



Crioprinopatie (CAPS: Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome)

Che cosa sono?

Le criopirinopatie (CAPS) sono un gruppo di malattie rare autoinfiammatorie che includono la febbre familiare da freddo (FCAS), la sindrome di Muckle–Wells (MWS) e la sindrome cronica infantile cutanea neurologica articolare (CINCA), nota anche come NOMID (malattia multisistemica ad esordio neonatale). Tali malattie sono state inizialmente descritte come entità cliniche distinte, malgrado presentino diverse manifestazioni comuni: infatti, i pazienti affetti da tali condizioni presentano spesso sintomi sovrapponibili come febbre, rash orticarioide, interessamento articolare di severità variabile, associati ad un quadro di flogosi sistemica.

Quindi queste tre sindromi rappresentano un continuum clinico di un'unica condizione, la cui gravità è variabile: la FCAS è la condizione meno severa e la CINCA la più severa, mentre i pazienti affetti da MWS presentano un quadro clinico di severità intermedia.

Dal punto di vista molecolare queste tre condizioni sono secondarie a mutazioni a carico dello stesso gene.

Quanto sono diffuse?

Le CAPS sono condizioni molto rare. Sono stati descritti casi in tutto il mondo.

Qual è la causa di queste malattie?

Le CAPS sono malattie genetiche. Il gene responsabile è chiamato *CIAS1* e codifica per una proteina chiamata criopirina o NLRP3. Tale proteina ha un ruolo fondamentale nel controllare la risposta infiammatoria dell'organismo. Se tale gene è alterato, c'è un aumento di funzione della proteina e di conseguenza un aumento della risposta infiammatoria, che determina la sintomatologia presente in tali condizioni. Tuttavia nel 30% dei pazienti affetti da CINCA non vengono riscontrate mutazioni a carico del gene *CIAS1*.

Sono malattie ereditarie?

Le CAPS sono malattie ereditarie, trasmesse con modalità autosomica dominante. Ciò significa che una persona affetta da una di queste condizioni e portatrice di una mutazione a carico del gene *CIAS1* può trasmettere la malattia ai propri figli; dal momento che l'organismo ha due copie di tutti i geni, il rischio per una persona affetta di trasmettere la copia mutata del gene *CIAS1*, e quindi la malattia, a ciascuno dei propri figli è del 50%. Tuttavia sono possibili anche mutazioni de novo; ciò significa che tra i genitori nessuno presenta la malattia né una mutazione a carico del gene *CIAS1* ma una mutazione a carico di questo gene si verifica al momento del concepimento. In tal caso il rischio che un altro bambino possa soffrire di una CAPS non è superiore rispetto alle altre persone.

Sono contagiose?

Le criopirinopatie non sono malattie contagiose.

Quali sono i sintomi principali?

Il rash cutaneo – un sintomo “chiave” in tutte le tre CAPS – è spesso il primo sintomo che si manifesta e presenta le stesse caratteristiche, a prescindere dalla sindrome: è un rash papulare (simile all’orticaria), di solito non pruriginoso e migratorio (cioè che cambia sede del corpo da un giorno all’altro). La sua intensità varia da paziente a paziente ed in relazione all’attività di malattia.

La FCAS, detta anche febbre familiare da freddo, è caratterizzata da episodi febbrili ricorrenti e di breve durata, rash e dolore articolare scatenanti dall’esposizione al freddo. Altri sintomi comunemente riportati sono la congiuntivite ed il dolore muscolare. I sintomi di solito appaiono una o due ore dopo l’esposizione di tutto il corpo ad una bassa temperatura o in caso di repentine variazioni di temperatura e la durata degli attacchi è di solito breve (meno di 24 ore). Tali attacchi sono auto-limitanti (cioè si risolvono senza terapia). Frequentemente i pazienti riferiscono un benessere generale al mattino dopo la notte al caldo ed un progressivo peggioramento durante il giorno dopo l’esposizione al freddo. Di solito l’esordio della malattia è precoce (alla nascita o nei primi sei mesi di vita). Durante gli attacchi gli esami ematici dimostrano la presenza di infiammazione. La qualità di vita dei pazienti affetti da FCAS varia in relazione alla frequenza ed all’intensità dei sintomi. Tuttavia non si verificano complicanze tardive come sordità ed amiloidosi.

La sindrome di Muckle-Wells (MWS) è caratterizzata da episodi ricorrenti di febbre e rash, associati ad infiammazione articolare ed oculare, anche se la febbre non è sempre presente. La fatica cronica è spesso presente. Di solito non si identificano fattori scatenanti e raramente il freddo innesca i sintomi. Il corso della malattia varia da individuo ad individuo da quadri caratterizzati dai tipici episodi ricorrenti a forme caratterizzate da sintomi pressoché costanti. Come nella FCAS, spesso i pazienti con MWS lamentano un peggioramento dei sintomi alla sera. Spesso i primi sintomi si presentano precocemente nella vita, anche se sono state descritte presentazioni più tardive durante l’infanzia.

La sordità è comune (si verifica in circa il 70% dei casi) e solitamente comincia a manifestarsi durante l’infanzia o all’inizio dell’età adulta. L’amiloidosi è la complicanza più seria della MWS e si manifesta durante l’età adulta in circa il 25% dei pazienti. Tale complicanza è dovuta al deposito di amiloide, una particolare proteina legata all’infiammazione, in alcuni organi (come reni, intestino, pelle e cuore). Tale deposito determina una graduale perdita di funzione di questi organi, soprattutto dei reni; ciò si manifesta con proteinuria (presenza di proteine nelle urine), seguita da una riduzione della funzione renale. L’amiloidosi non è specifica delle CAPS ma può complicare altre malattie infiammatorie croniche.

Gli esami del sangue dimostrano la presenza di infiammazione durante gli episodi ricorrenti o nei casi più severi in modo pressoché permanente. La qualità di vita di questi pazienti è variamente compromessa.

La sindrome CINCA (NOMID) è quella che presenta la sintomatologia più severa tra queste malattie. Il rash è solitamente il primo segno e si manifesta alla nascita o nei primi mesi di vita. Un terzo dei pazienti nascono prematuri o piccoli per l’età gestazionale. La febbre può essere intermittente, lieve ed in alcuni casi assente. Tali pazienti lamentano frequentemente un senso di fatica.

L’infiammazione ossea ed articolare ha una gravità variabile: in circa due terzi dei pazienti la sintomatologia articolare si limita a dolore articolare ed episodi transitori di gonfiore articolare. Tuttavia in un terzo dei casi l’interessamento articolare è grave e disabilitante ed è dovuto a un’eccessiva crescita della cartilagine. Tali artropatie ipertrofiche possono causare gravi deformità

delle articolazioni, dolore e limitazione dei movimenti. Ginocchia, caviglie, polsi e gomiti sono le articolazioni più interessate in modo simmetrico. Il quadro radiografico è caratteristico. Le artropatie ipertrofiche si manifestano, quando presenti, precocemente, nei primi tre anni di vita.

Anomalie a carico del sistema nervoso centrale (SNC) sono presenti nella quasi totalità dei pazienti e sono dovute ad una meningite cronica asettica (un'inflammazione non infettiva delle membrane che circondano il cervello ed il midollo spinale). Tale infiammazione è responsabile di un aumento cronico della pressione intracranica. I sintomi legati a tale condizione presentano intensità variabile ed includono mal di testa cronico, talvolta con vomito, irritabilità nel bambino piccolo e papilledema all'esame del fundus (una particolare esame oftalmologico). Talvolta, nelle forme più gravi, si manifestano epilessia (convulsioni) e ritardo mentale.

Anche gli occhi possono essere interessati da questa malattia: l'inflammazione può colpire sia la parte anteriore che quella posteriore dell'occhio, a prescindere dalla presenza del papilledema. Le manifestazioni oculari possono progredire fino a determinare una disabilità visiva nell'età adulta (perdita della vista). La sordità sensoriale è una complicanza comune che si sviluppa tardivamente nell'età pediatrica o più tardi nel corso della vita. L'amiloidosi si sviluppa, con il progredire degli anni, nel 25% dei casi. Un ritardo della crescita o dello sviluppo puberale si possono osservare come conseguenza dell'inflammazione cronica. Nella maggior parte dei casi gli esami del sangue dimostrano un'inflammazione permanente.

Un attento esame clinico dei pazienti affetti da CAPS rivela un'estesa sovrapposizione dei sintomi clinici. I pazienti affetti da MWS possono presentare sintomi tipici della FCAS, come la suscettibilità al freddo (che determina attacchi più frequenti nei mesi invernali), o sintomi secondari ad un lieve interessamento del SNC, come frequenti mal di testa o papilledema asintomatico, tipici della sindrome CINCA (NOMID). Similmente, i sintomi legati all'interessamento neurologico possono diventare chiari con l'aumento dell'età dei pazienti. I membri di una stessa famiglia affetti da CAPS possono presentare una certa variabilità nella gravità della malattia; tuttavia le gravi manifestazioni presenti nella CINCA (NOMID), come l'artropatia ipertrofica o il grave interessamento neurologico, non sono mai stati descritti in membri di famiglie affette da forme lievi di CAPS (FCAS o lieve MWS).

La malattia è la stessa in ogni bambino?

Tra le CAPS è presente un'estrema variabilità nella gravità della malattia. I pazienti affetti da FCAS presentano una malattia lieve, con buona prognosi a lungo termine. I pazienti affetti da MWS hanno una prognosi più grave, dovuta al possibile sviluppo di sordità ed amiloidosi. I pazienti affetti da CINCA/NOMID presentano la malattia più grave; inoltre in quest'ultimo gruppo di pazienti c'è una certa variabilità che dipende dalla gravità dell'interessamento neurologico ed articolare.

Come sono diagnosticate?

La diagnosi di CAPS si basa sul quadro clinico prima di essere confermata dall'indagine genetica. La distinzione tra FCAS e MWS e tra MWS e CINCA/NOMID può essere difficile a causa della sovrapposizione dei sintomi. Si basa sulla storia clinica del paziente e sulla sintomatologia. Una valutazione oculistica (in particolare l'esame del fundus), una valutazione del liquor (puntura lombare) ed una valutazione radiologica possono essere utili per distinguere tali malattie.

Possono essere curate?

Essendo delle malattie genetiche le criopirinopatie (CAPS) non possono essere curate. Tuttavia, grazie ai sostanziali progressi nello studio di tali disordini, nuovi promettenti farmaci sono in via di sperimentazione.

Quali sono i trattamenti?

Recenti studi sulla genetica e la fisiopatologia delle CAPS hanno dimostrato che l'interleuchina-1 (IL-1), una potente citochina (proteina) dell'infiammazione, è eccessivamente prodotta in queste condizioni e gioca un ruolo cruciale nella comparsa della malattia. Attualmente sono in varie fasi di sviluppo farmaci che inibiscono l'IL-1. L'anakinra (Kineret®) è stato il primo farmaco utilizzato in tali patologie ed è stato dimostrato essere rapidamente efficace nel controllare l'infiammazione, il rash, la febbre, il dolore e la stanchezza in tutte le CAPS. Tale trattamento è inoltre efficace nel migliorare l'interessamento neurologico. In alcune condizioni può migliorare la sordità e controllare l'amiloidosi. Purtroppo non sembra essere efficace sull'arteropatia ipertrofica. La dose necessaria dipende dalla gravità della malattia.

Il trattamento deve essere cominciato precocemente, prima che l'infiammazione cronica causi irreversibili danni d'organo, come la sordità e l'amiloidosi. Richiede iniezioni giornaliere sottocutanee. Ci sono spesso reazioni locali nel punto in cui sono state fatte le punture. Rilonacept (Arcalyst®) è un altro farmaco anti-IL1, approvato dalla FDA (Food and Drug Administration in USA) per i pazienti con più di 11 anni affetti da FCAS o MWS. Richiede iniezioni sottocutanee settimanali. Canakinumab (Ilaris®) è un altro farmaco anti-IL1 recentemente approvato dalla FDA e dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) per i pazienti affetti da CAPS con più di 4 anni. Nei pazienti affetti da MWS tale farmaco si è dimostrato efficace nel controllare le manifestazioni infiammatorie con un'iniezione sottocutanea ogni 8 settimane. Vista la natura genetica della malattia, è possibile che un blocco farmacogenomico dell'IL-1 possa essere mantenuto per lungo tempo, se non per tutta la vita.

Quanto durerà la malattia?

Le CAPS durano per tutta la vita.

Qual è la prognosi a lungo termine (il corso e l'evoluzione) della malattia?

La prognosi a lungo termine della FCAS è buona ma la qualità di vita può essere limitata dai ricorrenti episodi di febbre. Nella MWS la prognosi a lungo termine può risentire dell'amiloidosi e della ridotta funzione renale. Inoltre la sordità è un'altra significativa complicanza a lungo termine. I bambini affetti da CINCA/NOMID possono presentare disturbi della crescita. Nella CINCA/NOMID la prognosi a lungo termine dipende dalla severità dell'interessamento neurologico, neurosensoriale ed articolare. L'artropatia ipertrofica può causare severe disabilità. Una morte prematura è possibile nei pazienti più severamente affetti.