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

Periodički sindrom povezan s kriopirinom (engl. cryopyrin-associated periodic syndrome, CAPS)

Verzija 2016

1. ŠTO JE CAPS?

1.1. Što je to?

Perioidički sindrom povezan s kriopirinom (engl. Cryopyrin-associated periodic syndrome, CPAS) sastoji se od grupe rijetkih autoiinflamatornih bolesti koja uključuje Autoinfalmatorni sindrom obiteljske hladnoće (engl. Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, FACS), Muckle-Wells sindrom (engl. Muckle-Wells Syndrome, MWS) i Kronični infantilni neurološki kožni artikularni sindrom (engl. Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Articular Syndrome, CINCA), poznat i kao Multisistemska inflamatorna bolest s nastupom u novorođenačkoj dobi (engl. Neonatal Onset Multi-systemic Inflammatory Disease, NOMID). Ovi sindromi isprva su bili opisani kao različiti klinički entiteti usprkos nekim kliničkim sličnostima: bolesnici se često prezentiraju s preklapajućim simptomima uključujući temperature, promjene na koži koji izgledaju kao koprivnjače (pseudo-urtike) i zahvaćenost zglobova različita stupnja povezana s sistemskom upalom.
Ove tri bolesti mogu se poredati s obzirom na težinu: FCAS je najlakši oblik, CINCA (NOMID) najteži, dok bolesnici s MWS imaju intermedijarni fenotip.
Karakterizacija ovih stanja na molekularnoj razini ukazala je na mutacije istog gena u sva tri poremećaja.

1.2 Koliko je čest?

CAPS grupa bolesti vrlo je rijetka i pogađa tek nekoliko osoba na milion,

no vjerojatno često ostaje neprepoznata. CAPS se može pronaći diljem svijeta.

1.3 Koji su uzroci bolesti?

Bolesti iz CAPS grupe su genetske bolesti. Gen odgovoran za tri klinička entiteta (FCAS, MWS, CINCA/NOMID) naziva se CIAS1 (ili NLRP3) i kodira protein naziva kriopirin. Ovaj protein ima ključnu ulogu u upalnom odgovoru tijela. Ako je gen promijenjen, dolazi do prekomjernog rada proteina (što se naziva pojačanje funkcije) i upalni odgovor je pojačan. Takav pojačan uplanih odgovor odgovoran je za kliničke simptome koji se opažaju u CAPS-u.
U 30% bolesnika s CINCA/NOMID-om, ne nalaze se mutacije CIAS1 gena. Postoji i određeni stupanj koleracije genotipa i fenotipa; mutacije koje se otkrivaju u bolesnika s blagim oblicima CAPS-a ne otkrivaju se u bolesnika s teškim oblicima bolesti i obrnuto. Dodatni genetski i okolišni čimbenici mogu utjecati na težinu simptoma bolesti.

1.4 Je li nasljedan?

Bolesti iz CAPS grupe nasljeđuju se kao autosomno dominantne bolesti. To znači da se bolest prenosi s jednog od roditelja koji ima bolest i nosi abnormalnu kopiju CIAS1 gena. Budući da svi imamo dvije kopije svih naših gena rizik da roditelj pogođen bolešću prenese mutiranu kopiju CIAS1 gena na dijete i da se dijete razboli je 50%. Mogu se pojaviti i de novo (nove) mutacije; u takvim slučajevima, ni jedan od roditelja nema bolest i ni jedan ne nosi mutaciju u CIAS1 genu već do greške u CIAS1 genu dolazi nakon začeća. Rizik da i drugo dijete razvije CAPS u tom je slučaju nasumičan.

1.5 Je li zarazan?

CAPS grupa bolesti nije zarazna.

1.6 Koji su glavni simptomi?

Osip, glavni simptome sve tri bolesti, obično je prvi simptom koji se opazi. Bez obzira na sindrom, ima iste karateristike: radi se o migratornom makulo-papularnom osipu (izgleda poput urtike), koji

obično ne svrbi. Intenzitet osipa na koži može se razlikovati od bolesnika do bolenika i ovisno o aktivnosti bolesti.
FCAS, ranije poznat pod nazivom obiteljska hladna urtikarija, karaktericiran je kratkim epizodama febriliteta, osipa i bolova u zglobovima, što se pojavljuje nakon izlaganja niskim temperaturama. Drugi simptomi koji se često navode uključuju konjuktivitis i bol u mišićima. Simptomi se obično javljaju 1-2h nakon generaliziranog izlaganja niskim temperaturama ili značjanim promjenama temperature, a trajanje simptoma obično je kratko (manje od 24h). Takvi napadi su samoograničavajući (što znači da prestaju bez liječenja). Bolesnici često navode da se osjećaju dobro ujutro nakon tople noći, no kasnije u toku dana nakon izlaganja hladnoći postaje im lošije. Čest je rani nastup bolesti, pri rođenju ili unutar prvih šest mjeseci života. Upala se u krvi može opaziti tijekom epizoda upale. Kvaliteta života bolesnika s FCAS-om različito može biti pogođena ovisno o učestalosti i intenzitetu simptoma. Ipak, kasne komplikacije poput gluhoće i amiloidoze obično se ne javljaju.

MWS je karkateriziran ponavljajućim epizodama vrućice i osipa povezanih s upalom zglobova i oka, mada povišena temperatura ne mora biti uvijek prisutna. Kronična iscrpljenost vrlo je česta. Čimbenici koji utječu na javljanje simptoma često ostaju neprepoznati, dok se utjecaj hladnoće rijetko opaža. Tijek bolesti varira od osobe do osobe, od tipičnih ponavljajućih napadaja upale, što se javlja češće, do trajno prisutnih simptoma. Kao i kod FACS-a, bolesnici s MWS često opisuju pogoršavanje simptoma uvečer. Prvi simptomi javljaju se rano u životu, no opisan je nastup i kasnije u djetinjstvu.
Gluhoća je česta (javljaje u otprilike 70% slučajeva) i obično počinje u djetinjstvu ili u ranoj odrasloj dobi; amiloidoza je najozbiljnija komplikacija MWS-a i javlja se u odrasloj dobi u otprilike 25% slučajeva. Do ove komplikacije dolazi zbog odlaganja amiloida, posebnog proteina povezanog s upalom u nekim organima (bubrezima, crijevima, koži ili srcu). Takvi depoziti postupno dovode do gubitka funkcije organa, osobito bubrega; manifestiraju se kao proteinurija (gubitak proteina u urinu) na što se nadovezuje gubitak bubrežne funkcije. Amiloidoza se ne jalja samo u CAPS-u i može se javiti kao komplikacija drugih kroničnih upalnih bolesti.
Upala se može opaziti u krvi tijekom epizoda upale ili i češće u težim slučajevima. Kvaliteta života bolesnika može biti pogođena na različite

načine.

CINCA (NOMID) povezuje se s najtežim simptomima u spektru ovih bolesti. Osip je obično prvi znak i javlja se pri rođenju ili u ranom djetinjstvu. Jedna trećina bolesnika je prerano rođena ili premala za gestacijsku dob. Vrućica može biti intermitentna, vrlo blaga ili u nekim slučajevima čak i odsutna. Bolesnici se često žale na umor.
Upala kosti i zglobova razlikuje se u svojoj težini; u otprilike dvije trećine bolesnika, manifestacije na zglobovima ograničene su na bolnost zglobova ili prolazna oticanja tijekom pogoršanja. U jednoj trećini slučajeva, s druge strane, dolazi do teške i onesposobljavajuće zahvaćenosti zglobova zbog prerastanje hrskavice. Takve prerastajuće artropatije mogu uzrokovati velike deformitete zglobova, s boli i ograničenom pokretljivosti. Najčešće su simetrično zahvaćeni koljena, gležnjevi, ručnih zglobovi i laktovi. Radiološke osobine mogu poslužiti za razlikovanje ove bolesti od drugih. Prerastajuće artropatije, kada su prisutne, obično se javljaju ranu u životu, prije treće godine.
Abnormalnosti središnjeg živčanog sustava (SŽS) prisutne su u gotovo svih bolesnika i uzrokovane su kroničnim aseptičkim meningitisom (nezarazna upala membrana koje okružuju mozak i ležnu moždinu). Ova kronična upala odgovorna je za kronično povišeni intrakranijalni tlak. Simptomi povezani s ovim stanjem varirati će u intenzitetu i uključuju kronične glavobolje, ponekad povraćanje, iritabilnost u male djece i edem papile na fundoskopiji (poseban oftalmološki pregled). Epilepsija (napadaji) i kognitivno odstupanje ponekad se javljaju u osobito teških bolesnika.
Oči također mogu biti zahvaćene bolesti; upala se može javiti u prednjem i/ili stražnjem dijelu oka, bez obzira da prisutnost edema papile. Očne manifestacije mogu progredirati do gubitka vida u odrasloj dobi. Perceptivna gluhoća je česta i razvija se u kasnom djetinjstvu ili kasnije u životu. Amiloidoza se javlja kako dijete stari u 25% bolesnika. Zaostajanje u rastu i zaostajanje u razvoju pubertetskih osobina može se opaziti kao posljedica kronične upale. Upala krvi je perzistentna u većini slučajeva. Pažljiv pregled bolesnika s CAPS-om obično otkriva široko preklapanje kliničkih simptoma. Bolesnici s MWS-om mogu navesti simptome slične onima u FCAS-u, kao što je osjetljivost na hladnoću (tj. češći napadaji u zimskim mjesecima), ili simptome povezane s blagom zahvaćenošću SŽS-a, poput čestih glavobolja ili asimptomatskih papiloedema, kao što se vidi u bolesnika s CINCA

(NOMID) sindromom. Osim toga, simptomi povezani s zahvaćenošću živčanog sustava postaju sve očitiji starenjem. Članovi iste obitelji pogođeni CAPS-om mogu se malko i razlikovati u težini simptoma; ipak, teške manifestacije CINCA/NOMID sindroma, kao što je prerastajuća artropatija ili teška zahvaćenost živčanog sustava, nikada nisu opisani u članova obitelji pogođenih blagim oblicima CAPS-a (FCAS ili blaži MWS).

1.7 Da li je bolest ista u svakog djeteta?

U bolesnika s CAPS-om opažaju se velike razlike u težini simptoma. Bolesnici s FCAS-om imaju blagu bolest s dobrom dugoročnom prognozom. Bolesnici s MWS-om teže su pogođeni bolešću zbog mogućeg razvoja gluhoće i amiloidoze. Bolesnici s CINCA/NOMID sindromom imaju najtežu bolest. I u ovoj grupi postoje razlike u težini simptoma ovisno o težini neuroloških simptoma i zahvaćenosti zglobova.