



[www.printo.it/pediatric-rheumatology/BE\\_FM/intro](http://www.printo.it/pediatric-rheumatology/BE_FM/intro)

# **Cryopyrine-Geassocieerd Periodiek Syndroom (CAPS)**

Versie 2016

## **1. WAT IS CAPS**

### **1.1 Wat is het?**

Cryopyrine-geassocieerde periodieke syndromen (CAPS) omvatten een groep zeldzame auto-inflammatoire aandoeningen, waaronder het Familiële Koude Auto-inflammatoire Syndroom (FCAS), Muckle-Wells syndroom (MWS) en Chronisch Infantiel Neurologisch Cutaan Articulair Syndroom (CINCA), ook wel bekend als de Neonatale Multisystemische Inflammatoire Aandoening (NOMID). Deze syndromen werden aanvankelijk als verschillende klinische aandoeningen beschreven ondanks de klinische overeenkomsten: patiënten hebben vaak overlappende symptomen, waaronder koorts, huiduitslag die eruit ziet als netelroos (pseudo-urticarieel) en verschillende gradaties van gewrichtsaantasting met systemische ontsteking.

Deze drie aandoeningen gaan van mild tot ernstig. FCAS is de mildeste vorm, CINCA (NOMID) de ernstigste en patiënten met MWS hebben een fenotype dat er tussen in ligt.

Karakterisering van deze aandoeningen op moleculair niveau heeft aangetoond dat bij alle drie de aandoeningen hetzelfde gen gemuteerd is.

### **1.2 Hoe vaak komt het voor?**

CAPS zijn zeer zeldzame aandoeningen die slechts enkele personen op een miljoen treffen, maar waarschijnlijk niet altijd erkend worden. CAPS komen wereldwijd voor.

---

### **1.3 Wat zijn de oorzaken van de ziekte?**

CAPS zijn genetische aandoeningen. Het gen dat verantwoordelijk is voor de 3 klinische beelden (FCAS, MWS, CINCA(NOMID)) heet CIAS1 (of NLRP3) en codeert voor een proteïne, cryopyrine genaamd. Dit proteïne speelt een sleutelrol in de inflammatoire respons van het lichaam. Als het gen verstoort wordt, zorgt dit voor een toegenomen werking van de proteïne (verhoogde functie) en worden de inflammatoire responsen sterker. Deze versterkte inflammatoire responsen zijn verantwoordelijk voor de klinische symptomen die waargenomen worden bij CAPS. Bij 30% van de patiënten met CINCA/NOMID wordt geen mutatie van CIAS1 gevonden. Er is een mate van genotype/fenotype correlatie; mutaties gevonden bij patiënten met milde vormen van CAPS worden niet waargenomen bij patiënten met een ernstige vorm en vice versa. Bijkomende genetische of omgevingsfactoren kunnen ook de ernst en symptomen van de aandoening beïnvloeden.

### **1.4 Is het erfelijk?**

CAPS worden overgeërfd als een autosomale dominante aandoening. Deze vorm van erfelijkheid betekent dat de aandoening wordt overgedragen door een van de ouders die de ziekte heeft en drager is van een afwijkende kopie van het CIAS1-gen. Iedereen heeft 2 kopieën van alle genen; daarom is het risico 50% dat de ouder met de aandoening de gemuteerde kopie van het CIAS1-gen aan elk kind doorgeeft. Er kan ook een de novo (nieuwe) mutatie optreden; in dergelijke gevallen heeft geen van de ouders de aandoening of is geen van de ouders drager van het gemuteerde CIAS1-gen, maar vindt de mutatie van het CIAS1-gen plaats bij de conceptie. In dit geval is de kans dat een ander kind CAPS ontwikkelt, gebaseerd op toeval.

### **1.5 Is het besmettelijk?**

CAPS zijn niet besmettelijk.

### **1.6 Wat zijn de belangrijkste symptomen?**

De uitslag — een belangrijk symptoom bij alle drie de aandoeningen —

---

is vaak het symptoom dat als eerste wordt opgemerkt. Deze heeft onafhankelijk van het soort syndroom dezelfde kenmerken: het zijn verspringende bultjes en vlekken die lijken op netelroos maar over het algemeen niet jeuken. De intensiteit van de huiduitslag verschilt van patiënt tot patiënt en hangt af van de mate van ziekteactiviteit. FCAS, eerder ook bekend als familiaal koude urticaria, wordt gekenmerkt door herhaalde korte episodes van koorts, huiduitslag en gewrichtspijn, uitgelokt door blootstelling aan koude temperaturen. Andere veel gemelde verschijnselen zijn ontstoken ogen (conjunctivitis) en spierpijn. De symptomen beginnen vaak 1 tot 2 uur na blootstelling aan lage temperaturen of na belangrijke temperatuursveranderingen en de duur van de aanvallen is meestal kort (minder dan 24 uur). Deze aanvallen gaan vanzelf over (wat betekent dat ze overgaan zonder behandeling). Patiënten vertellen vaak dat ze na een warme nacht 's ochtends fit wakker worden, maar in de loop van de dag last krijgen na een koude aanval. De aanvang van de klachten bij de geboorte of in de eerste 6 levensmaanden is klassiek. De ontsteking is aantoonbaar in het bloed gedurende de episodes van ontsteking. De invloed van FCAS op de levenskwaliteit hangt af van de frequentie en intensiteit van de symptomen. Latere complicaties, zoals doofheid en amyloïdose, komen echter gewoonlijk niet voor.

MWS wordt gekenmerkt door herhaalde episodes van koorts en huiduitslag die gepaard gaan met ontstoken gewrichten en ontstoken ogen, hoewel de koorts niet altijd duidelijk aanwezig is. Chronische vermoeidheid komt erg vaak voor.

Er worden vaak geen uitlokkende factoren herkend en activering door kou komt zelden voor. Het ziektebeloop varieert tussen patiënten van typische, herhaaldelijk optredende ontstekingsaanvallen tot meer permanente symptomen. Net als bij FCAS zeggen patiënten met MWS dat de symptomen in de loop van de avond verergeren. De klachten beginnen meestal op jonge leeftijd, hoewel de ziekte zicht ook voor het eerst kan presenteren bij oudere kinderen.

Doofheid komt vaak voor (treedt op bij ongeveer 70% van de patiënten) en begint meestal bij kinderen of jong volwassenen. Amyloïdose is de meest ernstige complicatie van MWS en treedt bij ongeveer 25% van de volwassen patiënten op. Deze complicatie is het gevolg van neerslag van amyloïde, een specifiek ontstekingsgerelateerd eiwit, in sommige organen (zoals de nieren, darmen, huid of hart). Deze neerslag zorgt

---

geleidelijk voor een verminderde werking van het orgaan, vooral van de nieren; het manifesteert zich als proteïnurie (verlies van eiwit in de urine) gevolgd door een verslechterde nierfunctie. Amyloïdose is niet specifiek voor CAPS, want het kan bij elke andere chronische inflammatoire aandoening optreden.

De ontsteking wordt in het bloed waargenomen tijdens episodes van ontsteking of permanent in ernstigere gevallen. De aantasting van de levenskwaliteit van deze patiënten varieert.

CINCA (NOMID) wordt geassocieerd met de meest ernstige symptomen van deze ziektebeelden. De huiduitslag is meestal het eerste verschijnsel en openbaart zich bij of kort na de geboorte. Eén derde van de patiënten is te klein bij de geboorte of prematuur. De koorts kan aanvalsgewijs optreden maar ook mild of in sommige gevallen zelfs afwezig zijn. Patiënten klagen vaak over vermoeidheid.

Bot- en gewrichtsontstekingen wisselen in ernst. Bij ongeveer twee derde van de patiënten manifesteert de gewrichtsaandoening zich met gewrichtspijn en voorbijgaande zwellingen bij opflakkingen van de ziekte. Bij één derde van de gevallen treedt er echter ernstige invaliderende gewrichtsschade op, doordat het kraakbeen gaat woekeren. Dit verschijnsel van kraakbeenovergroei kan leiden tot ernstige misvorming van de gewrichten, dat gepaard gaat met pijn en beperkte bewegingsmogelijkheden. De knieën, polsen en ellebogen zijn de gewrichten die het vaakst worden aangetast met een symmetrisch patroon. Het leidt tot typische afwijkingen op röntgenfoto's. Dit verschijnsel van kraakbeenovergroei begint, indien aanwezig, vaak op jonge leeftijd, vóór het derde levensjaar.

Afwijkingen van het centrale zenuwstelsel (CSZ) treden bij vrijwel alle patiënten op en zijn het gevolg van chronische niet-infectieuze hersenvliesontsteking (een niet-infectieuze ontsteking van het membraan rondom de hersenen en het ruggenmerg). Deze chronische ontsteking kan leiden tot chronische verhoogde intracraniale druk. De symptomen die gerelateerd zijn aan deze aandoening zijn van variabele ernst en omvatten chronische hoofdpijn, soms braken, prikkelbaarheid bij jonge kinderen en zwelling van de oogzenuw bij een fundoscopie (een gespecialiseerd oogonderzoek). Epilepsie (toevallen) en verstandelijke beperking treden nu en dan op bij patiënten met een zeer ernstige vorm.

De ogen kunnen ook worden getroffen door de ziekte; ontsteking kan,

---

afhankelijk van de aanwezigheid van papiloedeem, zowel in het voorste als het achterste gedeelte van het oog optreden. De oogaandoeningen kunnen resulteren in slechtziendheid op volwassen leeftijd (verlies van het zicht). Perceptieve slechthorendheid komt veel voor en treedt meestal op in de puberteit of op latere leeftijd. Amyloïdose treedt in de loop der jaren op bij zo'n 25% van de patiënten. Groeivertraging en verlate puberteitsontwikkeling kunnen gezien worden als gevolg van de chronische ontsteking. In de meeste gevallen zijn er continue ontstekingsverschijnselen in het bloed aantoonbaar. Zorgvuldig onderzoek van patiënten met CAPS toont vaak een grote overlap aan klinische symptomen. Patiënten met MWS kunnen klachten hebben die horen bij FCAS, zoals gevoeligheid voor koude (bv. meer aanvallen in de winter) of verschijnselen die horen bij milde betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel, zoals frequente hoofdpijn of asymptomatische papiloedeem, zoals gezien wordt bij CINCA(NOMID). Verschijnselen gerelateerd aan neurologische betrokkenheid kunnen met het ouder worden aan het licht komen. Gezinsleden met CAPS kunnen qua ernst een mild verschil tonen; ernstige manifestaties van CINCA (NOMID), zoals kraakbeenovergroei of ernstige aantasting van het zenuwstelsel zijn nooit gerapporteerd bij leden uit dezelfde familie die milde vormen van CAPS (FCAS of milde MWS) hebben.

### **1.7 Verloopt de ziekte bij ieder kind op dezelfde manier?**

Er wordt een enorme variatie in ernst gezien bij CAPS. Patiënten met FCAS hebben een milde ziekte met een goede prognose op lange termijn. MWS-patiënten worden in ernstigere mate getroffen door de mogelijke doofheid en amyloïdose. CINCA(NOMID)-patiënten hebben de meest ernstige ziekte. Binnen deze groep is er nog altijd variabiliteit afhankelijk van de ernst van neurologische en gewrichtsaantasting.