

La malattia reumatica: una patologia dimenticata?

Francesco De Maddi, Paolo Siani

Unità Operativa Complessa di Pediatria, Ambulatorio di Reumatologia Pediatrica, AORN "A. Cardarelli", Napoli

Abstract

Rheumatic fever: a forgotten disease?

In spite of a significantly reduced prevalence in European countries of rheumatic fever, it represents the third cause of hospital admission to our Paediatric Department for rheumatic pathologies. Many diagnostic and therapeutic questions remain open. The demonstration of a previous group A hemolytic Streptococcus infection for a diagnosis has recently been discussed. Colour doppler echocardiography is a valid diagnostic tool for hospitalized patients. Three cases of rheumatic fever with different clinical manifestations at the onset are described by the authors.

Quaderni acp 2008; 15(3): 126-129

Key words Rheumatic fever. Jones criteria. Cardiac echocardiography

Nonostante la segnalazione di una notevole riduzione dell'incidenza della malattia nei Paesi europei, nel nostro ospedale la malattia reumatica rappresenta la terza causa di ricovero per patologia reumatologica. Numerose restano le questioni aperte di ordine diagnostico e terapeutico. Recenti segnalazioni mettono in discussione la necessità per la diagnosi della dimostrazione di una pregressa infezione da streptococco beta-emolitico di gruppo A. L'ecocolordoppler cardiaco rappresenta un valido supporto diagnostico per i pazienti ospedalizzati. Gli Autori, infine, descrivono tre casi di malattia reumatica con differenti manifestazioni cliniche all'esordio.

Parole chiave Malattia reumatica. Criteri di Jones. Ecocolordoppler cardiaco

Il vecchio e il nuovo

Nell'ultimo decennio le più sofisticate ricerche in ambito genetico e immunologico hanno aperto nuovi orizzonti per la reumatologia pediatrica. L'analisi dei polimorfismi di geni implicati nel controllo dell'immunità e la conoscenza dei processi alla base dello sviluppo e del mantenimento dell'infiammazione hanno portato alla ribalta malattie correlate a disturbi della regolazione immunitaria quali IPEX (Immunodisregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked) o sindromi autoinfiammatorie come la sindrome CINCA (Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular), patologie, peraltro, estremamente rare. L'esatta conoscenza del ruolo delle citochine pro-infiammatorie ha prodotto una profonda rivoluzione terapeutica con l'avvento dei farmaci biologici, capaci di interagire con singoli mediatori o popolazioni cellulari coinvolte nel processo infiammatorio. Il fiorire di articoli su questi aspetti emergenti della reumatologia ha ridotto l'attenzione dei pediatri sulle novità circa malattie ormai conside-

rate consolidate nella conoscenza comune, come la malattia reumatica (MR). Anche la ricerca è andata progressivamente scemando per una graduale riduzione dell'incidenza nei Paesi ad alta industrializzazione.

La MR resta, comunque, la prima causa di cardiopatia acquisita nei Paesi in via di sviluppo.

Nell'esperienza della nostra UO la MR è però una patologia di non raro riscontro: nella casistica reumatologica è la terza causa di ricovero dopo la vasculite di Schoenlein-Henoch e la malattia di Kawasaki. Ha una incidenza pressoché costante nell'ultimo triennio, pari a 0,6% dei ricoveri totali per anno, e a circa il 25% dei ricoveri in DH reumatologico. È quindi da valutare attentamente nella diagnosi differenziale, per il polimorfismo clinico segnalato in questi ultimi anni.

Si tratta – come si sa – di una complicanza non suppurativa secondaria a infezione da streptococco beta-emolitico di gruppo A (SBEGA) che può coinvolgere vari distretti dell'organismo. La patoge-

nesi è secondaria al processo di "cross-mimicry", per identità molecolare tra antigeni dello streptococco (proteina M) e proteine umane [1]. È nota la presenza di familiarità correlata a una suscettibilità genetica. La biologia molecolare ha segnalato l'alta frequenza di un particolare allele correlato al sistema HLA di classe II, nei soggetti affetti [2].

Recenti segnalazioni affidano un importante ruolo alla presenza di un particolare fenotipo di toll like receptors di tipo 2 (TLR-2): questi recettori sono un elemento fondamentale dell'immunità innata e chiave della risposta immunitaria mediata dall'infiammazione nei riguardi di strutture batteriche quali lipoproteine o peptidoglicani [3].

I criteri di Jones rappresentano ancora oggi il "gold standard" per la diagnosi (tabella 1). La presenza di due criteri maggiori o di uno maggiore e due minori ne rende assai probabile la diagnosi [4-5]. I due criteri maggiori più frequentemente segnalati nelle casistiche internazionali sono l'artrite e la cardite, raro l'eritema marginato e praticamente inesistente il riscontro di noduli sottocutanei e quindi, in oltre il 30% dei casi, la diagnosi avviene con la presenza di un solo criterio maggiore e due criteri minori.

Restano esclusi dall'utilizzo dei criteri di Jones la corea e la cardite silente, quest'ultima definita come una cardite reumatica in assenza di altri segni specifici della malattia.

Ci sono ancora argomenti di discussione sull'uso didattico e rigido dei criteri per il sospetto o la conferma di diagnosi di malattia reumatica. Molto discussa è la necessità della dimostrazione di una pregressa infezione da SBEGA tramite la positività del tampone faringeo, dell'elevazione progressiva del TAS e dell'anti-DNasi B: alla positività congiunta delle due determinazioni anticorpali si attribuisce una specificità superiore al 90%. Secondo recenti segnalazioni il criterio indispensabile della dimostrazione di

Per corrispondenza:
 Francesco De Maddi
 e-mail: francesco.demaddi@ospedalecardarelli.it

il punto su

pregressa infezione streptococcica potrebbe essere la causa di una sottostima della frequenza di malattia reumatica, con ricaduta sul numero di pazienti con cardiopatia acquisita; d'altro canto il riscontro di pregressa infezione streptococcica nei casi dubbi, quali per esempio artrite monoarticolare, può essere di supporto diagnostico.

Da considerare, infine, nell'ambito delle numerose questioni aperte la controversa PANDAS, acronimo di Paediatric Auto-immune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal Infection. La malattia, classificata nelle patologie neurologiche autoimmuni in età pediatrica, è caratterizzata dalla presenza di tic e/o disturbi ossessivi-compulsivi in età pre-puberale a seguito di una infezione streptococcica. Restano discusse a tutt'oggi la sua esistenza e l'eventuale terapia (antibiotici, tonsillectomia, e recentemente l'uso di IgEV) [6-7].

I tre casi clinici che presentiamo si prestano alla discussione di alcuni problemi che riguardano la diagnosi e la terapia della MR.

Primo caso: la cardite

Luigi M., di 5 anni, viene ricoverato per febbre persistente. La madre riferisce frequenti episodi di faringo-tonsillite e il riscontro, all'età di 6 mesi, di un soffio cardiaco diagnosticato come di probabile natura funzionale, ma non studiato con ecocardiogramma.

Presenta febbre elevata continuo-remitte con picchi di 39 °C da circa 7 giorni; vi è stata una fugace comparsa di esantema maculare ai glutei e alle cosce. Ha assunto claritromicina e paracetamolo. Negli ultimi due giorni solo febbricola serale. Lamenta artromialgie agli arti inferiori. Viene inviato al pediatra di famiglia per sospetto di malattia di Kawasaki.

Luigi presenta febbre e pallore mucocutaneo, assenza di linfadenopatie. Le mucose congiuntivali e orali sono normali, il faringe è iperemico. Le articolazioni sono indenni.

All'auscultazione si riscontra un soffio protomesosistolico di timbro apparentemente dolce, di intensità 2/6 secondo Levin, che non diminuisce d'intensità in ortostatismo. Gli organi ipocondriaci sono nella norma. La pressione arteriosa

TABELLA 1: CRITERI DI JONES

CRITERI DI JONES	
<i>Maggiori</i>	<i>Minori</i>
<ul style="list-style-type: none"> ■ Poliartrite migrante ■ Cardite ■ Eritema marginato ■ Noduli sottocutanei ■ Corea 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Febbre ■ Artralgie ■ Indici infiammatori ■ Allungamento dell'intervallo PR all'ECG ■ Insufficienza mitralica o aortica all'ecocardiogramma
<p><i>Evidenza di precedente infezione da streptococco beta-emolitico di gruppo A</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tampone faringeo positivo • Titolo elevato di anticorpi antistreptococco <p>La presenza di due criteri maggiori o di un criterio maggiore e due criteri minori indica un'alta possibilità di febbre reumatica, se supportati dall'evidenza di pregressa infezione da streptococco beta emolitico di gruppo A</p>	

è 90/60 e la frequenza cardiaca è 90 batt/min.

All'ingresso globuli rossi 3.460.000/mmc; Hb 9,4 g/dl; globuli bianchi 9890/mmc; neutrofili 63,7%. La PCR è 58 mg/l, la VES è 34 mm/1 h e il TAS 915 UI/ml.

Modesto, e non significativo, aumento delle transaminasi e della LDH, tampone faringeo negativo per la ricerca di streptococco beta-emolitico di gruppo A. All'ECG ritardo della conduzione intraventricolare dx, con atipie aspecifiche del tratto ST.

L'esecuzione dell'ecocardiogramma praticato, per escludere una malattia di Kawasaki incompleta, ha permesso di formulare la diagnosi di cardite reumatica, in quanto ha evidenziato "valvola mitrale con lembo anteriore iperecogeno e insufficienza mitralica di grado medio. Minimo rigurgito aortico. Arterie coronarie di normale origine e decorso. Piccolo scollamento pericardico lungo atrio e ventricolo dx, con scollamento max di 8 mm; assenza di tamponamento".

Luigi fa terapia con Prednisone ed Enalapril per quattro settimane, embricati con ASA per altre quattro settimane e profilassi con penicillina benzatina.

L'ecocardiogramma di controllo, dopo venti giorni, dimostra la scomparsa dello scollamento pericardico con progressiva

riduzione del danno valvolare. È in corso follow-up cardiologico con ulteriore progressivo miglioramento, a tre mesi, dell'insufficienza valvolare sia mitralica che aortica. L'ECG è risultato normale.

Commento

In questo caso è stata determinante l'esecuzione dell'ecocardiogramma per la dimostrazione della cardite reumatica (criterio maggiore necessario per la diagnosi). Da segnalare l'uso di ACE-inibitore nella fase iniziale della terapia per la prevenzione dell'insufficienza cardiaca sintomatica.

Secondo caso: la corea

Mario C., 11 anni, ha acquisito uno sviluppo psicomotorio normale e adeguato all'età. Due anni prima ha intrapreso terapia non bene precisata per la presenza di comportamenti aggressivi nei confronti dei familiari e di compagni di scuola. La causa scatenante viene addebitata alla separazione dei genitori. Da circa dieci giorni presenta movimenti rapidi delle mani e del corpo non finalizzati, presenza di andatura incerta e difficoltà all'addormentamento. All'ingresso in reparto si presenta pallido con ipercinesie a carico degli arti superiori, caratterizzate da movimenti di estroflessione

del gomito e innalzamento della spalla. Ha disartria e difficoltà alla scrittura. È vigile con sensorio integro; l'esame neurologico rivela la presenza di modesta ipotonia muscolare con ROT evocabili. Non si riscontrano artralgie, e gli esami fisico e cardiaco risultano normali. Anche gli esami di laboratorio risultano normali, in particolare la PCR è di 0,80 mg/l e la VES è 6 mm/h. Il TAS è 975 UI/ml. Non è stata praticata l'anti-DNasi B per problemi tecnici.

Negativa la ricerca di SBEGA nel tampone faringeo. L'ECG e l'ecocardiogramma sono nei limiti della norma. Posta diagnosi di corea reumatica, Mario ha intrapreso terapia con aloperidolo (0,01 mg/kg), con risultati iniziali discreti e profilassi secondaria con penicillina benzatina. L'EEG e la RM encefalo, con particolare riguardo ai nuclei della base, sono risultati normali.

Commento

Il caso clinico descritto non offre difficoltà diagnostiche differenziali con la malattia di Tourette, i tic cronici, le PANDAS. Purtroppo il bambino non si è presentato al follow-up, per cui non abbiamo potuto definire l'efficacia terapeutica dell'aloferidolo.

Terzo caso: la monoartrite e poi...

Giovanni V, di anni 7, viene ricoverato per febbre e dolore alla cavaglia destra. L'anamnesi familiare e personale risultano non significative. La madre riferisce che il pediatra ha praticato circa 15 giorni prima vaccinazione trivalente (MPR). Nega traumi recenti. Al ricovero le condizioni generali sono buone ed è presente un modesto rialzo febbrile. L'articolazione tibio-tarsica destra appare tumefatta, rossa e calda al tatto, producendo difficoltà a una normale deambulazione. Assenza di interessamento di altre localizzazioni articolari. Non presenta soffi cardiaci all'auscultazione, con pressione arteriosa e frequenza cardiaca adeguate all'età. L'esame toracico risulta normale e gli organi ipocondriaci sono nei limiti della norma. Il faringe è iperemico.

Degli esami segnaliamo 13.620 globuli bianchi mmc /dl, con il 72% di neutrofili. Normale il valore dei globuli rossi, emoglobina e piastrine. Il tampone farin-

geo è negativo per SBEGA, il TAS è 374 UI/ml. Il 2° prelievo, dopo 7 giorni, dimostra un modesto aumento con 418 UI/ml; la DNasi B è normale. Alto il valore della PCR (68 mg/l) e modicamente aumentato il valore della VES (37 mm/h). L'ecografia dell'articolazione tibio-tarsica non evidenzia versamenti intrarticolari. L'ECG è risultato normale con il tratto PR normale. Il dosaggio degli anticorpi IgM anti-rosolia è risultato positivo. È stata intrapresa terapia con ibuprofene con buona risoluzione dei sintomi articolari e dimissione temporanea con diagnosi presuntiva di artrite post-vaccinale, con invito al rientro in Day Hospital per praticare controlli clinici e di laboratorio.

Alla sospensione dell'ibuprofene (dopo due settimane) si registrano l'innalzamento della temperatura e la comparsa di artralgie con carattere migrante. Al nuovo ricovero in Day Hospital viene praticato, per la presenza di un soffio pansistolico di timbro rude e d'intensità 1-2 / 6 sec Levin, un ecocardiogramma che riscontra un lieve rigurgito mitralico e aortico da edema valvolare. Posta diagnosi di cardite reumatica, Giovanni pratica terapia con Prednisone e in seguito ASA.

È in profilassi con penicillina benzatina. Il controllo clinico-strumentale a 6 mesi dimostra l'assenza di esiti valvolari.

Commento

Esistono prove sicure che la vaccinazione contro la rosolia può comportare artrite acuta. La negatività dell'evidenza di un'antecedente infezione streptococcica, unitamente a un reperto ascoltorio cardiaco normale, ha escluso inizialmente la diagnosi di malattia reumatica. Alla sospensione dei FANS, la ricomparsa della sintomatologia articolare e il reperto cardiaco hanno permesso di formulare l'esatta diagnosi. Come da protocollo interno, la terapia ha previsto l'uso di corticosteroidi anche in caso di cardite lieve.

Commento ai casi

La presenza di monoartrite (si veda il terzo caso di questo report) è segnalata in circa il 20% dei casi, con una frequenza nettamente superiore negli studi effettuati nei Paesi in via di sviluppo. Il caso cli-

nico in questione, presentando un criterio maggiore meno frequente (monoartrite), due criteri minori (febbre e aumento della PCR) con la non evidenza di pregressa infezione streptococcica, solleva la questione della necessità di sottoporre tutti i pazienti ospedalizzati per febbre e artrite a un ecocardiogramma: permane il dubbio, nei nostri pazienti, di una possibile diagnosi precoce con l'esecuzione dell'ecocardiogramma al primo ricovero, anche in assenza di segni clinici e strumentali di cardite. Anche nel primo caso clinico, presentatosi con febbre e artromialgie, la diagnosi è stata posta in seguito all'esecuzione dell'ecocardiogramma con il riscontro di cardite in presenza di febbre, indici infiammatori elevati e titolo significativo del TAS. L'attuale protocollo interno prevede, da circa tre anni, l'esecuzione dell'ecocardiogramma in caso di febbre persistente di origine sconosciuta e/o artrite, per il sospetto di MR o malattia di Kawasaki [8-9]. A tutt'oggi l'uso dei corticosteroidi nella cardite lieve (definita dall'assenza di scompenso cardiocircolatorio) è discusso. In letteratura esistono scarsi elementi a favore dell'uso di corticosteroidi nella cardite reumatica anche senza scompenso cardiaco, considerando la possibile riduzione della frequenza degli esiti valvolari. Altri e recenti lavori non attribuiscono nessun vantaggio all'uso dei corticosteroidi vs ASA in corso di cardite lieve [10]. Il nostro approccio terapeutico è prudente e prevede, al momento e in attesa di nuove e convincenti prove della letteratura, l'uso di corticosteroidi in tutti i casi di interessamento valvolare. La corea di Sydenham o corea minor (secondo caso) è la forma più comune di corea acquisita nell'infanzia. Colpisce soprattutto bambini con una età compresa tra i 5 e i 15 anni con un rapporto maschi-femmine di 1:2. È caratterizzata da movimenti involontari, non stereotipati, aritmici, con eventuale associazione di disturbi comportamentali [11]. La terapia della corea reumatica è tuttora argomento di dibattito. La malattia, anche se autolimitante e benigna, perdurando spesso alcuni mesi, può essere causa di notevoli disagi per la vita di relazione dei pazienti. I farmaci usati non hanno dato risposte univoche nelle numerose ricer-

che farmacologiche degli ultimi anni. Nel secondo caso l'uso di aloperidolo ha dato discreti risultati iniziali, non controllati in seguito per l'impossibilità di proseguire il follow-up. Recenti lavori che confrontano l'uso nella corea reumatica di aloperidolo, carbamazepina o acido valproico, assegnano a questo la maggiore efficacia in associazione a minori effetti collaterali [12]. ♦

Per l'elaborazione e la scrittura dell'articolo non sono stati utilizzati fondi, strumenti, attrezzature, materiali, provenienti dall'esterno della struttura in cui gli Autori hanno operato.

Bibliografia

- [1] De Rosa G, Stabile A, Rigante D, et al. Rheumatic heart disease in children: from clinical assessment to therapeutical management. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006 May-Jun;10(3):107-10.
- [2] Stanevicha V, Eglite J, Zavadska D, Sochnevs A, et al. HLA class II DR and DQ genotypes and haplotypes associated with rheumatic fever among a clinically homogeneous patient population of Latvian children. *Arthritis Research & Therapy* 2007;9:R58 (10 June 2007).
- [3] Guilherme L, Ramasawmy R, Kalil J. Rheumatic Fever and rheumatic heart disease: genetics and pathogenesis. *Scand J Immunol* 2007 Aug;66(2-3):199-207.
- [4] Olgunturk R, Canter B, Tunaoglu FS, Kula S. Review of 609 patients with rheumatic fever in terms of revised and updated Jones criteria. *Int J Cardiol* 2006 Sep 10;112(1):91-8.
- [5] Pereira BA, da Silva NA, Andrade LE, et al. Jones criteria and underdiagnosis of rheumatic fever. *Indian J Pediatr* 2007 Feb;74(2):117-21.
- [6] Pavone P, Parano E, Rizzo R, et al. Autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection: Sydenham chorea, PANDAS, and PANDAS variants. *J Child Neurol* 2006 Sep;21(9):727-36.
- [7] De Oliveira SK. PANDAS: a new disease? *J Pediatr (Rio J)* 2007 May-Jun;83(3):201-8.
- [8] Ozkutlu S, Ayabakan C, Saraçlar M. Can sub-clinical valvitis detected by echocardiography be accepted as evidence of carditis in diagnosis of acute rheumatic fever? *Cardiol Young* 2001 May; 11(3):255-60.
- [9] Saxena A. Diagnosis of rheumatic fever: current status of Jones Criteria and role of echocardiography. *Indian J Pediatr* 2000 Apr;67(4):283-6.
- [10] Cilliers AM, Manyemba J. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, volume 3, 2003.
- [11] Martino D, Tanner A, Defazio G, et al. Tracing Sydenham's chorea: historical documents from a British paediatric hospital. *Arch Dis Child* 2005 May;90(5):507-11.
- [12] Hernandez-Latorre MA, Roig-Quilis M. The efficiency of carbamazepine in a case of post-streptococcal hemichorea. *Rev Neurol* 2003 Aug 16-31; 37(4):322-6.

Associazione Culturale Pediatri Centro per la Salute del Bambino/ONLUS

Servizio di Epidemiologia, Direzione Scientifica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

Newsletter pediatrica numero 22

LA SORVEGLIANZA DELLA LETTERATURA PER IL PEDIATRA

Bollettino bimestrale, Volume 4, pagg. 80-98

Su questo numero

Presentazione	pag. 81
Letteratura primaria	
Efficacia di una singola dose di desametasone orale nel trattamento della bronchiolite	pag. 82
Soluzione ipertonica nebulizzata per il trattamento della bronchiolite	pag. 82
Efficacia della tonsillectomia nei bambini con PFAPA	pag. 83
Probiotici nel trattamento della diarrea acuta	pag. 85
Il trattamento farmacologico del vomito in età pediatrica	pag. 86
Diagnosi di colesteatoma in età pediatrica	pag. 86
Esposizione al Thimerosal ed esiti neuropsicologici nel bambino	pag. 87
Disidratazione ipernatremica nei bambini allattati al seno e suo riconoscimento	pag. 88
Tempo di esposizione alla TV ed esiti sociali e comportamentali	pag. 89
Profilassi neonatale con vitamina K nel Regno Unito	pag. 90
Utilità del trattamento precoce nei bambini con porpora trombocitopenica idiopatica	pag. 91
Alimentazione del bambino e sviluppo di sintomi atopici	pag. 92
Epidemiologia della tubercolosi in età pediatrica in Europa	pag. 95
In breve	pag. 97
Cochrane Database of Systematic Review	
Il primo aggiornamento del 2008	pag. 98
Per corrispondenza:	
Luca Ronfani	e-mail: ronfani@burlo.trieste.it tel. e fax 040 3785401
Anna Macaluso	e-mail: newsletter@csbonlus.org tel. 040 3220447, fax 040 3224842