



<https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/BR/intro>

# **Síndrome Periódica Associada à Criopirina (CAPS)**

Versão de 2016

## **1. O QUE É A CAPS**

### **1.1 O que é?**

A Síndrome Periódica Associada à Criopirina (CAPS) compreende um grupo de doenças auto-inflamatórias raras que incluem Síndrome Auto-inflamatória Familiar Associada ao Frio (FCAS), Síndrome de Muckle-Wells (MWS) e Síndrome Neurológica Cutânea Articular Infantil Crônica (CINCA), também conhecida como Doença Inflamatória Multi-sistêmica de Início Neonatal (NOMID). Estas síndromes foram descritas inicialmente como doenças clínicas diferentes, apesar de algumas semelhanças clínicas. Os pacientes apresentam frequentemente sobreposição de sintomas que incluem febre, erupção cutânea semelhante a urticária (pseudo-urticária) e envolvimento articular de gravidade variável associada a inflamação sistêmica.

Estas três doenças existem com uma gravidade contínua: A FCAS é a doença mais leve, a CINCA (NOMID) é a mais grave e os pacientes com MWS têm um fenótipo intermédio.

A caracterização destas doenças a nível molecular demonstrou a existência de mutações no mesmo gene nas três doenças.

### **1.2 É uma doença comum?**

A CAPS é um conjunto de doenças muito raras que afetam apenas alguns indivíduos em um milhão pessoas, mas provavelmente são pouco conhecidas. A CAPS pode ser encontrada em todo o mundo.

### **1.3 Quais são as causas da doença?**

---

A CAPS são doenças genéticas. O gene responsável pelas 3 doenças clínicas (FCAS, MWS, CINCA/NOMID) chama-se CIAS1 (ou NLRP3) e codifica uma proteína chamada criopirina. Esta proteína desempenha um papel fundamental na resposta inflamatória do corpo. Se o gene estiver alterado, confere uma função aumentada à proteína (chamada ganho de função) e as respostas inflamatórias aumentam de intensidade. Estas respostas inflamatórias de maior intensidade são responsáveis pelos sintomas clínicos observados na CAPS. Em 30% dos pacientes com CINCA/NOMID, não é observada nenhuma mutação no CIAS1. Existe algum grau de correlação genótipo/fenótipo. As mutações observadas nos pacientes com formas leves de CAPS não foram observadas nos pacientes afetados gravemente e vice-versa. Fatores genéticos ou ambientais adicionais também podem modular a gravidade e os sintomas da doença.

#### **1.4 É hereditária?**

A CAPS é herdada como uma doença autossômica dominante. Isto significa que a doença é transmitida por um dos pais, que tem a doença sendo portador de uma cópia anormal do gene CIAS1. Uma vez que todos os indivíduos têm duas cópias de todos os genes, o risco de um progenitor afetado transmitir a cópia do gene CIAS1 mutante, e como tal transmitir a doença a cada filho, é de 50%. Também podem ocorrer mutações de novo (novas). Nestes casos, nenhum dos progenitores tem a doença nem nenhum é portador da mutação no gene CIAS1, mas a disrupção do gene CIAS1 desenvolve-se após a concepção da criança. Neste caso, o risco de outro filho desenvolver CAPS é aleatório.

#### **1.5 É infecciosa?**

A CAPS não são doenças infecciosa

#### **1.6 Quais são os principais sintomas?**

A erupção cutânea — um sintoma chave nas três doenças — é geralmente o primeiro sintoma observado. Independentemente da síndrome, apresenta as mesmas características. É uma erupção maculopapular migratória (parecendo uma urticária), geralmente sem prurido. A intensidade da erupção cutânea pode variar de paciente para

---

paciente e de acordo com a atividade da doença.

A FCAS, anteriormente conhecida como urticária familiar ao frio, caracteriza-se por episódios recorrentes de febre de curta duração, erupção cutânea e dor nas articulações precipitada pela exposição a temperaturas baixas. Outros sintomas reportados frequentemente incluem conjuntivite e dor muscular. Os sintomas têm início geralmente 1-2 horas após a exposição generalizada a temperaturas baixas ou a variações de temperatura significativas, e a duração dos episódios é geralmente pequena (menos de 24 horas). Estes episódios se resolvem espontaneamente (significa que se resolvem sem tratamento). Os pacientes referem frequentemente estar bem pela manhã após uma noite onde esteve febril com desconforto, mas que piora no final do dia após uma nova exposição ao frio. O início precoce da doença, do nascimento aos primeiros 6 meses de vida, é comum. É observada inflamação no sangue durante os episódios com sintomas. A qualidade de vida dos pacientes com FCAS pode ser afetada de forma variável devido à frequência e à intensidade dos sintomas. No entanto, complicações tardias tais como surdez e amiloidose geralmente não ocorrem.

A MWS caracteriza-se por episódios recorrentes de febre e erupção cutânea associados a inflamação articular e ocular, embora nem sempre exista febre. A fadiga crónica é muito frequente.

Normalmente não são identificados os fatores desencadeadores da doença e o desencadear da doença pelo frio é raramente observado. A evolução da doença varia entre indivíduos, desde episódios recorrentes de inflamação mais frequentes até sintomas mais permanentes. Tal como na FCAS, os pacientes com MWS descrevem frequentemente um padrão de agravamento dos sintomas à noite. Os primeiros sintomas ocorrem no início da vida mas também já foram descritos casos de início da doença na infância.

A surdez é comum (ocorrendo em aproximadamente 70% dos casos) e geralmente começa na infância ou no início da idade adulta. A amiloidose é a complicação mais grave da MWS e desenvolve-se na idade adulta em aproximadamente 25% dos casos. Esta complicação é devida à deposição de amiloide, uma proteína especial associada à inflamação, em alguns órgãos (como por exemplo nos rins, intestino, pele ou coração). Estes depósitos provocam uma perda gradual da função do órgão, especialmente dos rins. Manifesta-se como proteinúria

---

(perda de proteína na urina), seguida de insuficiência renal. A amiloidose não é específica da CAPS e pode ser uma complicação de outras doenças inflamatórias crônicas.

É observada inflamação no sangue durante os episódios de inflamação ou mais permanentemente em casos mais graves. A qualidade de vida destes pacientes é afetada de forma variável.

A CINCA (NOMID) está associada com sintomas mais graves dentre de doenças. A erupção cutânea é geralmente o primeiro sinal e ocorre no nascimento ou no início da infância. Um terço dos pacientes pode ser prematuro ou pequeno para a idade gestacional. A febre pode ser intermitente, muito leve ou em alguns nem existir. Os pacientes queixam-se frequentemente de fadiga.

A gravidade da inflamação nos ossos e nas articulações é variável. Em aproximadamente dois terços dos pacientes, as manifestações nas articulações são limitadas a dor articular ou inchaço transitório durante os episódios. No entanto, num terço dos casos ocorre envolvimento articular grave e incapacitante, resultante do crescimento anormal de cartilagem. O crescimento exagerado dos ossos próximos a articulação pode causar grandes deformidades nas articulações, com dor e amplitude de movimentos limitada. Num padrão simétrico, os cotovelos, joelhos, pulsos e tornozelos são as articulações afetadas mais frequentemente. As manifestações radiológicas são características. Estas artropatias, quando existentes, ocorrem geralmente nas fases iniciais da vida, antes dos 3 anos de idade. Existem anormalidades do sistema nervoso central (SNC) em quase todos os pacientes e são causadas por meningite asséptica crônica (inflamação não-infecciosa da membrana que envolve o cérebro e a medula espinal). Esta inflamação crônica é responsável pelo aumento crônico da pressão intracraniana. Os sintomas associados com esta doença variam de intensidade e incluem dores de cabeça crônicas, por vezes vômitos, irritabilidade nas crianças pequenas e papiledema no exame de fundo de olho (um exame oftalmológico específico). Em pacientes gravemente afetados ocorre ocasionalmente epilepsia (convulsões) e déficit cognitivo.

Os olhos também podem ser afetados pela doença. Pode ocorrer inflamação na parte anterior e/ou posterior do olho, independentemente da presença de papiledema. Na idade adulta, as manifestações oculares podem evoluir para deficiência ocular (perda de

---

visão). É frequente uma surdez preceptiva que se desenvolve no final da infância ou mais tarde durante a vida. Em 25% dos pacientes a amiloidose desenvolve-se com a idade. Podem ser observados atrasos de crescimento e atrasos no desenvolvimento das características puberais como consequência da inflamação crónica. A inflamação no sangue é persistente na maioria dos casos. Um exame cuidadoso dos pacientes com CAPS revela geralmente uma grande sobreposição dos sintomas clínicos. Os pacientes com MWS podem relatar sintomas consistentes com FCAS, tais como suscetibilidade ao frio (ou seja, episódios mais frequentes no inverno), ou sintomas consistentes com um envolvimento ligeiro do SNC, tais como dores de cabeça frequentes ou papiledema assintomático, tal como observado em pacientes com CINCA (NOMID). Da mesma forma, os sintomas associados ao envolvimento neurológico podem tornar-se evidentes nos pacientes à medida que envelhecem. Os membros da mesma família que são afetados por CAPS podem apresentar ligeiras variações de gravidade. No entanto, manifestações graves de CINCA (NOMID), tais como artropatia de supercrescimento ou envolvimento neurológico grave, nunca foram reportadas em membros de famílias afetadas pelas formas leves de CAPS (FCAS ou MWS ligeira).

### **1.7 A doença é igual em todas as crianças?**

É observada uma enorme variabilidade da gravidade na CAPS. Os pacientes com FCAS têm uma doença leve com um bom prognóstico a longo prazo. Os pacientes com MWS são afetados de forma mais grave, devido à amiloidose e possível surdez. Os pacientes com CINCA/NOMID têm a doença mais grave. Neste grupo, também existe variabilidade dependendo da gravidade do envolvimento neurológico e articular.