

ZMIANY ZACHODZĄCE W PRZEBIEGU OSTREJ GORĄCZKI REUMATYCZNEJ U DZIECI W CIĄGU OSTATNICH 20 LAT

Oksana Boyarchuk, Iryna Sagal

Państwowy Uniwersytet Medyczny im. I.Ya. Horbaczewskiego w Tarnopolu

Boyarchuk O., Sagal I. (2013), *Zmiany zachodzące w przebiegu ostrej gorączki reumatycznej u dzieci w ciągu ostatnich 20 lat*. Człowiek i Zdrowie, 1 (VII), 19-23.

Streszczenie: Przeprowadzona została analiza retrospektywna danych klinicznych pobranych od 77 pacjentów w wieku od 3 do 15 lat ze zdiagnozowaną ostrą gorączką reumatyczną, którzy przeszli leczenie w Państwowym Szpitalu Dziecięcym w Tarnopolu w latach od 1991 do 2010: 32 dzieci od 1991 do 2000 oraz 45 dzieci od 2001 do 2010. Kryteria Jonesa potwierdziły się dla obu grup, których wyniki odpowiadały danym zawartym w literaturze. Zapalenie serca występowało częściej w ciągu ostatnich 10 lat (91,1%), dlatego też rzadziej występowała płaszewica (26,7%), włączając także postać wyizolowaną. Diagnozę kliniczną zapalenia serca oparto głównie na atypowych szmerach serca. Niedawno przeżyta infekcja paciorkowca została wykryta dzięki podniesionej antystreptolizynie O (kolejnie u 62,5% i 71,1% pacjentów).

Słowa kluczowe: ostra gorączka reumatyczna, Kryteria Jonesa, dzieci

Wprowadzenie

Ostra gorączka reumatyczna (ARF) przyczyniła się znacząco do śmiertelności wśród dzieci w ciągu ostatniego stulecia oraz do chorób serca u osób powyżej czterdziestego roku życia (Belov i wsp. 2008, Cassidy, Petty 2005). Odpowiednie leczenie paciorkowcowej infekcji gardła, profilaktyka pierwotna i wtórna zredukowały jej występowanie w ostatnich latach (Seckeler, Hoke 2011). Jednak nawet dobrze rozwinięte gospodarczo kraje ciągle odnotowują przypadki ARF przy jednoczesnym braku zmniejszenia operacji wstawiania protez zastawkowych serca (Kaplan 1996, Kiyake 2007). Mimo, że gorączka reumatyczna rzadko występuje w rozwiniętych krajach, nadal jest głównym problemem zdrowotnym u dzieci w krajach rozwijających się, które stanowią większą część populacji światowej (raport techniczny Światowej Organizacji Zdrowia [WHO] seria 2004). Według Rocznika Statystycznego WHO 1990-2000 wskaźnik śmiertelności dla choroby reumatycznej serca (RHD) był zróżnicowany i wynosił od 0,5 na 100 000 mieszkańców w Danii do 8,2 na 100 000 mieszkańców w Chinach oraz od 1,8 w obu Amerykach do 7,6 w południowo-wschodnich regionach Azji. W 2000 roku w Europie wskaźnik wyniósł 4,3. Na Ukrainie wskaźnik śmiertelności spowodowanej chorobą reumatyczną serca wyniósł od 6,2 na 100 000 mieszkańców w 2000 roku do 3,0 w 2010 roku (Kovalenko, Konratsky 2012). Eksperti Światowej Organizacji Zdrowia uważają, że wiarygodne dane dotyczące występowania ostrej gorączki reumatycznej są rzadko spotykane. Duże różnice istnieją zarówno między krajami jak i pomiędzy grupami populacji tego samego kraju (Raport WHO z 2001 r.). W rejonie Tarnopola, znajdującym się we wschodniej Ukrainie, wskaźnik zachorowalności na ostrą gorączkę reumatyczną spadł w ciągu ostatnich 10 lat piętnaście razy - od 0,15 na 1000 dzieci w wieku do 15 lat do 0,01 w 2011 roku. Zmniejszenie wskaźnika zachorowalności wpłynęło na zmniejszoną uważność internistów oraz pediatrów podczas diagnozy zasadniczej.

Celem naszego badania było porównanie wyników badań klinicznych dotyczących ostrej gorączki reumatycznej z ostatniej dekady oraz z ostatnich 10 lat obecnego stulecia w celu rozpoznania jej cech charakterystycznych, które wystąpiły w tym czasie, oraz w celu udoskonalenia diagnostyki.

Materiał i metody badawcze

Przeprowadzono analizę retrospektywną kart medycznych 77 pacjentów w wieku od 3 do 15 lat, którzy po zdiagnozowaniu ostrej gorączki reumatycznej przeszli leczenie w Państwowym Szpitalu Dziecięcym w Tarnopolu w latach 1991-2010. Aby określić cechy charakterystyczne wyników badań klinicznych podzielono pacjentów na 2 grupy, zależnie od terminu przyjęcia do szpitala. W pierwszej grupie znalazło się 32 dzieci z ostrą gorączką reumatyczną, które przebywały w szpitalu w latach 1991-2000, w drugiej - 45 dzieci, które przeszły leczenie w latach 2001-2010. Diagnoza ostrej gorączki reumatycznej została ustalona na podstawie kryteriów Jonesa.

Adres do korespondencji: Oksana Boyarchuk, Państwowy Uniwersytet Medyczny im. I.Ya. Horbaczewskiego w Tarnopolu, 46001, Tarnopol, Majdan Woli 1, e-mail: boyarchuk_oksana@mail.ru

Wszyscy pacjenci zostali objęci ujednoliconym protokołem badania, składającym się ze szczegółowej historii choroby przeprowadzonej przez lekarza internistę, ogólnych i specjalistycznych badań laboratoryjnych, w tym EKG, echokardiografii, poziomu antystreptolizyny O (ASO). Posiew wymazu z gardła został wykonany u 15 dzieci z pierwszej grupy oraz u 22 z drugiej grupy.

Materiał został opracowany na podstawie metod statystycznych opartych na standardowych procedurach użycia pakietu oprogramowania STATISTICA StatSoft 6.0. Częstość występowania zmiennych została oszacowana na podstawie testu niezależności chi-kwadrat z poprawką Yatesa. Wszystkie testy zostały przeanalizowane na poziomie istotności $\alpha = 0.05$.

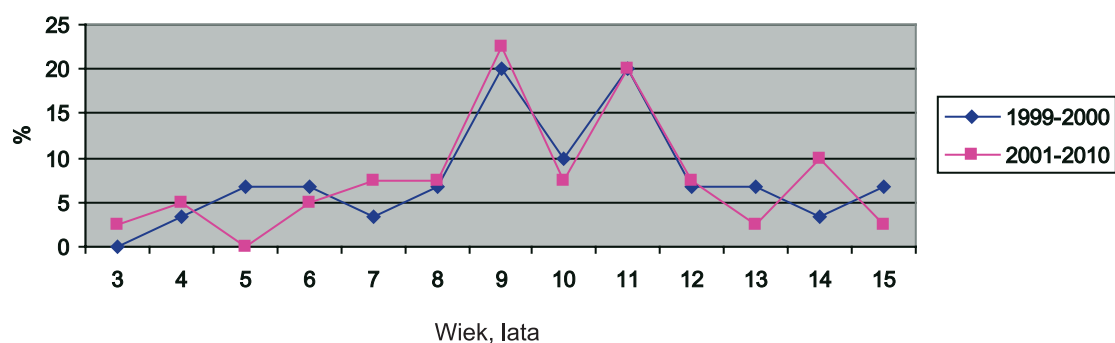
Wyniki

Wiek i płeć obu grup wymienione są w tabeli 1.

Tabela 1. Podstawowe cechy pacjentów z ARF.

parametr	ARF (lata 1991-2000) (n, % pacjentów)	ARF (lata 2001-2010) (n, % pacjentów)
mężczyźni	18 (56,3)	30 (66,7)
kobiety	14 (43,7)	15 (33,3)
wiek (w latach) średnia/ przedział)	9,8 (4-15)	9,7 (3-15)

W drugiej grupie wystąpiła tendencja do dominacji mężczyzn ($p=0,0983$). Zróznicowanie wiekowe przedstawia poniższy wykres.



Rysunek 1. Występowanie ARF u pacjentów zależnie od wieku (%)

Nie znaleziono żadnych znaczących różnic w zachorowalności na ARF w obu grupach. Większość dzieci zachorowało pomiędzy 9 a 11 rokiem życia. Tendencja widoczna była w obu grupach.

Rozpoznanie w chwili przyjęcia okazało się błędne u 7 dzieci (21,9%), które przeszły leczenie w latach 1991-2000. W ciągu ostatnich 10 lat mylne rozpoznanie w chwili przyjęcia podwoiło się i wystąpiło u 18 dzieci (40%). Najpopularniejszym błędem była niewłaściwa interpretacja zespołu stawów. Oznacza to mniejsze wyczulenie na ARF lekarzy rodzinnych oraz pediatrów, włączając atypową postać choroby.

Częstość wystąpienia kryteriów Jonesa w diagnozie ARF w obu grupach przedstawia tabela 2. W ostatniej dekadzie zapalenie serca wystąpiło 1,4 razy częściej niż w latach 1991-2000. Dolegliwości zgłaszane przez pacjentów z reumatycznym zapaleniem serca nie były charakterystyczne. W chwili przyjęcia do szpitala 8 pacjentów (38,1%) z pierwszej grupy oraz 5 (12,3%) z drugiej uskarżało się głównie na klucie, czasami też na ucisk serca. W kilku przypadkach w obu grupach pojawiły się ataki przyspieszonego bicia serca oraz duszności występujące jako fizyczna reakcja na stres. U wszystkich dzieci szmery skurczowe zlokalizowane były w koniuszku, punkcie erba, były średnio intensywne i promieniowały w kierunku pachy. Typowe dla zapalenia wsierdza, powietrzne szmery skurczowe wystąpiły u 6 dzieci (28,6%) z pierwszej grupy oraz u 16 dzieci (39,0%) z drugiej grupy z objawami zapalenia serca. Powszechne było także osłabienie bicia serca, szczególnie pierwszego tonu oraz tachykardia. Rzadziej spotykany był płucny akcent bicia serca, rozstrzeń sercowy i bradykardia. W obu grupach nie wystąpiły żadne znaczące różnice w wynikach badań klinicznych dotyczących zapalenia serca.

Tabela 2. Kryteria Jonesa u pacjentów z ostrą gorączką reumatyczną.

kryteria	ARF (lata 1991-2000) (n, % pacjentów)	ARF (lata 2001-2010) (n, % pacjentów)
główne kryteria Jonesa		
zapalenie serca	21 (65,6)	41 (91,1)
zapalenie wielostawowe	13 (40,6)	25 (55,6)
pląsawica	11 (34,4)	12 (26,7)
guzki podskórne	3 (9,4)	3 (6,7)
rumień brzeżny	1 (3,1)	4 (8,9)
drugorzędne kryteria Jonesa		
wyniki badań klinicznych		
gorączka	21 (65,6)	38 (84,4)
ból stawowy	8 (25,0)	14 (31,1)
wyniki badań laboratoryjnych		
podwyższony odczyn opadania erytrocytów (OB)	13 (40,6)	30 (66,7)
podwyższone białko C-reaktywne	12 (37,5)	29 (64,4)
wydłużony odstęp PR w EKG	3 (9,4)	6 (13,3)

W obu grupach zapalenie stawów objęło większe stawy: głównie staw kolanowy (5-38,5% w pierwszej grupie oraz 15-60,0% w drugiej grupie), rzadziej staw łokciowy, biodrowy, skokowy, czasem barkowy, małe stawy nadgarstka oraz stopy bez znaczących różnic w obu grupach. U większości pacjentów w obu grupach (odpowiednio 84,6% i 76,0%) wystąpiło wędrujące zapalenie wielostawowe.

Pląsawica Sydenhama występowała razem z hiperkinezą, głównie mimowolnymi ruchami kończyn i mięśni twarzy. Ruchy nasilały się w stresujących sytuacjach, w miejscach publicznych, podczas zajęć szkolnych oraz występów w przedszkolach. W trzech przypadkach z ostatniej dekady wykryliśmy silną hiperkinezę z zaburzeniami motoryki, zaburzeniami mowy i chodu. W pierwszej grupie wystąpiło 2 razy więcej przypadków wyizolowanej postaci pląsawicy niż w drugiej grupie – odpowiednio 8 (25,0%) i 3 (6,7%). U pozostałej części pacjentów pojawiła się pląsawica reumatyczna z zapaleniem serca.

Rumień brzeżny występował głównie na końcu pierwszego tygodnia choroby i zlokalizowany był w dolnych kończynach, tułowie i jamie brzusznej. U wszystkich dzieci odnotowano kombinację rumienia brzeżnego z zapaleniem serca. U jednego dziecka kombinacja wystąpiła z zapaleniem wielostawowym. Ostro przebieg choroby, połączony z hipertermią do 40,0°C spowodował znaczący wzrost ilości komórek zapalnych we krwi. Błado-różowe plamy w kształcie pierścieni miały charakter przemijający, nie były wyczuwalne w dotyku, nie towarzyszyło im stwardnienie czy świąd, bledły podczas ucisku i ustępowały w ciągu 2 dni.

Guzki reumatyczne pojawiły się głównie u dziewcząt w wieku 16-17 lat. Za każdym razem pojawiały się w kombinacji z zapaleniem serca. W dwóch przypadkach wykryliśmy trzy kryteria ARF (zapalenie serca, zapalenie stawów, guzki reumatyczne). Wszystkie dzieci miały ostrą hipertermię, zatrucie, znacznie podwyższony poziom komórek zapalnych we krwi. Guzki reumatyczne odnaleziono wokół stawów kolanowych, na przodzie podudzia, wewnątrz przedramienia. Guzki były twarde, bezbolesne, bez zmian skórnych. Ustępowały powoli (od 3 do 4 dni).

W obu grupach nie odnotowano znaczącej różnicy w wynikach badań klinicznych między głównymi kryteriami ARF.

Porównanie częstości występowania głównych i drugorzędnych kryteriów ARF w ciągu ostatnich dwóch dekad, nie ujawniło żadnej znaczącej różnicy. Porównanie wyników głównych kryteriów u dzieci w latach 1991-2000 nie wykazało żadnej znaczącej różnicy pomiędzy zapaleniem serca, zapaleniem wielostawowym czy pląsawicą u dzieci z ARF. Guzki podskórne spotykane były znacząco rzadziej niż zapalenie serca czy zapalenie wielostawowe (odpowiednio $p=0,0031$ i $p=0,0486$). Podobnie było w przypadku jak rumienia brzeżnego (odpowiednio $p=0,0004$ i $p=0,0083$). Rumień brzeżny diagnozowano rzadziej niż pląsawicę Sydenhama ($p=0,0185$). Częstość występowania zapalenia serca i pląsawicy Sydenhama u dzieci z ARF w latach 2001-2010 jest zróżnicowana. Opiera się ona na wyraźnych różnicach pomiędzy wynikami dotyczącymi zapalenia serca, zapalenia stawów, guzków podskórnych ($p<0,001$) oraz rumienia brzeżnego ($p<0,01$). Nie wykryliśmy żadnych znaczących różnic pomiędzy częstością występowania pląsawicy Sydenhama i innymi rzadkimi wynikami charakterystycznymi dla ARF (guzków podskórnych i rumienia brzeżnego). Biorąc pod uwagę drugorzędne kry-

teria Jonesa nie znaleziono żadnych znaczących różnic pomiędzy różnymi okresami czasu. W latach 2001-2010 częściej wykrywaliśmy hipertermie niż ból stawowy ($p=0,012$). Nie było żadnej różnicy pomiędzy hipertermią i zespołem stawów w obu grupach (odpowiednio od 65,6% do 65,6% i od 84,4% do 86,7%).

Odnosnie wyników badań laboratoryjnych, takie samo znaczenie diagnostyczne miało podwyższone OB oraz białko C-reaktywne. Nie było żadnej znaczącej różnicy w występowaniu wyników mówiących o ostrym zapaleniu u dzieci z ARF podczas różnych okresów czasu. Najrzadszym kryterium drugorzędym był wydłużony odstęp PR w EKG.

Zespół brzuszny wykryto tylko w jednym przypadku w obu grupach. Ból brzucha wystąpił u naszych pacjentów na kilka dni przed oczywistymi objawami zapalenia stawów i zapalenia serca. Pacjenci poddani zostali konsultacji chirurgicznej w celu wykluczenia ostrej patologii chirurgicznej.

Dane potwierdzające przebytą infekcję paciorkowcową wystąpiły u wszystkich pacjentów (tabela 3).

Tabela 3. Ślady przebytej infekcji paciorkowcowej u pacjentów z ostrą gorączką reumatyczną.

Ktyteria	ARF (lata 1991-2000) (n, % pacjentów)	ARF (lata 2001-2010) (n, % pacjentów)
podwyższona antystreptolizyna O	20 (62,5)	32 (71,1)
pozytywny posiew wymazu z gardła dla beta-hemolizujących paciorkowców z grupy A.	3 (20,0)	4 (18,2)
niedawna infekcja paciorkowcowa (zapalenie gardła i migdałków, szkarlatyna)	13 (40,6)	26 (57,8)

W obu grupach najważniejszym kryterium wskazującym na przebycie infekcji paciorkowcowej była podniesiona antystreptolizyna O, w drugiej grupie wykrywana częściej niż pozytywny posiew wymazu z gardła dla beta-hemolizujących paciorkowców z grupy A. Niski wynik posiewu wymazu z gardła może wyjaśniać przeprowadzona przed hospitalizacją terapia antybiotykowa spowodowana infekcją paciorkowcową (zapaleniem gardła i migdałków lub szkarlatyną). W pierwszej grupie różnica pomiędzy trzema kryteriami świadczącymi o przebytej infekcji paciorkowcowej nie były tak wyraźne jak w grupie drugiej.

Dyskusja

Istnieją różne opinie co do zróżnicowania ARF ze względu na płeć. U większości populacji ARF oraz reumatyczna choroba serca występują częściej u kobiet. Wynika to prawdopodobnie większej podatności na infekcje wywołane paciorkowcem z grupy A (Carapetis et al. 2005) lub z czynników genetycznych (Guilherme, Kalil 2007). Marijon i in. (2009) udowodnił, że typowa ARF, zdiagnozowana zgodnie z kryteriami Jonesa nie jest u kobiet powszechna. Jednak subkliniczna postać reumatycznej choroby serca została wykryta głównie u kobiet. Inni autorzy (Cassidy, Petty 2005) nie odnaleźli różnicy w zachorowalności na ARF pomiędzy płciami. Analiza zachorowalności na świecie wykazała niewielką przewagę mężczyzn (53,7%) (Seckeler, Hoke 2011), co pokrywa się z naszymi danymi. Typowy wiek diagnozy ARF był zgodny z literaturą (Belov et al. 2008, Cassidy, Petty 2005), jednak w ostatnich latach pojawiły się sygnały o wcześniejszych diagnozach ARF, nawet u 2 letniego dziecka (Nirmal et al. 2008).

Zgodnie z różnymi publikacjami częstość występowania reumatycznego zapalenia serca waha się od 45% do 95% (Ramakrishnan 2009, Rayamajhi et al. 2007). Inne – analizujące dane światowe – wskazują około 59,5% (Seckeler, Hoke 2011). Autorzy podkreślają znaczenie wczesnego wykrywania reumatycznego zapalenia serca w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia zaawansowanej choroby serca poprzez środki zapobiegawcze (Marijon et al. 2009). Inni autorzy podkreślają niską wartość informacyjną danych subiektywnych dotyczących reumatycznego zapalenia serca dostarczonych przez nastolatków (Belov et al. 2008), co pokrywa się z naszymi wynikami. Przewagę zapalenia serca i zapalenia stawów w ostatniej dekadzie w porównaniu do innych głównych kryteriów może wyjaśniać nie tylko osobliwość ARF we współczesnym środowisku, ale także udoskonalona diagnostyka zapalenia serca dzięki zastosowaniu echokardiografii z metodą Dopplera, co pozwala na wykrycie zapalenia zastawki, niedomykalności zastawek. Dokładnie te objawy stanowią najważniejszą oznaką reumatycznego uszkodzenia serca, co pozwala podejrzewać zapalenie serca przed rozpoznaniem klinicznym.

W ciągu ostatnich 40 lat częstość występowania zapalenia stawów u dzieci z ARF wahała się od 46 do 65% zależnie od regionu (Seckeler, Hoke 2011). Inni autorzy wskazywali również na trudności w zdiagnozowaniu zespołu stawów u dzieci z ARF (Cassidy, Petty 2005) oraz wykazywali zapalenie stawów jako najpowszechniejsze kryterium. Nasze wyniki dotyczące płasawicy Sydenhama pokrywają się z literaturą gdzie częstość wynosi od 6 do 30% (Belov et al. 2008). Jednak niektórzy autorzy odnotowali niższe współczynniki wynoszące 15-17% (Seckeler, Hoke 2011). Największe trudności w diagnozie wystąpiły w przypadku wyizolowanej postaci płas-

wicy reumatycznej, gdy nie znaleziono kolejnego głównego kryterium ARF. Zmniejszenie ilości diagnoz wyizolowanej postaci płasawicy w ostatniej dekadzie może być wyjaśnione lepszą diagnostyką innych kryteriów np. zapalenia serca.

Niski wskaźnik wystąpienia określonych guzków podskórnych i rumieni brzeżnych u dzieci z ARF odpowiada danym zawartym w literaturze (Cassidy, Petty 2005, Seckeler, Hoke 2011). Ból brzucha może wystąpić u ok. 5% pacjentów z ARF (raport techniczny WHO seria 2004). Nie uznano go jako należący do kryteriów Jonesa ze względu na brak specyficzności symptomów.

Podwyższone miano przeciwciał ASL-O wystąpiło w około 48,7% w Afryce do 79,4% w USA (Seckeler, Hoke 2011), tak samo jak w naszych wynikach. Interpretacja danych potwierdzających infekcję paciorkowcową często prowadzi do trudności diagnostycznych oraz zróżnicowanej diagnostyki ARF. Negatywny posiew wymazu z gardła nie wyklucza infekcji wywołanej beta-hemolizującym paciorkowcem, która widoczna jest w naszych badaniach i została potwierdzona przez literaturę (Belov et al. 2008). Jednocześnie pozytywny posiew może występować u asymptomatycznego nosiciela beta-hemolizującego paciorkowca z grupy A. Podwyższony poziom przeciwciał antypaciorkowcowych nie jest charakterystyczny dla beta-hemolizujących paciorkowców z grupy A, ale wywołany przez inny rodzaj paciorkowca może wystąpić podczas infekcji, co nie prowadzi do wystąpienia ARF. Niektórzy autorzy rekomendują używanie wyznaczników charakterystycznych rodzajów przeciwciał do badania różnych białek M (Cassidy, Petty 2005), jednak taka możliwość dostępna jest jedynie w niektórych laboratoriach.

Wnioski

W ostatnich 10 latach charakterystyczne dla przebiegu kliniczny ARF u dzieci okazały się podniesione wskaźniki zapalenia serca wraz ze spadkiem płasawicy reumatycznej, włączając postać wyizolowaną. Diagnoza kliniczna zapalenia serca, a w szczególności dolegliwości pacjentów nie są charakterystyczne, dlatego też rozpoznanie oparte jest na określeniu szmeru koniuszkowego. Ilość błędnych diagnoz dzieci z ARF w chwili przyjęcia do szpitala, szczególnie interpretacja zespołu stawów, wymaga uwagi ze strony internistów. Pośród czynników wskazujących na przebytą infekcję paciorkowcową najbardziej wiarygodnym była podwyższona antystreptolizyna O.

Literatura:

1. Below B., Nasonova V., Kuzmina N. (2008), *Acute rheumatic fever: modern etiopathogenetical aspects*. Scientific Rheumatology, No 5: 51-58.
2. Carapetis J., Mc Donald M., Wilson N. (2005), *Acute rheumatic fever*. Lancet, 366: 155-168.
3. Cassidy J., Petty R. (2005), *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Elsevier Saunders, P. 614-629.
4. Guilherme L., Kalil J. (2007), *Rheumatic fever: from innate to acquired immune response*. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1107: 426-433.
5. Guilherme L., Kohler K., Postol E., Kalil J. (2011), *Genes, autoimmunity and pathogenesis of rheumatic heart disease*. Annals of Pediatric Rheumatology, Vol. 4, Issue 1: 13-21.
6. Kaplan E. (1996), *Recent epidemiology of Group A streptococcal infections in North America and abroad: an overview*. Pediatrics, 97 (6): S945-S948.
7. Kovalenko V., Kornatsky V. (2012), *Dynamics of the level of health of the people of Ukraine and regional characteristics (Analytical and statistical manual)*. – Kiev, 2012. – 212 p.
8. Marijon E., Celermajer D., Tafflet M., et al. (2009), *Rheumatic heart disease screening by Echocardiography: the inadequacy of world health organization criteria for optimizing the diagnosis of subclinical disease*. Circulation, 120 (8): 663-668.
9. Miyake C., Gauvreau K., Tani L. et al. (2007), *Characteristics of children discharged from hospitals in the United States in 2000 with the diagnosis of acute rheumatic fever*. Pediatrics, No 120(3): 503-508.
10. Nirmal H., Vani P., Chhabra M., Ron N. (2008), *Rheumatic Fever in a 2-Year-Old*. Child. Pediatr. Cardiol., No 29 (1): 160-162.
11. Ramakrishnan S. (2009), *Echocardiography in acute rheumatic fever*. Ann. Pediatr. Cardiol., No 2 (1): 61-64.
12. Rayamajhi A., Sharma D., Shakya U. (2007), *Clinical, laboratory and echocardiographic profile of acute rheumatic fever in Nepali children*. Ann. Trop. Paediatr., No 27: 169-177.
13. Seckeler M., Hoke T. (2011), *The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease*. Clinical Epidemiology, No 3: 67-84.
14. The World Health Report (2001), *Health system: improving performance*. Geneva, World Health Organization, 2001: 144-155.
15. WHO technical report series (2004), *Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO Expert Consultation*, Geneva, 29 October – 1 November 2001. –N 923. –122 p.

CHANGES IN THE COURSE OF ACUTE RHEUMATIC FEVER IN CHILDREN IN THE LAST 20 YEARS

Oksana Boyarchuk, Iryna Sagal

I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University

Boyarchuk O., Sagal I. (2013), *Changes in the course of the acute rheumatic fever in children in the last 20 years*. Human and Health, 1 (VII), 24-28.

Summary: We performed a retrospective analysis of clinical data from 77 patients, aged 3 to 15 years, diagnosed with acute rheumatic fever, who underwent treatment in Ternopil State Children Hospital between 1991 to 2010: 32 children from 1991 to 2000 and 45 children from 2001 to 2010. Jones criteria were found in both groups correlating with the data in the literature. Carditis occurred more frequently in the last 10 years (91,1%), therefore chorea occurred more rare (26,7%), including isolated form. Clinical diagnosis of carditis was based mainly on apical heart murmur detection. Evidence of recent streptococcal infection was found due to raised antistreptolysin O (in 62,5% and 71,1% patients respectively).

Key words: acute rheumatic fever, Jones criteria, children

Introduction

Acute rheumatic fever (ARF) was a significant cause of mortality of the children during the last century and the main cause of heart disease among people over 40 (Belov et al. 2008, Cassidy, Petty 2005). The appropriate treatment of streptococcal throat infection, its primary and secondary prevention reduced its occurrence in the recent years (Seckeler, Hoke 2011). Nevertheless, also the well developed countries still report about ARF, there is no reduction of the heart valves prosthetic surgery (Kaplan 1996, Miyake 2007). Although RF is rare in developed countries, it is still major public health problems among children in developing countries, who form the main population of the world (WHO technical report series 2004). According to World Health Statistical Annual 1990-2000 the mortality rate for rheumatic heart disease (RHD) varied from 0.5 per 100000 population in Denmark, to 8.2 per 100000 population in China and from 1.8 in Americas, to 7,6 in South-East Asia Region, in Europe it was 4.3 in 2000. The mortality rate for RHD in Ukraine varied from 6.2 per 100000 population in 2000 to 3.0 in 2010 (Kovalenko, Kornatsky 2012). WHO experts say that reliable data of the incidence of ARF are scarce. There are wide variation between countries, even between population groups in the same country (The World Health Report 2001). In Ternopil region which is located in the west Ukraine, the morbidity rate for ARF reduced in the last 10 years for 15 times – from 0,15 per 1000 children aged up to 15 in 2002 to 0,01 in 2011. The morbidity rate reduction reduced also the attention of the physician, pediatrician in the primary diagnosis.

The aim of our study was to compare clinical findings of the ARF in the last decade from the last century and during the first 10 years of this century to determine its special features in that period of time in order to improve the diagnostics.

Material and methods

We performed a retrospective analysis of 77 medical cards of the hospital patients aged from 3 to 15, who underwent treatment in Ternopil State Children Hospital during 1991-2010 with the diagnosis of ARF. To determine the special features of the clinical findings we divided all patients into 2 groups depending on the time of admission. The first group included 32 children with ARF who stay at the hospital during the period of 1991 to 2000, the second one – 45 children who underwent treatment during 2001-2010. The diagnosis of ARF was set according to Jones criteria.

All patients underwent a standardized examination protocol consisting of the detailed medical history recorded by physician, general and special laboratory tests, including ECG, echocardiography, antistreptolysin-O level (ASO). Throat swab cultures were done in 15 children from the first group and in 22 from the second one.

Address for correspondence: Oksana Boyarchuk, I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University of Ministry of Health Care of Ukraine,
46001, Tarnopol, Majdan Woli 1
e-mail: boyarchuk_oksana@mail.ru

The material was elaborated with statistical methods following standard procedures using STATISTICA StatSoft 6.0 software package. The prevalence of variables was assessed by the Yates corrected Chi-square test. All tests were analyzed at the significance level $\alpha = 0.05$.

Results

Age and gender characteristics of the both groups are listed in the table 1.

Table 1. Baseline characteristics of patients with ARF

Parameter	ARF (1991-2000 years) (n, % of patients)	ARF (2001-2010 years) (n, % of patients)
Male	18 (56,3)	30 (66,7)
Female	14 (43,7)	15 (33,3)
Age (years) mean/range)	9,8 (4-15)	9,7 (3-15)

In the second group was the tend to the male patients domination ($p=0,0983$). Age differentiation can be seen at the next figures.

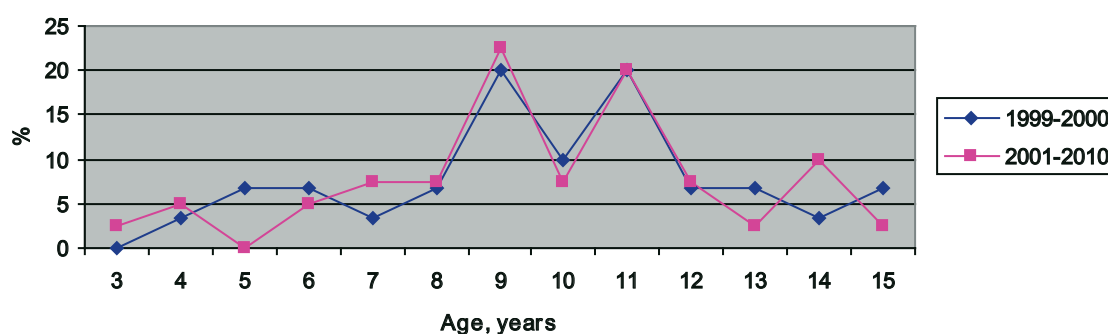


Figure 1. Distribution of the ARF patients according to the age (%).

We found no major differences in the morbidity for ARF in the both groups. Most children have become ill at the age of 9 to 11, the same tendency was present in both groups.

Admission diagnosis was wrong in 7 (21,9%) children who underwent treatment 1991-2000, in the last 10 years the wrong admission diagnosis has doubled – in 18 (40,0%) children. The most common mistake was the wrong interpretation of the joint syndrome. That means the low alertness of ARF by family doctors and pediatricians and also atypical forms of the disease.

Frequency of the Jones criteria founded for the diagnosis of ARF in both groups is showed in the Table 2. In the last decade carditis was found 1,4 times frequently as during 1991-2000. The complaints of the patients with rheumatic carditis were not specific. On the admission to the hospital 8 (38,1%) patients from the first group and 5 (12,3%) from the second one ($p>0,05$) complained about heart-ache, mostly stabbing, sometimes pressing pain. In some cases in both groups there occurred accelerated heartbeating attacks and dyspnea during physical stress. By all children the systolic murmur was found on the apex, Erb's point, semi-intensive, with irradiation into axilla. Typical for endocarditis intensive, blowing systolic murmur was found in 6 (28,6%) children from the I group and in 16 (39,0%) children from the II group with signs of carditis. Also weakening of the heart sound, especially of the first one, and tachycardia were common. Rarely pulmonic accent of the second sound, cardiac dilatation and bradycardia was found. There was no significant difference in the clinical findings of carditis in both groups.

Table 2. Jones criteria in patients with acute rheumatic fever

Criteria	ARF (1991-2000 years) (n, % of patients)	ARF (2001-2010 years) (n, % of patients)
Major Jones criteria		
Carditis	21 (65,6)	41 (91,1)
Polyarthritis	13 (40,6)	25 (55,6)
Chorea	11 (34,4)	12 (26,7)
Subcutaneous nodules	3 (9,4)	3 (6,7)
Erythema marginatum	1 (3,1)	4 (8,9)
Minor Jones criteria		
Clinical findings		
Fever	21 (65,6)	38 (84,4)
Arthralgia	8 (25,0)	14 (31,1)
Laboratory findings		
Raised ESR	13 (40,6)	30 (66,7)
Raised C-reactive protein	12 (37,5)	29 (64,4)
Prolonged PR interval on ECG	3 (9,4)	6 (13,3)

Arthritis affected large joints in both groups: mostly knee joint (5-38,5% in the first and 15-60,0% in the second group), rarely elbow, hip, ankle joint and sometimes shoulder, small joints of the wrist and foot without any significant differences between both groups. The most patients of the both groups (84,6% and 76,0% accordingly) had migratory polyarthritis.

Sydenham's chorea presented with hyperkinesis, mostly involuntary movements of the extremities and muscles of the face. These movements strengthened during stress situations, in public places, during lessons at school, during performances in the kindergarden. In 3 cases of the last decade we could find strong hyperkinesis, the type of motor storm, with speech and gait disorder. Isolated chorea was documented two times more in children of the first group – 8 (25,0%) and 3 (6,7%) accordingly. The rest of the patient had rheumatic chorea combined with carditis.

Erythema marginatum mostly occurred at the end of the first week of the disease, located on the lower extremities, trunk and abdomen. In all children it was combined with carditis and in one child also with polyarthritis. The disease had an acute course with hyperthermia to 40,0°C, significantly increased inflammatory blood findings. Annular pale pink spots was transient, could not be palpated, not accompanied by induration or pruritus, faded when pressed and regressed in 2 days.

Rheumatic nodules were diagnosed mostly in girls 16-17 years old. Every time they were combined with carditis, in two cases we detected three criteria of ARF (carditis, arthritis, rheumatic nodules). All these children had severe hyperthermia, intoxication, significantly increased inflammatory blood findings. Rheumatic nodules were found around knee joints, in the front of the lower leg, inside the forearm. They were tight, painless, with unaltered skin above them and regressed slowly (3-4 weeks).

There was no significant difference in clinical findings of the major ARF criteria in both groups.

Compare the frequency of major and minor criteria of ARF during two last decades we could find no significant difference. Nevertheless if compare the major criteria findings in children during 1991-2000 we could not find any significant difference between carditis, polyarthritis or chorea in children with ARF. Significantly rare than carditis or polyarthritis subcutaneous nodules were found ($p=0,0031$ and $p=0,0486$ accordingly), the same with erythema marginatum ($p=0,0004$ and $p=0,0083$ accordingly). Erythema marginatum was diagnosed also less frequently than chorea minor ($p=0,0185$). In children with ARF during 2001-2010 significantly differs the frequency of carditis and chorea minor ($p=0,0023$). Holds on the strong difference between the findings of carditis, arthritis and subcutaneous nodules ($p<0,001$) and erythema marginatum ($p<0,01$). We could not detect any significant difference between frequency of chorea minor and other rare ARF findings (subcutaneous nodules and erythema marginatum). Among minor Jones criteria there were no significant difference in findings during different periods of time. 2001-2010 we could find more often hyperthermia than arthralgia ($p=0,012$), however concerning joint syndrome (arthritis and arthralgia) there was no difference between hyperthermia and joint syndrome in both groups (65,6% to 65,6% and 84,4% to 86,7% accordingly).

Concerning laboratory findings the same diagnostic importance used to have both raised ESR and C-reactive protein. No significant difference was found in the frequency of acute inflammatory findings in children with ARF during different periods of time. The most rare minor criteria founded was prolonged PR interval on ECG.

Abdominal syndrome was detected only in one case in both groups. In our patients abdominal pain appeared a few days before sign of arthritis and carditis manifested and these patients were consulted by the surgeon to exclude acute surgical pathology.

Data confirming undergone streptococcal infection were present in all of the patients (Table 3).

Table 3. Evidence of preceding streptococcal infection in patients with acute rheumatic fever

Criteria	ARF (1991-2000 years) (n, % of patients)	ARF (2001-2010 years) (n, % of patients)
Raised antistreptolysin O	20 (62,5)	32 (71,1)
Positive throat culture for Group A beta-haemolytic streptococci	3 (20,0)	4 (18,2)
Recent streptococcal infection (tonsilopharyngitis, scarlet fever)	13 (40,6)	26 (57,8)

The most important criteria of preceding streptococcal infection in both groups was raised antistreptolysin O, in the second group founded frequently than positive throat culture for group A beta-haemolytic streptococci ($p=0,029$). The low meaning of the throat swab cultures could be explained with antibiotic therapy carried out before hospitalisation because of streptococcal infection (tonsilopharyngitis or scarlet fever). In the first group the difference between three criteria of preceding streptococcal infection was not so obvious than in the second one.

Discussion

Different opinions exists concerning gender difference of ARF. In most populations ARF and rheumatic heart disease are more common in females, presumably they are more sensitive to streptococcus A (Carapetis et al. 2005), or some genetic factors are crucial (Guilherme, Kalil 2007). Marijon et al. (2009) have shown that the typical ARF, diagnosed according to Jones criteria, has no prevalence in females. However the subclinical forms of rheumatic heart disease were found mainly in females. Other authors (Cassidy, Petty 2005) could not find any difference in the morbidity of ARF in both gender. Morbidity analysis worldwide has shown slight prevalence of males (53,7%) (Seckeler, Hoke 2011), which matches with our data. Typical age to diagnose the ARF agreed with the literature (Belov et al. 2008, Cassidy, Petty 2005), however during the last years there are some messages about earlier diagnose of ARF, even in 2 years old child (Nirmal et al. 2008).

The frequency of rheumatic carditis ranges from 45% to 95% according to different publications (Ramakrishnan 2009, Rayamajhi et al. 2007), another ones, analysing data worldwide indicate approximately 59,5% (Seckeler, Hoke 2011). The authors accentuate the importance of the early case detection of rheumatic carditis to minimize the risk of advanced heart disease by preventive measures (Marijon et al. 2009). Another authors have shown the low information content of subjective data of rheumatic carditis, especially by teenagers (Belov et al. 2008), which matches with our findings. The prevalence of carditis and arthritis compared to other major criteria in the last decade could be explained not only with peculiarities of ARF in the contemporary environment but also with improved diagnostics of carditis through the use of Doppler-echocardiography which allows to detect valvulitis, regurgitation on the valves. Exactly those are the most important signs of rheumatic heart lesions which allow to suspect rheumatic carditis before its clinical manifestation.

In the last 40 years the frequency of arthritis in children with ARF ranged from 46 to 65%, depending on the region (Seckeler, Hoke 2011). Another authors also showed some difficulties in the diagnosis of joint syndrome in children with ARF (Cassidy, Petty 2005) and detect arthritis as the most common criteria (to 70% of cases). Our results concerning Sydenham's chorea matches with the literature which shows the frequency from 6 to 30% (Belov et al. 2008), although some other authors revealed lower rates – 15-17% (Seckeler, Hoke 2011). The most difficulties in the diagnosis have been described by isolated rheumatic chorea, when another major criteria of ARF are absent. The reduction of the diagnosis of isolated chorea in the last decade could be explained with the better diagnostics of another criteria, for example carditis.

The low rate of determined subcutaneous nodules and erythema marginatum in children with ARF correlates with the literature (Cassidy, Petty 2005, Seckeler, Hoke 2011). Abdominal pain may occur in about 5% of the patients with ARF (WHO technical report series 2004). It is not been considered a part of the Jones criteria owing to the lack of specificity of these symptoms.

The increased antibody titers to ASL-O were found in about 48,7% in Africa to 79,4% in the USA (Seckeler, Hoke 2011), like in our results. The interpretation of the data which confirm the streptococcal infection frequently leads to the difficulties in diagnostics and differential diagnostics of the ARF. Negative throat culture does not exclude beta-hemolytic streptococci infection, which could be shown in our studies and was confirmed in the literature (Belov et al. 2008), in the same time the positive throat culture can be present in asymptomatic carriers of group A beta-hemolytic streptococci. The increased levels of antistreptococcal antibodies are not specific only for beta-hemolytic streptococci group A, but also can be seen during infections caused with another types of streptococci, which do not lead to ARF. Some authors recommend to use the determination of type-specific antibody to the different M proteins (Cassidy, Petty 2005), but it is available only in some laboratories.

Conclusions

The clinical course of ARF in children in the last 10 years has shown the increased rates of carditis with the reduction of rheumatic chorea, including isolated form. The clinical diagnostics of carditis, particularly the complaints of the patients, is not specific and is based on the determination of the apical murmur. The amount of the wrong diagnoses in children with ARF at the time of admission to the hospital, especially the interpretation of the joint syndrome, needs attentiveness of the physicians. Among factors that indicate of preceding streptococcal infection the most reliable was raised antistreptolysin O.

References:

1. Below B., Nasonova V., Kuzmina N. (2008), *Acute rheumatic fever: modern etiopathogenetical aspects*. Scientific Rheumatology, No 5: 51-58.
2. Carapetis J., Mc Donald M., Wilson N. (2005), *Acute rheumatic fever*. Lancet, 366: 155-168.
3. Cassidy J., Petty R. (2005), *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Elsevier Saunders, P. 614-629.
4. Guilherme L., Kalil J. (2007), *Rheumatic fever: from innate to acquired immune response*. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1107: 426-433.
5. Guilherme L., Kohler K., Postol E., Kalil J. (2011), *Genes, autoimmunity and pathogenesis of rheumatic heart disease*. Annals of Pediatric Rheumatology, Vol. 4, Issue 1: 13-21.
6. Kaplan E. (1996), *Recent epidemiology of Group A streptococcal infections in North America and abroad: an overview*. Pediatrics, 97 (6): S945-S948.
7. Kovalenko V., Kornatsky V. (2012), *Dynamics of the level of health of the people of Ukraine and regional characteristics (Analytical and statistical manual)*. – Kiev, 2012. – 212 p.
8. Marijon E., Celermajer D., Tafflet M., et al. (2009), *Rheumatic heart disease screening by Echocardiography: the inadequacy of world health organization criteria for optimizing the diagnosis of subclinical disease*. Circulation, 120 (8): 663-668.
9. Miyake C., Gauvreau K., Tani L. et al. (2007), *Characteristics of children discharged from hospitals in the United States in 2000 with the diagnosis of acute rheumatic fever*. Pediatrics, No 120(3): 503-508.
10. Nirmal H., Vani P., Chhabra M., Ron N. (2008), *Rheumatic Fever in a 2-Year-Old*. Child. Pediatr. Cardiol., No 29 (1): 160-162.
11. Ramakrishnan S. (2009), *Echocardiography in acute rheumatic fever*. Ann. Pediatr. Cardiol., No 2 (1): 61-64.
12. Rayamajhi A., Sharma D., Shakya U. (2007), *Clinical, laboratory and echocardiographic profile of acute rheumatic fever in Nepali children*. Ann. Trop. Paediatr., No 27: 169-177.
13. Seckeler M., Hoke T. (2011), *The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease*. Clinical Epidemiology, No 3: 67-84.
14. The World Health Report (2001), *Health system: improving performance*. Geneva, World Health Organization, 2001: 144-155.
15. WHO technical report series (2004), *Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO Expert Consultation*, Geneva, 29 October – 1 November 2001. –N 923. –122 p.