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

Kriopirin-Asszociált Periodikus Szindróma (CAPS)

Verzió 2016

1. MI A CAPS

1.1 Mi ez?

A kriopirin-asszociált periodikus szindrómák (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS) ritka autoinflammatorikus betegségek csoportját képezik, amely magába foglalja a következőket: familiáris, hideg okozta autoinflammatorikus szindróma (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, FCAS), Muckle–Wells-szindróma (MWS) és krónikus gyermekkori neurológiai kután és artikuláris szindróma (Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Articular Syndrome, CINCA), más néven újszülöttkorban kezdődő, több szervrendszert érintő gyulladásos betegség (Neonatal Onset Multi-systemic Inflammatory Disease, NOMID). Ezeket a szindrómákat először önálló klinikai kórképekként írták le a köztük lévő következő klinikai hasonlóságok ellenére: a betegek gyakran hasonló tüneteket tapasztalnak, például lázat, csalánkiütéshez hasonló megjelenésű (pszeudo-urticariás) bőrkiütést, valamint szisztémás gyulladással összefüggő, különböző súlyosságú ízületi panaszokat.
Ez a három betegség átöleli a teljes súlyossági skálát: Az FCAS a legenyhébb betegség, a CINCA (NOMID) a legsúlyosabb, míg az MWS a közepes súlyosságú fenotípus.
Ezeknek a kórképeknek a molekuláris szintű vizsgálata ugyanannak a génnek a mutációját tárta fel mindhárom rendellenesség esetében.

1.2 Milyen gyakori?

A CAPS szindrómák nagyon ritka kórképek, amelyek csak néhány embert érintenek egymillióból, de valószínűleg a valósnál kevesebb

számú esetet ismernek fel. A CAPS szindrómák világszerte előfordulnak.

1.3 Mik a betegség okai?

A CAPS szindrómák genetikai betegségek. A 3 klinikai kórképért (FCAS, MWS, CINCA/NOMID) felelős gén a CIAS1 (vagy NLRP3), amely a kriopirin nevű fehérjét kódolja. Ez a fehérje kulcsszerepet tölt be a szervezet által adott gyulladásos reakcióban. A gén rendellenessége esetén fokozódik a fehérje működése (ezt nevezzük funkciónyerésnek), ezáltal a gyulladásos reakció. Ezek a fokozott gyulladásos reakciók felelősek a CAPS esetén megfigyelt klinikai tünetekért.
A CINCA/NOMID-betegek 30%-ánál nem található meg a CIAS1 mutációja. Van némi genotípus/fenotípus összefüggés; a CAPS enyhe formáiban szenvedő betegekben talált mutációkat nem azonosították súlyosan érintett betegeknél, és fordítva. Előfordulhat, hogy egyéb genetikai, illetve környezeti tényezők is befolyásolják a betegség súlyosságát és tüneteit.

1.4 Örökletes-e ez a betegség?

Autoszomális domináns betegségként a CAPS örökletes. Ez azt jelenti, hogy az egyik szülő adja át, akinél fennáll a betegség és a CIAS1 gén rendellenes példánya. Minden emberben az összes génnek 2 példánya van, így 50% annak kockázata, hogy az érintett szülő továbbadja a CIAS1 gén mutált változatát, így a betegséget is a gyermekének. De novo (új) mutációk szintén előfordulhatnak; ebben az esetben egyik szülőnél sem áll fenn a betegség, sem a CIAS1 gén mutációja, azonban annak diszrupciója megjelenik a gyermek fogamzásakor. Ebben az esetben a véletlenen múlik, hogy egy másik gyermeknél kialakul-e a CAPS.

1.5 Fertőző-e a betegség?

A CAPS szindrómák nem fertőző betegségek.

1.6 Mik a fő tünetei?

A bőrkiütés – mindhárom betegségnél a legfőbb tünet – általában az első észrevehető tünet. Az adott szindrómától függetlenül ugyanazok a

jellemzői: mozgó makulopapuláris bőrkiütés (amely csalánkiütésre hasonlít), amely általában nem viszket. A bőrkiütés súlyossága betegenként és a betegség aktivitásától függően változhat.
Az FCAS szindrómát (korábbi nevén familiáris, hideg okozta csalánkiütést) visszatérő, rövid ideig tartó lázrohamok, kiütés és ízületi fájdalom jellemzi, amelyet a hideg hőmérséklet hatására jelenik meg. Az egyéb gyakori tünetek közé tartozik a kötőhártya-gyulladás és az izomfájdalom. A tünetek általában 1-2 órával a hideg hőmérsékletnek vagy jelentős hőmérséklet-ingadozásnak való általános kitettség után jelennek meg, és a rohamok általában rövid ideig (kevesebb mint 24 órán keresztül) tartanak. Ezek a rohamok maguktól, kezelés nélkül elmúlnak. A betegek gyakran beszámolnak arról, hogy rendszerint egy meleg éjszakát követő reggelen jól érzik magukat, majd később a nap folyamán hideg hatására az állapotuk rosszabbodik. A betegség gyakran megjelenik már korán, születéskor vagy az élet első 6 hónapjában. A gyulladásos epizódok ideje alatt gyulladás figyelhető meg a vérben. A betegség különbözőképpen érinti az FCAS-betegek életminőségét a tünetek gyakoriságától és súlyosságától függően. Késői szövődmény, például halláskárosodás vagy amiloidózis azonban általában nem alakul ki.

Az MWS szindrómát visszatérő lázrohamok és kiütések jellemzik, amelyekhez ízületi és szemgyulladás társul, noha láz nem mindig lép fel. A krónikus fáradékonyság igen gyakori.
A betegséget előidéző tényezőket általában nem azonosítják, és kiváltó okként a hideget ritkán figyelték meg. A betegség lefolyása egyénenként változó a jellegzetesebb visszatérő gyulladásos rohamoktól a tartósabb tünetekig. Ahogy az FCAS esetében is, az MWS-ben szenvedő betegek gyakran számolnak be arról, hogy a tünetek rendszerint rosszabbodnak este. Az első tünetek az élet korai szakaszában jelentkeznek, de beszámoltak már a betegség késő gyermekkori megjelenéséről is.
Gyakran bekövetkezik süketség (az esetek kb. 70%-ában), amely általában gyermekkorban vagy a felnőttkor elején kezdődik; az MWS legsúlyosabb szövődménye az amiloidózis, amely felnőttkorban alakul ki az esetek kb. 25%-ában. Ezt a szövődményt az okozza, hogy az amiloid nevű, a gyulladással összefüggő speciális fehérje lerakódik bizonyos szervekben (például a vesében, a bélben, a bőrben vagy a szívben). Ezek a lerakódások a szerv, különösen a vese működésének

fokozatos romlását idézik elő, ami proteinuriával (fehérjevizeléssel), majd vesekárosodással jár. Az amiloidózis nem kifejezetten csak a CAPS-re jellemző, más krónikus gyulladásos betegségek szövődménye is lehet.
A gyulladásos rohamok ideje alatt, illetve súlyosabb esetekben ennél gyakrabban gyulladás alakul ki a vérben. A betegség különbözőképpen befolyásolja ezeknek a betegeknek az életminőségét.

Ebből a betegségcsoportból a CINCA (NOMID) jár a legsúlyosabb tünetekkel. Az első jele általában a bőrkiütés, amely születéskor vagy a csecsemőkor elején jelenik meg. A betegek egyharmada koraszülött vagy a korához képest alulfejlett lehet. A láz időszakos vagy nagyon enyhe lehet, illetve egyes esetekben egyáltalán nem jelentkezik. A betegek gyakran fáradékonyságra panaszkodnak.
A csontok és ízületek gyulladásának súlyossága változó; a betegek nagyjából kétharmadánál az ízületi tünetek a fellobbanások ideje alatt jelentkező ízületi fájdalomra vagy átmeneti duzzanatra korlátozódnak. Az esetek egyharmadában azonban súlyos, mozgáskorlátozottságot okozó ízületi tünetek jelentkeznek a porc túlzott növekedésének következtében. Ezek a túlzott növekedéssel járó ízületi bántalmak súlyos deformitást okozhatnak az ízületekben, ami fájdalommal és a mozgástartomány beszűkülésével jár. A leginkább érintett ízületek a térd, a boka, a csukló és a könyök szimmetrikusan. A radiológiailag kimutatható tünetek jellegzetesek. A porc túlzott növekedésével járó ízületi bántalmak – ha vannak – általában az élet korai szakaszában, 3 éves kor előtt jelentkeznek.
Központi idegrendszeri rendellenességek majdnem az összes betegnél fellépnek, és azokat a krónikus aszeptikus meningitisz (nem fertőző agyhártyagyulladás) okozza. Ez a krónikus gyulladásos állapot okozza a koponyaűri nyomás tartós emelkedését. Az ezzel az állapottal járó tünetek a súlyosságuk szempontjából változóak, és közéjük tartozik a krónikus fejfájás, néha hányás, ingerlékenység a kisgyermekeknél, valamint a szemfenékvizsgálattal (speciális szemészeti vizsgálat) kimutatható papilloödéma. Súlyos esetekben néha epilepszia (görcsrohamok) és kognitív károsodás fordulhat elő.
A betegség a szemet is érintheti; gyulladás alakulhat ki a szem elülső és/vagy hátsó részében, papilloödéma jelenlététől függetlenül. A szemet érintő tünetek felnőttkori látáskárosodáshoz vezethetnek.
Gyakori a percepciós (idegi alapú) halláscsökkenés, amely a

gyermekkor végén vagy a későbbiekben alakul ki. A betegek 25%-ánál amiloidózis lép fel az életkor előrehaladtával. A krónikus gyulladás következményeként a növekedés lelassulása és a pubertáskori sajátosságok megjelenésének késése figyelhető meg. A vérképzőszervi gyulladás az esetek többségében tartós. A CAPS-betegek gondos kivizsgálásával általában kimutatható, hogy nagymértékű átfedés van a klinikai tünetek között. Az MWS-betegeknél ugyanolyan tünetek jelentkezhetnek, mint az FCAS-betegeknél, például a hideg idővel szembeni érzékenység (azaz gyakoribb rohamok télen), illetve az enyhe központi idegrendszeri érintettség tünetei, például gyakori fejfájás vagy aszimptomatikus papillaödéma, akárcsak CINCA (NOMID) esetén. Hasonlóképpen, az idegrendszeri tünetek egyre kifejezettebbek lehetnek a betegek életkorának előrehaladtával. A CAPS által érintett család tagjainál a tünetek súlyossága enyhén változó lehet; ugyanakkor a CINCA (NOMID) súlyos tüneteiről, mint például a túlzott növekedéssel járó ízületi bántalomról vagy súlyos központi idegrendszeri tünetekről soha nem számoltak be a CAPS enyhe formáit (FCAS vagy enyhe MWS) mutató családok tagjainál.

1.7 Minden gyermeknél azonos a betegség?

A CAPS esetek között óriási eltéréseket figyeltek meg a súlyosság tekintetében. Az FCAS-betegeknél a betegség enyhe, a hosszú távú prognózis kedvező. Az MWS súlyosabb betegség az esetleges halláscsökkenés és amiloidózis miatt. A betegség a CINCA/NOMID-betegeknél a legsúlyosabb. A csoporton belül eltérések vannak az idegrendszeri és ízületi érintettség súlyossága szempontjából is.

2. DIAGNÓZIS ÉS TERÁPIA

2.1 Hogyan diagnosztizálható?

A CAPS diagnózisa a klinikai tüneteken alapul a genetikai megerősítés előtt. Előfordulhat, hogy nehéz megkülönböztetni az FCAS-t és az MWS-t, illetve az MWS-t és a CINCA-t/NOMID-t a tünetek közötti átfedés miatt. A diagnózis a klinikai tüneteken és a beteg kórtörténetén alapul. A rokon betegségek megkülönböztetésében segítséget nyújt a szemészeti vizsgálat (különösen a szemfenékvizsgálat), az agy-gerincvelői folyadék vizsgálata (gerinccsapolás) és a radiológiai vizsgálat.

2.2 Kezelhető-e, van-e rá gyógymód?

A CAPS szindrómák nem gyógyíthatók, mivel genetikai betegségek. Ugyanakkor, mivel határozott előrelépések történtek ezeknek a rendellenességeknek a megértésében, léteznek már a CAPS kezelésére új, ígéretes gyógyszerek, amelyeknek a hosszú távú hatása jelenleg vizsgálat alatt áll.

2.3 Milyen kezelések léteznek?

A CAPS genetikai és fiziopatológiai vonatkozásaival kapcsolatos újabb kutatások szerint az erős gyulladásjelző citokin (fehérje), az úgynevezett IL-1β túltermelődik ezekben az állapotokban, és fontos szerepet játszik a betegség kialakulásában. Jelenleg különböző fázisokban tart több olyan gyógyszer vizsgálata, amely gátolja az IL-1β-t (IL-1-blokkolók). Az anakinra volt az első gyógyszer, amelyet ezeknek a betegségeknek a kezelésére használtak. Bebizonyosodott, hogy rövid idő alatt hatásosan csillapította a gyulladást, a bőrkiütést, a lázat, a fájdalmat és a fáradékonyságot a CAPS valamennyi esetében. Hatékonyan enyhíti az idegrendszeri tüneteket is. Egyes betegségeknél mérsékelheti a halláscsökkenést és az amiloidózist. Sajnos nem tűnik viszont hatásosnak a túlzott növekedéssel járó ízületi bántalmak kezelésében. Dózisait a betegség súlyossága alapján kell meghatározni. A kezelést korai életkorban kell elkezdeni, mielőtt a krónikus gyulladás visszafordíthatatlan szervi károsodást, például halláscsökkenést vagy amiloidózist okozna. Az anakinrát szubkután (bőr alá adott) injekcióban kell adni naponta. Gyakran beszámolnak az injekció helyénél fellépő reakciókról, de ezek idővel elmúlhatnak. A rilonacept egy másik IL-1 elleni gyógyszer, amelyet az FDA (az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala) engedélyezett 11 évesnél idősebb FCAS-, illetve MWS-betegek kezelésére. Ezt a szert szubkután injekcióban kell alkalmazni hetente. A canakinumab is egy IL-1 elleni szer, amelyet az FDA és az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) nemrég engedélyezett a 2 évesnél idősebb CAPS-betegek kezelésére. MWS-ben szenvedő betegeknél ez a gyógyszer, 4-8 hetente szubkután injekcióban adva, hatásosnak bizonyult a gyulladásos tünetek kezelésében. A betegség genetikai jellege miatt elképzelhető, hogy az IL-1 gyógyszeres gátlását hosszú ideig, akár élethosszig kell folytatni.

2.4 Mennyi ideig tart a betegség?

A CAPS szindrómák élethosszig tartó rendellenességek.

2.5 Milyen a betegség hosszú távú prognózisa (előrelátható kimenetele és lefolyása)?

Az FCAS hosszú távú prognózisa kedvező, de az életminőséget befolyásolhatják a visszatérő lázrohamok. Az MWS szindrómánál az amiloidózis és a károsodott vesefunkció hathat hátrányosan a hosszú távú prognózisra. A halláscsökkenés szintjén jelentős hosszú távú szövődmény. A CINCA-ban szenvedő gyermekeknél növekedési rendellenességek léphetnek fel a betegség lefolyásának ideje alatt. CINCA/NOMID esetén a hosszú távú prognózis a neurológiai, neuroszenzoriális és ízületi tünetek súlyosságától függ. A hipertrófiás ízületi bántalmak súlyos rokkantságot okozhatnak. Korai halál előfordulhat a súlyos betegek esetében. Az IL-1-blokkolókkal végzett kezelés nagymértékben javította a CAPS kimenetelét.

3. MINDENNAPI ÉLETVITEL

3.1 Hogyan befolyásolhatja a betegség a gyermek és a család mindennapi életét?

A visszatérő lázas epizódok befolyásolhatják az életminőséget. A helyes diagnózis gyakran jelentősen késhet, ami szorongást válthat ki a szülőkben, és néha felesleges orvosi beavatkozásokat eredményezhet.

3.2 Mi a helyzet az iskolával?

Létfontosságú, hogy a krónikus betegségben szenvedő gyermekek taníttatása folytatódjon. Van néhány tényező, amely gondokat okozhat az iskolába járást illetően, ezért fontos, hogy elmagyarázzuk a tanároknak a gyermek esetleges szükségleteit. A szülőknek és a pedagógusoknak minden tőlük telhetőt meg kell tenniük annak érdekében, hogy a gyermek számára lehetővé tegyék az akadálytalan részvételt az iskolai tevékenységekben, nem csupán azért, hogy sikeres legyen a tanulásban, hanem azért is, hogy a társai és a felnőttek

egyaránt elfogadják és becsülják. A jövőbeli munkahelyi beilleszkedés nagyon fontos a fiatal beteg számára, ezért ez a krónikus betegségben szenvedők általános ellátásának egyik célja.

3.3 Mi a helyzet a sportolással?

A sport nélkülözhetetlen eleme a gyermek mindennapi életének. A terápia egyik célja, hogy a gyermekek – amennyire csak lehetséges – normális életet éljenek, és ne érezzék úgy, hogy különböznek társaiktól. Tehát minden tevékenység megengedett a beteg tűrőképességének megfelelően. Ugyanakkor, a testmozgás visszafogására vagy ágynyugalomra lehet szükség a betegség akut szakaszában.

3.4 Milyen étrendet kell követni?

Az étrendre vonatkozóan nincsenek külön javaslatok. A gyermeknek azonban általánosságban a korának megfelelő, kiegyensúlyozott étrendet kell követnie. A kellő mennyiségű fehérjében, kalciumban és vitaminokban gazdag, egészséges, kiegyensúlyozott étrend minden, növésben lévő gyermek számára ajánlott.

3.5 Befolyásolhatja-e az éghajlat a betegség lefolyását?

A hideg időjárás hatására megjelenhetnek tünetek.

3.6 Kaphat-e védőoltást a gyermek?

Igen, a gyermek kaphat és kapnia kell védőoltásokat; a kezelőorvost azonban tájékoztatni kell élő attenuált vakcina beadása előtt annak érdekében, hogy személyre szabott tanácsokat adhasson.

3.7 Mi a helyzet a nemi élettel, a terhességgel és a fogamzásgátlással?

A jelenlegi szakirodalom nem tartalmaz erre vonatkozó információkat a betegek számára. Általános szabály, hogy más autoinflammatorikus betegségekhez hasonlóan, a biológiai szereknek a magzatot érintő esetleges mellékhatásai miatt érdemes megtervezni a teherbe esést annak érdekében, hogy a kezelést előre be lehessen állítani.