

Il reumatismo articolare acuto oggi, tra epidemiologia, genetica e clinica

LOREDANA LEPORE, SALVATORE TAMBÈ, SILVIA MINISINI

Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

Le infezioni da streptococco e le loro diverse complicanze post-infettive hanno subito negli ultimi cinquanta anni, oltre che una notevole riduzione quantitativa, anche una profonda patomorfosi, con tendenza all'attenuazione della espressione clinica. Contemporaneamente la genetica molecolare batteriologica e umana, e alcune sperimentazioni cliniche controllate hanno permesso una comprensione dei fatti e un approccio clinico più razionale e più convincente che in passato.

La vertiginosa caduta della patologia da streptococco beta-emolitico di gruppo A negli Stati Uniti e in Europa è stata tale da indurre a ritenere, nei Paesi industrializzati fino alla metà degli anni Ottanta, le infezioni da *Streptococcus pyogenes* di gruppo A (SBA) poco più che un fastidio (*a nuisance*), e non più un vero problema del quale era utile occuparsi (*why worry?*).

A metà degli anni Ottanta si assiste a una ripresa del Reumatismo Articolare Acuto (RAA) in alcune regioni del Nord America. Contemporaneamente vi è una recrudescenza anche delle infezioni invasive da SBA (sindrome dello shock tossico, fascite necrotizzante), che ha stimolato intense ricerche sulle caratteristiche genetiche e fenotipiche dei cloni pericolosi dei ceppi altamente invasivi, per cui il dibattito è ripreso e dura tuttora¹.

Diversa è la realtà nei Paesi in via di sviluppo, dove il RAA costituisce ancor oggi uno dei più importanti problemi di salute pubblica, le sequele cardiologiche sono devastanti, l'impatto socioeconomico enorme.

Il RAA è tuttavia una malattia molto democratica: colpisce infatti prevalentemente individui dai 5 ai 18 anni, di

RHEUMATIC FEVER TODAY (*Medico e Bambino* 2003;22:85-89)

Key words

Rheumatic fever, Group A *Streptococcus*, Penicillin

Summary

In developed countries, rheumatic fever represents nowadays a rare complication of group A streptococcal infection. In Italy, the annual incidence is 4-6 cases per 100.000 population under 18 years. Primary prophylaxis is based on treatment of streptococcal infections with intramuscular or oral penicillin. Short (6 days) courses of amoxycillin or cefalosporin are also effective. Carriers of lymphocyte antigen D 8/17 show an increased susceptibility to develop rheumatic fever. Eco-Doppler can help identifying the slighter form of carditis. The so-called post streptococcal reactive arthritis should be considered a variant of rheumatic fever.

ogni razza, di entrambi i sessi in ogni parte del mondo.

Le migliorate condizioni di vita, il facile accesso alle cure mediche, le terapie antibiotiche non hanno eliminato la malattia neppure nei Paesi industrializzati, poiché il problema non è legato solo a fattori ambientali e sociali ma anche genetici (*Figura 1*), sia riguardanti l'ospite sia lo stesso SBA.

EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza della malattia reumatica inizia a calare bruscamente a partire

dai primi del Novecento, prima ancora della scoperta degli antibiotici; lo stesso vale anche per l'incidenza di decessi dovuti alla stessa malattia (*Figura 2*)². Si passa da un'incidenza di RAA di 200 casi/100.000 soggetti agli inizi del Novecento, a 50 nuovi casi negli anni Quaranta, a 1 caso/anno/100.000 soggetti negli anni Ottanta. In Europa si assiste allo stesso andamento, raggiungendo l'incidenza più bassa in Scandinavia tra il '71 e l'80 (0,2 casi/anno/100.000 abitanti).

Verso la metà degli anni Ottanta cominciano a comparire le segnalazioni di ripresa della malattia solo in alcune

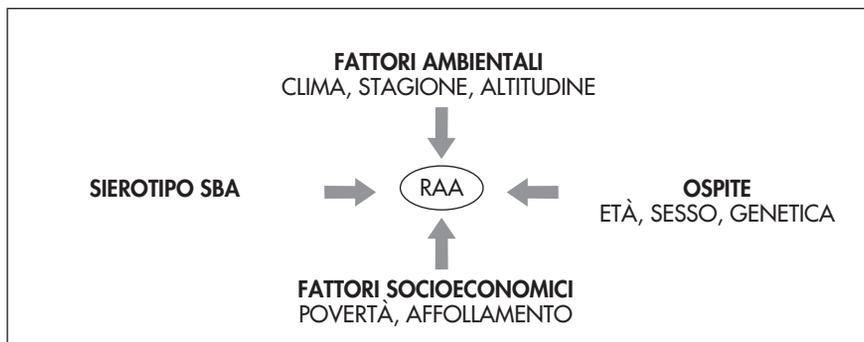


Figura 1. Fattori che influenzano l'insorgenza del reumatismo articolare acuto.

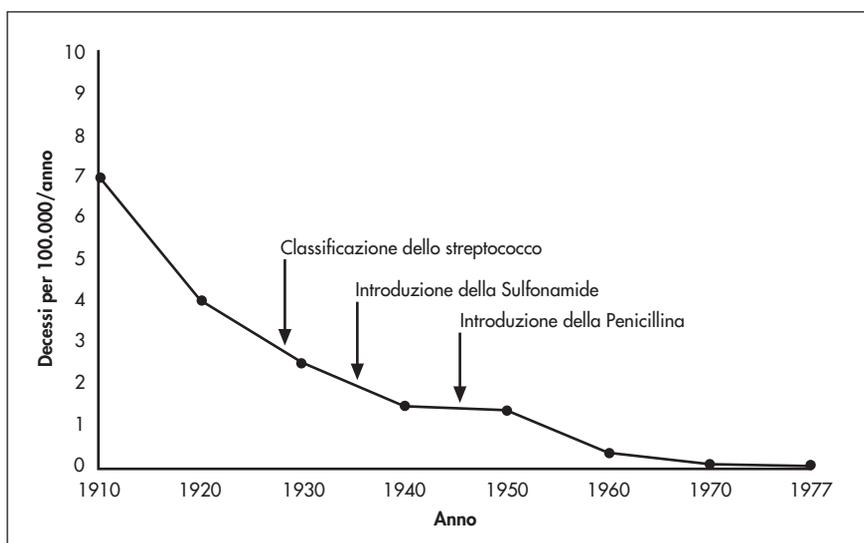


Figura 2. Decessi per RAA negli USA ogni 100.000 abitanti, dal 1910 al 1977 (da voce bibliografica 2).

zone americane (Utah, Ohio, Pennsylvania, New York, Virginia) (Figura 3)³; mentre complessivamente il RAA continua a calare, le altre patologie disreattive, come ad esempio la malattia di Kawasaki, tendono ad aumentare (Figura 4)⁴.

A supporto della tesi di una ricomparsa di ceppi virulenti e reumatogeni la malattia colpì prevalentemente soggetti appartenenti alla classe media, di facile accesso alle cure mediche, senza fattori di rischio, tranne un certo grado di affollamento familiare³.

Un'altra possibile concausa è stata individuata in una caduta di attenzione nella terapia della faringite, ritenuta erroneamente troppo spesso virale, e a una scarsa compliance terapeutica.

Infine va sottolineato che meno di

un terzo delle faringiti da SBA decorrono in modo asintomatico, e solo il 17% riceve una terapia antibiotica adeguata, per cui risulta in realtà impossibile una prevenzione primaria.

La situazione, a parte alcune modeste disparità locali, è più o meno stazionaria: qualche piccola epidemia sia in Italia che negli Stati Uniti; qualche differenza territoriale, per cui in alcune regioni degli Stati Uniti l'incidenza è di circa tre volte superiore ad altre.

In Friuli-Venezia Giulia l'incidenza, come in altre regioni d'Italia, è stabile intorno a 4-6 nuovi casi/anno ogni 100.000 soggetti fino a 18 anni.

I numeri sono molto diversi nei Paesi in via di sviluppo, dove l'incidenza del RAA rimane elevata, comprese le sequele cardiologiche (Tabella I). An-

INCIDENZA DEL RAA NEI PAESI IN VIA DI SVILUPPO*

Turchia	100
India	200
Zone rurali dell'Australia	24
Russia	18

*Casi/anno/100.000 soggetti da 0 a 18 anni
Da voce bibliografica 7

Tabella I

che qui la situazione presenta molte variabili, con punte elevate in Egitto, Messico, nelle Filippine, e con incidenza più bassa nell'Africa sub-sahariana.

PROFILASSI PRIMARIA

Per la profilassi primaria rimandiamo all'articolo di Leone e Panizon apparsa su *Medico e Bambino*⁵, dove vengono descritti in dettaglio i possibili trattamenti della faringite da SBA in alternativa alla terapia intramuscolare con benzatinpenicillina, e indicata una preferenza per il trattamento breve con amoxicillina 50 mg/kg in 2 dosi giornaliere, per 6 giorni.

Tentativi di profilassi del RAA sono stati sperimentati in alcuni Paesi, come ad esempio nelle isole francesi Guadaloupe e Martinique, dove un programma di educazione sanitaria per diversi operatori e strategie terapeutiche contro le infezioni da SBA, un'esperienza durata dieci anni, hanno portato a una riduzione di queste rispettivamente del 74 e del 78%⁶.

Anni fa si è svolto sulle pagine di *Lancet* un acceso dibattito sulla opportunità di una profilassi primaria nei Paesi in via di sviluppo. Premettendo che in Egitto 30 su 100 bambini si ammalano ogni anno di tonsillite da SBA e che lo 0,4-1% dei bambini in età scolare hanno una valvulite reumatica, Steinhoff e collaboratori⁷ proponevano di trattare tutte le faringiti con essudato e con allargamento dei linfonodi laterocervicali, raggiungendo con tale score una sensibilità dell'84% e una specificità del 40%. Malgrado la scarsa specificità vi sarebbe stato un calo della spesa sanitaria per il calo del RAA e

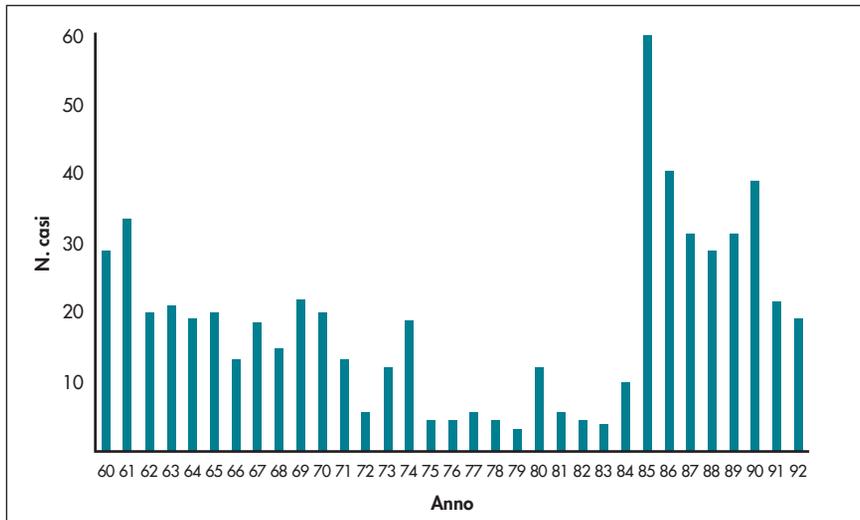


Figura 3. Numero di casi per anno di RAA osservati nel Primary Children's Medical Center di Salt Lake City (Utah) dal 1960 al 1992 (da voce bibliografica 3).

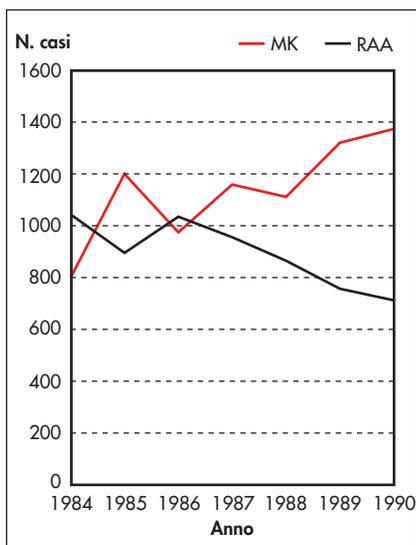


Figura 4. Numero totale di casi per anno della malattia di Kawasaki vs RAA negli USA (da voce bibliografica 4).

quindi della cardite. Tamburlini e collaboratori⁸, sulla stessa rivista, facevano notare che, per profilassare una cardite, bisognava trattare 500 bambini nella migliore delle ipotesi, 24.000 bambini trattati per profilassare 9 carditi nella peggiore delle ipotesi. La prevenzione primaria, come suggerita da Steinhoff, comporterebbe risorse umane e finanziarie enormi in Paesi dove altri problemi sanitari rivestono sicuramente maggiori priorità.

Per quanto riguarda la profilassi se-

condaria il regime più usato è quello che prevede l'iniezione mensile di benzatinpenicilina. Con questo regime nell'ultima settimana il paziente non è protetto dalla ricaduta, per cui nelle popolazioni più a rischio, con alta prevalenza di RAA, oppure in chi ha avuto una cardite grave, il regime più sicuro è quello che prevede una iniezione ogni 3 settimane.

Anche sulla durata della profilassi non vi è chiarezza; si potrebbe schematicamente affermare che la profilassi va continuata per almeno 5 anni in tutti, per tutta la vita in chi ha sofferto di una cardite grave, per tutta l'adolescenza in chi ha sofferto di una cardite lieve. Il RAA è infatti caratterizzato da una certa costanza dei sintomi che comporta, in caso di ricaduta, la ricomparsa degli stessi sintomi del primo attacco. In pratica chi non ha sofferto di cardite al primo attacco non dovrebbe presentarla neppure in caso di ricaduta. In realtà un certo rischio che la cardite si presenti in caso di ricaduta è stato di recente ribadito⁹.

FATTORI GENETICI LEGATI ALL'OSPITE: IL RUOLO DEGLI ANTIGENI HLA

I fattori legati all'ospite sono ovviamente importanti nella patogenesi del RAA come nelle complicanze di tutte le infezioni, anche se non sono descritti

ti gruppi etnici particolarmente resistenti o particolarmente suscettibili.

Tuttavia il peso reale dei fattori legati all'ospite, dei fattori acquisiti e dei fattori genetici non è ancora del tutto chiarito.

Ad esempio, la corea di Sydenham è ugualmente distribuita in entrambi i sessi prima della pubertà, ed è virtualmente assente dopo la pubertà, ma nelle femmine è esacerbata dalla gravidanza¹⁰.

Le femmine hanno una maggior predisposizione a sviluppare tardivamente la stenosi mitralica, mentre i bambini dei primi anni di vita, che non hanno un sistema immune ben sviluppato, si ammalano molto raramente di RAA. L'artrite è più comune negli adulti, la cardite è più comune e più severa nei soggetti giovani¹¹.

Diversi studi hanno poi correlato il RAA con determinati HLA, come in altre malattie autoimmuni, ma anche in questo caso nulla di chiaro è emerso. Un'aumentata frequenza di HLA-DR4 e DR2 è stata documentata nella razza bianca e nera e nei soggetti che si ammalano di complicanza cardiaca. Il DR1 e il DR6 sono implicati nella suscettibilità al RAA dei neri del Sud Africa, il DR7 e il DW57 nella popolazione brasiliana¹².

In pratica diverse popolazioni posseggono diversi HLA, e questo potrebbe indicare che il gene della suscettibilità al RAA non è rappresentato da nessun particolare HLA noto, ma da un altro gene che, nelle diverse popolazioni, potrebbe essere in linkage disequilibrium con gli alleli HLA DR e DQ¹³ (Tabella II).

Infine va ricordata la scoperta di un antigene presente sulla membrana dei linfociti B, identificato da un anticorpo monoclonale murino di classe IgM, definito D8/17, ritrovato in diverse popolazioni di individui con RAA, principalmente in coloro che sviluppano la cardite. Questo antigene è presente nel 90-100% dei pazienti, ma solo nel 5-10% dei linfociti B dei controlli; non è correlato con gli antigeni del sistema HLA e neppure con antigeni di attivazione dei B linfociti, ma sarebbe il prodotto di un nuovo e definito set di alleli¹⁴.

L'anticorpo è in grado di fissarsi a

**ANTIGENI HLA CORRELATI
CON IL RAA NELLE DIVERSE
POPOLAZIONI**

Brasile	DR7	DW57	DR53	
Turchia	A2	B6	DR3	DR7
India	DR4	DQ3		
Sud Africa	DR1	DR6		
America	DR2	DR5		

Da voce bibliografica 13

Tabella II

sezioni di cuore umano e di essere assorbito sia dalla miosina che dalla tropomiosina. Potrebbe essere un anti-idiotipo con struttura simile ad antigeni dello SBA, per cui la sua presenza perpetuerebbe lo stato di sensibilizzazione e renderebbe il soggetto suscettibile di ricadute.

La sua ricerca potrebbe essere utile a fini diagnostici nei casi dubbi o con manifestazioni non tipiche; potrebbe suggerire con più forza una profilassi a lungo termine, potrebbe indicare i soggetti da sottoporre a eventuale vaccinazione.

**FATTORI GENETICI LEGATI
ALLO STREPTOCOCCO:
IL RUOLO DELLA PROTEINA M**

Esistono “streptococchi reumatogeni”? Le antiche grandi epidemie, come quella che ha seguito la seconda Guerra Mondiale e le piccole epidemie recenti, cui abbiamo fatto cenno nel capitolo precedente, tendono a farci rispondere di sì, anche se le cose sono alquanto meno nette rispetto a quanto si è potuto appurare in un passato non

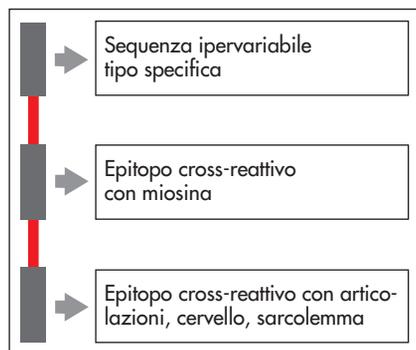


Figura 5. Struttura terminale della proteina M dello SBA (da voce bibliografica 10).

recentissimo (praticamente la nefrite post-streptococcica non esiste più) per gli streptococchi nefritogeni, di cui si conoscono bene sia i sierotipi sia le caratteristiche dei ceppi.

È chiaro che i due concetti (come i due termini) di “(siero)tipo” e di “ceppo” vanno tenuti ben distinti. Il sierotipo è legato alla sequenza ipervariante tipo-specifica della struttura terminale della proteina M, riconoscibile mediante sieroprecipitazione o altri test sierologici: i ceppi sono dei mutanti più o meno occasionali in cui la sequenza dell’antigene siero-specifico non è cambiata, mentre possono essere cambiate la quantità e in qualche misura anche la qualità della proteina M.

Tipicamente, una epidemia di tonsillite streptococcica e/o una epidemia di reumatismo sono prodotte da un ceppo quantitativamente ricco in proteina M. Questi ceppi hanno di norma una capsula ricca di acido ialuronico: producono colonie mucoidi sulle piastre di agar¹¹; hanno un tropismo per il faringe piuttosto che per la pelle: sono piuttosto contagiosi e si trasmettono rapidamente da persona a persona. In genere, questi ceppi reumatogeni appartengono a un numero limitato di sierotipi, M: 1, 3, 5, 6, 18, 19, 24, e pochi altri¹¹. Ma la loro caratteristica principale, la loro caratteristica “reumatogena” o “reattoga”, consiste nella presenza, sulla struttura terminale della proteina M, accanto alla sequenza ipervariabile tipo-specifica (Figura 5), anche di epitopi cross-reattivi con proteine dell’organismo (miosina, tessuto articolare, alcune proteine dell’encefalo e altro). La caratteristica “reumatogena” di questo piuttosto che di quel ceppo risiederebbe nella presenza e nella esposizione di questa componente reattiva nella proteina: a questa è dovuta la risposta (auto) anticorpale post-infettiva contro la sinovia, la cute, i gangli della base, le valvole cardiache¹⁶.

Nella fase di esaurimento delle epidemie, così come, nel singolo caso clinico, la guarigione o il passaggio da una situazione di malato a una situazione di portatore, di regola, il ceppo infettante perde di aggressività (nello specifico, diminuisce la quantità di proteina M prodotta)¹⁵. Questo rende di

più difficile tipizzazione e identificazione antigenica lo streptococco responsabile, sia nel “portatore sano” che nello stesso paziente con malattia reumatica, in cui l’isolamento batteriologico, ancorché spesso possibile, non permette di evidenziare le caratteristiche antigeniche “reumatogene”, che tuttavia rimangono, anche in ceppi che abbiano perso gran parte della capacità di produrre proteina M e con questa (come Sansone coi suoi capelli) gran parte del loro potere flogistico. Tanto è vero che, in corso di epidemia (ma anche fuori epidemia), in almeno un terzo dei casi di malattia non c’è storia di faringotonsillite recente clinicamente riconosciuta.

ASPETTI CLINICI

Dal punto di vista clinico, il RAA non è sostanzialmente cambiato nel corso dei decenni e, per quanto riguarda la diagnosi di RAA, sono sempre validi i criteri di Jones.

Vanno sottolineate comunque alcune caratteristiche e peculiarità recentemente emerse in letteratura: l’artrite spesso non è migrante, ma una localizzazione articolare può associarsi a una precedente, ancora in atto; una monoartrite isolata può essere presente nel 17% dei casi e bassi gradi di temperatura sono comuni⁹.

La diagnosi di cardite reumatica si è sempre basata sulla presenza di un soffio udibile dall’esaminatore, il che accade nell’80% dei casi di RAA. Nei casi in cui il rigurgito è così lieve da non venir percepito dall’esaminatore ma comunque messo in evidenza dall’esame ecografico, questo può essere di natura fisiologica oppure può rappresentare il segno di una cardite lieve. L’eco-Doppler, in mani esperte, sarà in grado di discriminare tra le due condizioni; in caso si tratti di una cardite reumatica lieve, questa guarirà nell’80% dei casi senza sequele¹¹.

Un’entità che sempre con maggior evidenza è venuta a delinearsi è l’Artrite Reattiva Post-Streptococcica (PSRA) sulla quale però a tutt’oggi ci sono delle perplessità: alcuni la ritengono solo una variante del RAA, e altri un’entità a

MESSAGGI CHIAVE

- La malattia reumatica ha un'incidenza ancora molto alta in alcuni Paesi in via di sviluppo. Da noi l'incidenza annuale si aggira attorno ai 5 casi/100.000 soggetti di età inferiore ai 18 anni.
- La profilassi primaria si basa sulla positività del tampone e sul trattamento antibiotico classico (penicillina) o abbreviato (cefalosporine, amoxicillina).
- Il fattore genetico predisponente principale è la presenza dell'antigene linfocitario D8/17.
- I criteri di Jones sono sempre validi, ma i sintomi di malattia possono essere meno espressivi di un tempo.
- L'ecocardiografia può permettere di accertare la diagnosi di endocardite anche nei casi di interessamento minimo.
- La profilassi antibiotica delle ricadute resta obbligatoria, ma la sua durata può essere graduata in base alla presenza e all'attività della lesione endocardica.

sé stante che, in assenza di cardite, può richiedere solo un anno di profilassi penicillinica¹⁷. Le caratteristiche della PSRA sono le seguenti:

- l'esordio è acuto a distanza di 3-14 giorni dalla faringite da SBA;
- l'artrite non è migrante, e può interessare sia le piccole che le grandi articolazioni, come pure lo scheletro assiale;
- è scarsa la risposta ai salicilati e ai FANS;
- la durata media è di due mesi;
- la cardite si presenta nel 6% dei casi.

Infine va menzionata un'altra condizione verosimilmente legata all'infezione da SBA, definita dal toponimo di PANDAS (*Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal Infection*), caratterizzata da una sintomatologia di disturbi ossessivo-compulsivi, tic, esordio prepuberale, rapida insorgenza. Le relazioni tra questa condizione e la corea di Sydenham non sono chiare, infatti i sintomi dell'una possono sovrapporsi a quelli dell'altra. La PANDAS ha un'insorgenza più precoce e una patogenesi più francamente immunomediata¹⁸.

IL VACCINO

James Dale e collaboratori¹⁹ hanno preparato un vaccino ricombinante multivalente con gli epitopi tipo-specifici di alcuni tra i più comuni sierotipi della proteina M dei ceppi reumatogeni. I risultati dei trial sull'uomo non sono ancora disponibili. L'utilità del vaccino rivestirebbe una sicura importanza nei Paesi in via di sviluppo, dove il problema del RAA è ancora molto serio e dove la prevenzione primaria (terapia della faringite) sembra difficilmente proponibile.

CONCLUSIONI

In conclusione, sebbene nei Paesi sviluppati il RAA sia divenuto una rarità, i ceppi reumatogeni dello SBA sono sempre presenti e minacciosi in tutto il mondo.

Stollerman, in una review sul RAA del 2001¹¹, ribadisce un concetto che ci sentiamo di condividere: come «l'eterna vigilanza è il prezzo della libertà», si potrebbe affermare che «l'eterna vigilanza è il prezzo della libertà dal RAA e dalle sue sequele». Non dobbiamo pertanto abbassare la guardia.

Ogni pediatra di buon senso può oggi avere gli strumenti (basati su età, stagione, score clinico della faringite da SBA, ricerca rapida dello SBA su tampone) per decidere, caso per caso, quando attuare una ragionevole profilassi primaria.

Tratterà così solo la tonsillite con probabile/possibile eziologia streptococcica, evitando sia gli eccessi del passato (quando veniva trattata con penicillina l'isolata elevazione del TAS) sia di sottovalutare o dimenticare del problema.

Bibliografia

1. Davies HD, McGeere A, Schwartz B, et al. Invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canada. *N Engl J Med* 1996;335:547.
2. Bisno AL. Group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. *N Engl J Med* 1991;325:783.
3. Veasy LG, Tani LY, Hill HR. Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain

- area of the United States. *J Pediatr* 1994;124:9.
4. Taubert KA, Rowley AH, Shulman ST. Seven-year national survey of Kawasaki disease and acute rheumatic fever. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:704.
5. Leone V, Panizon F. Streptococco: tra il dire e il fare, ovvero sulla conflittualità tra le raccomandazioni ufficiali e la pratica quotidiana. *Medico e Bambino* 2002;21:377.
6. Bach JF, Chalos S, Forier E, et al. 10-year educational programme aimed at rheumatic fever in two French Caribbean islands. *Lancet* 1996;347:644.
7. Steinhoff MC, Abd El Khalek MK, Khallaf N, et al. Effectiveness of clinical guidelines for the presumptive treatment of streptococcal pharyngitis in Egyptian children. *Lancet* 1997;350:918.
8. Tamburini G, Ronfani L. Streptococcal pharyngitis in Egyptian children. *Lancet* 1998;351:64.
9. Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic fever in a high incidence population: the importance of monoarthritis and low grade fever. *Arch Dis Child* 2001;85:223.
10. Stollerman GH. Rheumatic fever. *Lancet* 1997;349:935.
11. Stollerman GH. Rheumatic fever in the 21st century. *CID* 2001;33:806.
12. Veasy GL, Hill HR. Immunologic and clinical correlations in rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:400.
13. Carrero-Manjarrez R, Visvanathan K, Zibriskie JB. Immunogenic and genetic factors in rheumatic fever. *Curr Infect Dis Rep* 2000;2:302.
14. Khanna AK, Buskirk DR, Williams RC, et al. Presence of a non-HLA B cell antigen in rheumatic fever patients and their families as defined by a monoclonal antibody. *J Clin Invest* 1989;123:156.
15. Rothbard S, Waston RF. Variation occurring in group A streptococci during human infection: progressive loss of M substance correlated with increasing susceptibility to bacteriostasis. *J Exp Med* 1948;87:521.
16. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:470.
17. Ahmed S, Ayoub EM. Post-streptococcal reactive arthritis. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1079.
18. Bottas A, Richter MA. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:67.
19. Dale JB, et al. Multivalent group A streptococcal vaccine designed to optimize the immunogenicity of six tandem M protein fragments. *Vaccine* 1999;17:193.