



La prevenzione della cardiopatia reumatica

Francesco De Luca
U.O. Cardiologia Pediatrica
Osp. Santo Bambino, Catania

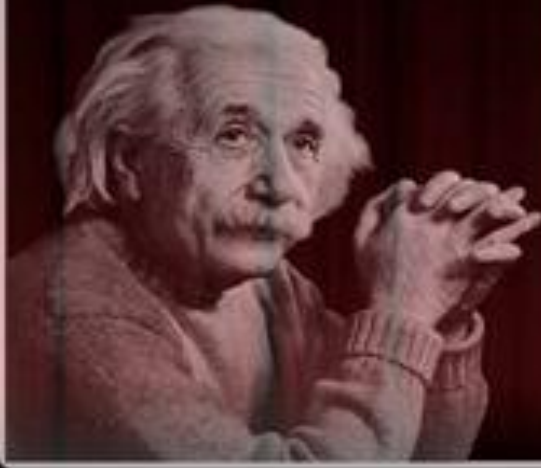


V Convegno Fimp
Sezione Provinciale Catania

Comunicazione e prevenzione
nell'ambulatorio del pediatra
di famiglia

Catania / 9-10 Maggio 2015
Camplus Living d'Aragona

"Not everything that counts can be counted, and not everything that can be counted counts."



Albert Einstein

Non tutto ciò che conta si può contare, e non tutto ciò che si può contare conta



THE EARLY DIAGNOSIS OF RHEUMATIC HEART DISEASE IN CHILDREN

MAX SEHAM, M.D.; M. J. SHAPIRO, M.D.; EUNICE H. HILBERT, M.D.

Abstract

Am J Dis Child. 1931; 42(3): 503-525

In spite of the extensive literature on rheumatic heart disease, there is still much to be learned regarding the natural history and epidemiology of rheumatism in juvenile patients and the methods of recognizing valvular disease in the earliest stages.

During the period from 1923 to 1930, 809 children between the ages of 5 and 16 were admitted to the Minneapolis Heart Clinic.

These children were referred to the clinic because of signs and symptoms indicative of heart disease.

Malattia Reumatica (MR)

Definizione

- È una malattia scatenata da un'infezione streptococcica (faringite, scarlattina, piodermite?)
- Insorge comunemente tra i 5-15 anni
- L'incidenza nei paesi industrializzati è in forte diminuzione grazie all'uso della penicillina per il trattamento delle faringiti
- Nei paesi in via di sviluppo è tuttora una delle principali cause di morte

Malattia Reumatica

Definizione

- La sintomatologia è prodotta da una risposta autoimmune all'infezione da streptococco beta emolitico di gruppo A in soggetti geneticamente predisposti
 - È stata dimostrata, una possibile trasmissione autosomica recessiva con bassa penetranza
 - Risultati di studi condotti su gemelli indicano un forte link genetico per corea, artrite e cardite
 - Sono necessarie ripetute infezioni prima di avere una risposta autoimmune significativa, tale da indurre un episodio di MR

Malattia Reumatica

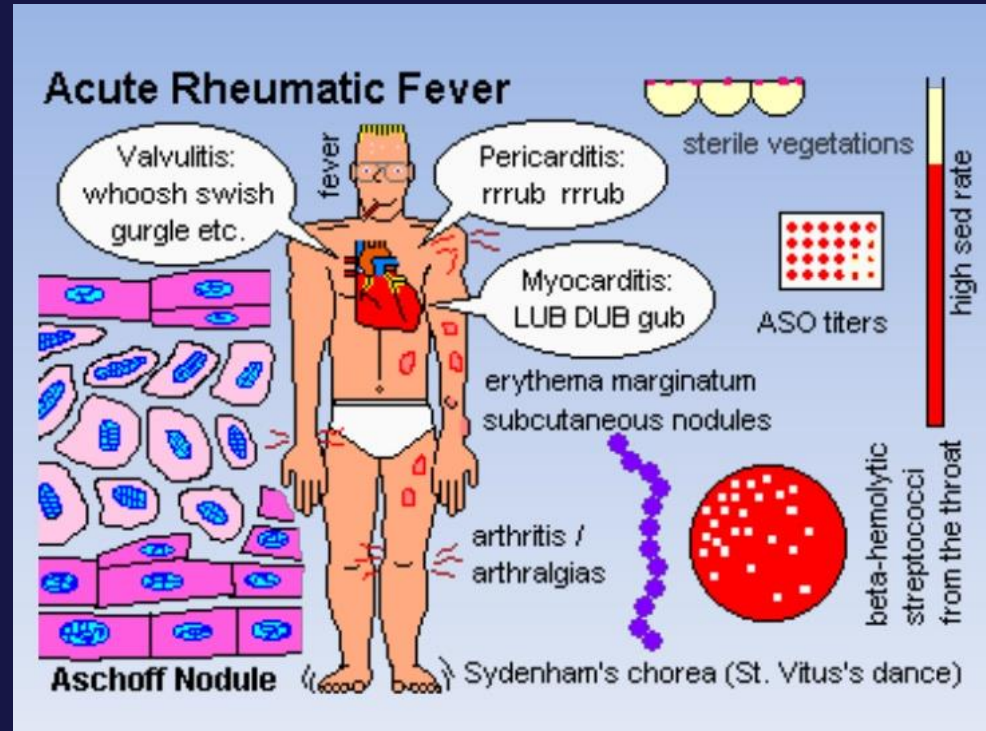
- Non esistono esami o segni specifici per porre diagnosi di malattia reumatica
- la diagnosi è clinica e si basa sul riscontro di criteri diagnostici definiti

Criteri di Jones

Malattia Reumatica

Criteri di Jones *primo attacco*

- **Maggiori**
 - cardite,
 - poliartrite,
 - corea,
 - eritema marginato,
 - noduli sottocutanei
- **Minori**
 - artralgie,
 - febbre,
 - aumento di PCR e VES,
 - PR allungato all'ecg



Per porre diagnosi di MR occorre la presenza di:

- **Due criteri maggiori, oppure uno maggiore e due minori PIU'**
- **Evidenza di precedenti infezioni da streptococco gruppo A**

Malattia Reumatica

Una volta colpiti, questi PAZIENTI sono soggetti ad attacchi ricorrenti di febbre reumatica

Ricorrenza

Criteria di Jones revisionati (WHO criteria 2002-03)

- Nei pazienti senza diagnosi conclamata di cardite reumatica, valgono i criteri descritti “come primo episodio”
- Nei pazienti con storia certa sono richieste due manifestazioni minori, più evidenza di:
 - Pregressa infezione da streptococco gruppo A

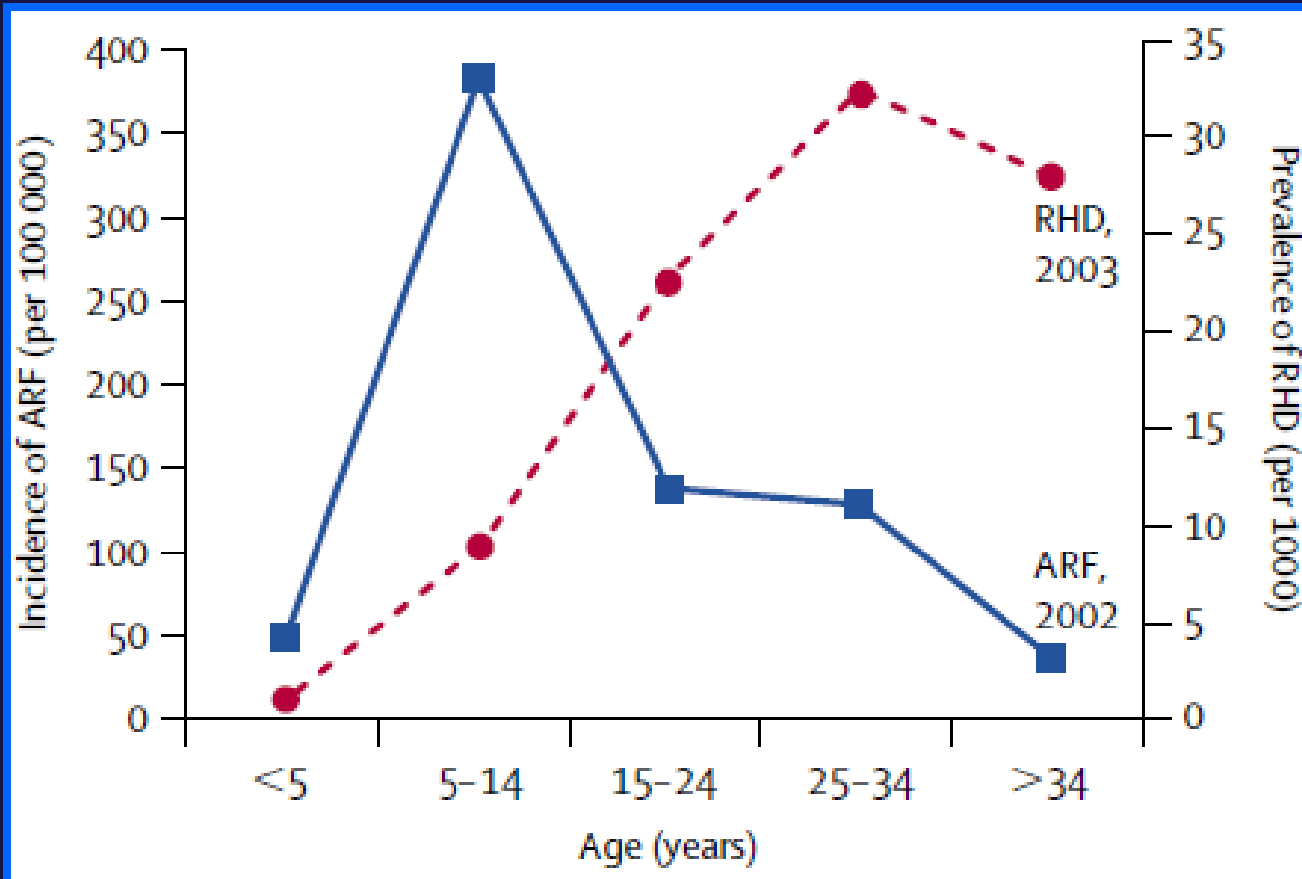
Cardite Reumatica

- E' uno dei criteri maggiori di Jones
- Compare nel 40-50% dei casi
- È la manifestazione più pericolosa della malattia
 - può risultare fatale nella fase acuta
 - può cronicizzarsi con alterazione gravi delle valvole cardiache
- Le forme più severe sono rare
- Può essere diagnosticata solo in seguito ad indagini eseguite in pazienti con artrite e/o corea (cardite silente)

Il danno cardiaco si aggrava in seguito alla ricorrenza degli episodi

Cardite Reumatica

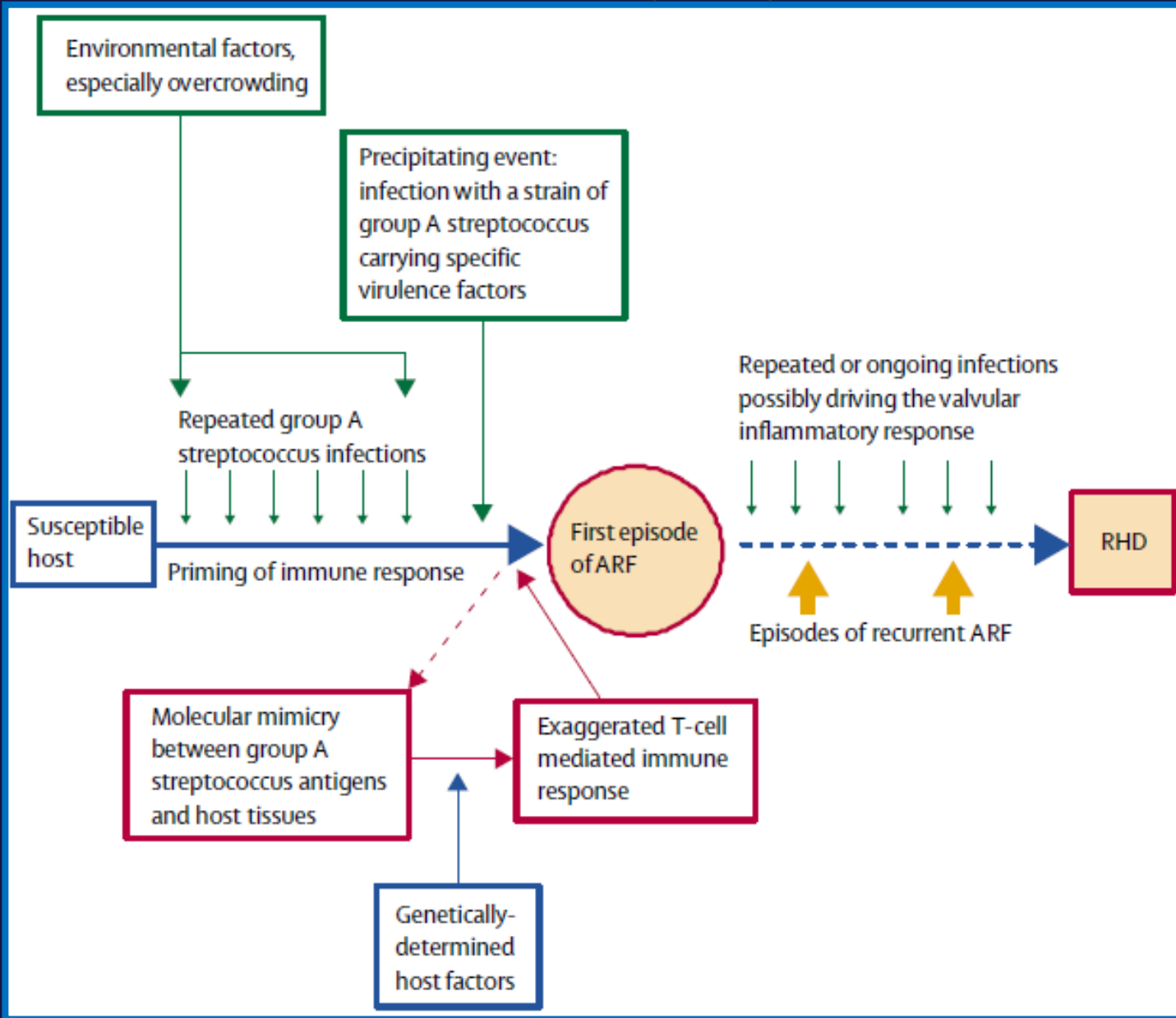
La prevalenza della cardite reumatica (in rosso), aumenta con l'età, con un picco tra i 25-34 anni



The lancet Vol 366 July 9, 2005

Via patogenetica di febbre reumatica (ARF) e cardite reumatica (RHD)

Lancet 2005; 366: 155–68



Cardite Reumatica

Sospetto clinico

- Riscontro di un soffio cardiaco, prima assente
- Tachicardia non proporzionata alla febbre

L'ecocardiogramma è un esame strumentale molto utile che permette, in presenza dei segni clinici, di confermare e quantizzare l'interessamento cardiaco

- Valvolare (mitrale, aorta)
- Miocardico
- Pericardico

Cardite Reumatica

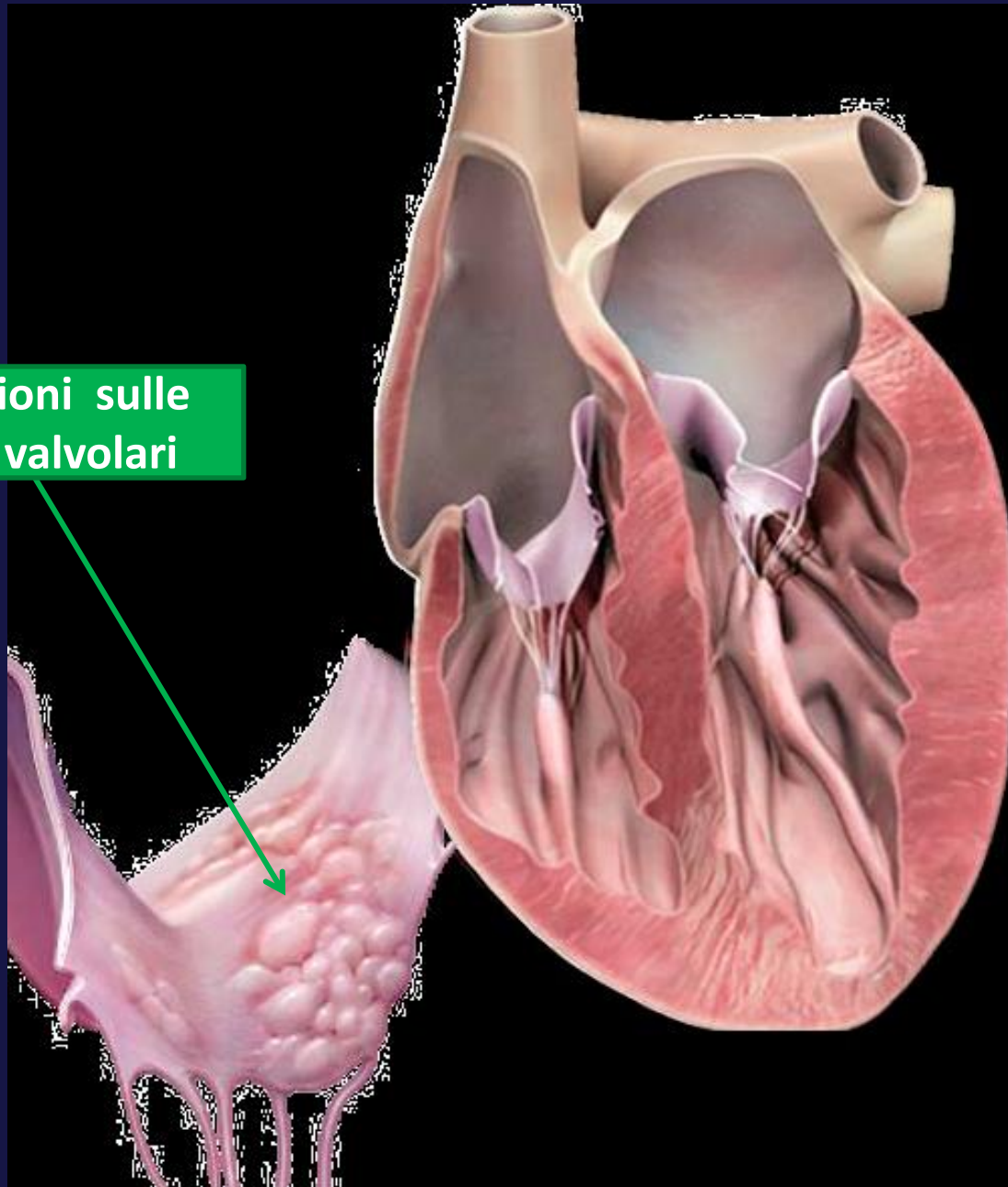
L'interessamento valvolare (endocardite) è il più frequente

Le valvole più colpite sono, nell'ordine, la mitrale e l'aorta

Nella fase attiva dell'infiammazione la valvola si presenta edematosa, le cuspidi sono danneggiate, presentano vegetazioni e sviluppano insufficienza

Quando il processo infiammatorio regredisce, può seguire una fibrosi con contrattura dei lembi e stenosi

**Vegetazioni sulle
cuspidi valvolari**



Cardite Reumatica

Criteri per la conferma ecocardiografica di cardite reumatica subclinica

- **Insufficienza mitralica**
 - Si estende almeno 2 cm all'interno dell'atrio sinistro
 - Deve essere visualizzata su due piani
 - Deve essere olosistolica al Doppler continuo o pulsato
 - Deve avere una velocità $>$ di 3 m/sec
- **Insufficienza aortica**
 - Deve estendersi almeno 1 cm all'interno del ventricolo sn
 - Deve essere visualizzata su due piani
 - Deve essere olodiastolica al Doppler continuo o pulsato
 - Deve avere una velocità di $>$ 3 m/sec

World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease—an evidence-based guideline

May 2009

Box 2 | Criteria for pathological regurgitation

Pathological mitral regurgitation

(All four Doppler echocardiographic criteria must be met)

- Seen in two views
- In at least one view, jet length ≥ 2 cm*
- Velocity ≥ 3 m/s for one complete envelope
- Pan-systolic jet in at least one envelope

Pathological aortic regurgitation

(All four Doppler echocardiographic criteria must be met)

- Seen in two views
- In at least one view, jet length ≥ 1 cm*
- Velocity ≥ 3 m/s in early diastole
- Pan-diastolic jet in at least one envelope

Box 3 | Morphological features of RHD

Features in the MV

- AMVL thickening* ≥ 3 mm (age-specific)[‡]
- Chordal thickening
- Restricted leaflet motion[§]
- Excessive leaflet tip motion during systole^{||}

Features in the AV

- Irregular or focal thickening[¶]
- Coaptation defect
- Restricted leaflet motion
- Prolapse

Important considerations

*AMVL thickness should be measured during diastole at full excursion.

Measurement should be taken at the thickest portion of the leaflet, including focal thickening, beading, and nodularity. Measurement should be performed on a frame with maximal separation of chordae from the leaflet tissue. Valve thickness can only be assessed if the images were acquired at optimal gain settings without harmonics and with a frequency ≥ 2.0 MHz.

‡Abnormal thickening of the AMVL is age-specific and defined as follows: ≥ 3 mm for individuals aged ≤ 20 years; ≥ 4 mm for individuals aged 21–40 years; ≥ 5 mm for individuals aged > 40 years. Valve thickness measurements obtained using harmonic imaging should be cautiously interpreted and a thickness up to 4 mm should be considered normal in those aged ≤ 20 years.

§Restricted leaflet motion of either the anterior or the posterior MV leaflet is usually the result of chordal shortening or fusion, commissural fusion, or leaflet thickening.

||Excessive leaflet tip motion is the result of elongation of the primary chords, and is defined as displacement of the tip or edge of an involved leaflet towards the left atrium resulting in abnormal coaptation and regurgitation. Excessive leaflet tip motion does not need to meet the standard echocardiographic definition of MV prolapse disease, as that refers to a different disease process. This feature applies to only those aged < 35 years. In the presence of a flail MV leaflet in the young (≤ 20 years), this single morphological feature is sufficient to meet the morphological criteria for RHD (that is, where the criteria state “at least two morphological features of RHD of the MV” a flail leaflet in a person aged ≤ 20 years is sufficient).

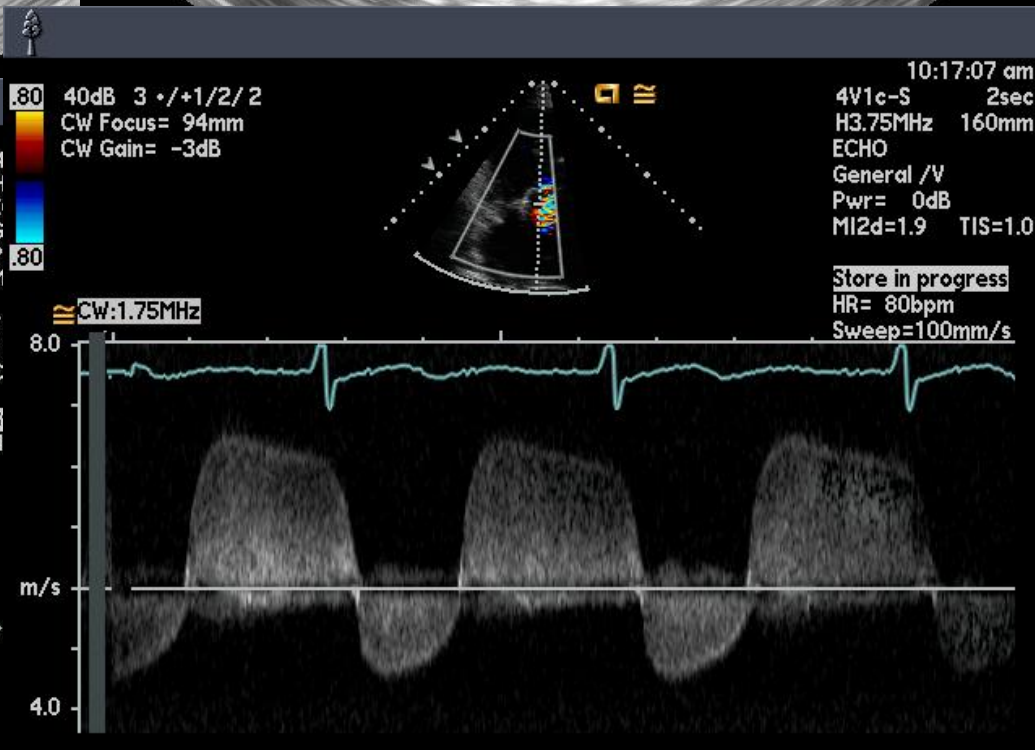
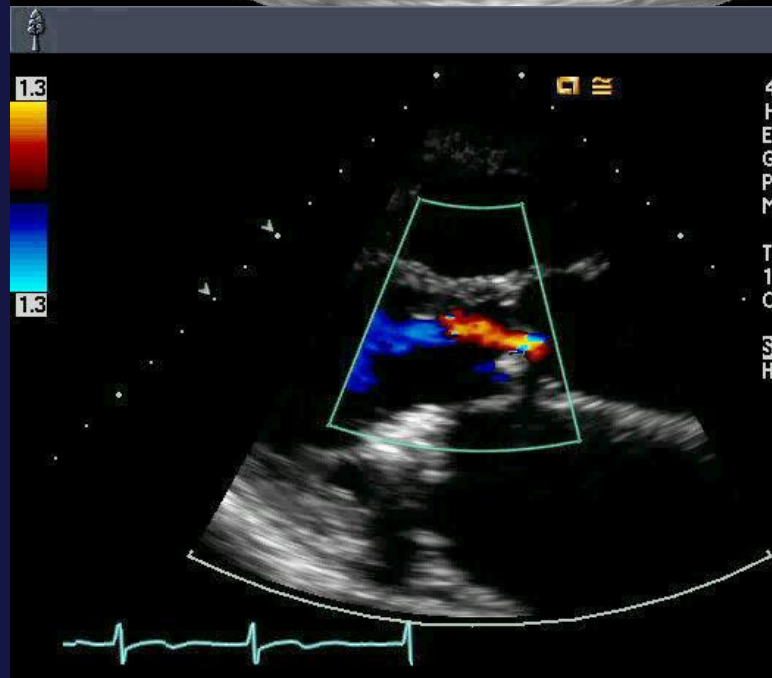
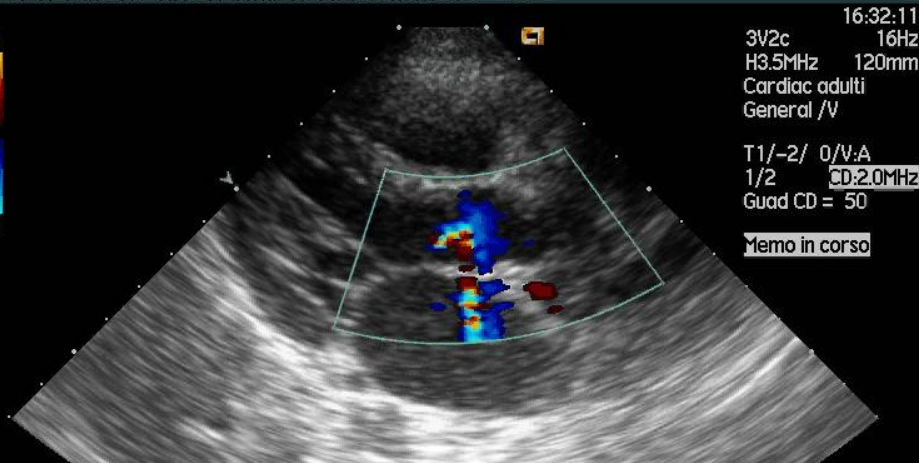
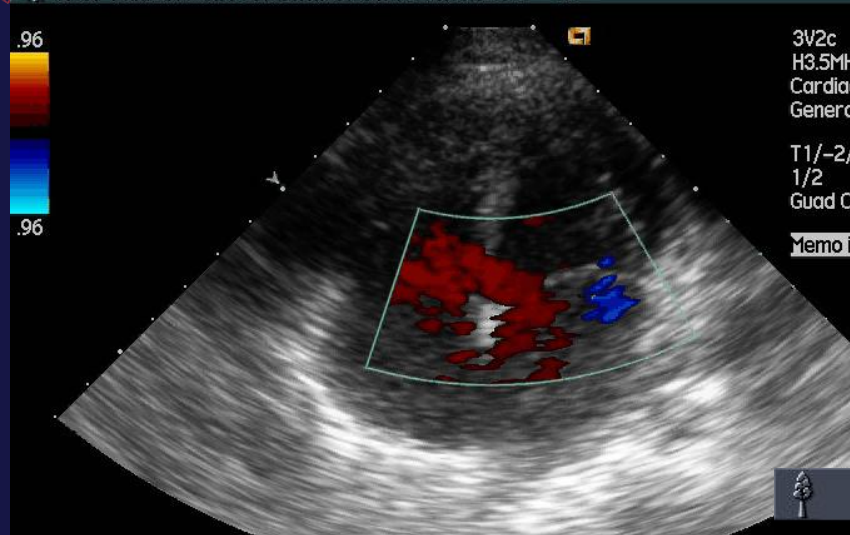
¶In the parasternal short axis view, the right and noncoronary aortic cusp closure line often appears echogenic (thickened) in healthy individuals and this should be considered as normal.

Endocardite Reumatica

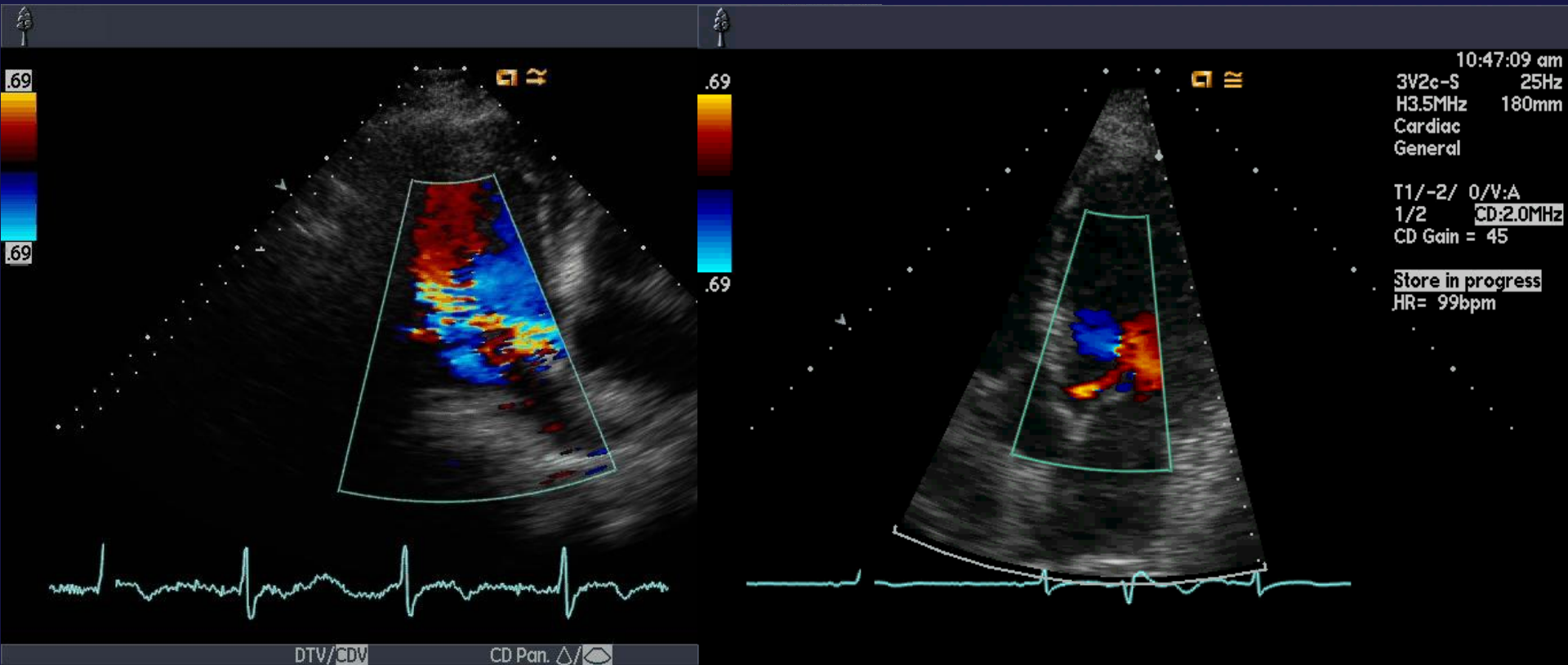
11 Mag 06

U. O. CARDIOLOGIA PEDIATRICA OSP. FERRAROTTO - CT -

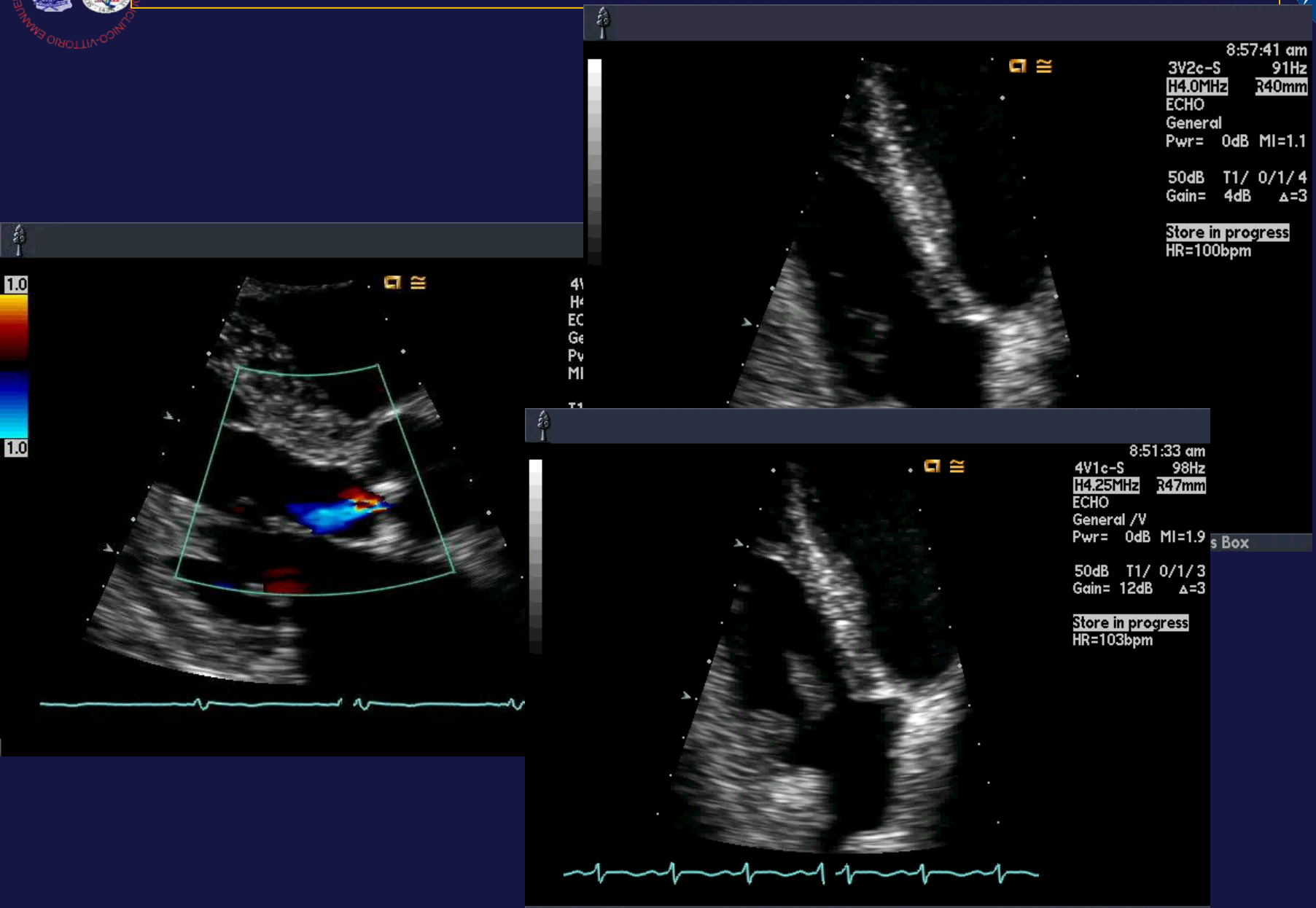
U. O. CARDIOLOGIA PEDIATRICA OSP. FERRAROTTO - CT -



Endocardite reumatica



Lesioni valvolari secondarie ad infezioni ricorrenti





.96
.96

16:32:52
3V2c 18Hz
H3.5MHz 16mm
Cardiac adulti
General /V
T1/-2/ 0/V:A
1/2 CD:2.0MHz
Guad CD = 50

Memo in corso

Aug 04

2:36:04 pm
4V1c-S 20Hz
H3.75MHz 180mm
Adult Heart
General /V
Pwr=-4dB
MI2d=1.7 TIS=1.1

T1/-3/ 0/V:A
1/2 CD:2.0MHz
CD Gain = 46

Store in progress
0:15:37
HR= 65bpm

DTV/CDV

CD Pan. △/○

○CD Pos./Mis

2D Pos/width

CDV/DTA

CD Pan △/○

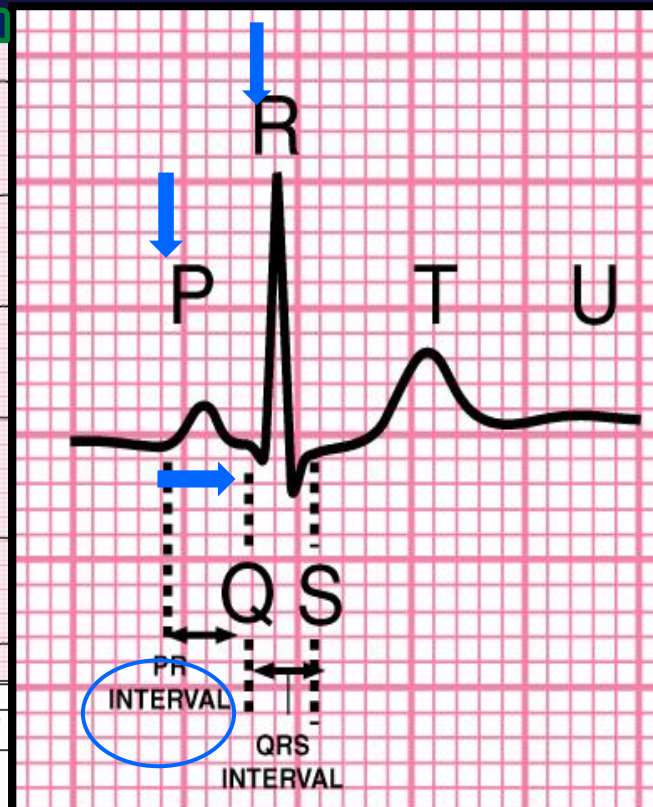
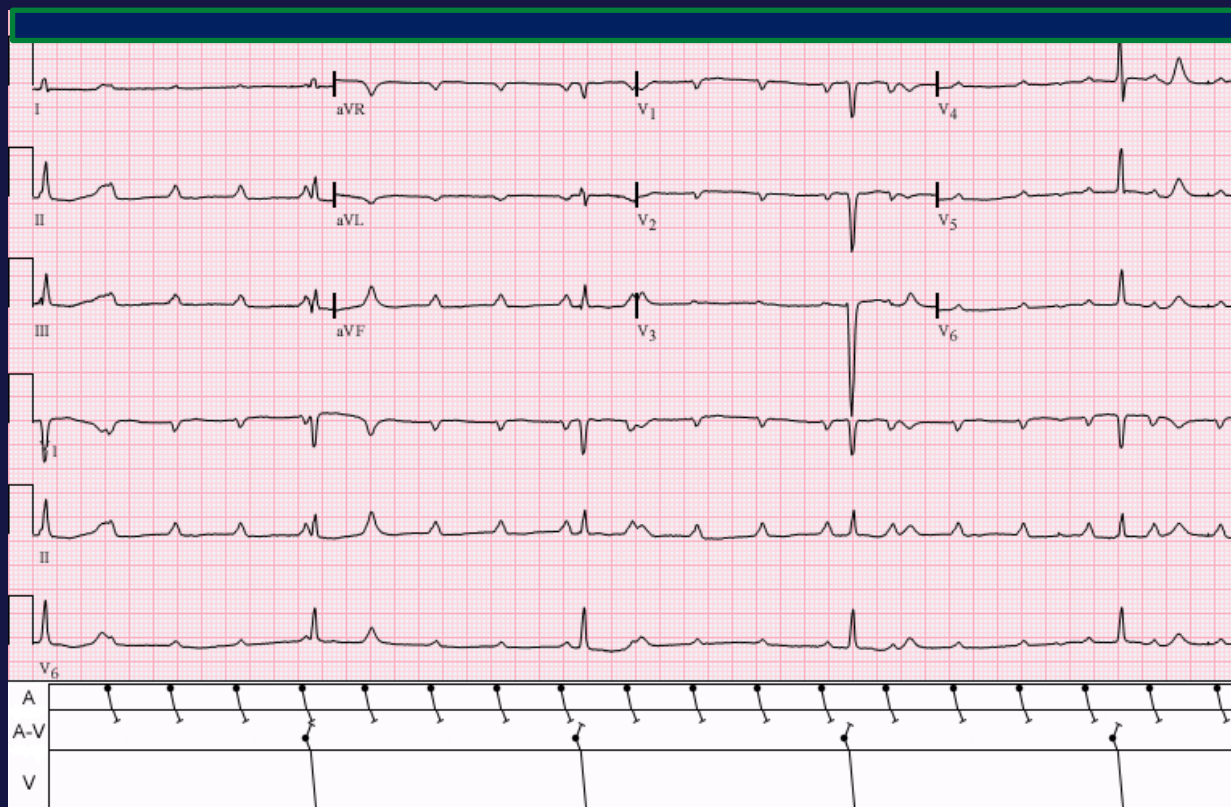
○CD Pos/Size

Exit

Res Box

- Anche l'ECG può fornire utili indicazioni

Prolungamento del tratto PR sino al BAV ed altre anomalie del ritmo



Cardite Reumatica

- **Miocardite**: compare più frequentemente nelle forme ricorrenti
- Solo nel 5-10% dei casi si manifesta al primo episodio
- Il miocardio può essere affetto da:
 - noduli di Aschoff
 - infiammazione interstiziale
 - danno delle cellule miocardiche
- La miocardite è sempre accompagnata a valvulite

Cardite Reumatica

- **Pericardite:** l'essudato è di tipo sierofibrinoso presente nel 5-10% dei pazienti con cardite
- **Disturbi della conduzione: blocco atrioventricolare** più funzionale che strutturale
 - dimostrato dalla reversibilità del blocco con l'atropina

Malattia reumatica: ecocardiografia

In tutti i bambini con sospetta malattia reumatica, un precoce esame ecocardiografico può essere **molto importante** poiché:

- nella diagnosi di cardite reumatica acuta, permette di dimostrare l'interessamento cardiaco anche nelle forme silenti
- conferma quanto sospettato clinicamente e permette di valutare il grado di coinvolgimento cardiaco
 - diametri cardiaci, funzione ventricolare, grado di rigurgito valvolare e l'evoluzione futura della valvulopatia

Però **NON** può essere usata, come criterio maggiore o minore di Jones, per confermare la diagnosi di cardite associata a MR acuta, in assenza degli altri segni clinici





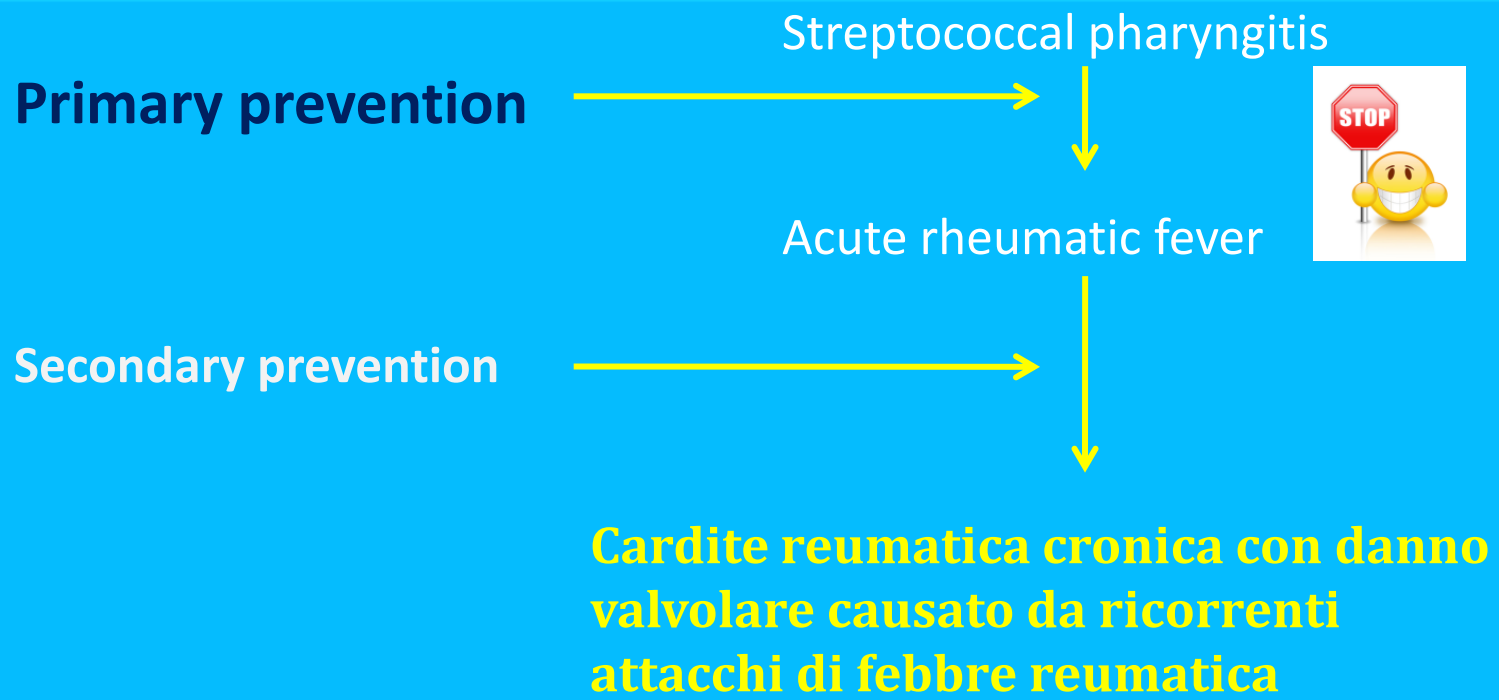
The Australian guideline for prevention, diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease (2nd edition) 2012

Malattia Reumatica

Prevenzione primaria

- La febbre reumatica può essere prevenuta attraverso il controllo dall'infezione da streptococco beta emolitico A
- È sufficiente iniziare la terapia antibiotica entro nove giorni dall'inizio dei sintomi
 - pertanto non c'è fretta di iniziare la terapia, ma è molto importante stabilire al più presto la diagnosi attraverso un TAMPONE TONSILLARE
- Una volta accertata la presenza dello SBA la terapia va effettuata senza “sconti”
- La penicillina rimane il primo antibiotico di scelta
 - La formulazione intramuscolo è da preferire
 - È più efficace dalla formulazione orale in risultati e compliance
 - Formulazione orale per dieci giorni.

Prevenzione della Malattia Reumatica acuta e della Cardite Reumatica



BMJ VOLUME 333 2 DECEMBER 2006

Prevenzione primaria

Table 2 Antibiotics used in primary prevention and treatment of group A streptococcal throat infection (World Health Organization guidelines)²

Antibiotic	Route of administration and dosage	Dose
Benzathine benzylpenicillin	Intramuscular injection; children should be kept under observation for 30 minutes	Single dose 1.2 million U; <27 kg, 600 000 U
Phenoxymethylpenicillin (penicillin V)	Oral, 2-4 times daily for 10 days	Children 250 mg twice or three times daily, adolescents or adults 250 mg three or four times daily or 500 mg twice daily
Amoxicillin	Oral, 2-3 times daily for 10 days	25-50 mg/kg/d in three doses; total adult dose 750-1500 mg/d
First generation cephalosporins	Oral, 2-3 times daily for 10 days	Varies with formulation
Erythromycin if allergic to penicillin	Oral, 4 times daily for 10 days	Varies with formulation

BMJ VOLUME 333 2 DECEMBER 2006

Malattia Reumatica

Trattamento attacco acuto???

Salicilati

- da usare per controllare il dolore e sopprimere l'attività reumatica nei pazienti che non presentano cardite o hanno un coinvolgimento cardiaco dubbio. Non effetti sul cuore.
- Il naproxene è usato in alternativa ai salicilati in caso di allergia

Prednisone

- in caso di danno miocardico
- da sospendere gradualmente dopo 2-3 settimane di remissione completa della sintomatologia e degli esami di laboratorio
- per prevenire l'effetto *rebound*, utile integrare, durante la loro sospensione, i salicilati

Malattia Reumatica

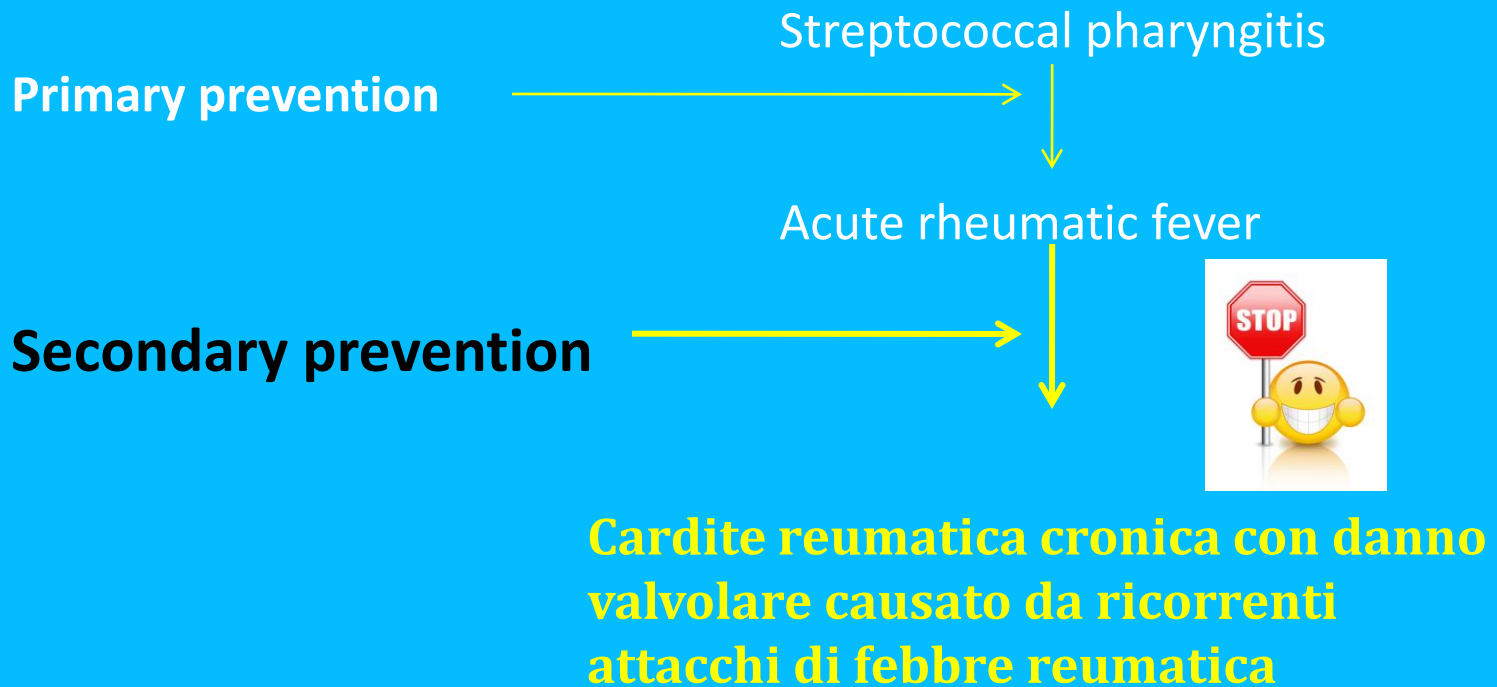
Trattamento attacco acuto???

- Due meta-analisi non hanno dimostrato nessun beneficio nell'uso di cortisonici (prednisone o prednisolone 1–2 mg/kg/day, fino a 60 mg in due somministrazioni), o di IVIG nel ridurre il rischio a lungo termine di malattia cardiaca (livello I).
- Anche i salicilati non riducono il rischio di progressione della cardite. Quindi anche i salicilati non sono raccomandati (grado C).

Antiinflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. Cochrane Database Syst Rev 2003



Prevenzione secondaria



Regime antibiotico raccomandato per la profilassi secondaria

Antibiotic	Dose	Route	Frequency
First line			
BPG	900 mg (1,200,000 U) ≥20 kg 450 mg (600,000 U) < 20 kg	Deep im injection	4 weekly, or 3 weekly for selected groups*
Second line (If im route is not possible or refused, adherence should be carefully monitored)			
Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V)	250 mg	Oral	Twice daily
Following documented penicillin allergy			
Erythromycin	250 mg	Oral	Twice daily

Minori infezioni streptococciche e ricorrenza di MR sono state dimostrate nei pz che praticano terapia con BPG ogni 3 sett. rispetto a quelli che la praticano ogni 4 (livello I). Nei soggetti a rischio (cardite severa o chirurgia valvolare) è preferibile una fiala di BPG ogni 3 sett.

Prevenzione secondaria per quanto tempo?

La prevenzione di ricorrenti attacchi di febbre reumatica è la via più efficace per prevenire la malattia cardiaca reumatica

Somministrazione ogni 3-4 settimane di Penicillina im

- Per un periodo minimo 10 anni oppure
- Dall'insorgenza della malattia sino all'età adulta (21 anni)
- In caso di danno al cuore la profilassi va protratta sino ai 40 anni
- Per pazienti che hanno subito lesioni alle valvole cardiache, va eseguita la profilassi antibiotica quando sottoposti ad interventi chirurgici o a cure dentali

Penicillin for secondary prevention of rheumatic fever (Review)

Manyemba J, Mayosi BM



THE COCHRANE
COLLABORATION®

2013

L'uso della penicillina (comparato a nessuna terapia) è decisivo nella profilassi della ricorrenza di MR; la BPG intramuscolo è superiore alla penicillina orale nel ridurre sia la MR ricorrente (87-96% di riduzione) che la faringite streptococcica (71-91%) (livello di evidenza I). La profilassi secondaria riduce anche la severità della cardite, con una regressione del danno cardiaco in circa il 50-70% dei soggetti che hanno mantenuto una buona aderenza alla terapia x oltre una decade (livello III). Anche la mortalità si riduce (livello III).

Prevenzione secondaria

Table 3 Antibiotics used in secondary prevention of rheumatic fever (World Health Organization guidelines)²

Antibiotic	Route of administration	Dose
Benzathine benzylpenicillin	Intramuscular injection, every 3-4 weeks	≥30 kg, 1.2 million U; <30 kg, 600 000 U
Phenoxymethyl penicillin (penicillin V)	Oral	250 mg twice daily
Erythromycin if allergic to penicillin	Oral	250 mg twice daily

*E' importante sottolineare che la prevenzione secondaria non deve essere avviata se non è stata posta in maniera **definitiva** la diagnosi di MR utilizzando i criteri di Jones. La semplice persistenza del TAS elevato non costituisce indicazione al trattamento antibiotico prolungato.*

NON SI DEVE CURARE IL TAS!!!

Profilassi in caso di procedure

Tab. III. Prevenzione dell'Endocardite Batterica in Pazienti da Sottoporre ad Interventi Odontoiatrici, sul Cavo Orale, sulle Vie Respiratorie o sull'Esofago.

<i>Categoria di Pazienti</i>	<i>Farmaco</i>	<i>Via</i>	<i>Dosaggio</i>		<i>Tempo</i>
			<i>Bambini*</i>	<i>Adulti</i>	
Profilassi standard generale Impossibilitati ad assumere farmaci per via orale	Amoxicillina	Orale	50 mg/kg	2.0 g	1 ora prima
	Ampicillina	IM/IV	50 mg/kg	2.0 g	30 min prima
Intolleranti alla penicillina	Clindamicina	Orale	20 mg/kg	600 mg	1 ora prima
	Cefalexina**	Orale	50 mg/kg	2.0 g	1 ora prima
	Cefadroxil**				
	Azitromicina Claritromicina	Orale	15 mg/kg	500 mg	1 ora prima
Intolleranti alla penicillina ed impossibilitati ad assumere farmaci per via orale	Clindamicina	IV	20 mg/kg	600 mg	30 min prima
	Cefazolina**	IM/IV	25 mg/kg	1.0 g	30 min prima

IM = intramuscolare; IV = endovenosa; * la dose totale per bambini non deve superare quella per adulti; ** le cefalosporine non devono essere usate in individui con reazioni di ipersensibilità di tipo immediato (orticaria, angioedema o anafilassi) alle penicilline

BMJ VOLUME 333 2 DECEMBER 2006

Punti di Domanda

1. I corticosteroidi e/o altri anti-infiammatori prevengono o attenuano il danno valvolare in pazienti con malattia reumatica acuta?
2. I corticosteroidi alleviano i sintomi dell'insufficienza cardiaca nei pazienti con febbre reumatica acuta?
3. Il riposo a letto durante un episodio di febbre reumatica riduce l'intensità della cardite reumatica?
4. Dieci giorni di terapia antibiotica per una infezione tonsillare streptococcica sono sufficienti a prevenire la malattia reumatica?

E ora... la raffica...



Q: Una coltura tonsillare negativa esclude una MR acuta?

A: No. una coltura può essere negativa in un 1/3 dei pazienti.

Q: E' disponibile un vaccino per la prevenzione?

A: Non al momento. Tuttavia le ricerche in questa direzione sono molto promettenti. Nota che sono stati identificati >90 ceppi di antigeni del gruppo A *Streptococcus*.

Q: Esistono fattori genetici che possono predisporre per la MR?

A: Molti studi hanno riportato una alta incidenza di antigeni HLA-DR in pazienti con MR. In base alle etnie lo specifico antigene/allele può variare.

Q: Segni ECGrafici di cardite, da soli, consentono di porre diagnosi di MR?

A: Questo è oggi controverso. Molti esperti sono d'accordo nel trattare una cardite subclinica solo sulla scorta di segni tipici all'ECG e di un soffio cardiaco, specialmente in aree in via di sviluppo ad alta prevalenza di MR.

Q: Possono le γ -globuline ev essere usate per il trattamento ?

A: Le γ -globuline ev non modificano in nulla la storia naturale della MR.

Cerchiamo di tirare le somme...

- La cardite reumatica è la maggiore causa di morbidità e mortalità nei paesi in via di sviluppo e tra le comunità svantaggiate dei paesi industrializzati
- La prevenzione primaria della febbre reumatica acuta richiede adeguata terapia antibiotica delle infezioni tonsillari da streptococco**
- La prevenzione secondaria di episodi ricorrenti di febbre reumatica è la più efficace difesa dalla cardite**
- I corticosteroidi non riducono il rischio di sviluppare lesioni valvolari cardiache nella malattia reumatica in fase acuta, attenua solo i sintomi
- La chirurgia può rappresentare un efficace trattamento nei pazienti con lesioni valvolari maggiori



Grazie per l'attenzione!!!