

# Reumatismo articolare acuto

Il punto di vista del reumatologo

Chiara Centanaro Di Vittorio

S.C. Reumatologia Ospedale Molinette

Torino, 5 aprile 2014



# Definizione

- Malattia multisistemica autoimmune.
- Complicanza tardiva non settica della faringite da SBEGA(non trattata o trattata in modo non adeguato)
- Attraverso meccanismi immunitari, su terreni geneticamente predisposti, determina alterazioni flogistiche a carico di vari organi(cuore, S.N.C., articolazioni, cute, vasi).

# Epidemiologia

- 500.000 nuovi casi anno di RF  
(70% bambini)→300.000 RHD
- 15.600.000 RHD nel mondo
- 230.000-400.000 decessi anno per RHD

Carapetis JR Lancet 2005

# Epidemiologia

Paesi ind.

Paesi via svil.

Incidenza < 10/100.000

508/100.000

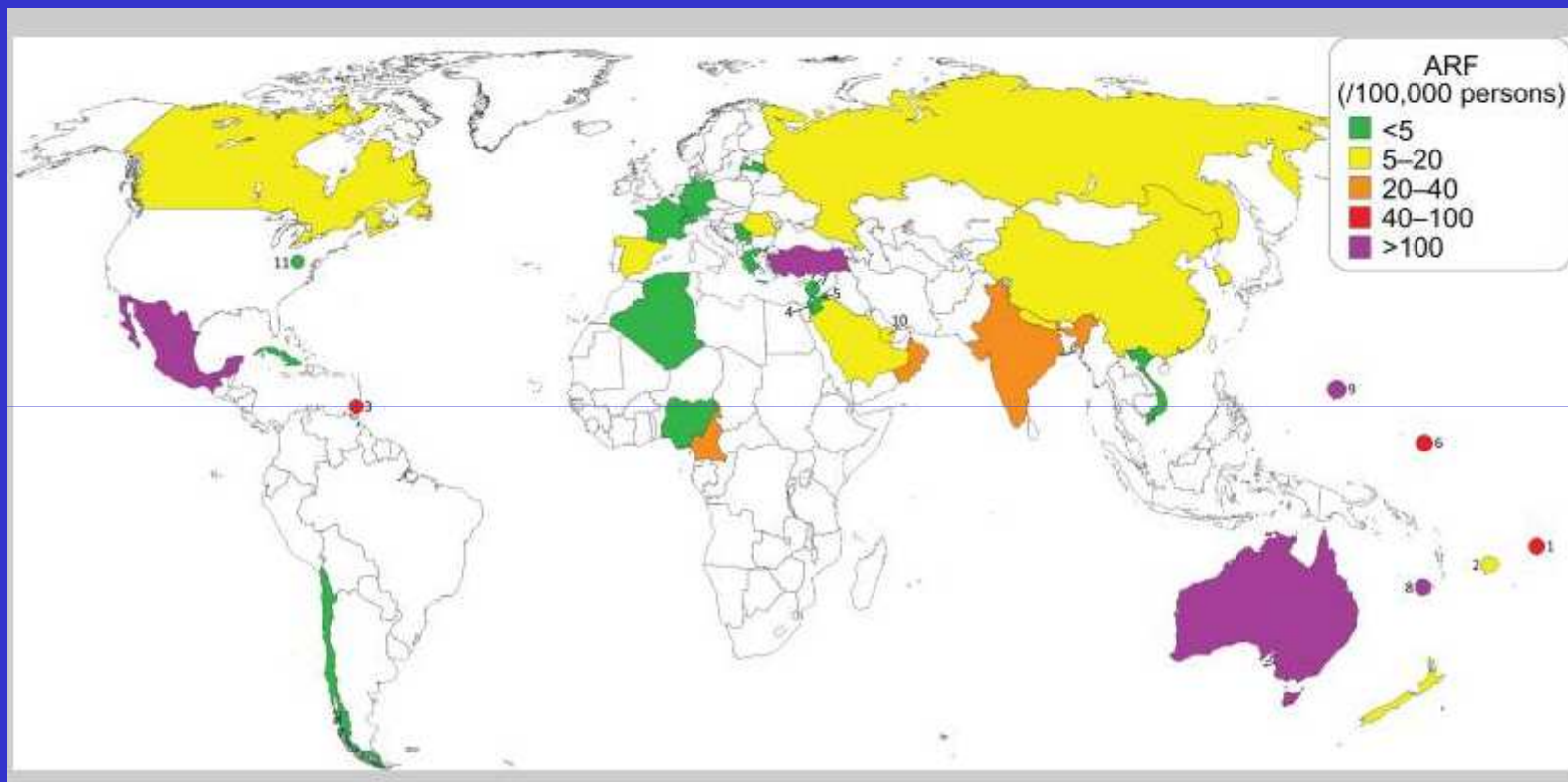
Prevalenza 0.5/1.000

5.7-24/1.000

## La malattia rappresenta ancora un'emergenza sociosanitaria specie nei paesi in via di sviluppo

Anche nei paesi sviluppati è d'obbligo mantenere alti livelli di allerta anche perché nonostante il drastico declino alla fine degli anni 50 il problema continua a sussistere, con una recrudescenza negli ultimi anni 80 e non solo in condizioni socio-economiche e sanitarie svantaggiate

Molti Paz inoltre giungono per emigrazione da paesi in via di sviluppo e la diagnosi e la terapia vengono effettuate nei paesi industrializzati



worldwide incidence of ARF from 1991 through present  
 Clin Epidemiol. 2011;The worldwide epidemiology of acute rheumatic  
 fever and rheumatic heart disease  
 Michael D Seckeler and Tracey R Hoke

# Prevalenza RHD

La prevalenza regionale maggiore di RHD (età scolare) si riscontra nell'Africa sub-sahariana (5,7 casi /1000), nelle popolazioni indigene dell'Australia e Nuova Zelanda (3,5 casi/1000) e nell'Asia sud- centrale(2,2 casi/1000)

Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M.

The global burden of group A streptococcal diseases. Lancet Infect Dis 2005

# Fattori determinanti

## Ambiente

- nutrizione,
- igiene,
- affollamento,
- accesso alle cure,
- condizioni economiche

# Fattori determinanti

## Ospite

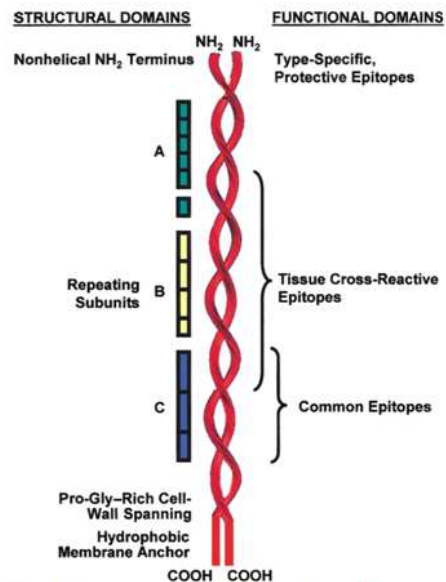
- 1° Attacco di FR dopo faringite da Sbega 3-6% dei soggetti
- Fra i soggetti che hanno già avuto un attacco una reinfezione da Sbega determina **recidiva** nel 30-40% dei casi
- E' quindi maggiore l'importanza dei fattori legati all'ospite rispetto a quelli legati all'agente infettivo
- Meccanismo patogenetico: risposta immunitaria (cross-reattività) reazione flogistica a carico cuore-articolazioni-cuti-S.N.C.
- **Manifestazioni cliniche autolimitantesi eccetto cardite (RHD)**

# Fattori determinanti

## Ospite

- **Aggregazione familiare**
- **Studi sui gemelli monozigoti : forte concordanza  
(> chorea, < artrite e cardite)**
- **Importanza nel sospetto diagnostico di accurata anamnesi familiare**

Schematic representation of group A streptococcal M proteins indicating the major structural and functional domains.



Bisno A L et al. Clin Infect Dis. 2005;41:1150-1156

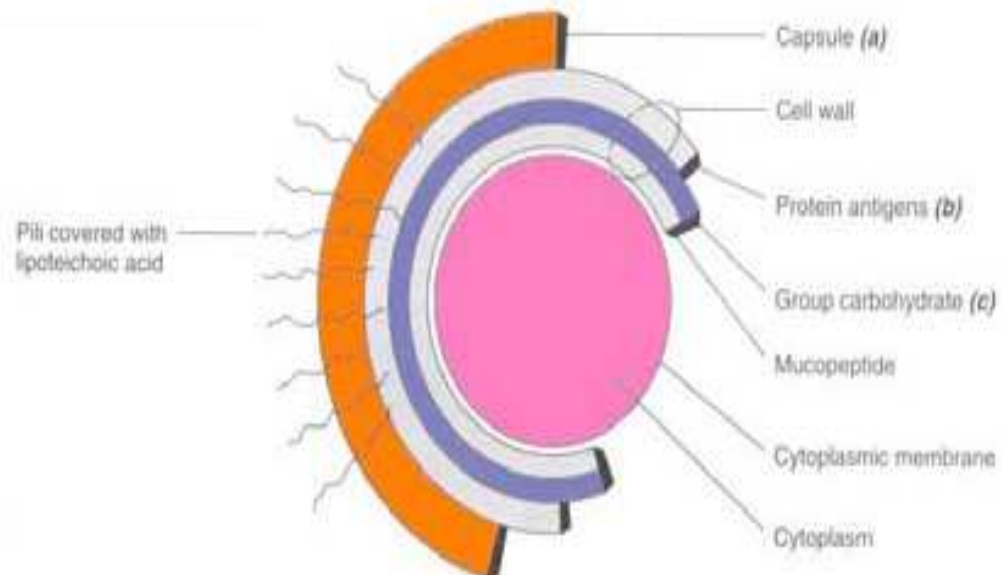
# minanti

na M della parete cellulare si

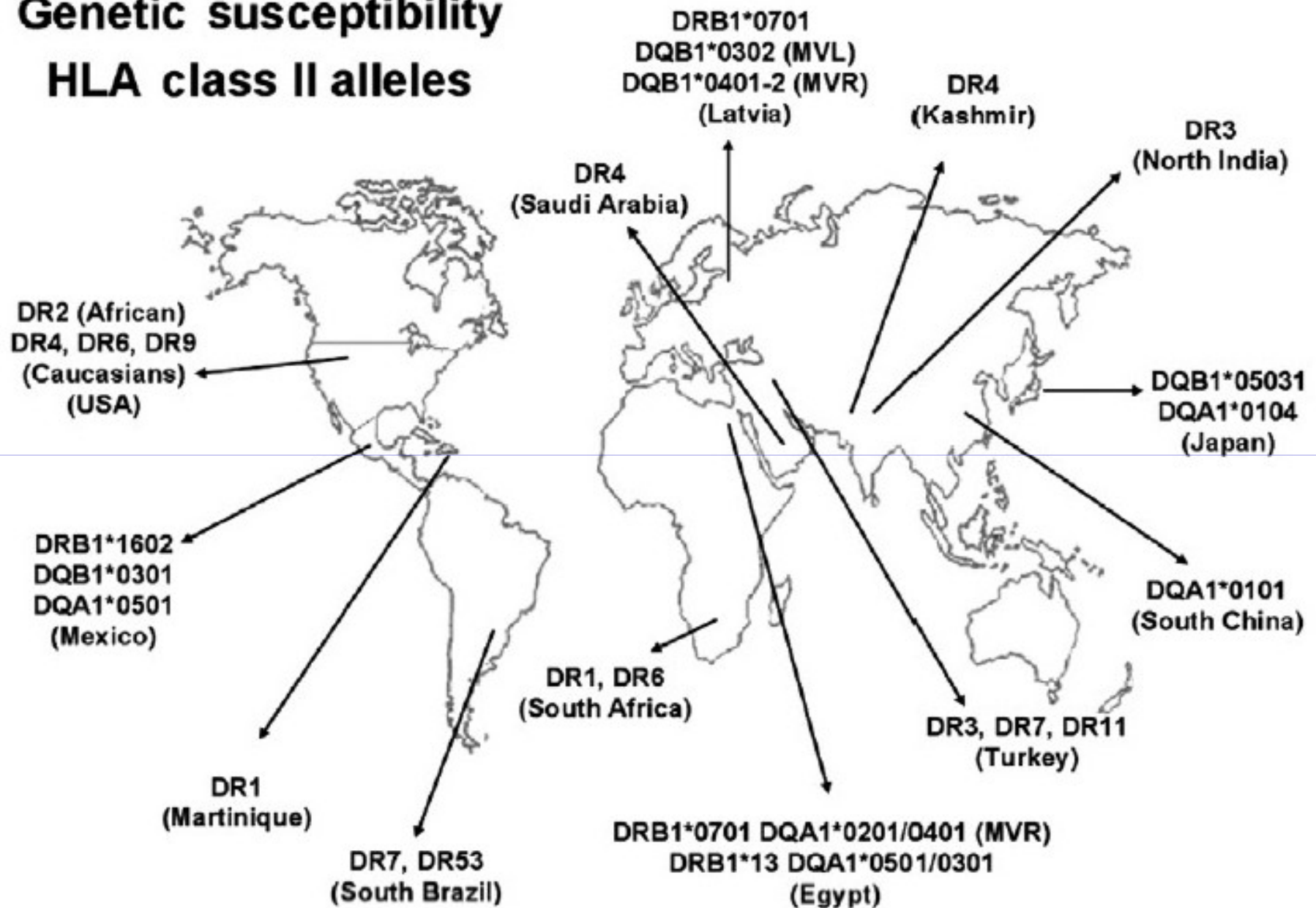
Tale caratteristica pare dipen  
batterico

sierotipi reumatogeni (1,3,5,6

- ricchi di proteina M
- capsula mucoide spessa (N-a
- strutturalmente identica all'ac
- capacità dei batteri
- di aderire ai tessuti
- di contrastare la fagocitosi



# Genetic susceptibility HLA class II alleles



# Immunità

IMMUNITA' ADATTATIVA (HLA Classe II,  
TNF alleli)

CROSS REATTIVITA'

Immunità umorale (Ab cross-reattivi)

Immunità cellulare (T linfociti)

IMMUNITA' INNATA (MBL,TLR2,FCN2)→  
inadeguata risposta immunitaria allo SBEGA)

# Risposta immune

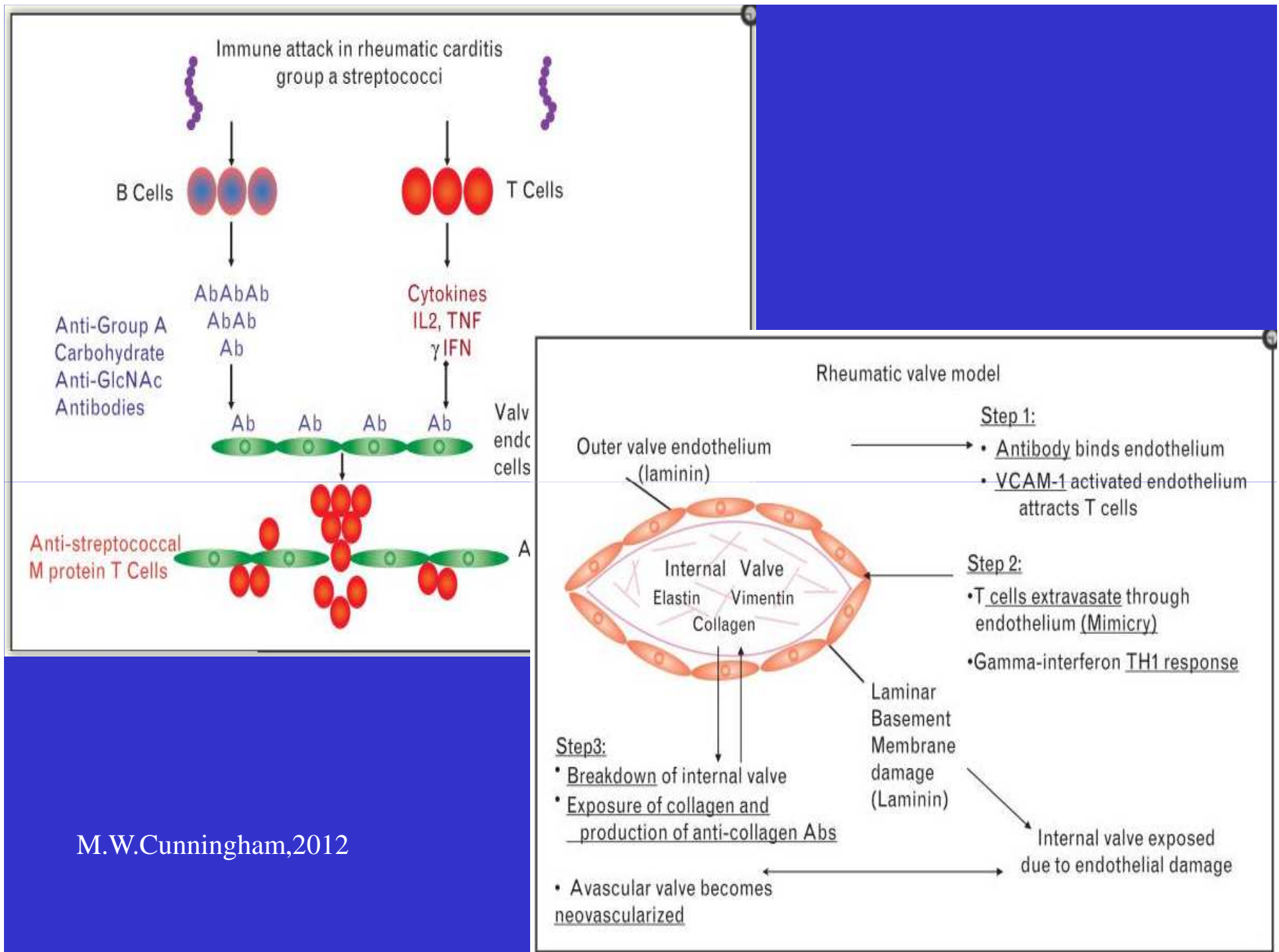
## **MIMETISMO MOLECOLARE**

(analogie strutturali e immunologiche fra strutture del germe e dell'ospite)

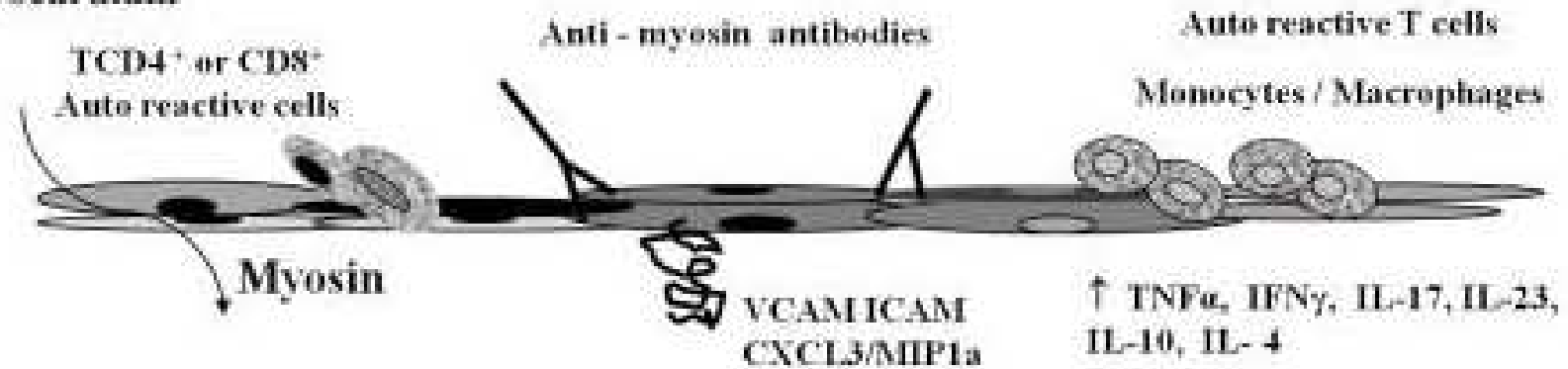


**CROSS REATTIVITA'** ( KAPLAN MH, Lancet. 1962 )

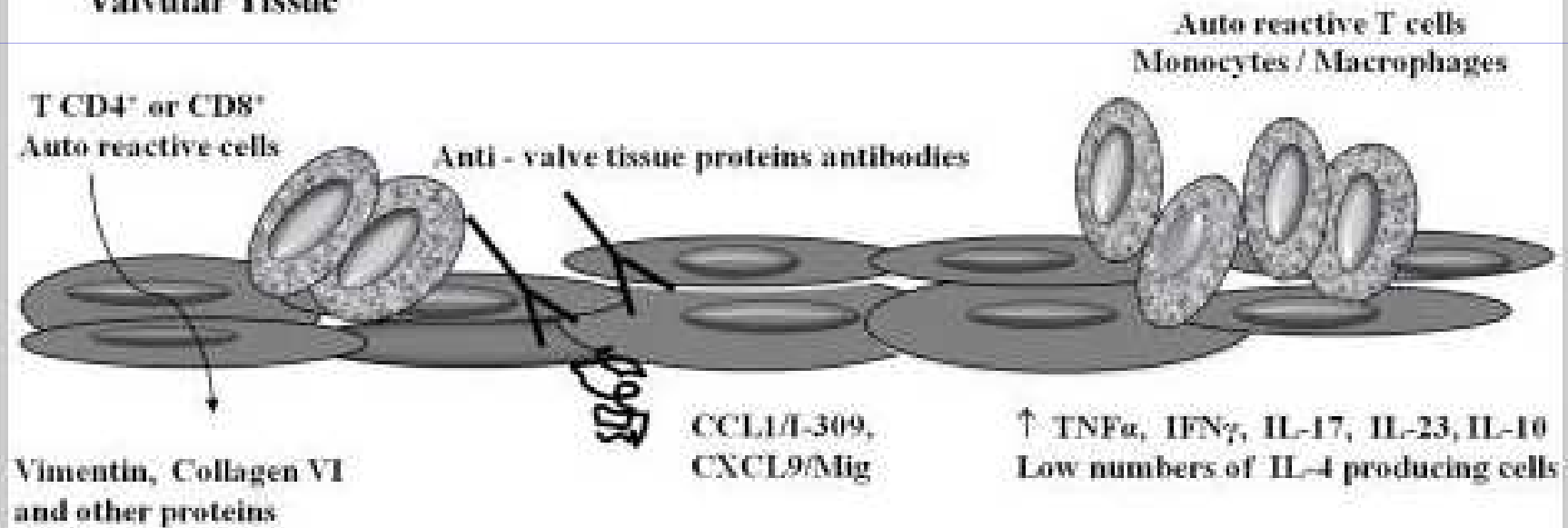
Strutture Sbega		Tessuti umani
Ag Kaplan	Proteina M	Miosina, Laminina
Ag Goldstein e Halpern	Carboidrato di Gruppo A (N-acetil glucosamina)	Glicoproteine delle Valvole cardiache

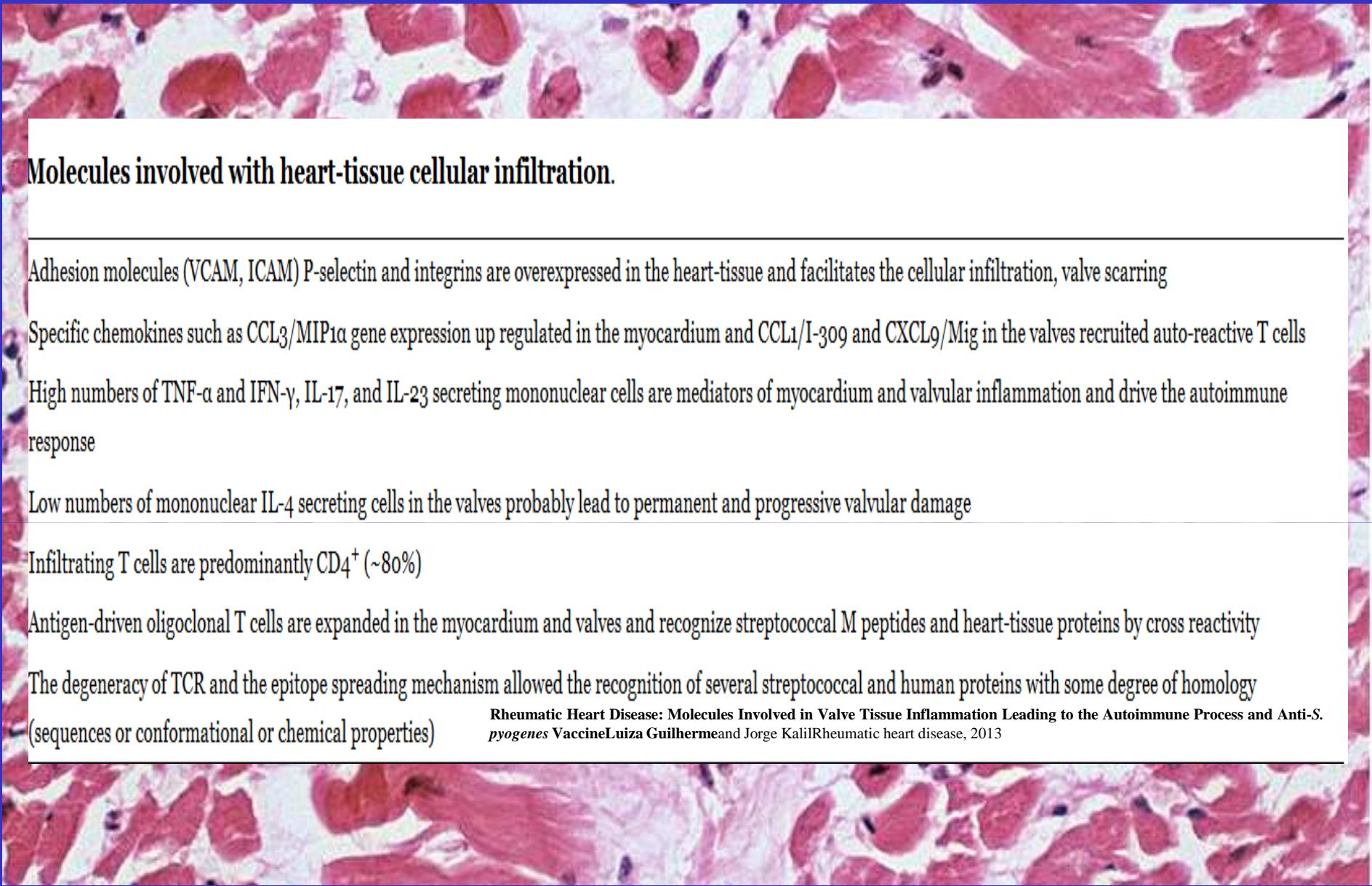


## Myocardium



## Valvular Tissue





## Molecules involved with heart-tissue cellular infiltration.

Adhesion molecules (VCAM, ICAM) P-selectin and integrins are overexpressed in the heart-tissue and facilitates the cellular infiltration, valve scarring

Specific chemokines such as CCL3/MIP1 $\alpha$  gene expression up regulated in the myocardium and CCL1/I-309 and CXCL9/Mig in the valves recruited auto-reactive T cells

High numbers of TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$ , IL-17, and IL-23 secreting mononuclear cells are mediators of myocardium and valvular inflammation and drive the autoimmune response

Low numbers of mononuclear IL-4 secreting cells in the valves probably lead to permanent and progressive valvular damage

Infiltrating T cells are predominantly CD4<sup>+</sup> (~80%)

Antigen-driven oligoclonal T cells are expanded in the myocardium and valves and recognize streptococcal M peptides and heart-tissue proteins by cross reactivity

The degeneracy of TCR and the epitope spreading mechanism allowed the recognition of several streptococcal and human proteins with some degree of homology (sequences or conformational or chemical properties)

**Rheumatic Heart Disease: Molecules Involved in Valve Tissue Inflammation Leading to the Autoimmune Process and Anti-S. pyogenes Vaccine** Luiza Guilherme and Jorge Kalil Rheumatic heart disease, 2013

I noduli di Aschoff “marchio” della cardite reumatica non contengono cellule di derivazione miocardica e sono in sede strettamente perivascolare Gulizia JM et al In: Narula J., Rheumatic fever. 1999

Essi sono formati da aree di necrosi fibrinoide, circondati da linfociti, macrofagi, occasionali plasmacellule ed istiociti rigonfi attivati, chiamati **cellule di Anitschkow e di Aschoff**.

# Manifestazione cliniche

Major and Minor Jones criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever

## **Major criteria**

Migratory polyarthritits, Carditis, Erythema marginatum, Sydenham chorea, Subcutaneous nodules

## **Minor criteria**

First degree heart block, Elevated inflammatory markers (ESR, CRP), Arthralgia, Fever

## **Supporting evidence of GAS infection**

Positive throat culture or rapid antigen assay for GAS infection  
Elevated or rising ASO or ADN-B titers

## Test anticorpali per lo streptococco

Streptolisina O: ASLO; Streptochinasi: Antistreptochinasi;  
Ialuronidasi: Antiialuronidasi; Desossiribonucleasi B: Anti-DNAsi B;  
Antigeni multipli: Streptozyme

**Problema falsi positivi ASLO** livelli elevati sono frequenti in età scolare, senza che vi sia stata recente infezione da S. pyogenes; Livelli elevati possono essere legati a infezioni da strept. non di gruppo A (C, G); spesso si riscontrano in bambini con artriti croniche non legate a RF

**Problema falsi negativi ASLO** livelli normali nel 15-20% di RF; nei casi di cardite ad esordio insidioso ed isolata la diagnosi può essere posta a distanza di mesi dall'attacco di RF, quando l'ASLO si è normalizzato; anche la Chorea è spesso manifestazione tardiva e può comparire dopo la normalizzazione dell'ASLO

# ASLO

Incremento documentato dei titoli anticorpali (almeno raddoppiato) è un metodo attendibile di valutazione infezione (almeno 2 determinazioni distanziate 1-2 settimane)

- Accuratezza diagnostica: vanno eseguiti sia l'ASLO che l'antiDNAsi-B. I valori normali di ASLO e antiDNAsi-B vanno rapportati all'età
- Una elevazione isolata dell'ASLO (in assenza di sintomatologia caratteristica) è semplicemente indicativa di un pregresso contatto con lo Sbg e non ha valore per la diagnosi di RF
- La negatività dell'ASLO non esclude la RF soprattutto in presenza di cardite o corea isolate

# Criteri 2002-2003 World Health Organization

- Episodio primario di RF
- Recidiva in paz con RHD
- Recidiva in paz senza RHD
- Chorea
- RHD con esordio insidioso
- Malattia cardiaca reumatica cronica

## **Riepilogo dei criteri 2002-3 World Health Organization per la diagnosi di RF e RHD (basati su revisione Criteri di Jones )**

- Diagnosi di episodio primario o di recidiva in paz senza malattia cardiaca reumatica stabilita: 2 maggiori o 1 maggiore e due minori + evidenza di faringite da SBEGA
- Diagnosi di recidiva in paz con malattia cardiaca reumatica stabilita sono sufficienti 2 criteri minori + evidenza di faringite da SBEGA
- Diagnosi di chorea reumatica o di cardite reumatica ad esordio insidioso non vengono richieste altre manifestazioni, né evidenza di faringite da SBEGA
- Per la diagnosi di lesioni valvolari croniche da malattia cardiaca reumatica (paz che si presentano per la prima volta con stenosi mitralica pura o malattia valvolare mista mitralica e/o aortica ) non si richiedono altri criteri

# Coinvolgimento cardiaco

- È la manifestazione più grave, anche mortale in fase acuta (specie nel passato)
- Se cronicizzazione della flogosi e/o sequele emodinamiche → Cardiopatia reumatica cronica (stenosi o steno-insufficienza secondaria fibrosi e calcificazione valvola)
- È la principale causa di cardiopatia acquisita

# Epidemiologia adulto

Non ci sono dati chiari sull'adulto, reports su casi isolati o casistiche limitate.

Wallace MR, The return of acute rheumatic fever in young adults. JAMA 1989. 10 casi di militari in una base San Diego

Mason T, Acute rheumatic fever in West Virginia. Not just a disease of children. Arch Intern Med 1991. 15 pz. adulti provenienti da ambiente rurale.

Feuer J, Acute rheumatic fever in adults: a resurgence in the Hasidic jewish community. J Rheumatol 1997. 12 pz. adulti

# Patologia sottodiagnosticata ?

“..the disease *had largely dropped out of mind* and out of sight in the wealthy countries, where efficient health services, improved living conditions, and the wide use of penicillin had virtually stamped in out.”

Maurice J. Lancet 2013

# Patologia sottodiagnosticata ?

Ilgenfritz S et al., Acute rheumatic fever: case report and review for emergency physicians. J Emerg Med 2013.

Maschio 27 aa. in P.S. per artralgie diffuse con risposta ai FANS, tumefazione ginocchio Sx.

Tre passaggi nell stesso P.S. (Missouri) prima che la diagnosi di reumatismo articolare acuto fosse sospettata.

# Motivi per cui la RF può non essere considerata nell'adulto

- Bassa incidenza della patologia (spesso i giovani reumatologi non hanno esperienza in merito)
- Breve durata e carattere autolimitantesi dell'artrite possono far sì che il Paz non si presenti né al MMg né allo Specialista
- Analogia fra la poliartrite simmetrica descritta nella RF dell'adulto ed altre artropatie ad esordio acuto
- Rarità nella RF dell'adulto di altri criteri maggiori di Jones diversi dalla artrite ( cardite, chorea, noduli sottocutanei, eritema marginato)
- Difficoltà a determinare nell'adulto quando i reperti auscultatori cardiaci e/o la aritmia siano di nuovo riscontro
- Solo il 60% dei paz adulti con RF ha manifestato recente faringite, solo il 30% presenta positività del tampone faringe, solo l'80% presenta > ASLO
- **La RF è comunemente considerata malattia esclusiva dell'infanzia**

# Manifestazioni cliniche adulto

C. Deighton, Ann Rheum Dis, 1993

12 reports (1957-1989): tot 549 pz. adulti, età media 30 aa

- 32% storia di precedente attacco reumatico → importanza di considerare la diagnosi indipendentemente dall'età.
- 60% faringite in anamnesi
- 92% poliartrite (75% del bambino);
- 33% cardite (50% del bambino)

Gli altri criteri maggiori di Jones (noduli, eritema marginato, corea) rari nell'adulto (0-7%).

La poliartrite è il criterio maggiore di Jones più frequentemente riscontrato nell'adulto e la sua frequenza aumenta con l'età, mentre la cardite tende a diminuire con l'età' (Barnert A.L., Jama 1969)

In considerazione della maggior frequenza nell'adulto della poliartrite (con caratteristiche cliniche peculiari) e della bassa frequenza degli altri criteri maggiori, quali la cardite, si è sentita l'esigenza di descrivere una forma a se' stante, definita artrite post-streptococcica (PSRA)

# Criteri PSRA

(post-streptococcal reactive arthritis)

- 1) Artrite acuta simmetrica o asimmetrica di solito non migrante che può interessare qualsiasi articolazione persistente o ricorrente con scarsa risposta ad ASA/FANS
- 2) Evidenza di precedente infezione da SBEGA (per lo più sierologica)
- 3) Non completo soddisfacimento dei criteri di Jones

Deighton C. Beta haemolytic streptococci and reactive arthritis in adults. Ann Rheum Dis 1993

Ayoub EM et al, Update on the complications of group A streptococcal infections. Curr Probl Pediatr 1997

Comparison of post-streptococcal reactive arthritis (PSRA) and acute rheumatic fever (ARF)

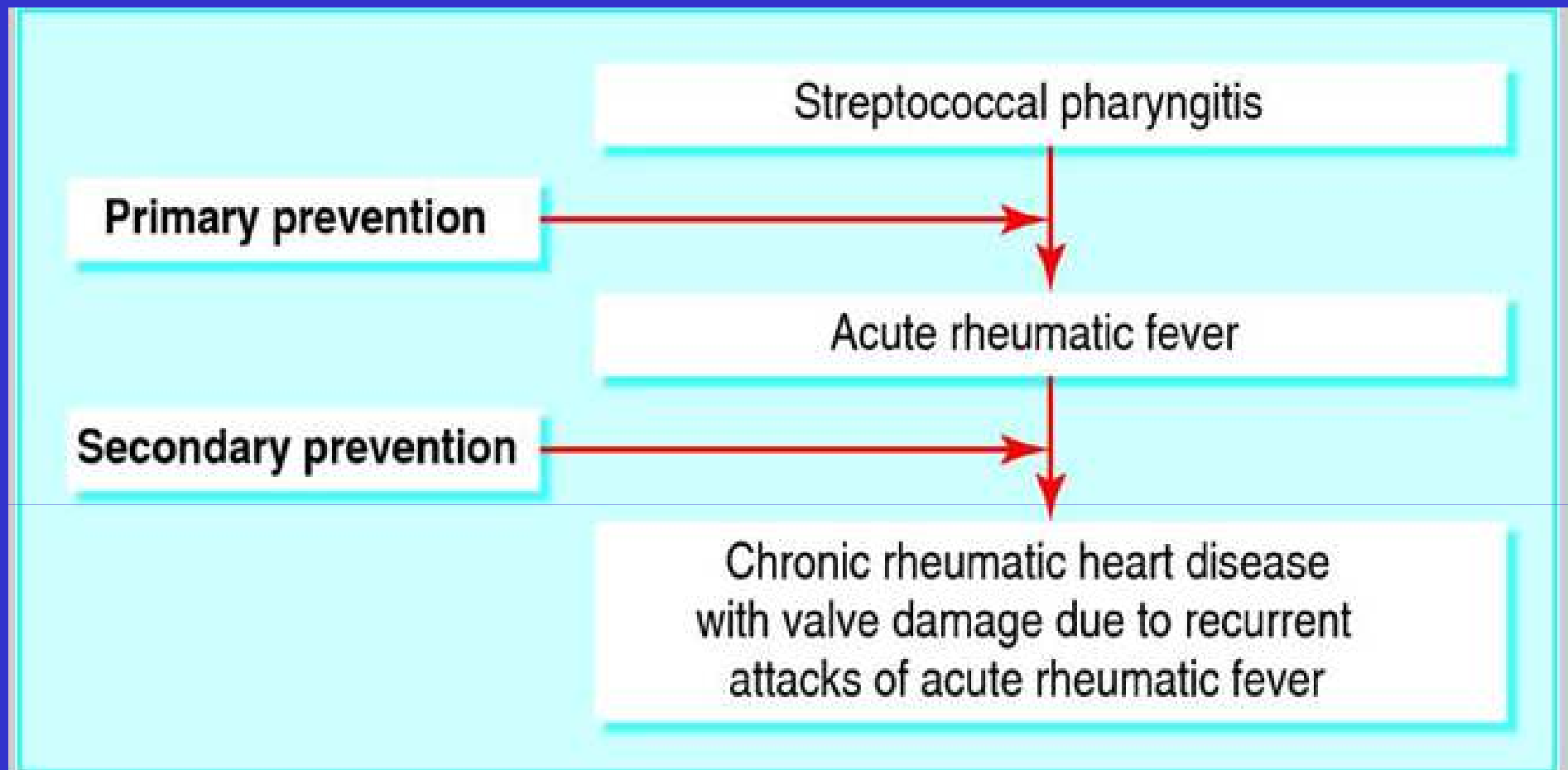
	<i>PSRA</i>	<i>ARF</i>
<b>Age</b>	Bimodal: 8-14 years and 21-37 years	5-15 years with peak incidence around 12 years
<b>Disease onset post streptococcal infection</b>	7-10 days	10-28 days
<b>Joint involvement</b>	Additive and persistent; large, small and axial joints	Migratory, transient; mainly large joints
<b>Acute phase reactants</b>	Moderately elevated	Markedly elevated
<b>Response of arthritis to acetylsalicylic acid or NSAID treatment</b>	Poor to moderate	Dramatic
<b>Genetic markers</b>	Increased frequency of HLA DRB1*01	Increased frequency of the HLA DRB1*16 allele
<b>Carditis</b>	Conflicting reports, but uncommon	Major diagnostic criteria, between 60-70%
<b>Antibiotic prophylaxis</b>	Antibiotic prophylaxis for one year if echocardiogram is normal	Long-term secondary antibiotic prophylaxis

NSAID: Non-steroidal antiinflammatory drugs

Recently, Barash et al. suggested a regression mathematical formula based on four significant diagnostic discriminators to differentiate ARF from PSRA [12]:

$$\begin{aligned} & -1.568 + 0.015 \times \text{ESR} + 0.02 \times \text{CRP} - 0.162 \times \text{days to resolution of joint symptoms} - \\ & 2.04 \times \text{return of joint symptoms (yes = 1, No = 0)} \end{aligned}$$

If the result is greater than 0, the patient is classified as having ARF; otherwise the patient is classified as having PSRA. The sensitivity of this formula was 79% and specificity 87.5% for a correct classification of PSRA.



# Profilassi primaria

“even when started as long as 9 days after the onset of acute illness, penicillin effectively prevents primary attacks of rheumatic fever”

(AHA Scientific statement, Circulation 2009)

# Profilassi primaria terapia della faringite da sbega

Nonostante gli oltre 50 anni di utilizzo non sono emersi ceppi di SBEGA  
resistenti alla penicillina

Livelli ematici battericidi mantenuti per almeno 10 giorni sono in grado di  
eradicare i germi proliferanti

tali livelli si ottengono con:

- 1.200.000U di penicillina benzatina (600.000U < 27 kg)
- Penicillina V per os: 1 g x 2/die

# Problemi

- Difficoltà nella Profilassi Primaria : i 2/3 DELLE FARINGITI da SβEGA SONO ASINTOMATICHE
- Eradicazione SβEGA... “irrealizzabile” .... Nei migliori programmi di profilassi primaria non ha mai superato il 90-95%
- Maggior tasso di eradicazione con le Cefalosporine oppure con Clindamicina e Azitromicina  
Ma rischio di emergenza di ceppi resistenti(pneumococchi e stafilococchi)  
Alto costo

Profilassi primaria  
 terapia della faringite da sbega  
 (soggetti non allergici a penicillina)

farmaco	Posologia	Vantaggi	Svantaggi
<b>Amoxicillina</b>	Orale 10 dì 50mg/kg(max 1 g) una volta/dì		Compliance (anche se migliore rispetto a Penicillina V)
<b>PENICILLINA V potassica</b>	Orale 10 dì 250 mg 2-3 volte al dì(bambini) 500 mg 2-3 volte al dì(adulti)	Reperibile facilmente Poco costosa No resistenza	Compliance
<b>Penicillina G Benzatina</b>	600.000U < 27 Kg 1.200.000 > 27 Kg	Compliance	Dolore

# Profilassi primaria terapia della faringite da sbega (soggetti allergici alla penicillina)

Farmaco	Posologia	Vantaggi	Svantaggi
CEFALOSPORINE	Varie		
Azitromicina	Orale 12 mg/kg (max 500mg) una volta/dì	5 dì Compliance	Costo Emergenza ceppi resistenti di stafilococchi e pneumococchi
Claritromicina	Orale 15 mg/kg in 2 somministrazioni (max 500 mg /dì)	10 dì	Costo Compliance
Clindamicina	Orale 20 mg/Kg in 3 somministrazioni (max 1,8 g/dì)	10 dì	Compliance Costo Emergenza ceppi resistenti di stafilococchi e

# Profilassi secondaria

“such prophylaxis should be initiated as soon as acute rheumatic fever or rheumatic heart disease is diagnosed”

(AHA Scientific statement, Circulation 2009)

# Razionale della profilassi secondaria ....

- Il soggetto con precedente attacco di RF che sviluppi un'infezione da SBEGA è ad alto rischio di 2° attacco di RF
- Un 2° attacco di RF può essere associato con una maggior gravità della cardite reumatica se già presente nel 1° attacco, o, con nuova insorgenza di RHD
- **La prevenzione della recidiva di faringite da da SBEGA è il metodo più efficace per prevenire la RHD**
- La faringite da SBEGA può essere **asintomatica** e provocare una recidiva
- La recidiva di RF può svilupparsi anche quando l'infezione è trattata correttamente
- Nei Paz in profilassi il rischio di recidive è molto basso (0,4/100Paz/anno)

AHA Scientific statement, Circulation 2009

# Durata profilassi secondaria

La durata raccomandata della profilassi secondaria dipende da:

N° di attacchi precedenti

Tempo trascorso dall'ultimo attacco

Rischio di esposizione ad infezione da S. bega

Età del paziente

Presenza o assenza di interessamento cardiaco.

La Penicillina è nuovamente (come per la profilassi primaria) l'agente di scelta, ma la sulfadiazina o un macrolide o azalide sono alternative accettabili in soggetti allergici alla penicillina

# Profilassi secondaria

- Sulfadiazina per os x 2 volte dì

0,5 g < 27 Kg 1/dì

1 g ≥ 27 Kg 1/dì

**No Gravidanza**

- Eritrocina per os x 10 dì

250 mg x 2 volte al dì

**Resistenza 15-30%**

- Macrolide

- Azalide

**Se Allergia  
alla  
Penicillina**

# Profilassi secondaria

## durata dopo ultimo attacco

- **RF senza cardite: 5 anni o fino ai 21 anni, talora più a lungo**
- **RF con cardite senza esiti → no malattia valvolare residua (evidenza clinica o ecocardio): 10 anni o fino ai 21 anni, talora più a lungo**
- **RF con esito vizio valvolare (evidenza clinica o ecocardio) o dopo chirurgia valvolare : per tutta la vita (per 10 anni o fino ai 40 anni solo se non c'è familiarità né fattori predisponenti ambientali e/o se la patologia valvolare non è “severa”)**

# Penicillina

Reazioni allergiche 3,2%

Reazioni anafilattiche 0,2%

(più rare <12 aa)

Il rischio di vere reazioni anafilattiche è

< frequente del rischio di recidiva di FR

Nei paz in profilassi il rischio di recidive è molto basso

**Properties of “StreptInCor” an anti-*S. pyogenes* candidate vaccine.**

<b>Characteristics</b>	<b>Properties</b>	<b>Reference</b>
M protein C-terminal portion	55 Amino acids residues long	Guilherme et al. (36, 38)
Structure	Alpha helical and beta-sheet conformation, encompasses both T and B epitopes	Guilherme et al. (37)
Experimental assays	Several animal models (BALB/c, C57BL6, Swiss, and HLA class II transgenic mice)	Guilherme et al. (38), Guerino et al. (39), Postol et al. (40), De Amicis Marafigo et al. (41)
Immunogenicity and safety and survival rate	Specific and high titers of opsonic IgG antibodies	Guilherme et al. (38), Guerino et al. (39), Postol et al. (40), De Amicis Marafigo et al. (41)
	Absence of cross reactivity with human heart-tissue proteins	
	Long period of survival after <i>S. pyogenes</i> challenge	

**A vaccine against *Streptococcus pyogenes*: the potential to prevent rheumatic fever and rheumatic heart disease.**  
Guilherme L, Ferreira FM, Köhler KF, Postol E, Kalil J. Am J Cardiovasc Drugs. 2013 Feb

*1958 ....2014....*

*“frappé, frappé vite, frappé forte,  
frappé longtemp”*

*S. de Sèze*