www.printo.it/pediatric-rheumatology/AT/intro

Cryopyrin-Assoziierte Periodische Syndrome (CAPS)

Version von 2016

1. ÜBER CAPS

1.1 Was ist das?

Zu den Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen (CAPS) zählt eine Gruppe seltener autoinflammatorischer Krankheiten: das familiäre Kälte-induzierbare autoinflammatorische Syndrom (FCAS), das Muckle-Wells-Syndrom (MWS) sowie das chronische infantile neuro-kutaneo-artikuläre Syndrom (CINCA), auch unter der Bezeichnung neonatal beginnende entzündliche Systemerkrankung (NOMID) bekannt. Trotz einiger klinischer Gemeinsamkeiten wurden diese Syndrome anfänglich als separate klinische Erscheinungen eingestuft: Zu den Überschneidungen gehören Symptome wie Fieber, Hautausschlag in Form von Nesselsucht (pseudo-urtikariell) und Gelenkbeteiligung unterschiedlicher Schweregrade in Verbindung mit einer systemischen Entzündung.
Die drei Erkrankungen weisen unterschiedliche Schweregrade auf: FCAS ist das leichteste Krankheitsbild, CINCA (NOMID) das schwerwiegendste und MWS nimmt einen mittelschweren Verlauf.
Bei der Charakterisierung dieser Krankheiten auf molekularer Ebene wurden bei allen drei Krankheitsbildern Mutationen desselben Gens gefunden.

1.2 Wie häufig tritt die Erkrankung auf?

CAPS sind sehr seltene Krankheiten, die mit einer Häufigkeit von wenigen Personen auf eine Millionen Einwohner auftreten, wobei die

Krankheiten wahrscheinlich jedoch oft nicht erkannt wird. CAPS sind weltweit verbreitet.

1.3 Was sind die Ursachen der Erkrankung?

Bei CAPS handelt es sich um genetische Erkrankungen. Das für die drei klinischen Einheiten (FCAS, MWS, CINCA/NOMID) verantwortliche Gen heißt CIAS1 (oder NLRP3) und kodiert für ein Protein namens Cryopyrin. Dieses Protein spielt eine Schlüsselrolle bei den Entzündungsreaktionen des Körpers. Wenn das Gen unterbrochen wird, überträgt es dem Protein mehr Aufgaben (so genannter Funktionsgewinn) und die Entzündungsreaktionen werden verstärkt. Diese verstärkten Entzündungsreaktionen sind verantwortlich für die bei CAPS beobachteten klinischen Symptome.
Bei 30 % der Patienten mit CINCA/NOMID ist keine Mutation des CIAS1-Gens nachzuweisen. Es gibt einen gewissen Grad an Genotyp-Phänotyp-Korrelation. Mutationen, die bei Menschen mit einer milden Verlaufsform des CAPS gefunden werden, wurden bei schwer betroffenen Patienten nicht nachgewiesen und umgekehrt. Außerdem können sich genetische oder umweltbedingte Faktoren auf den Schweregrad und die Symptome der Erkrankung auswirken.

1.4 Ist die Erkrankung vererbbar?

CAPS werden in einem autosomal-dominanten Erbgang vererbt. Das bedeutet, dass die Erkrankung von einem Elternteil vererbt wird, das die Erkrankung hat und Träger einer abnormalen Kopie des CIAS1-Gens ist. Da jeder Mensch zwei Kopien aller Gene besitzt, beträgt das Risiko, dass ein betroffenes Elternteil die mutierte Kopie des CIAS1-Gens und damit auch die Krankheit an das Kind weitergibt 50 %. Es können auch de-novo-(neue)-Mutationen auftreten. In diesen Fällen hat weder ein Elternteil die Krankheit noch ist ein Elternteil Träger einer Mutation im CIAS1-Gen, sondern die Unterbrechung des CIAS1-Gens geschieht bei der Zeugung. In diesem Fall entspricht das Risiko, dass ein weiteres Kind an einem CAPS erkrankt, dem Zufall.

1.5 Ist es ansteckend?

CAPS sind nicht ansteckend.

1.6 Welches sind die Hauptsymptome?

In der Regel ist der Ausschlag — ein Schlüsselsymptom bei allen drei Erkrankungen — das erste erkennbare Symptom. Der Ausschlag ist bei jedem der drei Syndrome gleich: Es handelt sich um einen wandernden, makulo-papulären Ausschlag, der wie Nesselausschlag aussieht und in der Regel nicht juckt. Die Intensität des Hautausschlags kann von Patient zu Patient und je nach Krankheitsaktivität unterschiedlich sein.
FCAS, früher auch als familiäre Kälteurtikaria bezeichnet, zeichnet sich durch wiederkehrende kurze Fieberschübe, Ausschlag und Gelenkschmerzen aus, die auftreten, nachdem die Patienten der Kälte ausgesetzt waren (Kälteexposition). Weitere häufig berichtete Symptome umfassen Bindehautentzündung und Muskelschmerzen. Die Symptome treten normalerweise 1 - 2 Stunden nach einer den ganzen Körper betreffenden Kälteexposition oder nach erheblichen Temperaturschwankungen auf, und die Schübe sind in der Regel von kurzer Dauer (
MWS zeichnet sich durch wiederkehrende Fieberschübe und Ausschlag in Verbindung mit einer Entzündung der Gelenke oder Augen aus. Begleitendes Fieber ist nicht immer vorhanden. Häufig kommt es zu einer chronischen Müdigkeit.
Es werden in der Regel keine auslösenden Faktoren gefunden und nur selten beobachtet, dass die Erkrankung durch Kälte in Gang gesetzt wird. Die Krankheit zeigt von Patient zu Patient unterschiedliche Verläufe, die von eher typischen wiederkehrenden Entzündungsschüben bis hin zu einem eher permanenten Krankheitsbild reichen. Wie bei FCAS beschreiben MWS-Patienten häufig das Muster einer Verschlechterung der Symptomatik zum Abend hin. Die ersten Symptome treten zu einem frühen Zeitpunkt im Leben auf; es wurden jedoch auch Fälle von eines Auftretens in der späten Kindheit beschrieben.
Häufig kommt es zu einer Schwerhörigkeit (in ca. 70 % der Fälle), die normalerweise in der Kindheit oder dem jungen Erwachsenenalter beginnt. Die schwerwiegendste Komplikation von MWS ist Amyloidose, die bei 25 % der betroffenen Erwachsenen auftritt. Diese Komplikation ist auf eine Ablagerung von Amyloid, einem speziellen mit Entzündungen einhergehenden Protein, in einigen Organen (wie Niere, Darm, Haut oder Herz) zurückzuführen. Diese Ablagerungen führen zu

einem allmählichen Verlust der Organfunktion, insbesondere der Niere. Dieser Verlust stellt sich als Proteinurie (Ausscheidung von Proteinen) dar, auf die eine Nierenfunktionsstörung folgt. Amyloidose tritt nicht nur im Zusammenhang mit CAPS auf, sondern kann auch bei anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen zu Komplikationen führen. Entzündungen im Blut werden während der Entzündungsschübe bzw. bei schwerwiegenderen Fällen dauerhaft nachgewiesen. Die Beeinträchtigung der Lebensqualität ist von Patient zu Patient unterschiedlich.

CINCA (NOMID) geht mit den schwerwiegendsten Symptomen bei diesem Krankheitsspektrum einher. Der Ausschlag ist in der Regel das erste Zeichen und tritt bei der Geburt oder in der frühen Kindheit auf. Ein Drittel der Patienten sind Frühgeburten oder sie sind klein für das Schwangerschaftsalter. Das Fieber kann wiederkehrend sein, sehr milde verlaufen oder in manchen Fällen ganz ausbleiben. Die Patienten klagen häufig über Müdigkeit.
Die Entzündung von Knochen und Gelenken variiert im Schweregrad. Bei ungefähr zwei Dritteln der Patienten ist die Gelenkbeteiligung auf Gelenkschmerzen und vorübergehende Schwellungen während der Schübe begrenzt. Doch bei einem Drittel kommt es zu einer schweren und behindernden Gelenkbeteiligung infolge von Knorpelwucherungen. Diese Knorpelwucherungen können zu einer schwerwiegenden Verformung der Gelenke mit Schmerzen und eingeschränkter Beweglichkeit führen. Knie, Sprunggelenke, Handgelenke und Ellbogen sind die Gelenke, die am häufigsten betroffen sind, und bei denen ein symmetrisches Muster erkennbar ist. Auf den Röntgenaufnahmen zeigen sich charakteristische Zeichen. Wenn Knorpelwucherungen vorliegen, treten sie in der Regel zu einem frühen Zeitpunkt im Leben, vor dem Alter von drei Jahren, auf.
Bei fast allen Patienten treten Störungen des zentralen Nervensystems (ZNS) auf. Diese werden durch eine chronische, aseptische Meningitis (nicht ansteckende Entzündung der Hirnhaut) verursacht. Diese chronische Entzündung ist Ursache für einen dauerhaft erhöhten intrakraniellen Druck (Druck innerhalb der Schädelhöhle). Die bei der Erkrankung auftretenden Symptome variieren hinsichtlich ihrer Intensität und umfassen chronische Kopfschmerzen sowie gelegentlich Erbrechen, Reizbarkeit bei kleinen Kindern und eine durch Fundoskopie (einer speziellen Augenuntersuchung) festgestellte Stauungspapille. Bei

Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf treten gelegentlich Epilepsie (Krampfanfälle) sowie kognitive Beeinträchtigungen auf.
Die Krankheit kann auch die Augen befallen. Entzündungen können unabhängig vom Vorliegen einer Stauungspapille, im vorderen und/oder im hinteren Augenabschnitt auftreten. Im Erwachsenenalter kann die Augenbeteiligung bis zu einer Sehbehinderung fortschreiten. Häufig tritt in der späten Kindheit oder zu einem späteren Zeitpunkt im Leben eine Empfindungsschwerhörigkeit auf. Bei 25 % der Patienten kommt es mit zunehmendem Alter zu einer Amyloidose. Wachstumsverzögerungen und Entwicklungsstörungen bei den Pubertätsmerkmalen können infolge der chronischen Entzündung beobachtet werden. Die Entzündung im Blut ist in den meisten Fällen langanhaltend. Bei einer sorgfältigen Untersuchung von CAPS-Patienten wird in der Regel eine große Überschneidung hinsichtlich der klinischen Symptome festgestellt. MWS-Patienten können über Beschwerden berichten, die denen bei FCAS ähneln. Dazu zählen Kälteempfindlichkeit (d. h. häufigeres Auftreten von Schüben im Winter) oder Symptome, die einer leichten ZNS-Beteiligung ähneln, wie z. B. häufige Kopfschmerzen oder asymptomatische Stauungspapille wie sie auch bei Patienten mit CINCA (NOMID) beobachtet wird. Mit zunehmendem Alter der Patienten können auch Symptome einer neurologischen Beteiligung auftreten. Bei Mitgliedern derselben Familie, die alle von CAPS betroffen sind, kann der Schweregrad leichte Unterschiede aufweisen. Jedoch wurde bei Familien, die von leichten Formen eines CAPS (FCAS oder leichtes MWS) betroffen sind, niemals über schwere Symptome von CINCA (NOMID), wie z. B. Knorpelwucherungen oder eine schwere neurologische Beteiligung, berichtet.

1.7 Verläuft die Erkrankung bei jedem Kind gleich?

Bei den verschiedenen CAPS werden stark unterschiedliche Schweregrade beobachtet. Bei Patienten mit FCAS zeigt sich ein leichter Krankheitsverlauf mit einer guten Langzeitprognose. Bei MWS-Patienten sind die Beeinträchtigungen aufgrund der möglichen Taubheit und Amyloidose schwerwiegender. CINCA/NOMID-Patienten leiden unter den schwerwiegendsten Verläufen. Auch diese Gruppe weist große Unterschiede in Bezug auf den Schweregrad der neurologischen Symptome und der Gelenkbeteiligung auf.