



## **Coinvolgimento cardiaco nella malattia reumatica in età pediatrica**

Fiorenzo Lupi, Giulia Corana, Alessia Claudia Codazzi, Alessandra Mazzola,  
Francesca Cairello, Silvia Magni Manzoni, Gian Pietro Noè, Savina Mannarino

*Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

---

### ***Follow-up delle complicanze cardiache nella malattia reumatica***

La malattia reumatica è una complicanza tardiva infiammatoria non suppurativa di un'infezione a carico delle alte vie aeree sostenuta da streptococchi beta-emolitici di gruppo A. Dopo una diminuzione dell'incidenza osservata nei paesi industrializzati nel corso del XX secolo, negli ultimi 20 anni si è assistito ad una recrudescenza della malattia. Nello studio da noi condotto abbiamo analizzato l'entità del coinvolgimento cardiaco e la sua evoluzione in 43 pazienti pediatrici affetti da malattia reumatica in fase acuta e correttamente trattati. È stato possibile osservare che: 1) nella maggior parte dei casi l'interessamento cardiaco si manifesta sottoforma di endocardite valvolare; 2) attualmente rappresenta anche in fase acuta la manifestazione più frequente della malattia (83.3% dei pazienti); 3) la diagnosi precoce e una terapia adeguata consentono un miglioramento dell'insufficienza valvolare nella maggior parte dei casi (70% dei casi) o addirittura una remissione completa (53% delle insufficienze aortiche).

### ***Follow-up of rheumatic fever cardiac complications***

Rheumatic fever is a delayed and inflammatory disease non suppurative sequel of upper respiratory infection with group A Streptococci. After a decreased incidence seen in industrialized countries in the XX century, in the last 20 years we witness the disease recurrence. In our study, we analyzed the degree of cardiac involvement and its evolution in 43 pediatric patients with acute rheumatic fever and correctly treated. It was possible to observe that: 1) in most of cases the cardiac involvement it shows in form of valvular endocarditis; 2) today it represents also in acute phase the most frequent manifestation of disease (83.3% of patients); 3) the early diagnosis and proper treatment allow an improvement of valvular regurgitation in most of cases (70% of cases) or even a complete a healing (54% of aortic regurgitation).

---

## **Introduzione**

La malattia reumatica è una complicanza tardiva, infiammatoria, non suppurativa di un'infezione a carico delle alte vie aeree sostenuta da ceppi reumatogeni di streptococco beta-emolitico di gruppo A. Nei paesi in via di sviluppo l'incidenza è ancora stabile intorno ai 150 casi per 100000 abitanti. Grazie al miglioramento delle condizioni igieniche, alla riduzione dell'affollamento e al trattamento delle infezioni streptococciche, nei paesi sviluppati la malattia reumatica è divenuta una malattia rara con una

incidenza pari a 0.5-3 casi su 100000 bambini. Tuttavia negli ultimi 20 anni si è verificato un marcato aumento dell'incidenza della malattia in diverse aree degli Stati Uniti. Attualmente nei paesi industrializzati l'incidenza è inferiore a 10/100.000 bambini [1]. Anche presso la nostra Clinica nell'ultimo decennio abbiamo registrato un aumento dei casi di malattia reumatica, con un'incidenza attuale di circa 4-5 casi l'anno. Tuttavia nei primi 6 mesi del 2010 abbiamo osservato 6 nuovi casi. Per spiegare questa recrudescenza nei paesi industrializzati sono state invocate diverse possibili cause: epidemie di faringiti sostenute da ceppi reumatogeni di streptococco beta-emolitico di gruppo A, tolleranza alla terapia, resistenza dello streptococco ai macrolidi, internalizzazione del batterio nelle cellule epiteliali, aumento dei co-patogeni beta-lattamasi produttori nella faringe, scarsa *compliance* alla terapia, assenza di trattamento.

L'aumentata incidenza della malattia reumatica ci ha portato a compiere uno studio sui pazienti giunti alla nostra osservazione negli ultimi 8 anni nell'ambulatorio di Cardiologia Pediatrica nella Clinica Pediatrica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia.

## Materiali e metodi

In accordo con i criteri di Jones, sono state considerate malattie reumatiche tutti i casi che presentavano due criteri maggiori di Jones o un criterio maggiore e due minori. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame obiettivo, visita cardiologica, elettrocardiogramma ed ecocardiografia e trattati secondo le linee guida. In totale abbiamo preso in esame 43 casi di malattia reumatica, 24 maschi e 19 femmine. Al momento della diagnosi 6/43 bambini avevano meno di 6 anni (14%), 24/43 bambini (56%) avevano un'età compresa tra i 6 e i 9 anni, 13/43 (30%) avevano un'età compresa tra i 10 e i 14 anni.

## Risultati

La durata media del *follow-up* dello studio è stata di 3 anni e 5 mesi; 3 pazienti (1 con insufficienza mitralica isolata, 1 con insufficienza aortica isolata ed 1 con un doppio vizio) sono stati persi al *follow-up*. L'età media d'esordio della malattia nei bambini osservati è di 8 anni e 7 mesi (da un minimo di 4 anni ad un massimo di 14).

Le diagnosi sono state determinate in accordo con i criteri di Jones (Figura 1). In particolare in 25/43 pazienti (58%) sono stati riscontrati 1 solo criterio maggiore e due minori: 19/25 pazienti (76%) presentavano solo cardite; 5/25 solo artrite (20%); 1/25 solo corea (4%).

In 18/43 (42%) pazienti è stato riscontrato più di un criterio maggiore di Jones: 11/18 (61%) presentavano cardite associata ad artrite; 3/18 (17%) cardite associata ad eritema marginato; 3/18 (17%) corea associata a cardite; 1/18 (6%) artrite associata ad eritema marginato.

Per quanto riguarda la sintomatologia articolare, 17/43 (40%) pazienti hanno mostrato artrite, 7/17 (41%) ad una sola articolazione, mentre 10/17 (59%) a più di una articolazione. Le artralgie invece erano segnalate come criterio minore in 30/43 pazienti (70%).

L'età media dei 4 pazienti che presentavano corea era di 7 anni (tutti i pazienti erano maschi); 3 presentavano indici infiammatori elevati al momento del ricovero ed una documentata infezione streptococcica, uno invece non mostrava segni di pregressa infezione streptococcica. In 3 di questi pazienti la diagnosi di endocardite è avvenuta attraverso una valutazione ecocardiografica, con riscontro in tutti i casi di coinvolgimento mitralico di grado lieve, senza coinvolgimento aortico, non riconosciuta all'auscultazione cardiaca, mentre il quarto paziente non presentava altri criteri maggiori di Jones.

Dei 4/43 pazienti (9.3%) che hanno esordito con eritema marginato, 1/4 (25%) presentava artrite, e 3/4 (75%) cardite.

Trentasei (84%) pazienti presentavano cardite alla diagnosi. In dettaglio: 19/36 (53%) presentavano una cardite isolata, 11/36 (31%) cardite in associazione ad artrite, 3/36 (8%) con eritema marginato, e 3/36 (8%) con corea di Sydenham (Figura 2a). In tutti i 36 pazienti con cardite alla diagnosi era presente un coinvolgimento dell'endocardio e precisamente: 19/36 (53%) avevano un coinvolgimento esclusivamente mitralico; 2/36 (5%) un interessamento solo aortico; 15/36 (42%) presentavano il coinvolgimento di 2 valvole, mitrale ed aorta (Figura 2b).

Trentaquattro, pazienti, dei 36 con cardite alla diagnosi (94%), avevano un coinvolgimento mitralico; di questi, 19/34 pazienti (56%) presentavano un danno lieve, 11/34 (32%) un danno moderato e 4/34 (12%) un danno severo (Figura 2c).

Il coinvolgimento aortico è stato riscontrato in 17/36 pazienti, pari al 47% dei pazienti con cardite, in 15/36 associato a vizio mitralico; solo 2/17 casi (11.7%) presentavano un'insufficienza isolata dell'aorta. Fra questi 2 pazienti 1 presentava un danno aortico severo, mentre l'altro un danno aortico lieve (la tabella 1 riassume la compromissione endocarditica).

Non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa nel sesso e nell'età di esordio tra il gruppo dei pazienti con coinvolgimento cardiaco ed il gruppo dei pazienti senza coinvolgimento cardiaco.

Quattordici (43.75%) pazienti con coinvolgimento mitralico hanno mostrato un miglioramento: per quanto riguarda i 4 pazienti con coinvolgimento severo, in 2/4 (50%) l'insufficienza è risultata moderata e in 2/4 (50%) lieve. In 8/11 (72%) pazienti con coinvolgimento moderato l'insufficienza è diventata lieve; 2/17 (12%) pazienti con insufficienza lieve hanno normalizzato il quadro cardiologico. Complessivamente al *follow-up* nessun paziente presentava più un interessamento severo della mitrale, 2/32 (6.25%) non presentavano alcun danno, in 26/32 (81.25%) si è riscontrato un danno lieve, mentre in 4/32 (12.5%) moderato.

Nessun paziente a tutt'oggi mostra esiti stenotici delle valvole (Figura 3a). Considerando i 14 pazienti con insufficienza aortica lieve o moderata all'esordio, 8/14 (57%) hanno mostrato una completa risoluzione del danno valvolare, 6/14 (43%) sono rimasti stabili. L'unico paziente con insufficienza aortica severa già dopo 7 mesi presentava un'insufficienza di grado lieve (Figura 3b).

## Discussione

L'età tipica di comparsa della malattia reumatica è tra i 6 e i 15 anni [1-2]. Nel nostro studio abbiamo rilevato un picco tra 6 e 9 anni di età. Dal punto di vista epidemiologico è raro osservare la malattia in fase acuta al di sotto dei 5 anni di vita e oltre l'adolescenza. In letteratura [1, 3-4] però ci sono evidenze di malattia reumatica in bambini di età inferiore a 5 anni. Canter [3] riporta un'incidenza del 2.6% in bambini con età inferiore a 5 anni (età all'esordio  $4.69 \pm 0.48$  anni), Tani [4] riferisce un'incidenza pari al 4.9% (età all'esordio di  $3.96 \pm 0.87$  anni). Nella nostra casistica 3/43 bambini, pari al 7%, avevano un'età inferiore a 5 anni (età media 4.69). Tale aumento percentuale può essere legata semplicemente al minor numero di casi di malattia reumatica da noi osservato rispetto agli altri due studi. Tuttavia anche un altro studio condotto in Lombardia riporta un'incidenza dell'11% in bambini di età inferiore ai 5 anni [1].

Al contrario di alcuni studi [1, 5] che individuano nel sesso maschile un fattore di rischio, dai nostri dati non emerge nessuna differenza statisticamente significativa tra maschi e femmine.

In passato la poliartrite migrante era considerata la manifestazione più frequente della malattia reumatica, presente in circa il 75% dei pazienti. Come riportato anche in letteratura, invece, attualmente tale ruolo è rivestito dalla cardite [1-2, 6]. Questa tendenza viene confermata anche nella nostra casistica.

Nel nostro studio l'artrite era presente solo nel 40% dei pazienti, mentre la cardite nell'83.8% dei casi. È noto che l'artrite della malattia reumatica è un'artrite poliarticolare migrante e casi di artrite monoarticolare erano riportati, sino a poco tempo fa, solo in aree endemiche per la malattia reumatica. Vijayalakshmi ha evidenziato un'incidenza del 3.5% di monoartrite in tutti i casi osservati dal 1999 al 2004 [1, 6]. Nella nostra casistica 7 dei 17 pazienti con artrite (41% di tutte le forme di artrite) presentavano una forma monoarticolare. Di questi 4/7 (57%) presentavano anche un coinvolgimento cardiaco.

I criteri diagnostici per la malattia reumatica sono i criteri di Jones, redatti nel 1944 e successivamente modificati o riveduti periodicamente da un gruppo di esperti: il *Jones Criteria Working Group*. Nel 2000 si è tenuto l'ultimo incontro in cui è stato stabilito di non modificare i criteri del 1992 [1, 7]. Tuttavia nei *report* di tali incontri viene riportata costantemente la proposta di utilizzare il quadro ecocardiografico come criterio diagnostico in assenza di un apprezzabile soffio cardiaco. Tale proposta ha incontrato pareri discordanti e la discussione su questo punto è ancora molto accesa. Nella nostra casistica il 42% dei pazienti manifestava all'esordio almeno due criteri maggiori di Jones. Nel 94% di questi pazienti uno dei due criteri presenti era la cardite. Nel 16.6% di questi pazienti (3/18 pazienti) la diagnosi di cardite è stata possibile solo attraverso l'esecuzione di un'ecocardiografia.

La malattia si è manifestata con un solo criterio maggiore nel 58% dei pazienti e nel 76% di tali casi il criterio maggiore era rappresentato dalla cardite. Tra questi 19 pazienti 16/19 (84.2%) presentavano un soffio di nuova insorgenza, ma 3/19 (15.8%) hanno avuto una diagnosi soltanto attraverso l'esecuzione di un'ecocardiografia.

Complessivamente nella nostra casistica, l'esecuzione di un esame ecocardiografico, in assenza di un soffio clinicamente manifesto, ha consentito nel 14% (6/43 pazienti) dei casi di porre diagnosi di malattia reumatica. Questo dato è in accordo con un recente studio effettuato su una casistica di 333 pazienti che ha dimostrato come in assenza di ecocardiogramma non sarebbero stati diagnosticati 52 casi di cardite reumatica, pari a 15.6%, che non presentavano un soffio apprezzabile [1].

Quindi, in presenza di una documentata infezione streptococcica associata a febbre persistente, movimento degli indici infiammatori o artralgie, anche in assenza del riscontro clinico di un soffio, l'ecocardiografia deve essere sempre raccomandata.

La malattia reumatica può avere anche come unica manifestazione clinica sintomi atipici che rendono ancora più difficoltoso il sospetto diagnostico. In effetti nel nostro studio un paziente ha esordito con febbre associata a dolori addominali intensi e prolungati che hanno fatto ipotizzare un addome acuto chirurgico. In questo paziente la presenza di una documentata e recente infezione streptococcica ha indotto, pur in assenza di un soffio clinicamente evidente, all'esecuzione di un'ecocardiografia. Tale indagine strumentale ha permesso di diagnosticare un vizio bivalvolare moderato-severo che ha condotto alla diagnosi di malattia reumatica.

I dolori addominali, pur non essendo ascritti nei criteri minori di Jones, fanno parte delle manifestazioni meno specifiche della malattia reumatica, che deve essere sempre sospettata ed esclusa qualora non sia possibile individuare un'eziologia di altro tipo e sia invece documentata una pregressa infezione streptococcica.

Come abbiamo già sottolineato anche nella nostra casistica la manifestazione clinica più frequente della malattia reumatica è risultata essere la cardite, presente in circa l'84% dei pazienti. Non abbiamo osservato nessun caso di pancardite, miocardite, pericardite e nessun bambino ha mostrato uno scompenso cardiocircolatorio all'esordio. In tutti i pazienti la cardite era presente come endocardite valvolare. Nel 53% dei casi era in forma isolata e nel restante 47% associata ad un altro criterio maggiore. In accordo con i dati di letteratura [9], anche nella nostra casistica, nell'ambito delle endocarditi, la valvola maggiormente colpita è la mitrale, interessata nel 95% dei casi e in forma isolata nel 55% di questi. Al contrario l'insufficienza aortica isolata è un'evenienza rara (2/36 pazienti, pari al 5%).

In letteratura l'insufficienza mitralica è descritta frequentemente di grado moderato-severo. Invece nella nostra casistica l'entità del danno valvolare tende ad essere più lieve, forse in relazione ad una

diagnosi precoce e ad un adeguato trattamento. Infatti un'insufficienza severa era presente solo nel 12% dei casi di coinvolgimento mitralico e nel 75% di questi (3/4 pazienti) associata ad un'insufficienza aortica, mentre un'insufficienza lieve era presente nel 56% dei casi e solo nel 35% dei pazienti associata ad un coinvolgimento aortico. Un'insufficienza lieve era presente nel 65% dei casi di interessamento aortico.

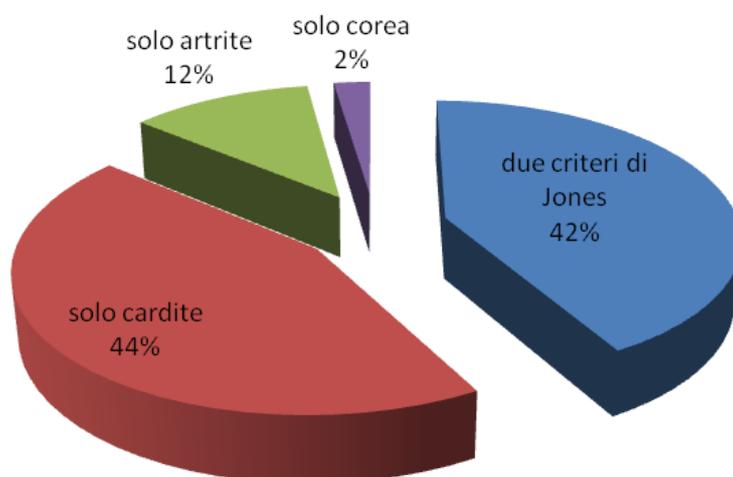
Al *follow-up* non abbiamo osservato evoluzioni di tipo stenotico delle valvole e complessivamente il 70% dei pazienti ha mostrato un miglioramento dell'insufficienza. In presenza di endocardite aortica il 53% dei casi ha mostrato una completa regressione e nell'unico caso di insufficienza severa il danno valvolare è diventato di grado lieve. Considerando l'interessamento mitralico, si è assistito ad un miglioramento nel 37.5% dei pazienti, con una completa regressione dell'insufficienza nel 6.25% dei casi.

Concludendo dal nostro studio emerge come la cardite sia diventata oggi la manifestazione più frequente della malattia reumatica, sostituendo in questo ruolo l'artrite. La cardite può non essere riconosciuta effettuando il solo esame clinico, quindi è raccomandato effettuare un'ecocardiografia in tutti i casi in cui si sospetti la malattia reumatica anche in assenza di soffio cardiaco. Infine dai nostri dati si nota come la maggior parte delle insufficienze aortiche regredisca completamente, con un'adeguata e tempestiva terapia, ed il 40% delle insufficienze mitraliche migliorino al *follow-up*.

## Tabelle e figure

**Tabella 1. Quadro riassuntivo del coinvolgimento endocarditico.**

		Interessamento mitralico			
Interessamento aortico	Severo	Severo	Moderato	Lieve	Assente
	Moderato	1/36 (2.8%)	1/36 (2.8%)	3/36 (8.3%)	1/36 (2.8%)
	Lieve	2/36 (5.6%)	4/36 (11.1%)	4/36 (11.1%)	1/36 (2.8%)
	Assente	1/36 (2.8%)	6/36 (16.7%)	12/36 (33.3%)	



**Figura 1. Distribuzione dei criteri di Jones nei pazienti con diagnosi di malattia reumatica.**

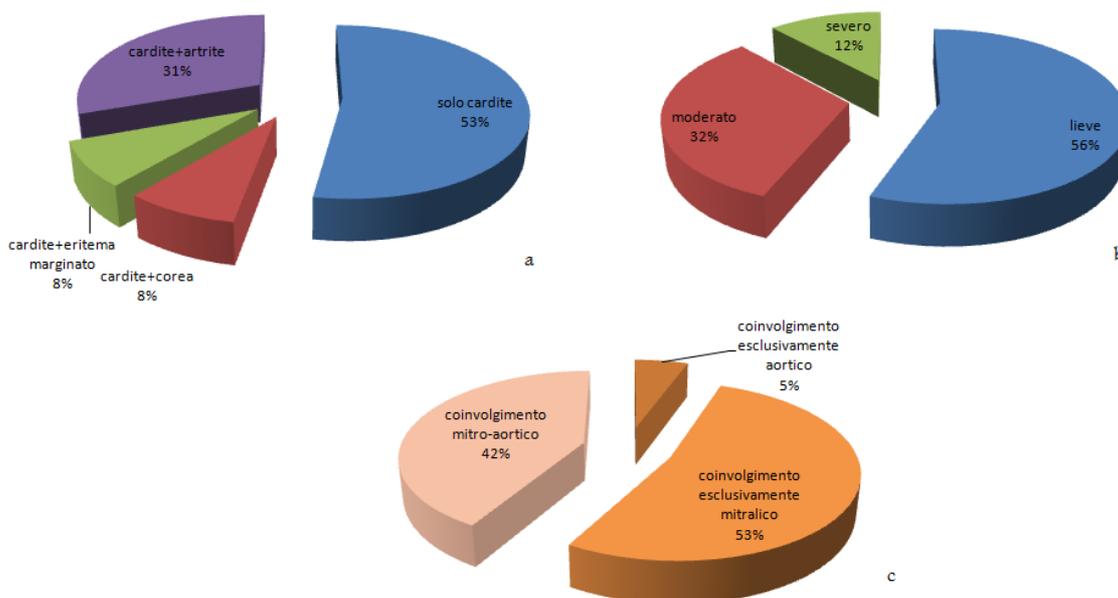


Figura 2. Associazione della cardite con gli altri criteri maggiori di Jones (a), distribuzione del coinvolgimento valvolare nella cardite (b) ed entità del danno mitralico nelle endocarditi (c).

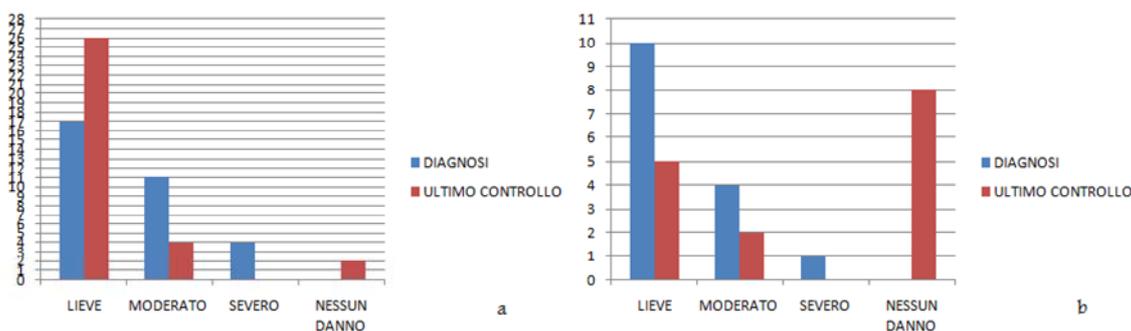


Figura 3. Andamento dell'interessamento mitralico (a) ed aortico (b) nelle endocarditi.

### Bibliografia

1. Un moderno vaccino multivalente per contrastare la malattia reumatica. *Doctor Pediatria*, Roma 2010.
2. Textbook of Pediatric Rheumatology, 5th ed. *Elsevier*, New York 2005.
3. Canter B, Olgunturk R, Tunaoglu FS. Rheumatic fever in children under 5 years old. *Pediatrics* 2004;114:329-330.
4. Tani LY, Veasy LG, Minich LA et al. Rheumatic fever in children younger than 5 years: is the presentation different?. *Pediatrics* 2003;112:1065-1068.
5. Vinker S, Zohar E, Hoffman R et al. Incidence and Clinical Manifestation of Rheumatic Fever: A 6 years Community-Based Survey. *ISR MED Assoc J* 2010;12:78-81.
6. Vijayalakshmi IB, Vishnuprabhu RO, Chitra N et al. The efficacy of echocardiographic criterions for the diagnosis of carditis in acute rheumatic fever. *Cardiol Young* 2008;18:586-592.
7. Ferrieri P. Proceedings of the Jones Criteria Workshop. *Circulation* 2002;106:2521-2523.
8. Carceller A. Acute rheumatic fever. *Ann Pediatr (Barc)* 2007;67:1-4.
9. Manfrini O, Bugiardini R. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. *G Ital Cardiol* 2006;7:266-272.