve bu hastalarda relaps sıklığının steroid kullanılmayan olgulara göre daha sık oluşu önemli çinkelerdir (1,12,14,22-24). Hem bu yan etkiler nedeniyle, hem de RP'de hastalığın şiddeti sonraki ataklarda giderek azaldığından, bu hastalarda kortikosteroid kullanımı tamponad gibi şiddetli semptomatik olgularla sınırlı tutulmalıdır.

Kolşisinin tek başına verilmesi veya NSAİ ilaç tedavisine eklenmesi hem ilk atağın kontrolü, hem de nükslerin önlenmesi bakımından yararlıdır (14,23,24). Kolşisinin antiinflamatuvar etkisi lökositlerde seçici birikimine bağlıdır (25). Beyaz kürelerde plazmadan 16 kat daha fazla bulunmaktadır. Tubuline bağlanarak mitozu bloke etmekte, inflamasyonlu bölgeye lökosit diapedezini önlemekte, kollagenin transsellüler hareketini değiştirmekte, anfibroblastik aktivite göstermektedir. İlk kez 1987 yılında Serna ve ark. akut perikarditin nükslerinin önlenmesi amacı ile üç olguda kolşisin kullanmışlar ve başarı elde etmişlerdir (9). Guindo ve Adler'in 51 olguyu kapsayan çalışmalarında toplam 1004 aylık kolşisin tedavisi boyunca nüks %13.7'dir (8). Olguların %60.7'si 2333 aylık izlemde semptomsuz kalmıştır. Imazio ve ark.'nın 120 adet erişkin akut perikarditli hastada yaptıkları çalışmada, başlangıçta antiinflamatuvar ilaç ile birlikte kolşisin verilenlerde nüks %10.7, sadece antiinflamatuvar ilaç kullananlarda %32.3 bulunmuş, kortikosteroid kullanımının rekürrens açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (23).

Erişkinlerde kolşisinin RP ataklarını önlemedeki başarısı %50-80 olarak bildirilmektedir (8-11). Kolşisin kesildikten sonra ortaya çıkan nüksler genellikle hafif olup, kolay kontrol edilebilir. Önerilen süre en az bir yıl, doz ise 1 mg/gün'dür. İlaç kesimi kademeli olarak yapılmalıdır (8).

Kolşisinin çocuklarda RP tedavisinde kullanımına dair az sayıda yayın vardır (25,26). Az sayıda olgu ile yapılan bu çalışmalarda nükslerin önlendiği bildirilmektedir.

Olgumuzda da tamponad bulguları gelişen bir atakta kortikosteroid kullanılmış, bundan kısa süre sonra relaps görülmüş, NSAİ ilaç ile birlikte kullanılan kolşisin ile atak kontrol edilmiş, altı aylık kolşisin tedavisi boyunca yeni bir nüks olmamıştır.

Dirençli ve çok sık tekrar eden olgularda siklofosfamid, azatiyopürin (27), intravenöz immünglobulin (28-29), intraperikardiyal triamsilon asetonid (30) erişkin çalışmalarında kullanılmıştır. Cerrahi tedavi

bütün bunlara rağmen devam eden, ağır semptomatik olgularda endikedir (31).

Kaynaklar

1. Fowler NO. Recurrent pericarditis. *Cardiol Clin* 1990; 8: 621-626.
2. Raatika M, Pelkonen PM, Karjalainen J, Jokinen EV. Recurrent pericarditis in children and adolescents. Report of 15 cases. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 759-764.
3. Genecin A. Chronic pericardial effusion in brothers, with a note on cholesterol pericarditis. *Am J Med* 1959; 26: 496-502.
4. DeLine JM, Cable DG. Clustering of recurrent pericarditis with effusion and constriction in a family. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 39-43.
5. Martinez-Lavin M, Buendia A, Delgado E, et al. A familial syndrome of pericarditis, arthritis, and camptodactyly. *N Engl J Med* 1983; 309: 224-225.
6. Bulutlar G, Yazıcı H, Özdoğan H, Schreuder I. A familial syndrome of pericarditis, arthritis, camptodactyly, and coxa vara. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 436-438.
7. Erdöl C, Erdöl H, Çelik S, Baykan M, Gökçe M. Idiopathic chronic pericarditis associated with ocular hypertension: probably an unknown combination. *Int J Cardiol* 2003; 87: 293-295.
8. Adler Y, Finkelstein Y, Guindo J, et al. Colchicine treatment for recurrent pericarditis. A decade of experience. *Circulation* 1998; 97: 2183-2185.
9. Rodriguez de la Sarna A, Guindo Soldevila J, Marti Clarumunt V, Bayes de Luna A. Colchicine for recurrent pericarditis (letter). *Lancet* 1987; 26: 1517.
10. Spodick DH. Colchicine therapy of recurrent pericarditis (letter). *Circulation* 1991; 83: 1830-1831.
11. Millaire A, de Groote P, Decoux E, Goullard L, Ducloux G. Treatment of recurrent pericarditis with colchicine. *Eur Heart J* 1994; 15: 120-4.
12. Fowler NO, Harbin AD III. Recurrent acute pericarditis: follow-up study of 31 patients. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 300-305.
13. Hatcher CR, Logue RB, Logan WD Jr, Symbas PN, Mansour KA, Abbott OA. Pericardiectomy for recurrent pericarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971; 62: 371-378.
14. Maisch B, Seferovi PM, Arsen D, 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.
15. Mok GC, Menahem S. Large pericardial effusions of inflammatory origin in childhood. *Cardiol Young* 2003; 13: 131-136.
16. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998; 351: 659-664.
17. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine* 2005; 84: 1-11.
18. Tutar EH, İmamoğlu A, Kendirli T, Akar E, Atalay S, Akar N. Isolated recurrent pericarditis in a patient with familial Mediterranean fever. *Eur J Pediatr* 2001; 160:

19. Tauber T, Zimand S, Kotzer E. Recurrent pericarditis in familial Mediterranean fever. *Harefuah* 1995; 128: 611-612.
20. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Linneh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *Quart J Med* 1997; 90: 643-647.
21. Dode C, Andre M, Bienvenu T, et al. The enlarging clinical, genetic, and population spectrum of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2181-2188.
22. Artom G, Koren-Morag N, Spodick DH, 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.
23. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the COLchicine for acute PERicarditis (COPE) trial. *Circulation* 2005; 112: 2012-2016.
24. Imazio M, Demichelis B, Parrini I, et al. Management, risk factors, and outcomes in recurrent pericarditis. *Am J Cardiol* 2005; 96: 736-739.
25. Brucato A, Cimaz R, Balla A. Prevention of recurrences of corticosteroid-dependent idiopathic pericarditis by colchicine in an adolescent patient. *Pediatr Cardiol* 2000; 21: 395-396.
26. Yazigi A, Abou-Charaf LC. Colchicine for recurrent pericarditis in children. *Acta Paediatr* 1998; 87: 603-604.
27. Marcolongo R, Russo R, Laveder F, Noventa F, Agostini C. Immunosuppressive therapy prevents recurrent pericarditis. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1276-1279.
28. Tona F, Bellotto F, Laveder F, Meneghin A, Sinagra G, Marcolongo R. Efficacy of high-dose intravenous immunoglobulins in two patients with idiopathic recurrent pericarditis refractory to previous immunosuppressive treatment. *Ital Heart J* 2003; 4: 64-68.
29. Peterlana P, Puccetti A, Simeoni S, Tinazzi E, Corrocher R, Lunardi C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in chronic idiopathic pericarditis: report of four cases. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 18-21.
30. Maisch B, Ristic AD, Pankuweit S. Intrapericardial treatment of autoreactive pericardial effusion with triamcinolone; the way to avoid side effects of systemic corticosteroid therapy. *Eur Heart J* 2002; 23: 1503-1508.
31. Miller JI, Mansour KA, Hatcher CR. Pericardiectomy: current indications, concepts, and results in a university center. *Ann Thorac Surg* 1982; 34: 40-45.