

## Diagnosi e terapia della febbre reumatica nel nuovo millennio

La revisione del 2015 dei criteri di Jones e le nuove raccomandazioni per la profilassi secondaria della febbre reumatica costituiscono un importante progresso nella diagnostica e trattamento di tale condizione.

Angelo Ravelli

Direzione Scientifica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini e Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (DINOEMI), Università degli Studi di Genova, Genova

### ABSTRACT

*In the past 30 years, the prevalence of rheumatic fever (RF) has markedly declined in developed countries, but it remains the leading cause of acquired heart disease in the lower-resource regions worldwide. In response to evolving epidemiological trends, the American Heart Association (AHA) introduced in 2015 a further revision of Jones criteria, tailored to distinguish between areas with low or moderate-high prevalence of the disease. Notably, the guidelines now recognize the potential diagnosis of carditis based solely on echocardiographic evidence of valvular involvement, even in the absence of clinical evidence of a cardiac murmur. Additionally, in 2009, the AHA issued the recommendations for the secondary prophylaxis of RF, outlining the optimal duration depending on the risk level and recognizing the possibility to extend benzatin-penicillin injection intervals from 3 to 4 weeks in patients with a lower risk of recurrence.*

### ABSTRACT

Negli ultimi 30 anni la prevalenza della febbre reumatica (FR) è notevolmente diminuita nelle nazioni industrializzate, ma questa condizione continua a rappresentare la causa principale di cardiopatia acquisita nei paesi in via di sviluppo. Con l'obiettivo di adeguare l'approccio diagnostico ai recenti mutamenti epidemiologici, l'American Heart Association (AHA) ha promulgato nel 2015 una ulteriore revisione dei criteri di Jones, differenziandoli tra le aree a bassa prevalenza e le aree a prevalenza moderata/elevata. È stata, inoltre, ammessa la possibilità di diagnosticare la cardite soltanto sulla base del riscontro ecocardiografico di interessamento valvolare, in assenza di un soffio cardiaco all'auscultazione clinica. Nel 2009 l'AHA ha pubblicato le raccomandazioni per la profilassi secondaria della FR, stabilendone la durata ottimale nelle diverse categorie di rischio e riconoscendo la possibilità di allontanare le iniezioni di benzatin-penicillina da 3 a 4 settimane nei soggetti con bassa probabilità di recidiva.

## INTRODUZIONE

La febbre reumatica (FR) è una delle poche malattie reumatiche di cui sia nota l'eziologia. È causata dalla risposta autoimmune, in soggetti geneticamente predisposti, a una infezione da streptococco  $\beta$ -emolitico di gruppo A (SBEGA), generalmente una faringo-tonsillite, più raramente una infezione cutanea (1). L'infezione streptococcica e l'insorgenza dei sintomi della FR sono separate da una latenza di 2 o 3 settimane, durante la quale il paziente è asintomatico. La malattia è principalmente connotata dallo sviluppo di infiammazione a carico delle articolazioni e del cuore, con conseguente insorgenza di artrite e insufficienza valvolare (2,3). L'interessamento dei gangli basali dell'encefalo è all'origine della corea (4). Manifestazioni cliniche meno frequenti sono rappresentate dall'eritema marginato e dei noduli sottocutanei. Tutti i segni e i sintomi della FR guariscono sempre senza reliquati, ad eccezione della cardite. Le lesioni valvolari cardiache possono, infatti, persistere o progredire dopo la risoluzione della fase acuta determinando la cosiddetta cardite reumatica cronica, una condizione caratterizzata da danno valvolare permanente e potenzialmente responsabile di complicanze gravi, come insufficienza cardiaca o stroke, e mortalità precoce (5). L'incidenza della FR nei paesi sviluppati è drasticamente diminuita negli ultimi decenni, grazie al miglioramento delle condizioni socio-economiche e delle misure di igiene, alla riduzione dell'affollamento scolastico e familiare, al trattamento antibiotico tempestivo delle infezioni streptococciche e allo sviluppo di nuove strategie per la prevenzione delle recidive (6,7). Ciò nonostante, vengono occasionalmente segnalati in alcuni paesi occidentali focolai epidemici, che rappresentano, tuttavia, fenomeni limitati e non alterano la prevalenza globale della malattia nelle aree coinvolte. Oggigiorno la FR è in massima parte confinata alle regioni più povere del mondo e colpisce soprattutto popolazioni marginalizzate o con accesso limitato alle cure primarie. Su scala mondiale, viene riportato che circa 15,6 milioni di persone sono affette da FR e che l'1% dei bambini che vivono in Africa, Asia e America Latina hanno ricevuto la diagnosi di FR. Si stima che il 95% dei 20 milioni di casi di cardite reumatica cronica in ambito mondiale si manifestino nei paesi in via di sviluppo, dove la malattia provoca 233.000 decessi ogni anno (6,7). Negli ultimi anni vi

sono stati due importanti progressi nella diagnostica e nel trattamento della FR, che sono oggetto del presente articolo: 1) la revisione del 2015 dei criteri di Jones; 2) le nuove raccomandazioni per la profilassi secondaria.

## LA REVISIONE 2015 DEI CRITERI DI JONES

La diagnosi di FR è tuttora basata sui criteri clinici descritti originariamente dal Dr. T. Duckett Jones nel 1944 (8). Nei decenni successivi, alla luce delle sopracitate variazioni epidemiologiche, i criteri sono stati modificati in più occasioni, sempre seguendo l'intento iniziale del Dr. Jones di mantenere una specificità elevata per la diagnosi di FR nelle popolazioni a basso rischio. La revisione più recente risale al 2015, quando l'*American Heart Association* (AHA) ha promosso una rettifica sostanziale che tenesse conto della marcata disparità nell'impatto della FR tra le aree a basso rischio e le aree a rischio moderato/elevato (9). Questa scelta è stata dettata dalla considerazione che la performance di un test diagnostico è influenzata dalla prevalenza della malattia nella popolazione in esame e che, conseguentemente, l'utilizzo di un unico insieme di criteri diagnostici per tutte le aree geografiche non fosse più appropriato. Sono stati, pertanto, proposti due diversi set di criteri diagnostici, uno più flessibile che privilegia la sensibilità per le aree a rischio moderato/elevato e un secondo più rigido e mirato a favorire la specificità per le aree a basso rischio (Tabella 1).

Le popolazioni a rischio moderato/elevato sono quelle dove l'incidenza di FR è  $> 2$  per 100.000 per anno nei soggetti di età compresa tra 5 e 14 anni e la prevalenza di cardite in soggetti di tutte le età è  $> 1$  per 1.000 per anno. In questi ambiti la poliartralgia, la monoartrite e la monoartrite sono stati aggiunti al criterio della poliartrite, la soglia della temperatura febbrile è stata abbassata a  $38^\circ\text{C}$  e il valore minimo della velocità di eritrosedimentazione è stato diminuito a 30 mm/h.

La seconda modifica maggiore dei criteri è stata promossa dalle crescenti evidenze a sostegno del ruolo dell'ecocardiografia Doppler nella diagnosi di cardite (10). Al criterio cardiologico è stata così aggiunta la dimostrazione ecocardiografica di un rigurgito valvolare patologico delle valvole mitrale e/o aortica, indipendentemente dalla presenza o assenza di un soffio all'auscultazione clinica (cosiddetta "cardite subclinica" o "cardite silente"). Per evitare, tuttavia, diagnosi

## Revisione 2015 dei criteri di Jones per la diagnosi di FR

CRITERI MAGGIORI	
Popolazioni a basso rischio <sup>§</sup>	Popolazioni a rischio moderato/elevato <sup>§</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardite: clinica o subclinica<sup>£</sup></li> <li>• Artrite: solo poliarticolare</li> <li>• Corea</li> <li>• Eritema marginato</li> <li>• Noduli sottocutanei</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardite: clinica o subclinica<sup>£</sup></li> <li>• Artrite: monoartrite o poliartrite, poliartralgia</li> <li>• Corea</li> <li>• Eritema marginato</li> <li>• Noduli sottocutanei</li> </ul>
CRITERI MINORI	
Popolazioni a basso rischio <sup>§</sup>	Popolazioni a rischio moderato/elevato
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poliartralgia<sup>§</sup></li> <li>• Febbre (<math>\geq 38,5^{\circ}\text{C}</math>)</li> <li>• VES <math>\geq 60</math> mm/h o PCR <math>\geq 3,0</math> mg/dl</li> <li>• Prolungamento dell'intervallo PR, tenendo conto della variabilità legata all'età (a meno che non vi sia la cardite come criterio maggiore)<sup>#</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poliartralgia<sup>§</sup></li> <li>• Febbre (<math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math>)</li> <li>• VES <math>\geq 30</math> mm/h o PCR <math>\geq 3,0</math> mg/dl</li> <li>• Prolungamento dell'intervallo PR, tenendo conto della variabilità legata all'età (a meno che non vi sia la cardite come criterio maggiore)<sup>#</sup></li> </ul>
<p><b>Diagnosi di attacco iniziale:</b> 2 criteri maggiori oppure 1 criterio maggiore e 2 criteri minori</p> <p><b>Diagnosi di recidiva:</b> 2 criteri maggiori oppure 1 criterio maggiore e 2 criteri minori oppure 3 criteri minori</p>	
<p>§ Le popolazioni a basso rischio sono quelle con un'incidenza di FR <math>\leq 2</math> per 100.000 bambini in età scolare o una prevalenza di cardite reumatica in tutte le età <math>\leq 1</math> per 1000 abitanti per anno.</p> <p>£ La cardite subclinica è stabilita attraverso l'esame ecocardiografico in accordo con le definizioni dell'AHA (vedi tabelle 2 e 3).</p> <p>§ La poliartralgia deve essere considerata un criterio maggiore soltanto nelle popolazioni a rischio moderato/elevato dopo l'esclusione di altre cause. Analogamente alle versioni precedenti dei criteri di Jones, l'eritema marginato e i noduli sottocutanei rappresentano raramente criteri maggiori isolati. Le manifestazioni articolari possono essere soltanto considerate come criteri maggiori oppure minori, ma non come entrambi i criteri nello stesso paziente.</p> <p># Il valore della PCR deve essere superiore al limite massimo di normalità del laboratorio. Poiché la VES può modificarsi durante il decorso della FR, si devono utilizzare i valori massimi osservati.</p> <p>Acronimi: FR, febbre reumatica; VES, velocità di sedimentazione eritrocitaria; PCR, proteina C-reattiva; AHA, American Heart Association.</p> <p style="text-align: right;"><i>Modificato da ref. (9)</i></p>	

Tabella 1

improprie o in eccesso di cardite subclinica, l'AHA si è premurata di promulgare precisi criteri ecocardiografici e morfologici di valvulopatia mitralica e aortica (9) (Tabelle 2 e 3).

Una ulteriore variazione rispetto ai criteri del passato è costituita dalla definizione delle combinazioni di criteri maggiori e minori non soltanto per la diagnosi dell'attacco iniziale, ma anche per l'identificazione delle recidive di FR. Rimane imprescindibile la conferma colturale (con il tampone faringeo) o sierologica (attraverso la dimostrazione di una elevazione significativa dei titoli anticorpali anti-streptococco) di una recente infezione da SBEGA. Fa eccezione soltanto la corea, per la quale, in ragione della possibile insorgenza dopo una lunga latenza dall'infezione streptococcica, non è richiesta la dimostrazione della recente infezione.

### Criteri ecografici 2D e Doppler per la diagnosi di cardite silente. Tutti i criteri devono essere presenti

RIGURGITO MITRALICO
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Visibile in almeno due proiezioni;</li> <li>• Lunghezza <math>\geq 2</math> cm in almeno 1 proiezione;</li> <li>• Velocità di picco <math>&gt; 3</math> m/s;</li> <li>• Rigurgito olosistolico.</li> </ul>
RIGURGITO AORTICO
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Visibile in almeno due proiezioni;</li> <li>• Lunghezza <math>\geq 1</math> cm in almeno 1 proiezione;</li> <li>• Velocità di picco <math>&gt; 3</math> m/s;</li> <li>• Rigurgito pandiastolico.</li> </ul>
<i>Modificato da ref. (13)</i>

Tabella 2

## LE NUOVE RACCOMANDAZIONI PER LA PROFILASSI SECONDARIA

Il trattamento della FR dopo la fase acuta è incentrato sulla prevenzione delle recidive e sulla prosecuzione della terapia della malattia cardiaca residua, inclusa la prevenzione dell'endocardite batterica. Il cardine di questo approccio è rappresentato dalla profilassi

antibiotica contro la faringite streptococcica, che si è dimostrata altamente efficace sia nel ridurre le ricorrenze di FR che nel prevenire la progressione del danno valvolare (11,12). Il rationale della profilassi antibiotica si basa sulla nozione che i pazienti con un primo episodio di FR hanno un rischio aumentato (tra il 25-75%) di sviluppare un secondo attacco dopo una nuova infezione da SBEGA e che l'infezione non deve essere necessariamente sintomatica per indurre una recidiva di FR. È noto che il rischio di ricorrenze è più elevato nei primi 5 anni dopo l'attacco iniziale, si riduce nel tempo ed è più basso nell'età più avanzata e nelle popolazioni con minore prevalenza di FR.

Le raccomandazioni pubblicate nel 2009 dall'AHA e approvate dall'*American Academy of Pediatrics* indicano che la profilassi secondaria deve essere iniziata immediatamente dopo l'attacco acuto di FR o in presenza di corea isolata o di cardite reumatica cronica. L'intervento terapeutico preferibile (e più efficace) è rappresentato dall'iniezione intramuscolare di benzatin-penicillina al dosaggio di 600.000 unità nei bambini di peso < 27 kg e di 1.200.000 unità nei bambini di peso ≥ 27 kg (13). Nei soggetti residenti in aree a prevalenza moderata/elevata, a rischio elevato di sviluppare infezioni streptococciche o con cardite severa la benzatin-penicillina deve essere somministrata ogni 3 settimane. L'intervallo tri-settimanale è giustificato dalla nozione che i livelli sierici del farmaco possono scendere al di sotto della soglia protettiva nella quarta settimana dopo la somministrazione. È stato, tuttavia, riportato che nelle popolazioni a basso rischio l'iniezione ogni 28 giorni ha effetto protettivo soddisfacente, purché si rispetti rigorosamente questa scadenza (14,15).

### Criteria ecocardiografici morfologici di cardite reumatica

#### INTERESSAMENTO ACUTO DELLA VALVOLA MITRALE

- Dilatazione dell'*annulus* mitralico;
- Elongazione delle corde tendinee;
- Rottura di una corda tendinea con insufficienza mitralica acuta;
- Prolasso del lembo anteriore e meno frequentemente di quello posteriore;
- Lesioni nodulari dei lembi valvolari.

#### INTERESSAMENTO CRONICO DELLA VALVOLA MITRALE (NON VISIBILE NELLA FASE ACUTA)

- Ipsessimento dei lembi valvolari;
- Ipsessimento e fusione delle corde tendinee;
- Limitata mobilità dei lembi valvolari;
- Calcificazioni.

#### INTERESSAMENTO ACUTO E CRONICO DELLA VALVOLA AORTICA

- Ipsessimento focale o simmetrico dei lembi valvolari;
- Alterata chiusura dei lembi valvolari durante la sistole;
- Limitata mobilità dei lembi valvolari;
- Prolasso dei lembi valvolari.

Modificato da ref. (13)

Tabella 3

### Durata suggerita della profilassi secondaria

CATEGORIA DI RISCHIO	DURATA DOPO L'ULTIMO ATTACCO DI FEBBRE REUMATICA
Febbre reumatica senza cardite	5 anni o fino all'età di 21 anni, scegliendo il periodo più lungo
Febbre reumatica con cardite, ma senza alterazioni valvolari cardiache residue	10 anni o fino all'età di 21 anni, scegliendo il periodo più lungo
Febbre reumatica con cardite e con alterazioni valvolari cardiache persistenti	10 anni o fino all'età di 40 anni, scegliendo il periodo più lungo, a volte per tutta la vita

Modificato da ref. (13)

Tabella 4

La profilassi penicillinica per via orale è accettabile nei pazienti senza interessamento cardiaco e nei quali sia assicurata una aderenza terapeutica soddisfacente. Un'alternativa alla penicillina orale è offerta dai sulfamidici, che, ancorché privi della capacità di eradicare lo SBEGA, hanno efficacia analoga a quella della penicillina nella profilassi contro le infezioni streptococciche ricorrenti. La profilassi deve essere condotta in tutti i pazienti, indipendentemente dalla presenza o meno di cardite, per un minimo di 5 o 10 anni, a seconda della presenza o meno di cardite, o fino all'età di 21 anni, scegliendo la durata più lunga. I pazienti con cardite cronica e danno valvolare persistente dovrebbero idealmente protrarre la profilassi fino a 40 anni o addirittura a vita (Tabella 4). La profilassi deve essere ripresa dopo l'intervento di riparazione delle lesioni valvolari. In merito ai pazienti il cui quadro clinico non soddisfa i criteri di Jones, ma per i quali il medico curante ha, comunque, il sospetto che si possa trattare di una FR (cosiddetta FR "possibile"), l'AHA suggerisce di prescrivere prudenzialmente una profilassi secondaria per 12 mesi e di rivalutare il paziente al termine di questo periodo con anamnesi, esame clinico e ripetizione dell'ecocardiografia.

## CONCLUSIONI

La revisione 2015 dei criteri di Jones ha reso più razionale la diagnosi di FR, riconoscendo il diverso peso delle manifestazioni cliniche in popolazioni con differente prevalenza della malattia. Ha, inoltre, riconosciuto il ruolo dell'ecocardiografia nell'identificazione della cardite, promulgando al tempo stesso definizioni precise delle alterazioni ecocardiografiche specifiche, mirate a evitare eccessi o errori diagnostici. Le nuove raccomandazioni per la profilassi secondaria hanno stabilito con chiarezza la sua durata nelle diverse categorie di rischio, ma hanno anche consentito di allungare a 28 giorni l'intervallo tra le somministrazioni nei soggetti a basso rischio di recidive. È, comunque, importante segnalare che, sebbene la raccomandazione sull'impiego della penicillina nella profilassi abbia basi solide (Classe I = benefici largamente maggiori dei rischi), il livello di evidenza delle raccomandazioni sulla durata della profilassi suggerite dall'AHA è minimo (Livello C = raccomandazioni derivate da opinione degli esperti, studi su popolazioni limitate o *standard*

*of care*). Sono, quindi, necessari ulteriori studi a lungo termine e su casistiche sufficientemente ampie per stabilire la durata ottimale della profilassi secondaria nei paesi a bassa prevalenza, tra i quali è presumibilmente inclusa l'Italia.

## Bibliografia

1. Cunningham MW, 2012, Streptococcus and rheumatic fever, *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24: 408-16.
2. Ganesan Karthikeyan, Luiza Guilherme. Acute rheumatic fever. *Lancet* 2018; 392: 161-74.
3. Alsaeid K, Uziel Y, Weiss PF. Reactive arthritis. In: Petty RE, Laxer RN, Lindsley CB, Wedderburn LR, Mellins ED, Fuhlbrigge RC, eds. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 8th Edition. Elsevier Inc., Philadelphia, 2021, pagg. 613-30.
4. Kirvan CA, Swedo SE, Heuser JS, and Cunningham MW. Mimicry and autoantibody-mediated neuronal cell signaling in Sydenham chorea. *Nat Med* 2003; 9: 914-20.
5. Dougherty S, Okello E, Mwangi J, et al. Rheumatic heart disease: JACC Focus Seminar 2/4. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81: 81-94.
6. Tibazarwa KB, Volmink JA, and Mayosi BM. Incidence of acute rheumatic fever in the world: a systematic review of population-based studies. *Heart* 2008; 94: 1534-1540.
7. Seckeler MD, and Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease, *Clin.Epidemiol* 2011; 3: 67-84.
8. Jones TD. The diagnosis of rheumatic fever, *JAMA* 1944; 126: 481-4.
9. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, et al. Revision of the Jones criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131: 1806-18.
10. Roberts K, Colquhoun S, Steer A, et al. Screening for rheumatic heart disease: current approaches and controversies. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10: 49-58.
11. Rentta NN, Bennett J, Leung W, et al. Medical

- treatment for rheumatic heart disease: a narrative review. *Heart Lung Circ* 2022; 31: 1463-70.
12. Vervoort D, Yilgwan CS, Ansong A, et al. Tertiary prevention and treatment of rheumatic heart disease: a National Heart, Lung, and Blood Institute working group summary. *BMJ Glob Health* 2023; 8 (Suppl 9): e012355.
  13. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics, *Circulation* 2009; 119: 1541-1551.
  14. Lue HC, Wu MH, Wang JK, et al. Three- versus four-week administration of benzathine penicillin G: effects on incidence of streptococcal infections and recurrences of rheumatic fever. *Pediatrics* 1996; 97: 984-8.
  15. Spinetto H, Lennon D, Horsburgh M. Rheumatic fever recurrence prevention: a nurse-led programme of 28-day penicillin in an area of high endemicity. *J Paediatr Child Health* 2011; 47: 228-34.