



[www.printo.it/pediatric-rheumatology/BG/intro](http://www.printo.it/pediatric-rheumatology/BG/intro)

# Криопирин-Асоцииран Периодичен Синдром (CAPS)

Версия на 2016

## 1. КАКВО Е CAPS

### 1.1 Какво представлява?

Криопирин асоциираните периодични синдроми, (CAPS) обединяват група от редки автоинфламаторни заболявания, които включват фамилен студов автоинфламаторен синдром (FCAS), Muckle-Wells синдром (MWS) и хроничен инфантилен неврологичен кожно-ставен синдром (CINCA), известен също като Неонатална мулти системна възпалителна болест (NOMID). Тези синдроми първоначално бяха описани като отделни клинични единици, въпреки някои клинични прилики: Пациентите често проявяват припокриващи се симптоми като повишена температура, кожен обрив като копривна треска (псевдо-уртикариален) и ставно засягане с различна тежест, придружени от системно възпаление. Тези три заболявания се степенуват по тежест: FCAS е най-лекото състояние, CINCA (NOMID) е най-тежкото, а болните с MWS имат интермедиерен фенотип.

Характеризирането на тези състояния на молекулярно ниво показва мутации на един и същи ген и при трите състояния.

### 1.2 Колко често се среща?

CAPS са много редки състояния засягащи няколко индивида на милион, но вероятно има неразпознати случаи. CAPS може да се срещнат по целия свят.

---

### **1.3 Какви са причините за заболяването?**

CAPS са генетични заболявания. Отговорният ген за 3-те клинични единици (FCAS, MWS, CINCA / NOMID) се нарича CIAS1 (или NLRP3) и кодира протеин, наречен криопирин. Този протеин играе ключова роля във възпалителния отговор на тялото. Ако генът е дефектен, това води до повишена функция на протеина и възпалителните реакции са засилени. Тези повишени възпалителни реакции са отговорни за клиничните симптоми, наблюдавани при CAPS.

При 30% от пациентите с CINCA / NOMID, не е намерена мутация на CIAS1. Има някаква степен на корелация генотип / фенотип; мутации намерени при пациенти с леки форми на CAPS не са били идентифицирани при тежко засегнатите пациенти и обратно.

Допълнителни генетични или фактори от околната среда също могат да модулират тежест и симптоми на болестта.

### **1.4 Наследява ли се?**

CAPS се наследява като автозомно-доминантно заболяване. Това означава, че болестта се предава от един от родителите, които има болестта и носи ненормално копие от гена за CIAS1. Тъй като всеки човек има 2 копия на всички гени, рискът засегнат родител да предаде мутиралото копие на гена CIAS1 и по този начин да предаде болестта на всяко свое дете е 50%. Също така може да се срещнат De novo (нови) мутации. В такива случаи, никой от родителите няма заболяване, нито носи мутация в гена CIAS1, а нарушението на гена CIAS1 се появява при зачеването. В този случай, рискът друго дете да развие CAPS е средно статистически.

### **1.5 Инфекциозно ли е?**

CAPS не е инфекциозно заболяване.

### **1.6 Какви са основните симптоми?**

Обривът - ключов симптом при трите заболявания - обикновено е първият забележим симптом. Независимо от синдрома, той показва едни и същи характеристики: мигриращ макулопапулозен обрив (появява като уртикария), обикновено не сърбящ.

---

Интензивността на кожният обрив може да варира от пациент до пациент и във връзка с активността на заболяването. FCAS, известна преди като фамилна студова уртикария, се характеризира с повтарящи се кратки епизоди на повишена температура, обрив и болки в ставите провокирани чрез излагане на ниски температури. Други често съобщавани симптоми включват конюнктивит и мускулни болки. Симптомите обикновено започват 1-2 часа след генерализирано излагане на ниски температури или при значителни отклонения в температурата, а продължителността на атаките обикновено е кратка (по-малко от 24 часа). Тези атаки са самоограничаващи се (което означава, че те преминават без лечение). Пациентите често съобщават за следния вид усещания: чувстват се добре на сутринта след топла нощ, но стават все по-зле късно през деня, след студова експозиция. Ранното настъпване на болестта, при раждането или през първите 6 месеца от живота, е често срещано. По време на епизодите на възпаление се наблюдават данни за възпаление в кръвните тестове. Качеството на живот на пациентите с FCAS може да бъде в различна стапан засегнато поради честотата и интензивността на симптомите. Въпреки това, късни усложнения като глухота и амилоидоза обикновено не се срещат.

MWS се характеризира с повтарящи се епизоди на фебрилитет и обрив, свързан с възпаление на ставите и очите, въпреки че температурата не винаги е налице. Хроничната умора е много честа.

Преципитиращи фактори обикновено не са идентифицирани и студова провокация се наблюдава рядко. Ходът на заболяването варира между по-типичните повтарящи се пристъпи на възпаление и по-перманентни симптоми. Както при FCAS, пациентите с MWS често описват модел за влошаване на симптомите вечерта.

Първите симптоми се появяват в началото на живота, но по-късен дебют в детството също е описано.

Глухотата е често срещана (при приблизително 70% от случаите) и обикновено започва в детството или началото на зрелостта; амилоидозата е най-сериозното усложнение на MWS и се развива в зряла възраст в приблизително 25% от случаите. Това усложнение се дължи на отлагане на амилоид, специален протеин свързан с възпалението, в някои органи (като например бъбреците, червата,

---

кожата и сърцето). Тези отлагания причиняват постепенно загуба на функцията на органа, особено на бъбреците; то се проявява като протеинурия (загуба на белтък в урината), последвано от увредена бъбречна функция. Амилоидоза не е специфична само за CAPS и може да усложни други хронични възпалителни заболявания.

Възпаление в кръвта се наблюдава по време на епизодите на възпаление или по-постоянно в по-тежките случаи. Качеството на живот на тези пациенти е различно засегнато.

CINCA (NOMID) е свързан с най-тежките симптоми в този спектър от заболявания. Обривът обикновено е първият признак и се среща още при раждането или в най-ранно детство. Една трета от пациентите може да са недоносени или малки за гестационната си възраст. Треската може да бъде периодична, много лека или в някои случаи да липсва. Пациентите често се оплакват от умора. Костното и ставно възпаление варира по тежест; в около две трети от пациентите, ставните прояви се ограничават до болки в ставите или преходно подуване по време на обостряния. В една трета от случаите, обаче, се появява тежко и инвалидизиращо засягане на ставите в резултат на хрущяла свръхрастеж. Тези артропатии със свръхрастеж може да предизвикат тежка деформация на ставите, болка и ограничен обем на движение. Коленете, глезените, китките и лактите са най-често симетрично засегнати.

Рентгенологичните прояви са отличителни. Свръхрастежните артропатии, когато са налице, обикновено се появяват рано в живота, преди навършване на 3 години.

Нарушения в централната нервна система (CNS) са налични при почти всички пациенти и са причинени от хронична асептичен менингит (неинфекциозен възпаление на мембраната около мозъка и гръбначния мозък). Това хронично възпаление е отговорно за хронично повишено вътречерепно налягане. Симптомите, свързани с това състояние се различават по интензитет и включват хронично главоболие, понякога повръщане, раздразнителност при малки деца и оток на папилата при фундоскопия (специализиран офталмологичен преглед).

Епилепсия (припадъци) и когнитивно нарушение понякога може да възникне при тежко засегнатите пациенти.

Очите могат също да бъдат засегнати от болестта; възпаление

---

може да се появи в предната и / или задната част на окото, независимо от наличието на едем на папилата. Очните прояви могат да прогресират до очно увреждане в зряла възраст (загуба на зрението). Глухота се среща често и се развива в края на детството или по-късно в живота. Амилоидозата развива с увеличаване на възрастта при 25% от пациентите. Забавяне на растежа и забавяне на развитието на пубертетните белези може да се наблюдава в резултат на хронично възпаление. Възпалението в кръвта е персистиращо в повечето случаи. Внимателното изследване на пациенти с CAPS обикновено разкрива значително припокриване на клиничните симптоми. Пациенти с MWS може съобщават симптоми, отговарящи на FCAS, като студова чувствителност (т.е. по-чести атаки през зимата), или симптоми, отговарящи на леко засягане на ЦНС, като често главоболие или асимптоматичен папилоедем, какъвто се вижда при пациенти с CINCA (NOMID). По същия начин, симптоми, свързани с неврологично засягане могат да се наблюдават при пациенти с увеличаване на възрастта. Членовете на едно семейство, които са засегнати от CAPS могат да имат лека вариабилност в тежестта на заболяването; обаче, тежки прояви на CINCA (NOMID), като свръхрастежна артропатия или тежко неврологично засягане, никога не са били съобщени при членове на семействата, засегнати от леки форми на CAPS (FCAS или лека MWS).

### **1.7 Еднакво ли е заболяването при всяко дете?**

При CAPS се наблюдава огромна вариабилност в тежестта на заболяване. Пациентите с FCAS имат леко заболяване с добра дългосрочна прогноза. Пациентите MWS са по-силно засегнати, поради възможна глухота и амилоидоза. Пациентите с CINCA / NOMID имат най-тежката болест. Сред тази група, вариабилност съществува и в зависимост от тежестта на неврологичното и ставно засягане.

## **2. ДИАГНОЗА И ЛЕЧЕНИЕ**

### **2.1 Как се диагностицира?**

---

Диагностика на CAPS се основава на клинични симптоми, преди да бъдат генетично потвърдени. Разграничението между FCAS и MWS или MWS и CINCA / NOMID може да е трудно, поради припокриващи се симптоми. Диагнозата се основава на клинични симптоми и анамнезата на пациента. Офталмологичната оценка (по-специално фундоскопия), изследване на ликвор (лумбална пункция) и рентгенологичната оценка са полезни при разграничаване от други заболявания.

## **2.2 Може ли да бъде лекуван или излекуван?**

CAPS не могат да бъдат излекувани, тъй като те са генетични заболявания. Въпреки това, благодарение на значителния напредък в разбирането на тези нарушения, нови обещаващи лекарства вече са на разположение за лечение на CAPS и са в процес на изследване по отношение на дългосрочното им действие.

## **2.3 Какво е лечението?**

Последните проучвания по генетика и патофизиология на CAPS показват, че IL-1 $\beta$ , мощен цитокин (протеин) на възпалението, е свръхпроизведен в тези условия и играе важна роля за началото на заболяването. Понастоящем редица лекарства, които инхибират IL-1 $\beta$  (IL-1 блокери) са в различни етапи на разработване. Първото лекарство, използвано за лечение на тези състояния е анакинра. Беше показано, че то е ефективно за бързо контролиране на възпалението, обрива, треската, болката и умората при всички CAPS. Това лечение също така е ефективно подобрява неврологичните симптоми. В някои случаи, може да се подобри глухота и да контролира амилоидозата. За съжаление, това лекарство не е ефективно за свръхрастежна артропатия. Необходимите дози зависят от тежестта на заболяването. Лечението трябва да започне рано в живота, преди хроничното възпаление да причини необратими увреждания като глухота или амилоидоза. Лекарството изисква ежедневна подкожна инжекция. Локални реакции на мястото на инжектиране са съобщавани често, но могат да преминат с времето. Рилонасепт е друг анти-IL-1 инхибитор, одобрен от FDA (храните и лекарствата в САЩ) за

---

пациенти на възраст над 11 години, които страдат от FCAS или MWS. Необходими са седмични подкожни инжекции. Канакинумаб е друг анти-IL-1 инхибитор, наскоро одобрен от Агенция по Лекарствата на FDA и Европейската (EMA) за CAPS пациенти на възраст над 2 години. При пациенти с MWS, това лекарство, с подкожна инжекция на всеки 4 до 8 седмици, наскоро е показано за ефективен контрол на възпалителните прояви. Поради генетичното естеството на заболяването, е възможно фармакологичната блокада на IL-1 да се запази за дълго време, ако не целия живот.

#### **2.4 Колко дълго продължава заболяването?**

CAPS е заболяване за цял живот.

#### **2.5 Каква е дългосрочната прогноза (очаквани резултати и ход) на заболяването?**

Дългосрочната прогноза на FCAS е добра, но качеството на живот може да бъде засегнато от повтарящи се епизоди на висока температура. При синдрома MWS, дългосрочната прогноза може да бъде повлияна от амилоидоза и увредена бъбречна функция. Глухотата е също значително дългосрочно усложнение. Децата с CINCA могат да имат смущения в растежа по време на хода на заболяването. При CINCA / NOMID, дългосрочната прогноза зависи от тежестта на неврологичното, невросензорно и ставно засягане. Хипертрофичните артропатии могат да доведат до тежки увреждания. Преждевременната смърт е възможна при сериозно засегнати пациенти. Лечението с IL-1 блокери е подобрило значително прогнозата на CAPS.

### **3. ЕЖЕДНЕВИЕ**

#### **3.1 Как може заболяването да се отрази на ежедневието на детето и неговото семейство?**

Качество на живот може да бъде засегнато от повтарящи се епизоди на висока температура. Често може да има значително закъснение преди поставяне на точната диагноза, което да доведе

---

до родителска тревожност и понякога до ненужни медицински процедури.

### **3.2 Какво е мнението за училището?**

От съществено значение е децата с хронични заболявания да продължат образованието си. Има няколко фактора, които могат да причинят проблеми при посещаване на училище и затова е важно да се обяснят на учителите възможните нужди на детето,. Родителите и учителите трябва да направят всичко възможно, за да се даде възможност на детето да участва в училищните дейности по нормален начин, с цел не само за успешната му академична реализация, но и то да бъде прието и оценено от връстниците си и възрастните. Бъдещата интеграция в професионалния свят е от съществено значение за младия пациент и е една от целите на глобалната грижа за хронично болни пациенти.

### **3.3 Какво е мнението за спорта?**

Спортуването е съществен аспект от ежедневието на всяко дете. Една от целите на лечението е да се позволи на децата да водят доколкото е възможно нормален живот, и да считат себе си за не по- различни от връстниците си. Всякаква физическа активност може да се извършва в зависимост от поносимостта. Въпреки това, по време на острата фаза може да се наложи ограничаване на физическата активност или почивка.

### **3.4 Какво е мнението за диетата?**

Няма специфичен диетични съвети. Като цяло, детето трябва да спазва балансирана, нормална диета за неговата / нейната възраст. За растящото дете се препоръчва здрава, добре балансирана диета с достатъчно протеин, калций и витамини.

### **3.5 Може ли климатът да повлияе хода на заболяването?**

Ниските температури може да отключат симптоми.

---

### **3.6 Може ли детето да бъде ваксинирано?**

Да, детето може и трябва да бъде ваксинирано; обаче, лекуващият лекар трябва да бъде информиран преди прилагането на живи атенюирани ваксини за да се даде правилен съвет при всеки отделен случай.

### **3.7 Какво е мнението за сексуалния живот, бременност и раждане?**

Досега няма информация в достъпната литература по тези аспекти. Като общо правило, както при други автоинфламаторни заболявания, по-добре е бременността да се планира, за да се адаптира лечението по-рано поради възможен страничен ефект на биологичните агенти върху плода.