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

Cryopyrin-Associerede Periodiske Syndromer (CAPS)

Version af 2016

1. HVAD ER CAPS

1.1 Hvad er det?

Cryopyrin Associerede Periodiske Syndromer (CAPS) består af en gruppe af sjældne autoinflammatoriske sygdomme der omfatter familiær kulde autoinflammatorisk syndrom (FCAS), Muckle-Wells syndrom (MWS) og kronisk infantil neurologisk kutan artikulær syndrom (CINCA), også kaldet neonatal onset multisystem inflammatorisk sygdom (NOMID). Disse syndromer var initialt beskrevet som tre separate kliniske entiteter trods sammenfald af kliniske symptomer: patienterne har typisk symptomer som feber, hududslæt der ligner kvadler (pseudo-urtikaria, nældefeber) og led involvering af varierende sværhedsgrad associeret med systemisk inflammation.
Disse tre sygdomme viser sig klinisk sig som et kontinuum af sværhedsgrad: FCAS med den mildeste fænotype, CINCA (NOMID) med den mest alvorlige og patienter med MWS har en intermediær fænotype.
Alle tre sygdomme er på det molekylære plan karakteriset ved mutationer i det samme gen.

1.2 Hvor hyppigt er det?

CAPS er meget sjældne sygdomme der kun afficerer få personer per million, men sygdommene er sandsynligvis underdiagnosticeret. CAPS findes over hele verdenen.

1.3 Hvad er årsagen til sygdommen?

CAPS er genetiske sygdomme. Genet relateret til de tre kliniske entiteter (FCAS, MWS, CINCA/NOMID) kaldes CIAS1 (eller NLRP3) og koder for proteinet cryopyrin. Proteinet har en central rolle i kroppens inflammatoriske respons (betændelseslignende reaktion). Hvis der er mutationer i genet, medfører dette en øget funktion af proteinet (kaldet "gain of function") og dermed et øget inflammatorisk respons. Disse øgede inflammatoriske reaktioner er baggrunden for de kliniske symptomer observeret ved CAPS.
I 30% af patienterne med CINCA/NOMID kan der ikke findes en mutation i CIAS1 genet. Der er en vis genotype/fænotype sammenhæng; mutationer fundet hos patienter med milde former for CAPS er ikke blevet identificeret hos svært ramte patienter og vice versa. Det er muligt at øvrige genetiske og miljømæssige faktorer kan påvirke sygdommens syptomer og sværhedsgrad.

1.4 Er det arveligt?

CAPS er nedarvet som en autosomal dominant sygdom. Dette betyder at sygdommen videregives fra en afficeret forælder der har en muteret kopi af CIAS1 genet. Da alle har 2 kopier af alle vores gener er risikoen 50% for, at en afficeret forælder videregiver den muterede udgave af CIAS1 genet og derved sygdommen til sit barn. De novo (nye) mutationer kan forekomme; i sådanne tilfælde har ingen af forældrene sygdommen og bærer heller ikke mutationen i CIAS1 genet, men barnets mutation i CIAS1 genet er sket ved undfangelsen. I disse tilfælde er risikoen tilfældig for om et nyt barn får CAPS.

1.5 Er sygdommen infektiøs?

CAPS er ikke en infektiøs og deraf heller ikke en smitsom sygdom.

1.6 Hvad er hovedsymptomerne?

Udslættet – et hovedsymptom i alle tre sygdomme – er typisk det symptom der først bemærkes. Udslættet er karakteriseret på samme måde, uanset hvilket af de tre syndromer: det er et flygtigt makulopapuløst udslæt (ligner nældefeber/urtikaria) og er typisk ikke

kløende. Sværhedsgraden af udslættet kan variere patienter imellem og afhængigt af sygdomsaktivitet.
FCAS, tidligere kaldet familiær kulde urtikaria, er karakteriset af gentagne korte episoder med feber, udslæt og ledsmerter forudgået af kuldeeksponering. Andre hyppige symptomer omfatter konjunktivitis og muskelsmerter. Symptomer begynder typisk 1-2 timer efter generaliset eksponering for kulde eller signifikant temperaturændring, og anfaldet er typisk af kort varighed (mindre end 24 timer). Anfaldene er selvbegrænsende (de går i sig selv uden behandling). Ofte beskriver patienter et mønster hvor de har det godt om morgenen efter en varm nat, men at de bliver dårlige senere på dagen, fremprovokeret af kulde. Det er almindeligt at sygdommen starter tidligt, f.eks. allerede ved fødslen eller indenfor de første 6 levemåneder. Ved de inflammatoriske anfald ses påvirkede inflammatoriske markører i blodet. Afhængigt af hyppighed og intensitet af symptomer kan livskvaliteten hos patienter med FCAS være påvirket i varierende grad. Senkomplikationer som døvhed og amyloidose forekommer typisk ikke.

MWS er karakteriset af gentagne episoder med feber og udslæt associeret med led- og øjeninflammation, men feber er ikke altid tilstede. Kronisk træthed er et hyppigt symptom.
Der findes typisk ingen udløsende faktorer og kulde udløser sjældent et anfald. Sygdomsforløbet varierer patienter imellem, fra tilbagevendende anfald med inflammation til mere permanente symptomer. Patienter med MWS beskriver, som ved FCAS, et mønster hvor symptomerne forværres om aftenen. De første symptomer på sygdommen starter typisk tidligt i livet, men debut sent i barnealderen er beskrevet.
Døvhed ses hyppigt (hos ca. 70% af tilfældene) og starter typisk i barnealderen eller tidlig voksenalder; amyloidose er den mest alvorlige senfølge til MWS og udvikles i voksenalderen hos ca.25% af tilfældene. Amyloidose skyldes organophobning af amyloid, der er et protein relateret til inflammation. Afficerede organer kan være nyrerne, tarmen, huden eller hjertet. Amyloid ophobningen medfører gradvis funktionsnedsættelse af det afficerede organ, særligt nyrerne hvor der ses proteinuri (tab af protein i urinen) efterfulgt af nedsat nyrefunktion. Amyloidose ses også ved andre kronisk inflammatoriske sygdomme og er derfor ikke særegen for CAPS.
Påvirkede inflammatoriske markører i blodet ses ved de inflammatorisk

anfald eller mere permanent i de svære tilfælde. Patienters livskvalitet er påvirket i varierende grad.

Ud af de tre sygdomme er CINCA (NOMID) associeret med de alvorligste symptomer. Udslættet er typisk det første symptom og opstår ved fødslen eller i tidlig spædbarnsalder. En tredjedel af patienterne er født præmaturt eller "lille for gestationsalder". Feber kan komme i anfald, den kan være lav eller i nogle tilfælde slet ikke til stede. Patienter klager ofte over træthed.
Knogle- og led-inflammation varierer i sværhedsgrad: hos ca. to-tredjedele af patienterne er led manifestationer begrænset til ledsmerter eller forbigående led hævelse under anfald. Men hos en tredjedel af patienterne ses svær og invaliderende led involvering som et resultat af kraftig overvækst af ledbrusken. Dette kan forårsage svær leddeformitet ledsaget af smerter og nedsat bevægelighed. Knæ, ankler, håndled og albuer er de led der typisk bliver ramt, og oftest i et symmetrisk mønster. De røntgenmæssige forandringer er tydelige. Såfremt der er led involvering, starter dette typisk tidligt i livet, før 3 års alderen.
Central nervesystems (CNS) abnormiteter ses ved næsten alle patienter og forårsages af kronisk aseptisk meningitis (ikke-infektiøs inflammation af hinderne omkring hjernen og rygmarven). Denne vedvarende inflammation medfører kronisk forhøjet intrakranielt tryk. Ledsagende symptomer af varierende sværhedsgrad omfatter kronisk hovedpine, af og til opkastning, irritabilitet hos små børn og papilødem ved fundoskopi (en specialiseret øjenlæge undersøgelse). Epilepsi (kramper) og nedsat kognitivt niveau ses ind imellem hos svært ramte patienter. Øjnene kan også blive ramt af sygdommen: Uafhængigt af om der er papilødem tilstede eller ej, kan inflammationen ramme den forreste og/eller bagerste del af øjet. Øjenmanifestationer kan progrediere til øjenabnormiteter i voksenalderen (synstab). Perceptivt høretab er hyppigt og udvikles i den sene barnealder eller derefter. Hos 25% af patienterne, udvikles amyloidose med alderen. Grundet den kroniske inflammation kan der ses væksthæmning og forsinket pubertet. I de fleste tilfælde ses vedvarende påvirkede inflammatoriske markører i blodet. Ved grundig klinisk undersøgelse af patienter med CAPS ses typisk stort overlap i de kliniske symptomer. Patienter med MWS kan beskrive symptomer foreneligt med FCAS, f.eks. kulde følsomhed (i.e. hyppigere anfald om vinteren), eller symptomer foreneligt med

CINCA/NOMID som mild CNS påvirkning, med f.eks. hyppig hovedpine eller asymptomatisk papilødem i øjet. Symptomer relateret til neurologisk involvering kan blive tydelige med alderen. Hvis flere medlemmer af samme familie har CAPS, kan der ses en lille variation i sværhedsgraden af de kliniske symptomer familiemedlemmerne imellem; men de alvorlige symptomer ved CINCA (NOMID), som svær overvækst af ledbrusken eller svær neurologisk påvirkning, er aldrig rapporteret hos familiemedlemmer i familier med milde former for CAPS (FCAS eller mild MWS).

1.7 Er sygdommen ens hos alle børn?

Der ses stor forskel i sværhedsgraden af det kliniske billede indenfor CAPS. Patienter med FCAS har et mildt forløb med en god lang-tids prognose. MWS patienter er grundet risikoen for døvhed og amyloidose mere alvorligt ramte. CINCA/NOMID patienter har overordnet set det mest alvorlige sygdomsforløb. Indenfor denne sidste gruppe kan der også ses stor variabilitet i sværhedsgraden, afhængig af omfanget af neurologiske – og ledsymptomer.

2. DIAGNOSE OG BEHANDLING

2.1 Hvordan stilles diagnosen?

Diagnosen CAPS mistænkes på baggrund af de kliniske symptomer og bekræftes af genetisk undersøgelse. På grund af de overlappende symptomer kan det være svært at skelne mellem de tre undertyper – FCAS, MWS eller CINCA/NOMID. Diagnosen stilles på baggrund af de kliniske fund og patientens sygehistorie. Øjenlæge vurdering (særligt fundoskopi), undersøgelse af cerebrospinalvæsken (lumbal punktur) og røntgen undersøgelser er brugbare til at skelne mellem de tre undertyper.

2.2 Kan det behandles eller helbredes?

CAPS kan ikke helbredes da de er genetiske sygdomme. Men grundet betydelig udvikling i forståelsen af disse sygdomme er ny lovende medicin nu tilgængelig til behandling af CAPS og lang-tids effekten af medicinen er ved at blive undersøgt.

2.3 Hvad er behandlingen?

Den seneste forskning indenfor genetikken og fysiopatologien bag CAPS viser at det stærkt inflammatoriske cytokin (protein) IL-1β overproducers i disse sygdomme, hvilket spiller en central rolle i sygdoms debut. Aktuelt er en række medicinske præpater med hæmmende effekt på IL-1β (IL-1 blokkere) under udvikling. Det første præparat brugt i behandling af disse sygdomme var anakinra. Denne medicin er vist at hurtigt kunne effektivt styre inflammation, udslæt, feber, smerte og træthed ved alle undertyper af CAPS. Behandlingen forbedrer også effektivt den neurologiske påvirkning. I enkelte tilfælde er det vist at mindske døvhed og styre amyloidosen. Desværre ser det ikke ud til at behandlingen er effektiv mod overvæksten af ledbrusken. Den nødvendige dosis af anakinra afhænger af sværhedsgraden af symptomer. Behandlingen skal startes tidligt i livet, før den kroniske inflammation har medført irreversibel organskade som døvhed og amyloidose. Det er nødvendigt med daglige subkutane injektioner. Ved indstiksstedet ses hyppigt lokale reaktioner i huden, men de mindskes oftest med tiden. Rilonacept er et andet anti-IL-1 medicinsk præparat, det er godkendt af FDA (Food and Drug Administration i USA) til patienter ældre end 11 år der har FCAS eller MWS. Ugentlige subkutane injektioner er nødvendige. Canakinumab er et tredje anti-IL-1 medicinsk præparat, det er nyligt godkendt af FDA og Europæisk Medicin Agentur (EMA) for CAPS patienter ældre end 2 år. Subkutane injektioner af dette præparat hver 4. - 8. uge til MWS patienter, er vist at kunne kontrollere de inflammatoriske manifestationer effektivt. Da sygdommen har en genetisk baggrund, er det sandsynligt at farmakologisk blokade af IL-1 er nødvendigt i længere perioder, måske livslangt.

2.4 Hvor lang tid varer sygdommen?

CAPS er livslange sygdomme.

2.5 Hvad er sygdommens prognose (forventet langtidsforløb)?

Lang-tids prognosen for patienter med FCAS er god, men livskvaliteten kan være påvirket af de gentagne feberepisoder. For MWS patienter kan lang-tids prognosen være præget af amyloidose og nedsat

nyrefunktion. Døvhed er også en alvorlig potentiel senfølge. Børn med CINCA kan udvikle vækstforstyrrelser som en del af deres sygdomsforløb. Lang-tids prognosen hos patienter med CINCA/NOMID afhænger af sværhedsgraden af neurologiske-, neurosensoriske- og ledsymptomer. Leddeformiteterne grundet overvæksten af ledbrusken kan være svært invaliderende. Hos svært ramte patienter er det en potentiel risiko med for tidlig død. Behandling med IL-1 blokkere har markant forbedret prognosen for patienter med CAPS.

3. DAGLIGDAGEN

3.1 Hvordan kan sygdommen påvirke barnets og familiens dagligdag?

Tilbagevendende feberepisoder kan påvirke livskvaliteten. Det kan tage lang tid, før den rigtige diagnose er stillet, hvilket kan medføre bekymring hos forældre og eventuelt unødvendige medicinske undersøgelser.

3.2 Hvad med skolen?

Det er vigtigt at fortsætte undervisningen af børn med kroniske sygdomme. Der er nogle faktorer der kan påvirke skolefraværet, og det er derfor vigtigt at forklare barnets mulige behov til lærerne. Forældre og lærere bør gøre, hvad de kan for at barnet kan deltage normalt i skoleaktiviteter, således at barnet både passer sin faglige udvikling og men også bliver accepteret og påskønnet af jævnaldrende og voksne. Fremtidig vellykket overgang til et studie og job er essentielt for den unge patient og er et af målene for den samlede pleje af kronisk syge patienter.

3.3 Hvad med sport/idræt?

Deltagelse i sport/idræt er en vigtig del af ethvert barns hverdag. Et af formålene med behandling er at hjælpe barnet til at føre et så normalt liv som muligt, uden følelsen af at være anderledes end jævnaldrende. Man må derfor lave alle de aktiviteter man kan holde til. Men nedsat fysisk aktivitet eller hvile kan være nødvendigt under den akutte fase af sygdommene.

3.4 Hvad med kosten?

Der er ingen specifikke anbefalinger i forhold til kost. Generelt bør barnet få normal, varieret og alderssvarende kost. For at sikre optimal vækst anbefales en sund, varieret kost indeholdende tilstrækkelige mængder af protein, kalk og vitaminer.

3.5 Kan klimaet påvirke forløbet af sygdommen?

Kulde kan fremprovokere symptomer.

3.6 Må barnet blive vaccineret?

Ja, barnet kan og bør vaccineres. Men den behandlende lægen bør informeres om sygdommen, inden der vaccineres med levende svækkede vacciner for at vedkommende kan give relevante anbefalinger i de enkelte tilfælde.

3.7 Hvad med sexliv, graviditet og prævention?

Ind til videre er der ingen tilgængelig information i litteraturen om dette. Som ved andre autoinflammatoriske sygdomme anbefales det at graviditeter planlægges, således at behandling kan tilpasses i god tid - med tanke på eventuelle bivirkninger på fostret af biologiske præparater.