

REUMATISMUL ARTICULAR ACUT (RAA)

Criterii de diagnostic și tratament

V. Popescu*, Doina Mirela Băjenaru**

REZUMAT

Lucrarea abordează RAA la copil sub diversele sale aspecte: epidemiologie, criterii de diagnostic (manifestări majore, manifestări minore, dovada infecției streptococice, patogenie, tratament, profilaxie, dispensarizare).

Sunt prezentate principalele mutații survenite în evoluția naturală a bolii, sunt trecute în revistă excepțiile de la criteriile Jones întâlnite în această boală, cu referire în special la coree și cardita nedureroasă. Un spațiu important este acordat actualităților privind patogenia bolii, rolul factorilor imuni și genetici. Tratamentul este prezentat sub toate aspectele, insistându-se asupra tratamentului antiinfecțios și a celui antiinflamator, acesta din urmă adaptat formelor clinice de boală și gradului de severitate a carditei.

Problemele de profilaxie puse în discuție se referă la prevenirea primului atac și la preîntâmpinarea recidivelor. În încheiere este prezentată dispensarizarea bolnavilor de RAA.

Cuvinte cheie: Reumatism articular acut; criterii clinice; tratament; copil.

Conform definiției elaborate în 1996 de un comitet de experți OMS, definiție adoptată apoi și de Asociația Americană de Cardiologie, RAA este o „boală ce reprezintă o complicație nesupurativă a unei infecții cu streptococi din grupa A și care poate avea una sau mai multe din următoarele manifestări majore: poliartrită, cardită, coree, noduli subcutanați, eritem marginat. Bolnavul este expus la recăderi, datorate reinfecției streptococice, ce pot agrava leziunile cardiace preexistente“.

Procesul inflamator în RAA interesează câteva arii, incluzând tegumentele, țesutul sinovial și creierul, dar efectul potențial asupra cordului și dezvoltarea ulterioară a carditei reumatice dau acestei afecțiuni o importanță particulară (Warren R.W. și col., 1994).

1. Criterii de diagnostic

Manifestările clinice ale RAA au fost identificate încă din secolul al XIX-lea, când boala era foarte răspândită; ele

ABSTRACT

Acute Rheumatic fever.

Clinical manifestations and therapy

This article reviews epidemiology, clinical manifestations (major manifestations, minor manifestations and documentations of an antecedent streptococcal pharyngitis), pathogenesis treatment and prophylactic therapy of acute fever. A description is given of the principal mutations in the natural evolution of the disease, emphasizing the increase in the incidence of mild forms and especially of forms with a subclinical symptomatology.

Consistent arguments are brought lending support to the streptococcal etiology of the disease.

Pathogenesis of acute rheumatic fever is also discussed including the relevant immunologic data and genetic factors.

The authors present the clinical aspects of the disease, its manifestations, especially cardiac, with the signs and symptoms characteristic of affection of the endocardium, myocardium and pericardium. Rheumatic carditis are classified according to the degree of gravity.

The therapy includes various aspects of the antiinfectious and antiinflammatory therapy, the latter being adapted to the clinical form of the disease and the degree of gravity.

The prophylactic therapy refers to prevention of the first attack and the prevention of recurrences.

Key words: Acute rheumatic fever; clinical manifestations; therapy; child.

au fost grupate de Cheadle (1889). Poynton (1925) definește principalele manifestări ale RAA, iar Jones (1944) enunță criteriile de diagnostic. Aceste criterii au suferit ulterior modificări și revizuirii (1955, 1965, 1984, 1992).

Criteriile actuale de diagnostic ale atacului inițial de RAA sunt prezentate în **tabelul I**.

Tabelul I - CRITERIILE DE DIAGNOSTIC ALE UNUI ATAC ÎNȚĂL ÎN RAA (1992)

<ul style="list-style-type: none"> ● Manifestări majore <ul style="list-style-type: none"> Cardita Poliartrita Coreea Eritemul marginat Nodulii subcutanați
<ul style="list-style-type: none"> ● Manifestări minore <ul style="list-style-type: none"> Febra Artralgiile Intervalul PR prelungit

* Prof. dr. Valeriu Popescu, Clinica de Pediatrie „Dr. V. Gomoiu”, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

** Dr. Doina Mirela Băjenaru, medic rezident, Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic „Dr. V. Gomoiu”

Reacții de fază acută crescute
VSH sau proteina C reactivă

● Dovezi ale unei infecții anterioare cu streptococ grup A

Exsudatul faringian pozitiv sau teste rapide pentru antigenele streptococice

Titrul anticorpilor antistreptococici crescut sau în creștere

Pentru diagnostic sunt necesare două criterii majore sau un criteriu major și două minore împreună cu dovedirea infecției streptococice recente.

Unii copii prezintă simptome articulare după o faringită streptococică dovedită, fără a îndeplini criteriile Jones. Acești copii sunt incluși în grupul de boli poststreptococice, în cadrul cărora RAA este numai una din afecțiuni.

2. Epidemiologie

Crescută la începutul acestui secol, incidența RAA a scăzut ulterior în societățile industrializate și apoi a scăzut rapid o dată cu introducerea de rutină a penicilinei după al II-lea război mondial.

Într-adevăr, la începutul anilor '80 RAA părea să fi dispărut (Land M.A. și col., 1983). Începând din 1987 apar o serie de publicații care dovedesc o creștere importantă a incidenței RAA în diverse zone geografice din SUA (Congeni B. și col., 1987; Hosier D.M. și col., 1987; Veasy L.G. și col., 1987; Wald E.R. și col., 1987; Westlake R.M. și col., 1990).

În plus, deși inițial boala era întâlnită tradițional la copiii din zonele urbane supraaglomerate, cu acces redus la asistența medicală, multe din cazurile noi afectează copiii din zonele suburbane, neaglomerate, cu acces la îngrijirile medicale.

În general, tendința înregistrată în evoluția naturală a bolii în cele mai multe țări ale lumii, inclusiv în țara noastră, constă în transformarea sa semiologică. Fenomenul dobândește, în condițiile actuale, o deosebită însemnătate, în măsura în care boala devine tot mai puțin tipică și tot mai greu de recunoscut clinic, cel puțin în unele cazuri.

Astfel, formele poliarticulare de RAA, tipic fluxionare, bine cunoscute din descrierile clasice, au devenit în prezent foarte rare. Multe dintre formele articulare de RAA tind să evolueze ca oligoartrite sau chiar ca monoartrite (în condițiile în care clasicele criterii Jones pretindeau afectarea a cel puțin două articulații pentru afirmarea diagnosticului de artrită). Un număr din ce în ce mai mare de cazuri evoluează în prezent cu manifestări articulare minore (artralgi) sau chiar în absența manifestărilor articulare (coree, cardită reumatismală). Nodulii subcutanați Meynet ca și eritemul marginat au devenit atât de rare încât mulți autori pretind excluderea lor din criteriile majore de diagnostic.

3. Manifestări clinice

3.1. Manifestări majore

Criteriile majore Jones sunt cardita, artrita, coreea, eritemul marginat și nodulii subcutanați (Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular

Disease in the Young of the American Heart Association: Guidelines for the Diagnosis of Rheumatic Fever: Jones Criteria, 1992 Update. Gaarh WH Section Editor. JAMA, 1992, 268, 2069-2073).

Cardita. Cardita constituie în RAA cea mai importantă manifestare, întrucât este singura care angajează prognosticul bolnavului, în special prin sechelele valvulare pe care le produce. Cardita apare cu o frecvență medie de 40% din cazuri la primul puseu reumatismal. Prezența carditei la primul puseu indică un risc major de o nouă cardită la puseurile următoare, în timp ce absența carditei la primul puseu indică un risc ulterior de cardită practic nul. Între cardită și artrită nu există nici o relație de proporționalitate; se explică astfel existența unui număr important de cardite izolate, dintre care unele rămân nediatectate (cardite „pierdute”), acestea traducându-se la distanță prin leziunile valvulare cărora le dau naștere (după Stolerman, majoritatea carditelor reumatice evoluează în absența unor manifestări cardiace evidente). În cadrul unui episod acut de RAA, cardita se constituie în marea majoritate a cazurilor precoce (în 75% din cazuri din prima săptămână), iar absența acesteia, în primele două săptămâni, face puțin probabilă apariția sa ulterioară. Deși histologic în majoritatea cazurilor ar fi vorba de o pancardită, analiza semiologică permite schematic separarea unor semne și simptome de endocardită, miocardită sau pericardită.

Afectarea valvulară duce la cardită reumatismală cronică. Valva mitrală este cel mai frecvent afectată ducând la regurgitare și suflu sistolic apical; uneori poate fi auzit un suflu apical mezodiastolic. Regurgitarea aortică apare în cazul afectării valvei aortice și poate fi prezentă singură sau în asociere cu regurgitarea mitrală. Regurgitarea aortică se manifestă printr-un suflu diastolic bazal.

Miocardita se manifestă inițial cu tahicardie și poate progresa spre insuficiență cardiacă congestivă.

Pericardita, manifestată în aproximativ 10% din cazurile de RAA, se traduce prin durere toracică anterioară, care este mai accentuată în clinostatism decât în ortostatism. La auscultație, zgomotele cardiace pot fi asurzite, putând fi prezentă frecătura pericardică; frecvent aceasta este intermitentă. Frecătura pericardică poate fi atât de intensă încât „să acopere” anomaliile valvulare, ducând la confuzii de diagnostic.

Se disting trei grade de severitate ale carditei reumatice (tabelul II) a căror separare este importantă în special în individualizarea tratamentului antiinflamator.

Tabelul II - CLASIFICAREA CARDITEI REUMATICE ÎN FUNCȚIE DE SEVERITATE (modificat după Hayem și Donnève, 1974)

Cardite ușoare

- Volum cardiac normal și absența semnelor de insuficiență cardiacă
- Prezența de sulfuri: sistolic sub 3/6; diastolic sub 2/6, în absența semnelor periferice de insuficiență aortică
- Pericardită izolată

Cardite moderat severe

- Volum cardiac ușor mărit chiar și după episodul acut, însă fără semne de insuficiență cardiacă

- Sulfuri intense ce persistă după episodul acut și traduc o „regurgitare“ importantă

Cardite severe

- Cardiomegalie importantă ce persistă după episodul acut
- Insuficiență cardiacă la un moment dat
- Sulfuri intense, persistente (insuficiență mitrală, aortică sau mitro-aortică)

Artrita. Artrita este cea mai comună manifestare în RAA, în cele mai multe cazuri fiind prezentă la primul puseu, în aproximativ 3/4 din cazuri. Frecvența artritei în cadrul RAA este cu atât mai mare cu cât vârsta copiilor este mai mare (rarele cazuri de RAA ce apar sub vârsta de 5 ani realizează frecvent aspectul de cardită izolată: forme abarticulare).

Afectarea articulară se poate manifesta sub două forme: ● poliartrită (afectarea a cel puțin două articulații așa cum cereau vechile criterii Jones); ● monoartrită (ce reprezintă 10-25% din totalitatea manifestărilor articulare majore ale RAA). Ca localizare sunt afectate preferențial articulațiile mari (genunchi, gleznă, cot, radiocarpiară, scapulo-humerală, mai rar coxofemurală), deși rareori pot fi afectate și articulațiile mici (interfalangiene, temporomandibulare, intervertebrale).

Caracteristica artritei din RAA este evoluția fluxionară, saltantă, migratorie. Articulația este tumefiată, cu reliefuri șterse, tegumentele supraiacente sunt rozate, calde. În cavitatea articulară poate exista o mică cantitate de lichid ce destinde fundurile de sac ale capsulei articulare. Articulația este dureroasă spontan și la mobilizare (impotență funcțională), predominant matinal. Fiecare articulație afectată prezintă semne inflamatorii timp de 2-3 zile, până la o săptămână, după care tumefacția retrocedează spontan, fiind prinse în continuare alte articulații, de obicei asimetric localizate. Chiar în cazurile netratate, rareori artrita din RAA persistă peste 4 săptămâni. Boala distructivă (artrita Jaccoud) poate fi observată la pacienții cu atacuri multiple, recurente (Zwaifler N.J., 1962).

Coreea Sydenham. Coreea Sydenham, cu apariție în trecut la 50% din pacienții cu RAA (Poynton F.J., 1925), este în prezent o manifestare puțin obișnuită. Coreea acută poate evolua, în funcție de relația temporală cu atacul de RAA, în următoarele trei modalități diferite: coreea reumatică (coreea simptom), coreea izolată-inflamatorie, coreea pură. Este întâlnită în special la fete, în perioada prepubertară. Tabloul clinic când este complet (eventualitate rară în prezent) asociază următoarele manifestări: mișcarea coreică (involuntară, rapidă, aritmică, ilogică, de obicei bilaterală, rar unilaterală - hemicoree, putând interesa toate segmentele corpului - fața, trunchiul, membrele -, cu accentuare emoțională și intențională și dispariția în somn), alături de care se constată hipotonie, tulburări de coordonare cerebeloasă, semne piramidale (uneori), tulburări psihice (iritabilitate, apatie, crize nemotivate de răs și plâns, tulburări de atenție etc.).

Coreea este adesea o manifestare tardivă și deci poate fi o manifestare izolată. În aceste condiții vor trebui excluse alte cauze de coree cum ar fi LES sau coreea Huntington (Warren R.W. și col., 1994).

Adevărata importanță a coreei Sydenham rezidă de fapt în marea frecvență a cazurilor în care se asociază afectarea cardiacă (între 18 și 50% din cazuri); această asociere impune

aplicarea unui tratament corect și unei profilaxii sistematice (orice coree acută va fi tratată ca un puseu acut de RAA).

Evoluția coreei, în absența altor manifestări reumatismale, este afebrilă și, în absența tratamentului, are o durată de 7-8 săptămâni; vindecarea este totdeauna completă. Sub tratament, dispariția manifestărilor se obține în 1-2 săptămâni.

Nodulii subcutanați Meynet. Ca și eritemul marginat, nodulii subcutanați au devenit o manifestare clinică excepțional de rară în RAA, motiv pentru care unii autori consideră că aceste manifestări și-au pierdut semnificația de criterii majore ale diagnosticului. Nodulii subcutanați sunt o manifestare tardivă a atacului acut de RAA (apar la câteva săptămâni de la debutul atacului acut); semnifică o formă severă de boală, sunt observați după mai multe atacuri acute de RAA, în prezența unei cardiopatii constituite. Clinic se prezintă sub forma unor noduli de 0,1-1 cm diametru, sunt dureroși, duri, neaderenți la tegumente și se localizează tipic pe suprafețele de extensie ale unor articulații (coate, genunchi, corpi vertebrali), la nivelul occiputului, de-a lungul tendoanelor extesoare ale mâinilor și picioarelor. Evoluția spontană este lentă, nodulii putând persista săptămâni sau luni; sub tratament corticoid dispar mai repede.

Eritemul marginat. Este o manifestare rară, apărând în cel mult 10% din cazurile de RAA. Rash-ul este fugace și constă în apariția inițială a unor placarde eritematoase (cu nuanță rozată), ușor proeminente, care pălesc în zona centrală, căpătând prin confluență un aspect serpiginos „în hartă geografică“, ce poate acoperi suprafețe întinse. Aceste elemente cutanate sunt migratorii, nepruriginoase, neindurate, dispar la vitropresiune și sunt fugace, dispărând în decursul câtorva ore (mai rar zile). Ele pot recidiva cu intermitență, timp de mai multe săptămâni sau luni.

3.2. Manifestări minore

Manifestările clinice minore ale RAA cuprind febra și artralgiile. Acestea sunt simptome nespecifice, care sunt frecvent prezente și în alte afecțiuni. Febra este persistentă, de obicei variind între 38-39°. Artralgiile sunt definite ca dureri articulare fără manifestări obiective.

Manifestările de laborator care sunt, de asemenea, considerate manifestări minore, includ prezența reactanților de fază acută, în special VSH și proteina C-reactivă, cu valori ridicate, și prezența intervalului PR prelungit pe electrocardiogramă (ECG).

Trebuie subliniat că VSH continuă să reprezinte unul dintre argumentele biologice de bază ale diagnosticului de RAA prin fiabilitate și simplitate, valorile sale depășind în mod caracteristic, în aceste cazuri, 50 mm/oră (de regulă peste 70 mm la prima oră și 100-120 mm la 2 ore). Valorile VSH sunt concordante cu hiperfibrinemia.

Prelungirea intervalului PR pe ECG (la copilul de vârstă școlară la valori de peste 0,18 sec., când alura ventriculară este sub 90 bătăi/min. și peste 0,16 sec., când alura depășește 90 bătăi/min.) definește blocul AV de gradul I. Prin frecvența cu care acesta se întâlnește în RAA (deși fără a fi specific) a fost inclus în cadrul criteriilor minore de diagnostic. Se întâlnește în 30-40% din cazurile de RAA. Sub tratament prelungirea intervalului PR dispăre rapid. Cea mai bună dovadă că este vorba de o anomalie nespecifică constă în aceea că alungirea intervalului PR poate fi întâlnită la 2-5% din copiii sănătoși și mult mai frecvent într-o serie de afecțiuni cum sunt bolile infectocontagioase, cardiopatiile

congenitale, cardiomiopatiile cronice etc.

3.3. Dovada infecției streptococice

În mod tradițional se consideră că pacienții cu două manifestări majore sau cu o manifestare majoră și două minore au RAA.

Demonstrarea prin mijloace de laborator a unei infecții streptococice recente este considerată criteriul obligatoriu pentru susținerea diagnosticului de RAA. Practic nu există RAA fără antecedente streptococice recente.

Dovada infecției streptococice se face prin culturi pentru streptococul grup A din exsudatul faringian și prin determinarea anticorpilor antistreptococici.

Exsudatul faringian poate identifica pacienții cu faringită streptococică recentă, dar trebuie avute în vedere două aspecte. Primul este acela că numai 25% din pacienții cu RAA au culturi faringiene pozitive pentru streptococul grup A. Al doilea aspect este că o cultură faringiană pozitivă poate reflecta mai curând starea de purtător cronic faringian decât o infecție acută cu streptococ grup A. Trebuie menționat, de asemenea, că rata relativ crescută de rezultate fals negative ale testelor rapide de detectare a antigenelor streptococului grup A limitează utilizarea acestor teste în diagnosticul RAA.

Dintre elementele clinice scarlatina în antecedentele recente are o valoare superioară izolării streptococului din faringe (posibilitatea purtătorilor sănătoși).

Determinarea anticorpilor antistreptococici aduce dovada imunologică a infecției streptococice recente. Din motive de simplitate, cel mai larg utilizată este determinarea titrului ASLO (antistreptolizina „O”). Cea mai bună dovadă a unei infecții streptococice recente ce poate fi obținută prin determinarea titrului ASLO este demonstrarea creșterii în dinamică a nivelului său seric (mai multe determinări succesive).

Se va ține seama că valorile normale ale ASLO variază în limite largi cu vârsta, aria geografică, anotimpul și alți factori. Pentru București valoarea maximă normală la copiii de vârstă școlară este de 333 u. Todd. Unele studii evidențiază că aproximativ 60% din bolnavii cu RAA au un titru ASLO de peste 500 u. Todd și aproximativ 80% se situează la valori mai mari de 250 u. Todd.

Pentru nevoile practice curente, trebuie reținut că valori unice ale ASLO, care la școlar sunt crescute la 400-600 u. Todd sau peste, trebuie considerate suficiente pentru stabilirea diagnosticului retroactiv al unei infecții streptococice produse recent. Dinamica ASLO după o angină streptococică se caracterizează prin creșterea titrului după 2-3 săptămâni de la debutul infecției, atingerea unei valori maxime în a 5-a săptămână și scăderea ulterioară lentă a titrului într-un interval lung de timp, de până la 6-12 luni. Antibioticoterapia instituită precoce face ca titrul ASLO să crească mai puțin, iar corticoterapia determină revenirea mai rapidă a nivelurilor serice la limite normale.

Pentru ASLO există atât valori fals pozitive, cât și fals negative. Valori fals pozitive se pot înregistra în hiperlipemii de diferite origini (sindrom nefrotic, sindrom de colestază ș.a.), precum și în hipergamaglobulinemiile monoclonale cum este, de exemplu, în mielomul multiplu. Valorile fals negative se referă la faptul că titrul ASLO rămâne normal în până la 20-25% din totalul infecțiilor streptococice. Tocmai pentru astfel de situații se folosește determinarea serică a altor anticorpi antistreptococici, prin care crește șansa

diagnosticului virtual la 100% din cazuri. Dintre acești anticorpi, determinările de antistreptokinază (ASK) și antistreptohialuronidază (ASH), deși utilizate, rămân greu de interpretat, ca urmare a dificultăților de standardizare a metodelor de lucru. Mai fidele sunt determinările unor anticorpi cum sunt antidezoxiribonucleaza B (anti-DN-aza B), antidifosfopiridin-nucleotidaza (anti-DPN-aza) și antinicotinamid-adenin-dinucleotidaza (anti-NAD-aza). Utilizarea concomitentă a mai multor dintre aceste explorări imunologice crește șansa diagnosticului etiologic și devine necesară mai ales în cazurile în care titrul ASLO este în limite normale, sau este neconcludent, ca în coree în care ASLO este deseori normal. Când se determină 3 tipuri de anticorpi cel puțin unul dintre ei va fi crescut la 95% din pacienții cu RAA. Testul anti-DN-aza B este bine standardizat și fidel și trebuie utilizat dacă testul ASLO inițial este negativ. Testul Streptozyme este un test de aglutinare pe lamă pentru detectarea simultană a mai multor anticorpi. Acest test este mai puțin fidel decât măsurarea individuală a anticorpilor și nu trebuie să se pună bază exclusiv pe el (Gerber M.A. și col., 1987).

3.4. Excepții de la criteriile Jones

Cei mai muți pacienți cu RAA pot fi evaluați corect prin aplicarea criteriilor Jones. Excepțiile de la această afirmație sunt copiii cu coree și cardită nedureroasă în condițiile în care aceste manifestări sunt izolate. Frecvent, dovezile serologice ale infecției streptococice în antecedente, pot lipsi, titrul anticorpilor antistreptococici crescuti la debut putând să revină la valori normale. Prin urmare, coreea izolată este considerată secundară RAA, numai după ce au fost excluse alte cauze. Ocazional, cardita din RAA este nedureroasă și ușoară, asociată cu unele semne nespecifice ca astenia, anorexia și febră mică. Ca și în cazul coreei izolate, dovezile care susțin o infecție streptococică anterioară în acest caz pot să nu mai fie necesare, diagnosticul de RAA fiind stabilit după excluderea altor cauze de cardită.

4. Patogenie

Asocierea RAA cu infecția streptococică este certă. Dacă este unanim admis că etiologia RAA este streptococică, patogenia sa nu este deplin elucidată. Datele imunologice sugerează că anumiți indivizi produc anticorpi față de componentele streptococului; aceștia reacționează încrucișat cu țesuturile normale, producând boala.

Anticorpii antistreptococici (a se vedea mai sus) sunt numai o parte din răspunsul imunologic observat la pacienții cu RAA. Au fost identificați și alți anticorpi formați împotriva a o parte din celulele capsulei, peretelui și a membranei celulare a streptococului.

Unii dintre aceștia reacționează încrucișat cu diferite țesuturi umane și pot juca un rol în patogenia bolii (Ayoub E.M. și col., 1986). S-a demonstrat că anticorpii față de proteina M din peretele celular al streptococului reacționează încrucișat cu membrana sarcolemică a miocardului uman (Cunningham M.W. și colab, 1984). De asemenea, anticorpii față de polizaharidele din peretele celular al streptococului reacționează încrucișat cu țesutul valvular cardiac uman (Dudding B.A. și col., 1968). Un număr semnificativ dintre pacienții cu coree Sydenham au anticorpi care reacționează cu nucleii caudat și subtalamic din creier (Husby G. și col., 1976). Acești anticorpi pot fi absorbiți pe membrana

streptococului grup A. În plus, s-au descris similități antigenice între țesutul sinovial și capsula streptococului (Sandson J. și col., 1968).

Există dovezi că răspunsul celular la infecția streptococică este anormal la pacienții cu RAA. Limfocitele pacienților cu RAA prezintă in vitro un răspuns exagerat, față de antigenele streptococice (Read S.E. și col., 1986). În plus, unele celule mononucleare ale pacienților cu RAA au acțiune citotoxică pentru celulele cardiace (Hutto J.H. și col., 1980).

Răspunsurile la alte întrebări privind patogenia RAA sunt mult mai puțin clare. Persistă mai ales întrebarea de ce unii indivizi dezvoltă boala după o faringită streptococică netratată și alții nu.

S-au identificat factori genetici asociați RAA. Complexul major de histocompatibilitate (the major histocompatibility complex - MHC) pare să joace un rol. În loc de o singură asociere a antigenului leucocitar uman (HLA), în grupurile etnice au fost găsite, totuși, cu o frecvență crescută, câteva tipuri HLA specifice (Ayoub E.M. și col., 1986).

În plus, s-a observat că un alloantigen al celulelor B este prezent cu o frecvență crescută la pacienții cu RAA. Acest antigen este găsit numai pe celulele B și pare să fie independent de MHC. Acest antigen este prezent, cu o frecvență mare, la copiii cu RAA, indiferent de fondul etnic.

5. Tratament

5.1. Măsuri de tratament igienodietetic

Repausul la pat. Este justificat în prezența febrei și a semnelor de activitate ale bolii, în special a semnelor de cardită reumatismală, care în funcție de severitate, obligă la păstrarea unui repaus prelungit între 3 și 12 săptămâni. În formele de boală fără cardită, mobilizarea va fi precoce, începând din a doua săptămână de boală.

După vindecare, în absența unei cardiomegalii persistente nu sunt necesare restricții în activitatea fizică, exceptând sportul competițional.

Regimul dietetic. Trebuie să fie complet și echilibrat, hiposodat, bogat în fructe și vegetale. Pe toată durata corticoterapiei se indică un supliment de proteine, potasiu (2,5 mg potasiu pentru fiecare 5 mg de Prednison) și de calciu.

5.2. Tratamentul antiinfecțios

Acesta are ca obiectiv eradicarea cât mai rapidă a infecției streptococice faringiene. Antibioticul de elecție este Penicilina G, pe cale intramusculară, la 6 ore, timp de 10 zile, în doze zilnice de 800.000-1.200.000 u.i. la copilul sub vârsta de 10 ani și 1.200.000-1.600.000 u.i. la copiii mai mari și adolescenți.

O alternativă constă în administrarea de fenoximetil penicilină (Penicilina V), timp de 10 zile, în doze de 125-250 mg de 3-4 ori pe zi, ceea ce corespunde aproximativ la 1-2 tb. de 400.000 u.i. de 4 ori pe zi (1 mg = 1695 u.i.). În cazul alergiei la penicilină se recomandă administrarea de eritromicină, per os, timp de 10 zile, în doze zilnice de 25-40 mg/kg, fără a depăși 1 g/zi, fracționat în 4 prize.

Se folosește și metoda de administrare de Benzatin penicilină G, 1.200.000 u.i., o singură dată, intramuscular.

5.3. Tratamentul antiinflamator

Tratamentul atacului acut de RAA se va efectua numai în spital. Terapia antiinflamatorie trebuie instituită cât mai curând posibil, cu aspirină sau corticoizi, în funcție de forma clinică.

Scopul terapiei antiinflamatorii este de a reduce sau minimaliza leziunile inflamatorii cardiace constituite sau inițiale și de a permite obținerea în final a unei vindecări fără sechele sau cu minime sechele valvulare.

5.3.1. Tratamentul antiinflamator în formele de RAA cu artrită

Artrita din RAA este foarte sensibilă la salicilați (Markowitz M. și col., 1972).

În formele de RAA cu artrită se recomandă de aceea administrarea de acid acetilsalicilic, în doze de 70-120 mg/kg/zi, în patru prize zilnice, sub urmărire clinică și biologică atentă a eventualelor semne de intoleranță sau toxicitate.

Apariția unor astfel de fenomene, ca și instalarea în evoluție a unor manifestări de cardită acută reumatică, face necesară înlocuirea aspirinei cu alte antiinflamatorii nesteroidiene. Este recomandabil ca tratamentul cu aspirină să fie condus sub controlul periodic al salicilemiei, care trebuie menținută în limitele terapeutice de 15-25 mg/dl, prin ajustarea posologiei (dozele necesare obținerii unei salicilemie eficiente pot varia între 90-120 mg/kg/zi).

Pentru evaluarea necesității continuării terapiei antiinflamatorii trebuie urmăriti atât parametrii clinici, cât și cei biologici (în primul rând VSH).

5.3.2. Tratamentul antiinflamator în formele de RAA cu cardită

O serie de studii au urmărit eficacitatea glucocorticoizilor în tratamentul RAA, dar puține din acestea au demonstrat eficiența corticoterapiei (Markowitz M. și col., 1972).

Cu toate acestea, în formele de RAA cu cardită, corticoterapia este considerată de cei mai mulți autori superioară administrării de aspirină, atât ca efect antiinflamator, cât și sub aspectul lipsei de toxicitate. Din experiența noastră, în formele de RAA cu cardită, corticoterapia constituie alegerea cea mai importantă.

● **Tratamentul antiinflamator al carditei ușoare.** Se recomandă corticoterapie timp de 6 săptămâni (3 săptămâni tratament de atac + 3 săptămâni terapie de reducere progresivă a dozei).

Tratament de atac:

- sub 30 kg greutate corporală: 2 mg/kg/zi
- peste 30 kg greutate corporală: 70 mg/zi

Tratament de reducere progresivă a dozei: în decursul următoarelor 3 săptămâni se reduce progresiv doza, până la oprire. Se continuă aproximativ o lună cu aspirină.

● **Tratamentul antiinflamator al carditei moderate severe.** Se recomandă corticoterapie timp de 6-8 săptămâni.

Tratament de atac: 3-4 săptămâni

- sub 30 kg greutate corporală: 2 mg/kg/zi
- peste 30 kg greutate corporală: 70 mg/zi

Tratament de reducere progresivă a dozei: 3-4 săptămâni

Se continuă cu aspirină până la normalizarea VSH.

● **Tratamentul antiinflamator al carditei severe.** Se recomandă corticoterapie timp de 8-12 săptămâni.

Tratament de atac: 4-6 săptămâni

- sub 30 kg greutate corporală: 2 mg/kg/zi
- peste 30 kg greutate corporală: 70 mg/zi

Tratament de reducere progresivă a dozei: 4-6 săptămâni

În caz de „rebound“ la scăderea dozei se va reveni la tratamentul anterior, cu continuarea acestuia până la amendarea fenomenelor clinice. La nevoie se va continua până la normalizarea VSH cu aspirină.

6. Profilaxie

Se disting două situații: profilaxia primară (a primului episod de RAA) și profilaxia secundară (a unor noi „atacuri“ la bolnavi cu RAA în antecedente).

6.1. Profilaxia primară

Profilaxia primului atac reumatismal vizează tratamentul antiinfecțios corect al scarlatinei și anginelor streptococice (a se vedea 5.2.).

Purtătorii sănătoși de streptococ beta-hemolitic grup A, în exsudatul faringian, vor primi Penicilină V, timp de 6 zile (1-2 tb. de 200.000 u.i. de 4 ori pe zi). Se apreciază că purtătorii de streptococ nu fac RAA, dar pot avea un rol epidemiologic.

6.2. Profilaxia secundară

a) Aceasta trebuie să dureze timp de 5 ani de la ultimul episod acut sau până la împlinirea vârstei de 18 ani. La purtătorii unor valvulopatii reumatismale, profilaxia va fi individualizată ca durată de la caz la caz, în medie până la 35 de ani, putând să fie prelungită toată viața la subiecții cu risc crescut de reinfectie streptococică.

b) Profilaxia se realizează prin administrarea sistematică de Benzatinpenicilină (Moldamin, Extencilline, Bicilline). Pentru Moldamin se recomandă administrarea intramusculară la intervale de 21 de zile a unor doze de 600.000 u.i. pentru copii cu greutate sub 30 kg și 1.200.000 u.i. la copii cu peste 30 kg.

În caz de alergii la penicilină se va recurge la eritromicină în doză de 200 mg, de 2 ori pe zi („Report of the Committee on Infectious Diseases“, American Academy of Pediatrics, 1991).

c) Orice angină streptococică la un copil cu RAA în antecedente și aflat sub profilaxie, va fi supusă unui tratament terapeutic identic celui aplicat în profilaxia primară (6.1.; 5.2.).

d) La copiii cu artropatii streptococice, dar fără RAA, se recomandă administrarea profilactică de penicilină, pentru perioade limitate (1-2 ani) deoarece cei mai mulți din acești copii au un risc relativ scăzut de a dezvolta cardită și deoarece, în majoritatea cazurilor, recurențele apar în acest interval de timp. Unii specialiști recomandă tratament profilactic cu penicilină, indefinit, copiilor cu artropatie post-streptococică (Berrios X. și col., 1993).

e) În cazul pacienților cu titrul ASLO crescut peste valori normale, dar fără modificări clinice sau teste inflamatorii pozitive (VSH, fibrinemie, proteina C reactivă), administrarea profilactică de penicilină este controversată; în timp ce unii autori o contraindică, alții recomandă profilaxia până la normalizarea ASLO, plecând de la constatarea că din rândul celor cu titrul ASLO crescut, pe o perioadă

prelungită, se recrutează viitorii copii cu RAA sau GNA poststreptococică.

7. Dispensarizare

Foștii bolnavi cu RAA, aflați sau nu în prezent sub profilaxie, vor fi examinați sistematic, urmând ca la fiecare control să se efectueze un examen clinic complet, ECG, radiografie cardiopulmonară, VSH, ASLO, exsudatul faringian.

Ritmul supravegherii medicale a bolnavilor cu RAA va fi diferit după intervalul de timp scurs de la ultimul episod acut și în funcție de severitatea acestuia, după cum urmează:

- În primii 5 ani de la ultimul atac acut:

a) Cazurile fără cardită:

- control periodic la dispensar, la interval de 2 luni;
- control periodic la cabinetul de specialitate din policlinică, la interval de 6-12 luni.

b) Cazurile cu cardită

- control periodic la dispensar, lunar;
- control periodic la cabinetul de specialitate din policlinică la 6 luni.

- După 5 ani de la ultimul atac acut:

a) Cazurile fără cardită:

- control periodic la dispensar: o dată pe an;
- control periodic la cabinetul de specialitate din policlinică la 2 ani.

b) Cazurile cu cardită:

- control periodic la dispensar la 4 luni;
- control periodic la cabinetul de specialitate din policlinică la 6-12 luni.

După vârsta de 16-18 ani pentru elevi, cei cu RAA sau cu valvulopatii vor fi preluați din rețeaua de pediatrie și urmăriți de medicii de medicină generală și medicii cardiologi.

BIBLIOGRAFIE

1. AYOUB E.M., BARRET D.J., MACLAREN N.K. et al.: Association of class II human histocompatibility leucocyte antigens with rheumatic fever. *J. Clin. Invest.*, 1986, 77, 2089
2. BERRIOS X., CAMPO E., GUZMAN B. et al.: Discontinuing rheumatic fever prophylaxis in selected adolescents and young adults. *Ann. Intern. Med.*, 1993, 118, 401
3. CHEADLE W.B. - The various manifestations of the rheumatic state as exemplified in childhood and early life. *London, Smith, Elder*, 1889
4. COMMITTEE ON STANDARDS AND CRITERIA FOR PROGRAMS OF CARE: Jones criteria (modified) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever. *Modern Concepts of Cardiovascular Disease*, 1955, 24, 291
5. COMMITTEE REPORT: Jones criteria (revised) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever. *Circulation*, 1965, 32, 664
6. CONGENI B., RIZZO C., CONGENI J. et al.: Outbreak of acute rheumatic fever in northeast Ohio. *J. Pediatr.*, 1987, 111, 176
7. CUNNINGHAM M.W., KRISHER K., GRAVES D.C.: Murine monoclonal antibodies reactive with human heart and group A streptococcal membrane antigens. *Infect. Immun.*, 1984, 46, 34

8. **DUDDING B.A., AYOUB E.M.** - Persistence of streptococcal group A antibody in patients with rheumatic valvular disease. *J. Exp. Med.*, 1968, 128, 1081
9. **GERBER M.A., WRIGHT L.L., RANDOLPH M.F.** - Streptozyme test for antibodies to group A streptococcal antigens. *Pediatr. Infect. Dis.*, 1087, 36
10. **HAYEM F., DONNEVE R.** - Aspects cliniques actuels du rhumatisme articulaire aigu. Les monopolyarthrites, les troubles du rythme. *Rev. Prat. (Paris)*, 1974, 24, 44, 3996-3998
11. **HOSIER D.M., CRAENEN J.M., TESKE D.W. et al.**: Resurgence of acute rheumatic fever, *Am. J. Dis. Child.*, 1987, 141, 730
12. **HUSBY G., VAN DE RIGN I., ZABRIESKIE J.B. et al.**: Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. *J. Exp. Med.*, 1976, 144, 1094.
13. **HUTTO J.H., AYOUB E.M.**: Cytotoxicity of lymphocytes from patients with rheumatic carditis to cardiac cells in vitro. In: *Read S.E., Zabrieskie J.B. (eds.): The immune response. New York, Academic Press, 1980, p. 733*
14. **JONES T.D.**: The diagnosis of rheumatic fever. *JAMA*, 1944, 126, 481
15. **LAND M.A., BISNO A.L.**: Acute rheumatic fever. A vanishing disease in suburbia. *JAMA*, 1983, 249, 895.
16. **MARKOWITZ M., GORDIS L.**: Rheumatic fever, ed. 2, Philadelphia, W.B. Saunders, 1972
17. **POYNTON F.J.**: Discussion on rheumatic infections in Childhood. *Br. Med. J.*, 1925, 2, 788
18. **POPESCU VALERIU, NEGOITA C.I., PETRESCU R., POPESCU T., APETREI ED. CARP. C.**: Prevenirea și combaterea reumatismului articular acut (RAA) și a valvulopatiilor reumatismale. În *Carp C. (sub redacția): Îndreptar de diagnostic și tratament al bolilor cardiovasculare. Editura Medicală, București, 1989.*
19. **POPESCU VALERIU, DRAGOMIR DIMITRIE**: Reumatismul articular acut (RAA) - partea I. *Pediatria*, 1985, XXXIV, 1, 1 - 30.
20. **POPESCU VALERIU, DRAGOMIR DIMITRIE**: Reumatismul articular acut (RAA) - partea a II-a. *Pediatria*, 1985, XXXIV, 2, 119-142
21. **READ S.E., REID H.M., FISCHETTI V.A. et al.**: Serial studies on the cellular immune response to streptococcal antigens in acute and convalescent rheumatic fever patients in Trinidad. *J. Clin. Immunol.*, 1986, 6, 433.
22. **REPORT OF THE COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASE**: Elk Grove Village, IL, *American Academy of Pediatrics*, 1991, p. 446
23. **SANDSON J., HAMERMAN D., JONIS R. et al.**: Immunologic and chemical similarities between the streptococcus and human connective tissue. *Trans. Assoc. Am. Phys.*, 1968, 81, 249.
24. **SPECIAL REPORT**: Jones criteria (revised) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever. New from the American Heart Association. *Circulation*, 1984, 204 A.
25. **SPECIAL WRITING GROUP OF THE COMMITTEE ON RHEUMATIC FEVER, ENDOCARDITIS AND KAWASAKI DISEASE OF THE COUNCIL ON CARDIOVASCULAR DISEASE IN THE YOUNG OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION**: Guidelines for the Diagnosis of Rheumatic Fever: Jones Criteria, 1992 Update Gaasch W.H., Section Editor, *JAMA*, 1992
26. **VEARY L.G., WIEDMEIR K.T., HANSON V. et al.**: Resurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of United States, *N. Engl. J. Med.*, 1987, 316, 421.
27. **WALD E.R., DASHEFSKY B., FREIDT C. et al.**: Acute rheumatic fever in western Pennsylvania and the tristate areas. *Pediatrics*, 1987, 80, 371.
28. **WARREN R.W., PEREZ M.D., WILKING A.O., MYONES B.L.**: Pediatric Rheumatic Disease. *Pediatr. Clin. North Am.*, 1994, 41, 4, 783 - 818.
29. **WESTLAKE R.M., GRAHAM T.P., EDWARDS K.M.**: An outbreak of acute rheumatic fever in Tennessee. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1990, 9, 97.
30. **ZWAIFLER N.J.**: Chronic post-rheumatic-fever (Jaccoud's) arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 1962, 267, 10