



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

冷卟啉相关周期性综合征(CAPS)

第几版本2016

1. 什么是冷卟啉相关周期性综合征

1.1 什么是冷卟啉相关周期性综合征？

冷卟啉相关周期性综合征(CAPS)是一组十分罕见的自身炎症性疾病，它包括家族性寒冷型自身炎症综合征(FCAS)、Muckle-Wells综合征(MWS)、慢性婴儿神经皮肤关节综合征(CINCA)，其中慢性婴儿神经皮肤关节综合征又称为新生儿期多系统炎症综合征(NOMID)。这些综合征最初被描述为不同的临床实体，尽管它们有很多临床相似点：患者常表现为发热、荨麻疹样皮疹（伪荨麻疹）和不同程度的关节受累。

这三种疾病的严重程度是逐渐递增的：FCAS病情最轻，CINCA（NOMID）病情最危重，而MWS居中。

这三种疾病在分子水平上已经证实是由相同的基因突变引起的。

1.2 这是一种常见病吗？

CAPS是非常罕见的疾病，每一百万人中只有几个人发病，但是可能存在尚未被发现的病例。全世界范围内均有发病。

1.3 病因是什么？

CAPS是遗传性疾病。这三种疾病(FCAS, MWS, CINCA/NOMID)可能的致病基因是CIAS1 (or NL RP3)，它编码一种叫做冷卟啉的蛋白。这种蛋白在机体的炎症反应中扮演重要角色。如果该基因被破坏，会导致冷卟啉功能亢进（功能获得）和炎症反应增强。炎症反应的增强最终引起了CAPS的临床症状。

但有30%的CINCA/NOMID的患者，并未发现CIAS1基因的突变。病情较轻的CAPS患者的基因突变并没有产生严重影响，反之亦然。其他基因和环境因素也可以对疾病的严重程度和症状产生影响。

1.4 本病遗传吗？

CAPS是一种常染色体显性遗传病，即患者的父母中有一人患有本病，并携带一个异常的CIAS1基因。因为我们每个人的基因都有2个，所以患有本病的人其子女的患病率为50%。但是在一些病例中，父母双方均不患病也不携带异常的CIAS1基因，可能在怀孕期间发生了CIAS1基因的突

变，那么他们的孩子的发病是随机的。

1.5 本病传染吗？

CAPS是不传染的。

1.6 主要症状是什么？

皮疹是这三种疾病的主要症状，通常也是首发症状。皮疹表现为游走性斑丘疹（类似于荨麻疹），通常不伴有痒感。皮疹的严重程度因人而异，并与疾病活动度有关。

FCAS，以前叫做家族性寒冷性荨麻疹，其主要特点为反复发作的短期发热，接触寒冷后出现的皮疹和关节痛，其他常见的症状包括结膜炎和肌肉疼痛。接触寒冷后症状出现的平均时间为1-2小时，温度显著变化也可导致发作，发作持续时间较短，通常少于24小时。这些症状是自限性的，不需治疗即可好转。患者常诉如果夜间温暖则第二天早晨症状较轻，但如果白天受凉夜间症状会加重。本病发病较早，通常在出生时或生后6个月内起病。在炎症发作期，血液中可以检测到炎症指标。FCAS患者的生活质量受到症状发作频率和严重程度的影响而有所不同。耳聋和淀粉样变等晚期并发症则很少发生。

MWS的临床特点为反复发作的发热、皮疹以及关节、眼睛的炎症。发热并不总是出现，慢性疲劳较为常见。

本病没有明确的诱发因素，寒冷刺激不明显。本病的病程根据患者表现为炎症的典型发作或长期症状的不同而不同。患者常常在夜间症状加重。首发症状常出现在生后早期，但到儿童期才引起重视。

约70%的患者在儿童期或成人早期发生耳聋，淀粉样变是MWS最严重的并发症，大约有25%的患者在成人期出现。淀粉样物质是一种与炎症反应相关的特殊的蛋白质，它在肾脏、肠道、皮肤、心脏等器官沉积，逐渐造成了器官功能障碍。肾脏损害尤为突出，随着肾脏功能的下降，患者可出现蛋白尿。淀粉样变并不是CAPS所特有的表现，其他慢性炎症性疾病也可出现。

在炎症发作期，血液中可以检测到炎症指标，病情严重的患者可长期检测到炎症指标，生活质量也会受到影响。

CINCA（NOMID）是这组疾病中病情最严重的。皮疹通常出现在生后或婴儿早期。三分之一的患者为早产儿或小样儿。发热是间歇性的，程度较轻，甚至在一些病例不出现发热。患者常常感到疲劳。

骨关节可有不同程度的受累，大约三分之二的患者在发作期仅表现为关节疼痛或肿胀，然而随着年龄的增长，软骨过度增生，另外三分之一的患者可出现严重的关节畸形、疼痛和活动受限。膝关节、踝关节、腕关节和肘关节为最常受累的部位。关节影像学的表现不尽相同。这种增生性关节炎通常在3岁之前出现。

几乎所有患者均会出现中枢神经系统症状，这是由慢性无菌性脑膜炎（一种非感染性的脑脊髓膜炎）引起的。这些慢性炎症反应导致了颅内压的升高，表现为不同的症状，如慢性头痛、呕吐、易激惹、视乳头水肿（眼底镜检查可看到）。病情严重的患者，可出现癫痫或认知损害。

眼睛亦可受累，前后眼球均可出现炎症反应，到成人期可致失明。在儿童后期或成人期常常会出现感音性耳聋。25%的患者随着年龄的增长，淀粉样变性会逐渐加重。慢性炎症会导致生长迟缓，青春期特征延迟出现。对CAPS患者进行详细的临床检查，可发现大量的重叠症状。MWS患者可出现与FCAS相同的症状，如寒冷敏感（冬季多发），也可出现类似CINCA（NOMID）的轻微的中枢神经系统症状，如频繁头痛或无症状的视乳头水肿。相同的是，随着年龄的增长，神经症状会越来越明显。同一家族中不同患者的严重程度可有轻度的变异，然而，在症状较轻的CAP

S患者（FCAS 或轻度的MWS），也可出现严重的CINCA（NOMID）的表现，如增生关节病或严重的神经症状。

1.7本病在每个孩子的表现都相同吗？

CAPS的严重程度存在高度的变异性。从长远来看，FCAS患者预后较好。MWS患者由于耳聋和淀粉样变性，病情较严重。CINCA/NOMID患者病情最重。另外，神经症状和关节受累的严重程度也可导致疾病严重程度不一。

2. 诊断与治疗

2.1如何进行诊断？

在基因确诊前，CAPS主要依靠临床症状进行诊断。由于重叠症状的存在，FCAS 与MWS，或MWS 与 CINCA/NOMID之间可能很难区分。临床症状和病史是诊断的基础。眼科检查（用特殊的眼底镜）、脑脊液检查（腰椎穿刺术）和影像学检查可以帮助鉴别。

2.2本病能治疗甚至治愈吗？

CAPS是遗传性疾病，是不能治愈的。然而，由于对上述疾病的进一步认识，现在已经有了治疗CAPS的药物，其长期效果正在观察中。

2.3如何进行治疗？

对CAPS进行基因和生理病理的研究，现已证明IL-1（一种强效的炎症细胞因子）在这组疾病中是过度表达的，它对发病起到重要作用。目前，大量的抑制IL-1 药物（IL-1 拮抗剂）正在研发阶段。首先用于治疗本病的药物是阿那白滞素，它可以迅速有效地控制所有CAPS患者的炎症反应，如皮疹、发热、疼痛和疲乏。这些治疗也可以有效地改善神经症状，在一些病例，甚至可以改善耳聋，控制淀粉样变性。药物剂量需根据病情严重程度进行调整。药物治疗必须尽早开始，以防慢性炎症反应引起不可逆的器官损害，如耳聋或淀粉样变性。阿那白滞素需每天皮下注射，注射部位的局部反应较常见，但随时间延长可缓解。利那西普是另一种抗IL-1药物，已由美国食品药品监督管理局（FDA）批准用于治疗11岁以上的FCAS 或 MWS患者。卡那单抗也是一种抗IL-1药物，近期被FDA和欧洲药监局（EMA）批准用于4岁以上的CAPS患者。已经证实对MWS的患者，每4-8周皮下注射一次本药，能有效的控制炎症反应。由于本病为遗传性疾病，因此抗IL-1药物需长期应用。

2.4本病会持续多久？

CAPS是一种终生性疾病。

2.5本病的预后如何？

FCAS的远期预后是良好的，但是反复发作的周期性发热会影响患者的生活质量。对于MWS综合征患者，淀粉样变性和肾功能损害会影响其远期预后。耳聋也是严重的远期并发症之一，CINCA的患儿耳聋症状是逐渐加重的。对于CINCA/NOMID患者，远期预后取决于神经症状和关节损害的严重程度。肥厚性关节炎会导致严重的残疾。病情严重的甚至会影响患者的寿命。IL-1拮抗剂

能显著改善CAPS患者的预后。

3、生活质量

3.1本病会影响患者及其家庭的日常生活吗？

反复发作的周期性发热会影响患者的生活质量。通常本病确诊时间较长，这会造成家长的焦虑，有时也会导致不必要的就医过程。

3.2关于学校？

对于慢性病患者来说，返回学校继续学习是非常重要的。父母和老师应尽可能地鼓励患儿参与学校的正常活动，这样不仅可以帮助其提高学习成绩，也可以让同龄人和成年人接受他们。胜任未来职业对年轻患者至关重要，这也是全球慢性病人治疗的目标之一。

3.3关于运动？

运动是所有儿童日常生活的重要部分。治疗的目标之一就是能让患儿尽可能地恢复日常生活，让他们融入同龄人的生活。因此，患儿可以参加各种活动，但在疾病急性期，应该限制部分体育活动或测试。

3.4关于饮食？

关于本病没有特殊的饮食要求，建议适合其年龄的健康的、营养均衡的饮食，包括充足的蛋白质、钙和维生素。

3.5气候是否会影响本病的病程？

寒冷会诱发症状。

3.6患儿可以接种疫苗吗？

本病患者是可以接种疫苗的，然而在接种减毒活疫苗前应告知医生，医生会根据患者的个人情况给出合理的建议。

3.7关于性生活、怀孕和计划生育？

目前为止，没有关于这方面的病例报道。一般来说，和其他自身炎症性疾病相似，为了适应治疗最好提前计划生育，以免生物制剂对胎儿造成损害。