



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

## **2. DIAGNOSE EN THERAPIE**

### **2.1 Hoe wordt het gediagnosticeerd?**

De diagnose CAPS is gebaseerd op de klinische verschijnselen en wordt daarna door genetisch onderzoek bevestigd. Onderscheid tussen FCAS en MWS of tussen MWS en CINCA(NOMID) kan moeilijk zijn door de overlappende verschijnselen. De diagnose is gebaseerd op de klinische

---

symptomen en de ziektegeschiedenis van de patiënt. Oogheelkundig onderzoek (in het bijzonder fundoscopie), onderzoek van het hersenvocht (lumbale punctie) en radiologische beoordeling kunnen helpen bij het onderscheid maken tussen deze verwante ziekten.

## **2.2 Kan het behandeld of genezen worden?**

CAPS kan niet genezen worden, want het gaat hier om genetische aandoeningen. Dankzij grote vooruitgang in het begrijpen van het ontstaan van deze aandoeningen zijn er nu echter nieuwe, veelbelovende geneesmiddelen beschikbaar om CAPS te behandelen, die nog onderzocht worden op de effecten op lange termijn.

## **2.3 Wat zijn de belangrijkste behandelingen?**

Recent onderzoek naar de genetica en de fysiopathologie van CAPS heeft aangetoond dat IL-1 $\beta$ , een krachtig cytokine (eiwit) voor ontstekingen, in overmaat geproduceerd wordt bij deze aandoeningen en een belangrijke rol speelt in het ontstaan van deze ziekten. Momenteel zijn er een aantal geneesmiddelen in verschillende ontwikkelingsstadia, die IL-1 $\beta$  (IL-1 blokkers) remmen. Het eerste geneesmiddel dat bij deze aandoeningen is gebruikt, was anakinra. Er is aangetoond dat het de ontsteking, huiduitslag, koorts, pijn en vermoeidheid bij alle CAPS-patiënten snel onder controle krijgt. Deze behandeling kan ook voor neurologische verbetering zorgen. Bij sommige aandoeningen kan het ook de doofheid verbeteren en de amyloïdose onder controle houden. Helaas lijkt dit geneesmiddel geen effect te hebben op de kraakbeenovergroei. De dosis hangt af van de ernst van de ziekte. Er moet vroeg gestart worden met de behandeling, voordat de chronische ontsteking onherstelbare orgaanschade veroorzaakt, zoals doofheid of amyloïdose. Er is dagelijks een onderhuidse injectie nodig. Er worden vaak lokale reacties op de plaats van de injectie gerapporteerd, maar dit kan in de loop van de tijd verbeteren. Rilonacept is een ander anti IL-1-geneesmiddel dat door de FDA (Food and Drug Administration in de VS) is goedgekeurd voor patiënten ouder dan 11 jaar met FCAS of MWS. Hierbij zijn wekelijkse onderhuidse injecties nodig. Canakinumab is een ander anti-IL-1-geneesmiddel, dat onlangs is goedgekeurd door de FDA en het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) voor CAPS-patiënten van 4 jaar

---

en ouder. Bij MWS-patiënten bleek dit geneesmiddel onlangs doeltreffend tegen ontstekingsverschijnselen, wanneer het elke 4-8 weken onderhuids wordt geïnjecteerd. Vanwege de genetische aard van de ziekte is het aanneembaar dat de farmacologische blokkering van IL-1 gedurende lange periodes, zo niet levenslang, aan moet worden gehouden.

## **2.4 Hoelang duurt de ziekte?**

CAPS zijn levenslange aandoeningen.

## **2.5 Wat is de prognose op lange termijn (voorspeld verloop en voorspelde afloop) van de ziekte?**

De prognose van FCAS op lange termijn is goed, maar de levenskwaliteit kan lijden onder de herhaalde koortsaanvallen. Bij het MWS-syndroom hangt de prognose op lange termijn af van amyloïdose en de daarbij horende nierfunctiestoornis. Doofheid is ook een belangrijke complicatie op lange termijn. Kinderen met CINCA kunnen in de loop van hun leven groei problemen hebben. Bij CINCA(NOMID) hangt de prognose op lange termijn af van de ernst van de neurologische, neurosensoriale en gewrichtsproblemen. Hypertrofische artropathieën kunnen aanleiding geven tot ernstige invaliditeit. Patiënten met ernstige aandoeningen kunnen vroegtijdig overlijden. De behandeling met IL-1-blokkers heeft het verloop van CAPS zeer sterk verbeterd.

## **3. DAGELIJKS LEVEN**

### **3.1 Wat voor invloed heeft de ziekte op het kind en het dagelijkse leven van het gezin?**

Tijdens de terugkerende koortsaanvallen kan de levenskwaliteit beïnvloed worden. Het duurt vaak lang voordat de correcte diagnose gesteld wordt, wat kan leiden tot angst bij de ouders en verder soms tot onnodige medische procedures.

### **3.2 Hoe zit het met school?**

Het is van essentieel belang voor kinderen met chronische ziekten dat

---

ze naar school blijven gaan. Er zijn een aantal factoren die voor problemen kunnen zorgen bij het naar school gaan en daarom is het van belang om de leerkrachten op de hoogte te stellen van de eventuele behoeften van het kind. Ouders en leerkrachten moeten er alles aan doen om het kind op een normale manier deel te laten nemen aan de schoolactiviteiten, zodat hij/zij succesvol zijn/haar schoolcarrière kan afronden en door zowel leeftijdgenootjes als volwassenen geaccepteerd kan worden. De toekomstige integratie op de arbeidsmarkt is essentieel voor de jonge patiënt en een van de doelen van de globale zorg van chronisch zieke patiënten.

### **3.3 Hoe zit het met sport?**

Het beoefenen van een sport is een essentieel onderdeel van het dagelijkse leven van ieder kind. Een van de doelen van de therapie is het kind zoveel mogelijk een zo normaal mogelijk leven te kunnen laten leiden en hen niet anders te laten voelen dan hun leeftijdgenootjes. Alle activiteiten kunnen in principe gedaan worden, zolang ze verdragen worden. Beperkte lichamelijke activiteit of rust kan echter nodig zijn tijdens de acute fase.

### **3.4 Hoe zit het met het dieet?**

Er geldt geen specifiek dieetadvies. In het algemeen moet het kind een evenwichtig, normaal dieet volgen, dat geschikt is voor zijn/haar leeftijd. Een gezond, evenwichtig dieet met voldoende eiwitten, calcium en vitaminen wordt aangeraden voor opgroeiende kinderen.

### **3.5 Kan het klimaat het verloop van de ziekte beïnvloeden?**

Koude temperaturen kunnen symptomen uitlokken.

### **3.6 Kan het kind gevaccineerd worden?**

Ja, het kind kan en moet gevaccineerd worden; de behandelend arts moet echter wel op de hoogte gesteld worden voordat er levend afgezwakte vaccins toegediend worden, om geval per geval passend advies te kunnen geven.



---

### **3.7 Hoe zit het met het seksleven, zwangerschap en anticonceptie?**

Tot nu toe is er in de literatuur geen informatie over dit aspect beschikbaar. Als algemene regel is het net als voor andere auto-inflammatoire aandoeningen verstandig om een zwangerschap te plannen om de behandeling, vanwege mogelijke bijwerkingen van biologische middelen op de foetus, van te voren aan te kunnen passen.