

## תסמונת מחזורית הקשורה לקריופירי CAPS

גרסת 2016

### 1. מהי תסמונת מחזורית הקשורה לקריופירין?

#### 1.1 מהי המחלה?

תסמונות מחזוריות הקשורות לקריופירין (CAPS) הינן קבוצה של מחלות דלקתיות עצמיות (אוטואינפלמטוריות) נדירות הכוללות: תסמונת קור אוטואינפלמטורית תורשתית בילדים כרונית מפרקית עורית עצבית ותסמונת (MWS) וולס-מוקל תסמונת (FCAS), (NOMID) בינקות המופיעה מערכתית רב דלקתית מחלה גם הנקראת, (CINCA). בתחילה תוארו תסמונות אלו כתופעות קליניות נפרדות למרות דמיון קליני מסוים: החולים מציגים לעיתים קרובות תסמינים חופפים הכוללים חום, תפרחת בעור דמוית סרפדת, ומעורבות מפרקית בחומרה משתנה הקשורה לדלקת מערכתית. שלוש התסמונות הללו מתקיימות ברצף של חומרה: FCAS הינה המצב הקל ביותר, המחלה של בינוני ביטוי יש MWS לחולי ואילו, ביותר החמורה הינה (NOMID) CINCA אפיון המצבים הללו ברמה המולקולרית הדגים מוטציות באותו הגן בכל שלושת המחלות.

#### 1.2 מהי שכיחות המחלה?

תסמונות CAPS נדירות ביותר, עם שכיחות של חולים בודדים מתוך מיליון, אך סביר להניח שלא כל המקרים מאובחנים. המחלה קיימת בכל העולם.

#### 1.3 מהם הגורמים למחלה?

תסמונת מחזורית הקשורה לקריופירין (CAPS) היא קבוצה של מחלות גנטיות. הגן האחראי לקיומן של 3 התסמונות (FCAS, MWS, CINCA/NOMID) נקרא CIAS1 והוא מקודד חלבון בשם קריופירין, או NLRP3. לחלבון זה יש תפקיד מרכזי בתגובה הדלקתית של הגוף. אם הגן משובש, הוא גורם לפעילות מוגברת של החלבון ולתגובה דלקתית מוגברת של הגוף. התגובות הדלקתיות המוגברות הללו אחראיות לתסמינים הקליניים של המחלה.

---

ב-30% מן המטופלים עם CINCA/NOMID, לא נמצאת מוטציה ב-CIAS1. ישנה מידה מסוימת של קשר בין גנוטיפ (המבנה הגנטי) לפנוטיפ (הביטוי הקליני); המוטציות שנמצאו בחולים עם צורות קלות של CAPS לא זוהו במטופלים עם פגיעה קשה, ולהיפך. גורמים גנטיים או סביבתיים נוספים עשויים גם הם להשפיע על החומרה והתסמינים של המחלה.

#### **1.4 האם המחלה תורשתית?**

מחלות CAPS עוברות בתורשה, והינה מחלה אוטוזומלית דומיננטית. משמעות הדבר היא שהמחלה מועברת על ידי אחד מההורים אשר חולה במחלה והינו נשא של עותק לא תקין של גן CIAS1. מכיוון שבגופנו יש 2 עותקים של כל הגנים שלנו, קיים סיכון של 50% שהורה חולה יעביר העתק של הגן CIAS1 שעבר מוטציה וכך יעביר את המחלה לכל ילד. מוטציה חדשה ("דה נובו") עשויה גם היא להתרחש. משמעות הדבר היא שאף אחד מההורים אינו חולה במחלה ואינו נשא של מוטציה בגן CIAS1, אך השיבוש בגן מופיע בעת היווצרותו של הילד. במקרה כזה, הסיכון שילד נוסף יפתח CAPS הינו אקראי.

#### **1.5 האם המחלה מדבקת?** לא, מחלות CAPS אינן מדבקות.

#### **1.6 מהם תסמיני המחלה העיקריים?**

התפרחת - תסמין מרכזי בשלושת המחלות - היא בדרך כלל התסמין הבולט הראשון. ללא קשר לתסמונת CAPS מסוימת, התפרחת בעור מציגה את אותם מאפיינים: זוהי תפרחת מקולו-פפולרית (הנראית כמו סרפדת) בעלת אופי מיגרטורי (נודד), לרוב ללא גרד. עוצמת התפרחת בעור יכולה להשתנות ממטופל למטופל ובהתאם לפעילות המחלה.

תסמונת FCAS, הידועה גם כסרפדת קור תורשתית, מאופיינת על ידי התקפים קצרים חוזרים ונשנים של חום, תפרחת וכאבי מפרקים הנגרמים על-ידי חשיפה לסביבה עם טמפרטורות נמוכות. תסמינים שכיחים אחרים כוללים דלקת בלחמית (מחלת עיניים) וכאבי שרירים. התסמינים מתחילים בדרך כלל 1-2 שעות לאחר חשיפה כללית לטמפרטורות קרות או לשינוי משמעותי בטמפרטורה, ומשך ההתקפים הינו קצר בדרך כלל (פחות מ-24 שעות). התקפים אלו חולפים מעצמם ללא טיפול. לעיתים קרובות המטופלים מדווחים על תבנית של הרגשה טובה בבוקר לאחר לילה חמים, עם החמרה בהמשך היום לאחר חשיפה לקור. הופעה מוקדמת של המחלה, לאחר הלידה או במהלך 6 החודשים הראשונים של החיים, היא נפוצה. במהלך התקפים של דלקת אפשר למצוא עלייה במדדי הדלקת בדם. המחלה משפיעה על איכות חייהם של החולים בצורה משתנה, בהתאם לתדירות ועוצמת התסמינים. עם זאת, לרוב לא מתרחשים

סיבוכים מאוחרים כגון חירשות ועמילואידוזיס (הצטברות עמילואיד ברקמות).

תסמונת MWS מאופיינת בהתקפים חוזרים ונשנים של חום ותפרחת בעור בשילוב עם דלקת מפרקים ועיניים, אף על פי שלא תמיד יש חום. עייפות כרונית מופיעה לעיתים תכופות.

בדרך כלל לא מזהים גורמים המעוררים את המחלה, וגירוי על ידי קור מתרחש לעיתים נדירות. מהלך המחלה משתנה בין מטופלים החל מהתקפי דלקת חוזרים ונשנים האופייניים למחלה, ועד תסמינים קבועים יותר. מטופלים עם MWS, כמו ב-FCAS, מתארים לעיתים קרובות תבנית של החמרת התסמינים בערב. התסמינים הראשונים מתרחשים בשלב מוקדם בחיים, אך תוארה גם הופעה מאוחרת יותר במהלך הילדות. חירשות היא תסמין נפוץ במחלה (מתרחשת בכ-70% מן המקרים) ומתחילה בדרך כלל בילדות או בבגרות המוקדמת. עמילואידוזיס הינה הסיבוכן החמור ביותר של MWS אשר מתפתחת בבגרות בכ-25% מן המקרים. סיבוכן זה נגרם עקב הצטברות של עמילואיד, חלבון מיוחד הקשור לדלקת, באיברים מסוימים (כגון הכליות המעיים, העור והלב). הצטברויות אלו גורמות לאובדן הדרגתי בתפקוד האיבר, בייחוד של הכליות; דבר זה מתבטא בתור פרוטאינוריה (אובדן של חלבון בשתן) ובהמשך בתפקוד כלייתי לקוי ואי ספיקת הכליות. עמילואידוזיס אינה ייחודית ל-CAPS, והיא עשויה להוות סיבוכן של מחלות דלקתיות כרוניות אחרות.

ניתן לראות עלייה במדדי הדלקת בדם במהלך התקפים של המחלה, או באופן קבוע יותר במקרים חמורים יותר. איכות החיים של מטופלים אלו נפגעת במידה שונה.

תסמונת CINCA (NOMID) כרוכה בתסמינים החמורים ביותר בספקטרום זה של מחלות. התפרחת בעור הינה בדרך כלל הסימן הראשון ומתרחשת לאחר הלידה או בינקות המוקדמת. שליש מן המטופלים עשויים להוולד פגים או קטנים לתקופת ההריון. חום גבוה יכול להופיע לסירוגין, להופיע בצורה קלה מאוד, או במקרים מסוימים לא להופיע כלל. לעיתים קרובות המטופלים מתלוננים על עייפות.

דלקת בעצמות ובמפרקים משתנה בחומרתה: בערך בשני שליש מן המטופלים, ביטויים במפרקים מוגבלים לכאב במפרק או לנפיחות חולפת במהלך התלקחויות. עם זאת, בשליש מן המקרים פגיעה במפרקים חמורה ומנטרלת ונובעת מגדילת יתר של סחוס גדילה. מחלת מפרקים של גדילת יתר יכולה לגרום לעיוות גס של המפרקים, המלווה בכאב והגבלה ביכרת בטווח התנועה. הברכיים, הקרסוליים, מפרקי הידיים והמרפקים הם המפרקים שנפגעים בתדירות הגבוהה ביותר, ובתבנית סימטרית. הביטויים הרדיולוגיים, שנראים בצילומי רנטגן, הינם ייחודיים. מחלת מפרקים של גדילת יתר מתרחשות בדרך כלל בשלב מוקדם בחיים, לפני גיל 3.

כמעט בכל החולים קיימים ליקויים של מערכת העצבים המרכזית (CNS) הנגרמים על ידי מינינגיטיס לא זיהומית כרונית (דלקת של הקרום המקיף את המוח וחוט השדרה). דלקת כרונית זו תגרום ללחץ תוך גולגולתי מוגבר כרוני. התסמינים הקשורים למצב זה עשויים להיות שונים בעוצמתם וכוללים: כאבי ראש כרוניים שעשויים להופיע עם הקאות, עצבנות בילדים קטנים, בצקת של עצב הראיה (פפילאדמה) בבדיקת קרקעית העין

---

(בדיקת עיניים מיוחדת). לעיתים מתרחשת אפילפסיה (פרכוסים) והפרעה קוגניטיבית במטופלים עם מחלה חמורה. המחלה יכולה לפגוע גם בעיניים, ולגרום לדלקת בחלק הקדמי ו/או האחורי של העין, ללא קשר לבצקת בעצב הראיה. הפגיעה בעין יכולה להתקדם עד לאובדן ראיה בבגרות. אובדן שמיעה חושי-עצבי הינו שכיח ומתפתח בילדות המאוחרת או בשלב מאוחר יותר בחיים. ב-25% מן המטופלים מתפתח עמילואידוזיס באיברים שונים בגיל מבוגר יותר. פיגור בגדילה ועיכוב התפתחותי בגיל ההתבגרות עשויים להופיע כתוצאה מדלקת כרונית. הדלקת בדם נמצאת באופן קבוע במרבית המקרים. בדיקה מדוקדקת של חולי CAPS חושפת בדרך כלל חפיפה נרחבת של התסמינים הקליניים בין התסמונות השונות. מטופלים עם MWS עשויים לדווח על תסמינים המתאימים ל-FCAS, כגון רגישות לקור (כלומר, התקפים תכופים יותר בחורף), או תסמינים המתאימים למעורבות קלה של מערכת העצבים המרכזית, כגון כאבי ראש תכופים או בצקת בראש עצב הראיה ללא תסמינים, בדומה לחולי CINCA (NOMID). כמו כן, תסמינים הקשורים למעורבות עצבית יכולים להחמיר עם העליה בגיל של המטופל. בני אותה משפחה הלוקים ב-CAPS יכולים להציג שונות בחומרת המחלה; עם זאת, ביטויים חמורים של חמורה עצבית מעורבות או יתר גדילת של מפרקים מחלת כגון, CINCA (NOMID), מעולם לא דווחו בקרב בני משפחות החולות בצורות קלות של CAPS (FCAS או MWS קלה).

## **1.7 האם המחלה זהה בכל ילד?**

בקרב חולי CAPS קיימת שונות עצומה בחומרת המחלה. למטופלים עם FCAS יש מחלה קלה עם פרוגנוזה טובה לטווח הארוך. מטופלים עם MWS נפגעים בצורה חמורה יותר, בעקבות חירשות אפשרית ועמילואידוזיס. מטופלים עם CINCA/NOMID הם בעלי המחלה החמורה ביותר. גם בקבוצה זו קיימת שונות התלויה בחומרת המעורבות העצבית והמפרקית.

## **2. אבחנה וטיפול**

### **2.1 כיצד מאובחנת המחלה?**

אבחנה של CAPS מתבססת על תסמינים קליניים לפני קבלת האישור בבדיקה גנטית. הבחנה בין FCAS לבין MWS ו-CINCA/NOMID עשויה להיות קשה עקב התסמינים החופפים. אבחון המחלה מבוסס על תסמינים קליניים והיסטוריה רפואית של המטופל. לשם הבחנה בין המחלות הדומות ניתן להעזר בבדיקת עיניים (בייחוד בדיקת קרקעית העין), בדיקת נוזל המוח והשדרה (ניקור מותני) והערכה רדיולוגית.

### **2.2 האם ניתן לטפל במחלה או לרפא אותה?**

---

לא ניתן לרפא CAPS משום שזוהי מחלה גנטית. יחד עם זאת, הודות להתקדמות משמעותית בהבנת המחלות הללו, תרופות חדשות ומבטיחות נמצאות במחקר.

### **2.3 מהם הטיפולים במחלה?**

עבודות שנעשו לאחרונה על הגנטיקה והפיזיולוגיה של CAPS הראו כי  $1\beta$ -IL, שהוא ציטוקין (חלבון) רב-עוצמה של דלקת, מיוצר בעודף במצבים אלו ויש לו תפקיד מרכזי בהופעת המחלה. נכון לעכשיו, מספר תרופות המעכבות את  $1\beta$ -IL (חסמי IL-1) נמצאות בשלבי פיתוח שונים. התרופה הראשונה בה נעשה שימוש במצבים אלו הייתה אנאקינרה (כינרת). הודגם כי היא יעילה ומשפרת מהר את מדדי הדלקת, התפרחת בעור, חום, כאב ועייפות בכל הצורות של CAPS. התרופה יעילה גם בשיפור מעורבות עצבית. במצבים מסוימים, היא עשויה לשפר חירשות ולטפל בעמילואידוזיס. לרוע המזל, לא נראה כי התרופה יעילה במחלת מפרקים של גדילת יתר. המינונים הדרושים תלויים בחומרת המחלה. יש להתחיל בטיפול בשלב מוקדם של החיים, לפני שהדלקת הכרונית גורמת לנזק בלתי הפיך לאיברים כגון חירשות או עמילואידוזיס. הטיפול מצריך זריקה תת עורית מדי יום. לעיתים קרובות מדווחת תגובה מקומית במקום ההזרקה, שעוברת עם הזמן. רילונצפט הינה תרופה אחרת נגד IL-1 המאושרת על-ידי ה-FDA (מינהל המזון והתרופות האמריקאי) עבור מטופלים מעל גיל 11 הסובלים מ-FCAS או MWS. יש צורך בזריקות תת עוריות מדי שבוע. קאנאקינומאב היא תרופה נוספת נגד IL-1 שאושרה לאחרונה על-ידי ה-FDA וסוכנות התרופות האירופאית (EMA) עבור מטופלים עם CAPS מעל גיל 4. במטופלים עם MWS תרופה זו הראתה לאחרונה יעילות בטיפול בביטויי הדלקת כאשר היא ניתנת בזריקה תת עורית כל 8 שבועות. עקב טבעה הגנטי של המחלה, מתקבל על הדעת כי ניתן יהיה לשמור על חסימת IL-1 באמצעות תרופה לפרקי זמן ארוכים, אם לא לכל החיים.

### **2.4 מהו משך המחלה?**

מחלות CAPS הינן מחלות לכל החיים.

### **2.5 מהי התחזית לאורך טווח (הפרוגנוזה) של המחלה?**

הפרוגנוזה לטווח ארוך של FCAS היא טובה, אך איכות החיים עשויה להיפגע עקב התקפים חוזרים של חום. בתסמונת MWS, הפרוגנוזה לטווח ארוך עשויה להיות מושפעת מעמילואידוזיס ותפקוד לקוי של הכליות. חירשות גם היא סיבוך משמעותי לטווח ארוך. ילדים עם CINCA עשויים לסבול מהפרעות בגדילה במהלך המחלה. בחושית, העצבית המעורבות בחומרת תלויה הארוך לטווח הפרוגנוזה NOMID/CINCA-עצבית והמפרקית. מחלת מפרקים של גדילת יתר עשויה לגרום לנכות חמורה. במטופלים עם מחלה חמורה ייתכן מוות בטרם עת. הטיפול בחסמי IL-1 שיפר מאוד את תוצאות המחלה.

---

### 3. חיי היומיום

#### 3.1 כיצד עשויה המחלה להשפיע על חיי היומיום של הילד ושל המשפחה?

אירועי החום החוזרים עשויים להשפיע על איכות החיים של הילד. יכול לקחת זמן ממושך עד ההגעה לאבחנה הנכונה, מה שיכול לגרום לחרדה אצל ההורים ולהביא לעיתים לפרוצדורות רפואיות מיותרות.

#### 3.2 מה לגבי בית ספר?

חשוב מאוד לילדים עם מחלות כרוניות להמשיך במסגרת חינוכית. יש מספר גורמים שעשויים לגרום לבעיות נוכחות ולכן חשוב להסביר למורים את צרכיו האפשריים של הילד. הורים ומורים צריכים להשתדל ככל האפשר לאפשר לילדים להשתתף בפעילויות בית הספר באופן נורמלי, בכדי שהילד יגיע לא רק להצלחה אקדמית, אלא גם ישתלב בחברה ויהיה מקובל על-ידי חבריו ועל-ידי מבוגרים. השתלבות עתידית בשוק העבודה הינה חיונית עבור מטופלים צעירים, והיא מהווה את אחת ממטרות הטיפול בחולים כרוניים.

#### 3.3 מה לגבי ספורט?

השתתפות במשחקי ספורט היא מרכיב חיוני של חיי היומיום של כל ילד. אחת המטרות העיקריות של הטיפול היא לאפשר לילדים לחיות חיים תקינים ולראות את עצמם כשווים מול חבריהם. בעיקרון ניתן לבצע כל פעילות, אך במהלך השלב החרף יתכן שיהיה צורך בהגבלת הפעילות הגופנית או במנוחה.

#### 3.4 מה לגבי תזונה?

אין המלצה תזונתית מיוחדת למחלה, אך מומלצת תזונה רגילה לגיל הילד. תזונה בריאה ומאוזנת עם חלבון, סידן וויטמינים מומלצת עבור כל הילדים בתהליך הגדילה.

#### 3.5 האם מזג האוויר יכול להשפיע על מהלך המחלה?

קור יכול לגרום להופעת התסמינים.

#### 3.6 האם הילד יכול לקבל חיסונים?

כן, הילד יכול וצריך לקבל חיסונים. עם זאת, יש ליידע את הרופא המטפל לפני מתן חיסונים חיים מוחלשים כדי שיוכל לתת המלצות רלוונטיות, כשכל מקרה לגופו.

---

### **3.7 מה לגבי חיי מין, הריון, אמצעי מניעה?**

נכון לעכשיו, אין מידע בספרות הרפואית לגבי היבטים אלו אצל החולים במחלה. באופן כללי, כמו במחלות אוטו-אינפלמטוריות אחרות, עדיף לתכנן את ההריון מראש כדי שניתן יהיה לשנות את הטיפול התרופתי בהתאם לתופעות הלוואי האפשריות של תרופות ביולוגיות על העובר.