

MeB – Pagine Elettroniche

Volume II

Dicembre 1999

numero 10

PEDIATRIA PER L'OSPEDALE

Linee guida per il trattamento della malattia reumatica

Drugs 57, 545-55, 1999

Il nome malattia reumatica (MR) ha ormai sostituito in Italia la vecchia denominazione di "reumatismo articolare acuto", abbandonata da molti anni, perché non corrispondente alla realtà dell'affezione nel bambino. In lingua inglese la malattia vien indicata col nome "rheumatic fever".

Si tratta, come si sa, di una malattia che colpisce molti organi ed apparati e che è la conseguenza, a distanza di 1-2 settimane, di un'infezione del faringe, dovuta allo streptococco β -emolitico gruppo A (SBEGA). Oggi sappiamo che la sede dell'infezione rappresenta un elemento essenziale nella genesi della malattia: la localizzazione deve essere faringea. Non basta una localizzazione alla cute per dare MR, mentre per dare una glomerulonefrite acuta (l'altra complicanza tardiva dello SBEGA) è sufficiente sia una faringite che una piodermite, cioè basta anche una localizzazione cutanea del patogeno.

Escluso che si tratti di un interessamento diretto dell'endocardio da parte dello SBEGA, oggi si ritiene che vi si siano antigeni a comune fra alcuni tessuti dell'uomo (dell'endocardio, delle articolazioni, del sistema nervoso centrale e della cute) e lo SBEGA. Come per altre situazioni di malattia bisogna riconoscere la presenza di due componenti:

- alcuni ceppi reumatogeni (in parallelo al riconoscimento di alcuni ceppi nefritogeni, diversi da quelli reumatogeni), dotati di una specifica aggressività e di una particolare responsività immunologica
- e una forte componente genetica, per cui alcune famiglie si ammalano più spesso di MR e per cui solo il 3% dei pazienti, affetti da SBEGA, presenta una MR, quando la faringite non venga adeguatamente trattata. E' stato trovato anche un legame fra alloantigeni delle cellule B e sviluppo della MR.

EPIDEMIOLOGIA

Abbiamo assistito a un rapido declino della MR nei Paesi industrializzati fra il 1950 e il 1980. In USA e in altri Paesi sviluppati si sono in seguito sviluppate limitate riaccensioni di MR con un aumento del numero di casi in aree ristrette. La migliore spiegazione di queste riprese della malattia risiede nella periodica ricomparsa di ceppi reumatogeni di streptococco in zone anche molto distanti l'una dall'altra.

Probabilmente un disequilibrio tra ceppi di SBEGA reumatogeni e non reumatogeni è alla base della caduta dell'incidenza della MR e delle piccole epidemie locali di MR.

LA DIAGNOSI

Come abbiamo visto la MR insorge mediamente dopo 2 settimane da una faringite streptococcica, ma in qualche caso il periodo di latenza può essere anche di 5 settimane.

L'interessamento dei vari tessuti e organi non avviene in contemporanea, ma segue spesso una successione precisa: le articolazioni, l'endocardio e più tardivamente il sistema nervoso centrale. Non è sempre vero tuttavia che la successione, una volta partita, sia seguita fino alla fine: la MR si può arrestare a qualsiasi punto del suo decorso clinico, per cui possiamo avere pazienti con solo quadro articolare, con quadro articolare e cardiaco o infine con quadro articolare, cardiaco e con la corea o, più spesso, con la sola corea). Così come può accadere, nel bambino più piccolo, che si abbia un endocardite senza interessamento articolare.

I criteri di Jones, rivisti nel 1992 (Dajani et al., 1993), rappresentano ormai una guida classica per la diagnosi di MR.

L'artrite è presente nell'80% dei casi: le ginocchia e le caviglie sono le articolazioni più colpite. Il numero delle articolazioni interessate va da 2 a 16. La cardite è la manifestazione più grave, che può portare a morte in fase acuta (colpisce dal 40 al 75% dei pazienti). La corea, che insorge tardivamente, per lo più isolata dalle altre manifestazioni, costituisce meno del 5% delle manifestazioni cliniche della febbre reumatica. I segni cutanei si ritrovano in meno del 10% dei casi.

Per la diagnosi di MR sono necessari due criteri maggiori o un criterio maggiore e due minori.

La presenza di un titolo antistreptolisinico elevato, come reperto isolato, non ha valore, perché esistono molte altre situazioni cliniche nelle quali il titolo può essere aumentato. Tuttavia la dimostrazione dell'aumento di altri anticorpi anti-streptococchi (anti-DNasi, anti-ialuronidasi) può essere utile. Altrettanto utile può essere la dimostrazione dello streptococco emolitico gruppo A (SBEGA) in faringe, sia con metodi rapidi (Streptozyme test) che con la coltura anche se la sua presenza (portatori sani!) non basta a confermare la eziologia streptococcica di una MR. Le reazioni della fase acuta, come la PCR e la VES sono necessari per monitorare l'attività della malattia.

Concludendo, la diagnosi di MR è soprattutto una diagnosi clinica; il laboratorio offre solo prove minori, utili per la diagnosi. D'altra parte oltre un terzo dei pazienti con MR non ha una storia antecedente di faringite.

Un intervallo PR allungato si ritrova in oltre un terzo dei pazienti: esso non è specifico e non si associa alle sequele cardiache tardive. Sul ruolo dell'ecocardiografia nella diagnosi di MR si discute ancora oggi: con la Doppler ECG sono state messe in evidenza lesioni, associate a rigurgito, anche in soggetti che ascoltatoriamente non avevano dimostrato niente di

patologico. Tuttavia la prognosi di questi reperti, al di sotto dell'ascoltabilità, non è ancora perfettamente conosciuta, perché la maggior parte di essi si risolve completamente. Ne deriva che, nonostante i pediatri richiedano l'Ecocardiografia nei soggetti con sospetta MR, la sua precisa utilità nella diagnosi richiede ulteriori studi.

TRATTAMENTO DELLA MR

L'obiettivo principale è quello di limitare la compromissione dell'endocardio. Tuttavia è assolutamente indimostrato che questo sia realmente possibile.

a) Riposo a letto

Tutti i pazienti con MR vanno tenuti in riposo a letto e osservati. Nei pazienti con cardite il riposo a letto deve durare almeno 4 settimane. Il ricovero in ospedale non è rigorosamente necessario, purché questi pazienti vengano accuratamente seguiti dal pediatra.

b) Terapia antimicrobica

Il primo obiettivo del trattamento deve essere quello di eradicare lo streptococco dal faringe. Tuttavia ricordato che la terapia antimicrobica non altera il decorso, la frequenza e la gravità dell'interessamento cardiaco. La penicillina rimane il farmaco di scelta, che alla giusta dose erratica in 10 giorni lo streptococco dal faringe. Se si sospetta che la "compliance" non sia buona, è meglio impiegare la benzatina (Vedi Tabella n.2).

Più che di una terapia si tratta di prevenire la ricaduta. Questo comporta che il trattamento penicillinico costituisca la regola nella MR, indipendentemente dal riscontro della cultura.

c) Analgesici e FANS

I salicilati e i loro derivati rimangono i farmaci di prima linea. La terapia va iniziata con dosi relativamente basse (50-60 mg/kg/die) per arrivare in qualche giorno a 80-100 mg/kg/die, per raggiungere livelli ematici sui 20 mg/dL. Le concentrazioni ematiche sopra riportate vanno mantenute per settimane, dopo di che il dosaggio può essere diminuito a 60-70 mg/kg/die per altre 3-6 settimane. Spesso oltre tale limite si può assistere a una ripresa clinica o di laboratorio, che di norma si risolve spontaneamente.

d) Terapia steroidea

Nelle carditi anche di lieve entità, gli steroidi vengono preferiti ai salicilati, per la loro superiore azione antinfiammatoria. Gli steroidi, vanno comunque riservati ai casi con cardite.

Il farmaco di scelta è il prednisone, alla dose di 2 mg/kg/die (con un massimo di 60 mg). Nei casi molto gravi può essere usato anche un preparato per via venosa (metilprednisolone), avendo l'accortezza di associare un farmaco anti-H₂. Dopo 2-3 settimane, il farmaco può essere ridotto del 25% per settimana. E' consigliabile, prima della sospensione dello steroide, d'iniziare un trattamento con salicilati, per prevenire l'eventuale ripresa dei sintomi dopo la sospensione.

e) Trattamento dell'insufficienza cardiaca

Di regola la lieve insufficienza cardiaca nella MR risente favorevolmente del riposo a letto e degli steroidi. Ma nei pazienti più gravi possono essere usati i diuretici e la digossina. Un segnale dell'interessamento cardiaco è la tachicardia durante il sonno.

f) Corea di Sydenham

La corea viene comunemente considerata come un segno auto-limitato e quindi sostanzialmente benigno. Ma non è sempre così: nei casi protratti l'uso dell'aloiperidolo (Serenase allo 0,2%) può essere utile: dopo una somministrazione iniziale di 0,5-1 mg/die, la dose può essere aumentata di 0,5-1 mg/die ogni 3 giorni, fino a un massimo di 5 mg al giorno. La corea di Sydenham non risponde alla terapia steroidea: questo non basta, tuttavia, a mettere in crisi l'ipotesi autoimmune. I pazienti con corea, anche senza altre manifestazioni reumatiche, vanno profilassati con benzatina. La corea va considerata come una manifestazione tardiva post-streptococcica, suscettibile di ricadute come le altre manifestazioni di MR.

SEQUELE DELLA MALATTIA REUMATICA

Anche se non trattato, un episodio di MR ha una durata media di 3 mesi. La evoluzione di un attacco acuto varia da un completa guarigione e un'insufficienza acuta intrattabile. Dopo il superamento della fase acuta, la MR non si riattiva senza una nuova infezione streptococcica. La maggior parte delle ricadute, se non si mette in atto la profilassi con benzatin-penicillina, avviene entro pochi anni dal primo attacco acuto: esse sono più frequenti se sono presenti complicanze a carico del cuore.

Nella cardite, in corso dell'attacco iniziale di MR, l'interessamento isolato più frequente è quello a carico della valvola mitrale, presente in circa il 60% dei pazienti con cardite. Nel 10% dei casi si ha un interessamento isolato della valvola aortica e nel 30% dei casi sono interessate insieme la valvola mitralica e l'aortica. Molto raro interessamento delle valvole delle parti destre del cuore (tricuspide e polmonare). Nel 65-70% dei casi la cardite guarisce senza sequele, con scomparsa del classico rumore d'insufficienza mitralica; ma quando l'attacco iniziale è grave, con cardiomegalia e insufficienza cardiaca, l'evoluzione è meno favorevole ed è facile l'evoluzione verso la fibrosi e le cicatrici, che deformano la valvola. Ne consegue insufficienza e/o stenosi. In questi casi il trattamento consiste nella sostituzione della valvola in caso d'insufficienza e nella commissurotomia in caso di stenosi.

PREVENZIONE DELLA MALATTIA REUMATICA

La possibilità di prevenire il primo attacco di MR o di impedirne le ricadute, ha rappresentato un enorme successo per la pediatria.

a) Prevenzione primaria

La prevenzione primaria dipende dal riconoscimento precoce delle infezioni da SBEGA e dall'impiego di un efficace trattamento della terapia antimicrobica. Il trattamento sistematico delle infezioni da SBEGA nelle popolazioni in cui la

MR era endemica, ha ridotto notevolmente l'incidenza della malattia. Per la profilassi primaria è indicata la benzatin-penicillina per via intramuscolare, in una sola iniezione, in tutti i pazienti con faringite streptococcica. Dopo 50 anni lo streptococco rimane sensibile alla penicillina. Una buona alternativa è rappresentata dalla penicillina V per bocca. L'eritromicina è stata da sempre considerata come l'antibiotico di prima scelta per i soggetti allergici alla penicillina, ma la

recente comparsa di ceppi resistenti ne ha limitato l'impiego. Un'ulteriore alternativa è rappresentata dalle cefalosporine orali, ma per queste va ricordato che è presente, in un 20% di pazienti, una reattività crociata con la penicillina (sono ambedue antibiotici β -lattamici).

Tabella n.2 - Prevenzione primaria della malattia reumatica (= trattamento della faringite streptococcica)

Farmaci	Dosaggio	Via	Durata
Benzatin-penicillina	600.000 U. per pazienti con peso < 27 kg 1.200.000 U. per pazienti > 27 kg	IM	Una volta
Fenossimetilpenicillina (Penicillina V)	Bambini: 250 mg 2-3 volte al giorno Adolescenti e adulti: 500 mg 2-3 volte al giorno	per bocca	10 giorni
Eritrocina estolato " " etilsuccinato	20-40 mg/kg/die in 2-4 volte 40 mg/kg/die in 2-4 volte	per bocca	10 giorni

b) Prevenzione secondaria

Il metodo più sicuro per prevenire le ricadute di MR è quello di prolungare la profilassi con benzatin-penicillina. Viene in generale consigliato un ritmo di ogni 4 settimane, perché l'intervallo di sole 3 settimane non ha mostrato alcun vantaggio. La profilassi per bocca (penicillina V o sulfadiazina) presenta alcune difficoltà di "compliance".

Non c'è accordo sulla durata della profilassi; le opzioni sono le seguenti:

- 1) per 5 anni dopo l'ultimo attacco
- 2) per sempre nei soggetti che abbiano una malattia di cuore
- 3) per sempre per quelli che sono esposti di frequente allo SBEGA e che siano difficili da seguire

Non vi è dubbio che almeno 5 anni sono necessari, perché il numero delle ricadute è più frequente fra i 3 e i 5 anni. La decisione di sospendere il farmaco deve essere in seguito individualizzata, dopo aver stabilito accuratamente il rischio di esposizioni ripetute; la decisione è più facile in soggetti che non abbiano avuto come residuo una malattia di cuore. L'American Heart Association consiglia di durare almeno 10 anni dall'ultimo episodio di MR o almeno finché il soggetto non sia adulto.

c) Prospettive per un vaccino

La constatazione che siano in gioco numerosi ceppi reumatogeni di SBEGA rende difficile l'allestimento di un vaccino.

CONCLUSIONI

La malattia reumatica continua ad essere, ancor oggi, una malattia rara.

Nonostante tanti studi e tante ricerche negli ultimi decenni, non è stata trovata nessuna nuova terapia. La terapia è prevalentemente sintomatica e non sembra alterare il decorso della malattia.

Bibliografia

BIBLIOGRAFIA

Dajani AS, Ayoub E, Bierman FZ et al - Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones criteria, update 1992 - *Circulation* 87, 302-7, 1992

Thatai D, Turi ZG - Current guidelines for the treatment of patients with rheumatic fever - *Drugs* 57, 545-55, 1999