https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/CZ/intro

Periodické syndromy asociované s kryopyrinem (CAPS)

Verze č 2016

1. CO JE CAPS

1.1 Co je to?

Periodické syndromy asociované s kryopyrinem (CAPS) nebo také kryopyrinopatie označují skupinu vzácných autoinflamatorních onemocnění, do které patří familiární chladový autoinflamatorní syndrom (FCAS), Muckle-Wellsův syndrom (MWS) a chronický infantilní neurologický kožní a kloubní syndrom (CINCA), také známý jako multisystémové zánělivé onemocnění se začátkem v novorozeneckém věku (neonatal onset multisystemic inflammatory disease, NOMID). Tyto syndromy byly původně popsány jako samostatné jednotky, přestože mají některé společné rysy a navzájem se překrývají: pacienti mívají horečku, urtikariformní (kopřivce podobnou) vyrážku a kloubní potíže různé závažnosti, společně s projevy celkového zánětu.
Tyto tři syndromy jsou součástí jednoho spektra závažnosti: FCAS je nejmírnější formou onemocnění, CINCA (NOMID) nejzávažnější, MWS je uprostřed tohoto spektra.
Na molekulární úrovni byl prokázán společný charakter těchto tří nemocí spočívající v mutaci stejného genu.

1.2 O jak časté onemocnění se jedná?

CAPS je velmi vzácné onemocnění vyskytující se po celém světě. Tyto syndromy postihují několik osob z milionu, pravděpodobně jsou však v celé populaci poddiagnostikovány.

1.3 Jaké jsou příčiny onemocnění?

CAPS patří mezi dědičná onemocnění. Gen odpovědný za všechny tři klinické jednotky (FCAS, MWS, CINCA/NOMID) se nazývá CIAS1 (nebo NLRP3) a kóduje protein označovaný jako kryopyrin. Tento protein hraje klíčovou roli v zánětlivé odpovědi organismu. Pokud je gen změněn, přenáší do proteinu změnu jeho funkce (ztrátu funkce) a tím se míra zánětlivé odpovědi zvyšuje. Toto zvýšení zánětlivé odpovědi odpovídá za klinické projevy CAPS.
Přesto asi u 30% pacientů s CINCA/NOMID nebyla mutace v CIAS1 nalezena. Typ mutace (změny genu) má určitý vztah k závažnosti klinického obrazu. Hovoříme pak o souvislosti mezi genotypem (=typ mutace) a fenotypem (=projevy nemoci u konkrétního pacienta). Mutace nalezené u mírných forem CAPS nebývají přítomny u závažně postižených pacientů a naopak. Další genetické a zevní faktory mohou také ovlivňovat projevy onemocnění a jejich závažnost.

1.4 Je nemoc dědičná?

CAPS se dědí autozomálně dominantně. To znamená, že nemoc je přenášena jedním z rodičů, který má CAPS a je nositelem jedné abnormální kopie genu CIAS1. Protože máme 2 kopie každého našeho genu, riziko přenesení choroby z postiženého rodiče na každého dalšího potomka je 50%. Při početí dítěte může vzniknout mutace nově (tzv. mutace de novo). V tomto případě jsou oba rodiče zdrávi a nejsou nositeli mutovaného genu. Zde je riziko CAPS pro další dítě náhodné.

1.5 Jedná se o nakažlivé onemocnění?

CAPS nepatří mezi nakažlivá onemocnění.

1.6 Jaké jsou hlavní projevy?

Vyrážka – hlavní projev všech tří onemocnění – je obvykle prvním viditelným příznakem. Má stejné charakteristiky u všech tří syndromů: jedná se o stěhovavý makulo-papulozní (kopřivce podobný) raš, obvykle nesvědivý. Intenzita vyrážky se liší u jednotlivých pacientů i v závisloti na aktivitě onemocnění.
FCAS, dříve označovaný jako familiární chladová urtika, je

charakterizován krátkými opakujícími se epizodami horeček, vyrážkou a bolestmi kloubů, které jsou vyvolány expozicí chladné teplotě okolí. Mezi další projevy patří zánět spojivek a bolest svalů. Tyto projevy se obvykle objevují 1-2 hodiny po prochladnutí nebo po významné změně okolní teploty. Trvání ataky bývá krátké (méně než 24 hodin), projevy spontánně odeznívají (tzn. bez léčby). Pacienti často uvádějí, že po teplé noci se cítí dobře, nicméně po přibývajících chladových impulzech během dne se jejich stav zhoršuje. Nemoc se velmi často objevuje už v novorozeneckém nebo časném kojeneckém věku (do 6 měsíců). V průběhu ataky je zvýšená hladina zánětlivých parametrů v krvi. Kvalita života pacientů s FCAS může být ovlivněna v závislosti na frekvenci a intenzitě projevů. Pozdní komplikace charakteru hluchoty či amyloidózy se obvykle u FCAS nevyskytují.

MWS je charakterizován opakovanými epizodami horeček a raše, spolu se zánětem kloubů a očí. Horečka není přítomna pokaždé. Velmi častá je chronická únava.
Vyvolávající faktory nejsou obvykle známy a expozice chladu jako vyvolávající činitel je pozorována vzácně. Charakter nemoci kolísá mezi jednotlivci od typičtějších opakovaných zánětlivých atak po spíše chronický průběh. Podobně jako u FCAS, pacienti s MWS často popisují zhoršení projevů v průběhu večera. První příznaky se objevují v raném dětství, nicméně začátek v pozdějším dětském věku byl rovněž popsán. Hluchota je častá, vyskytuje se přibližně v 70% případů, a obvykle začíná v dětství nebo v mladé dospělosti. Amyloidóza je nejzávažnější komplikací MWS, rozvíjí se obvykle až v dospělosti a postihuje přibližně 25% nemocných. Tato komplikace je způsobena ukládáním speciálního zánětlivého proteinu v některých orgánech (ledviny, střevo, kůže, srdce). Depozita způsobují postupnou ztrátu funkce těchto orgánů, obzvláště ledvin, kde se přítomnost amyloidu manifestuje proteinurií (bílkovina v moči), následovanou snižováním funkce ledvin. Amyloidóza není specifická pro CAPS a může komplikovat i jiná chronická zánětlivá onemocnění.
Zvýšení zánětlivých markerů v krvi je pozorováno během atak, u závažnějších případů i trvale. Kvalita života pacientů s MWS může být velmi různorodá.

CINCA (NOMID) je provázen nejzávažnějšími projevy ve spektru CAPS. Vyrážka je obvykle prvním projevem, který je patrný již při narození

nebo se objeví v časném kojeneckém věku. Asi třetina pacientů bývá předčasně narozená nebo malá s ohledem na jejich gestační stáří. Horečky mohou být střídavé, může se jednat pouze o zvýšenou teplotu a někdy může horečka zcela chybět. Častou stížností bývá výrazná únava.
Zánět kostí a kloubů může mít velmi různou intenzitu. Přibližně u dvou třetin pacientů se projeví bolestí či přechodným otokem kloubu pouze v období atak. U třetiny nemocných však dochází k výraznému postižení kloubů způsobenému přerůstem růstových chrupavek. Tyto artropatie mohou způsobit mohutné deformity kloubů provázené bolestmi a omezením funkce. Mezi nejčastější symetricky postižené klouby patří kolena, kotníky, zápěstí, lokty. Rentgenové nálezy jsou charakteristické. Přerůstové artropatie se objevují obvykle do tří let věku.
Postižení centrálního nervového systemu (CNS) je přítomno téměř u všech pacientů a je způsobeno chronickou aseptickou meningitidou (neinfekční zánět mozkových blan). Tento chronický zánět je zodpovědný za trvale zvýšený nitrolební tlak. Projevy mají různou intenzitu, patří mezi ně: bolest hlavy, zvracení, zvýšená dráždivost (zvláště u malých dětí), otok papily zrakového nervu na očním pozadí. Epilepsie (křeče) a porucha rozumových schopností se někdy projevují u závažně postižených jedinců.
Postižení očí je charakterizováno zánětem přední a/nebo zadní části oka nezávisle na přítomnosti edému papily zrakového nervu. Potižení očí může vyústit až v ztrátu zraku v dospělosti. Porucha sluchu charakteru percepční hluchoty (poruha vnímání zvuku mozkem) je častá a rozvíjí se v pozdním dětství nebo později v průběhu života. Amyloidóza se objevuje se vzrůstajícím věkem asi u 25% pacientů. Růstová retardace a opožděný pohlavní vývoj je považován za následek chronického zánětu. Elevace zánětlivých parametrů v krvi je ve většině případů přítomna trvale. Pečlivé vyšetření pacietů s CAPS obvykle odhalí široce se překrývající klinické projevy. Pacienti s MWS mohou mít některé charakteristiky FCAS, jako je citlivost na chlad (např. častější ataky v zimě), či projevy mírného postižení CNS, jako jsou časté bolesti hlavy nebo bezpříznakový otok papily zrakového nervu, charakteristické pro CINCA/NOMID. Neurologické postižení se může u pacientů projevit až se stoupajícím věkem. Členové téže rodiny postižení CAPS mohou mít mírně odlišnou závažnost onemocnění. Závažné projevy CINCA/NOMID, jako je přerůstová artropatie či těžké neurologické postižení, nebyly nikdy pozorovány u členů rodin postižených mírnějšími formami CAPS

(FCAS nebo mírný MWS).

1.7 Je tato nemoc stejná u každého dítěte?

CAPSy jsou charakteristické výraznou různorodostí projevů a jejich závažnosti. Pacienti s FCAS mají mírné onemocnění s příznivou dlouhodobou prognózou. Pacienti s MWS jsou více postiženi hlavně díky riziku hluchoty a amyloidózy. Pacienti s CINCA/NOMID mají nejzávažnější onemocnění. Rovněž v této skupině je přítomna variabilita závažnosti projevů v závisloti na neurologických a kloubních projevech.

2. DIANOGNÓZA A TERAPIE

2.1 Jak se nemoc diagnostikuje?

Stanovení diagnózy CAPS je založeno na klinických příznacích, a to ještě před genetickým potvrzením. Odlišení jednotlivých typů (FCAS, MWS, CINCA/NOMID) nám může činit větší obtíže především z důvodu existence překrývajících se projevů. Diagnóza je stanovena na základě klinických projevů společně s anamnézou pacienta. Vyšetření očí (především očního pozadí), mozkomíšního moku (lumbální punkcí) a rentgenové vyšetření kloubů nám může pomoci k odlišení jednotlivých syndromů.

2.2 Lze nemoc léčit a vyléčit?

Onemocnění CAPS patří mezi dědičná (vrozená) onemocnění, a proto vyléčit nelze. Díky významným pokrokům v porozumění těmto chorobám máme nyní k dispozici nové slibné léky, které jsou schopné účinně léčit CAPS. Jejich dlouhodobá účinnost je studována.

2.3 Jaká je léčba?

Nedávné práce z oblasti genetiky a patofyziologie CAPS ukazují, že interleukin-1beta (IL-1β), mocný prozánětlivý cytokin, je produkován v nadměrném množství a hraje hlavní roli při vzniku tohoto onemocnění. V současné době je množství léků, které inhibují IL-1β (blokátory IL-1β) na různých stupních vývoje. Prvním lékem používaným při léčbě tohoto onemocnění byla anakinra. Ukázalo se, že velmi rychle a účinně

ovlivňuje zánět, vyrážku, horečku, bolesti a únavu u všech forem CAPS. Tato léčba také efektivně zlepšuje neurologické projevy. U některých stavů může rovněž zlepšit sluchové postižení a zastavit rozvoj amyloidózy. Bohužel příliš nepůsobí na přerůstovou artropatii. Dávkování závisí na závažnosti choroby. Léčbu je třeba zahájit časně, dříve než chronický zánět způsobí nevratné poškození orgánů nebo než se objeví hluchota nebo amyloidóza. Lék je podáván denně formou podkožních injekcí. Poměrně často se objevuje lokální reakce v místě vpichu, která se zhojí v odstupu času. Rilonacept (Arcalyst) patří mezi další léky blokující IL-1, který byl schválen FDA (Food and drug administration) v USA pro pacienty s FCAS nebo MWS starší 11 let. Lék se podává jedenkrát týdně formou podkožních injekcí. Canakinumab je další lék této skupiny, který byl schválen FDA v USA a EMA (European Medicines Agency) v Evropě pro pacienty s CAPS ve věku od 2 let. U pacientů s MWS se ukázalo, že tento lék dokáže zcela ovlivnit manifestaci zánětu při terapii podkožními injekcemi každých 4-8 týdnů. Díky vrozené povaze onemocnění lze předpokládat, že by farmakologická blokáda IL-1 měla být podávána dlouhodobě, možná i celoživotně.

2.4 Jak dlouho bude nemoc trvat?

CAPS jsou celoživotním onemocněním.

2.5 Jaký je dlouhodobý vývoj (prognóza) CAPS?

Dlouhodobá prognóza u FCAS je příznivá, nicméně kvalita života může být ovlivněna opakovanými atakami horeček. V případě MWS se dlouhodobá prognóza odvíjí od případného rozvoje amyloidózy s porušením funkce ledvin, případně vzniku hluchoty. Dlouhodobá prognóza dětí s CINCA/NOMID syndromem závisí na závažnosti neurologického, smyslového a kloubního postižení, děti bývají postiženy poruchou růstu. Přerůstová artropatie může způsobit invaliditu. U velmi závažně postižených jedinců může dojít k předčasnému úmrtí. Léčba blokátory IL1 významně zlepšila prognózu pacientů s CAPS.

3. KAŽDODENNÍ ŽIVOT

3.1 Jak může toto onemocnění ovlivnit život dítěte a jeho rodiny?

Kvalita života může být ovlivněna opakovanými epizodami horeček. Úzkost rodičů může být rovněž zvýšena díky značnému zpoždění při stanovování diagnozy a nadměrnému vyšetřování dítěte před jejím potvrzení.

3.2 Jak je to se školou?

Především je nezbytné pokračovat ve vzdělávání dětí i přes jejich chronické onemocnění. Existuje několik faktorů, které mohou působit problémy se školní docházkou, a proto je nezbytné vysvětlit učiteli všechny potřeby dítěte. Rodiče a učitelé by měli udělat všechno pro to, aby se dítě mohlo účastnit školních aktivit bez omezení. Budoucí integrace v zaměstnání je nezbytná pro mladé pacienty a je jedním z cílů globální péče o chronicky nemocné pacienty.

3.3 Jak je to se sporty?

Sport a pohyb patří mezi základní aspekty každodenního života dítěte. Jedním z cílů léčby je umožnit dětem, aby vedly normální život stejně jako jejich vrstevníci, jak jen je to možné. Všechny činosti lze tedy provádět dle tolerance dítěte s výjimkou akutní fáze onemocnění, kdy je nezbytné fyzickou aktivitu omezit.

3.4 Je nutné dodržovat nějakou speciální dietu?

Neexistuje žádné zvláštní dietní omezení či doporučení . Obecně platí, že dítě by mělo jíst vyváženou, normální stravu pro jeho věk. Pro vyvíjející se dítě je doporučena zdravá, vyvážená strava s dostatečným množstvím bílkovin, vápníku a vitaminů .

3.5 Může klima ovlivnit průběh onemocnění?

Ano, chlad může být vyvolávajícím stimulem.

3.6 Je možné dítě nechat očkovat?

Ano, dítě může a mělo by být očkováno. Ošetřující lékař by však měl být

vždy informován před očkováním živými oslabenými vakcinami, aby mohl poskytnout potřebné informace a zhodnodit podmínky očkování případ od případu.

3.7 Co sexuální život, těhotenství, antikoncepce?

Dostupné literární zdroje dosud neuvádějí informace týkající se této problematiky. Řídíme se, podobně jako u jiných autoinflamatorních onemocnění, obecným pravidlem, že je lepší těhotenství plánovat z důvodu přizpůsobení léčby a možným vedlejším účinkům biologické léčby na plod.