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

Cryopyrin-Assoziierte Periodische Syndrome (CAPS)

Version von 2016

1. ÜBER CAPS

1.1 Was ist das?

Zu den Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen (CAPS) zählt eine Gruppe seltener autoinflammatorischer Krankheiten: das familiäre Kälte-induzierbare autoinflammatorische Syndrom (FCAS), das Muckle-Wells-Syndrom (MWS) sowie das chronische infantile neuro-kutaneo-artikuläre Syndrom (CINCA), auch unter der Bezeichnung neonatal beginnende entzündliche Systemerkrankung (NOMID) bekannt. Trotz einiger klinischer Gemeinsamkeiten wurden diese Syndrome anfänglich als separate klinische Erscheinungen eingestuft: Zu den Überschneidungen gehören Symptome wie Fieber, Hautausschlag in Form von Nesselsucht (pseudo-urtikariell) und Gelenkbeteiligung unterschiedlicher Schweregrade in Verbindung mit einer systemischen Entzündung.
Die drei Erkrankungen weisen unterschiedliche Schweregrade auf: FCAS ist das leichteste Krankheitsbild, CINCA (NOMID) das schwerwiegendste und MWS nimmt einen mittelschweren Verlauf.
Bei der Charakterisierung dieser Krankheiten auf molekularer Ebene wurden bei allen drei Krankheitsbildern Mutationen desselben Gens gefunden.

1.2 Wie häufig tritt die Erkrankung auf?

CAPS sind sehr seltene Krankheiten, die mit einer Häufigkeit von wenigen Personen auf eine Millionen Einwohner auftreten, wobei die

Krankheiten wahrscheinlich jedoch oft nicht erkannt wird. CAPS sind weltweit verbreitet.

1.3 Was sind die Ursachen der Erkrankung?

Bei CAPS handelt es sich um genetische Erkrankungen. Das für die drei klinischen Einheiten (FCAS, MWS, CINCA/NOMID) verantwortliche Gen heißt CIAS1 (oder NLRP3) und kodiert für ein Protein namens Cryopyrin. Dieses Protein spielt eine Schlüsselrolle bei den Entzündungsreaktionen des Körpers. Wenn das Gen unterbrochen wird, überträgt es dem Protein mehr Aufgaben (so genannter Funktionsgewinn) und die Entzündungsreaktionen werden verstärkt. Diese verstärkten Entzündungsreaktionen sind verantwortlich für die bei CAPS beobachteten klinischen Symptome.
Bei 30 % der Patienten mit CINCA/NOMID ist keine Mutation des CIAS1-Gens nachzuweisen. Es gibt einen gewissen Grad an Genotyp-Phänotyp-Korrelation. Mutationen, die bei Menschen mit einer milden Verlaufsform des CAPS gefunden werden, wurden bei schwer betroffenen Patienten nicht nachgewiesen und umgekehrt. Außerdem können sich genetische oder umweltbedingte Faktoren auf den Schweregrad und die Symptome der Erkrankung auswirken.

1.4 Ist die Erkrankung vererbbar?

CAPS werden in einem autosomal-dominanten Erbgang vererbt. Das bedeutet, dass die Erkrankung von einem Elternteil vererbt wird, das die Erkrankung hat und Träger einer abnormalen Kopie des CIAS1-Gens ist. Da jeder Mensch zwei Kopien aller Gene besitzt, beträgt das Risiko, dass ein betroffenes Elternteil die mutierte Kopie des CIAS1-Gens und damit auch die Krankheit an das Kind weitergibt 50 %. Es können auch de-novo-(neue)-Mutationen auftreten. In diesen Fällen hat weder ein Elternteil die Krankheit noch ist ein Elternteil Träger einer Mutation im CIAS1-Gen, sondern die Unterbrechung des CIAS1-Gens geschieht bei der Zeugung. In diesem Fall entspricht das Risiko, dass ein weiteres Kind an einem CAPS erkrankt, dem Zufall.

1.5 Ist es ansteckend?

CAPS sind nicht ansteckend.

1.6 Welches sind die Hauptsymptome?

In der Regel ist der Ausschlag — ein Schlüsselsymptom bei allen drei Erkrankungen — das erste erkennbare Symptom. Der Ausschlag ist bei jedem der drei Syndrome gleich: Es handelt sich um einen wandernden, makulo-papulären Ausschlag, der wie Nesselausschlag aussieht und in der Regel nicht juckt. Die Intensität des Hautausschlags kann von Patient zu Patient und je nach Krankheitsaktivität unterschiedlich sein.
FCAS, früher auch als familiäre Kälteurtikaria bezeichnet, zeichnet sich durch wiederkehrende kurze Fieberschübe, Ausschlag und Gelenkschmerzen aus, die auftreten, nachdem die Patienten der Kälte ausgesetzt waren (Kälteexposition). Weitere häufig berichtete Symptome umfassen Bindehautentzündung und Muskelschmerzen. Die Symptome treten normalerweise 1 - 2 Stunden nach einer den ganzen Körper betreffenden Kälteexposition oder nach erheblichen Temperaturschwankungen auf, und die Schübe sind in der Regel von kurzer Dauer (
MWS zeichnet sich durch wiederkehrende Fieberschübe und Ausschlag in Verbindung mit einer Entzündung der Gelenke oder Augen aus. Begleitendes Fieber ist nicht immer vorhanden. Häufig kommt es zu einer chronischen Müdigkeit.
Es werden in der Regel keine auslösenden Faktoren gefunden und nur selten beobachtet, dass die Erkrankung durch Kälte in Gang gesetzt wird. Die Krankheit zeigt von Patient zu Patient unterschiedliche Verläufe, die von eher typischen wiederkehrenden Entzündungsschüben bis hin zu einem eher permanenten Krankheitsbild reichen. Wie bei FCAS beschreiben MWS-Patienten häufig das Muster einer Verschlechterung der Symptomatik zum Abend hin. Die ersten Symptome treten zu einem frühen Zeitpunkt im Leben auf; es wurden jedoch auch Fälle von eines Auftretens in der späten Kindheit beschrieben.
Häufig kommt es zu einer Schwerhörigkeit (in ca. 70 % der Fälle), die normalerweise in der Kindheit oder dem jungen Erwachsenenalter beginnt. Die schwerwiegendste Komplikation von MWS ist Amyloidose, die bei 25 % der betroffenen Erwachsenen auftritt. Diese Komplikation ist auf eine Ablagerung von Amyloid, einem speziellen mit Entzündungen einhergehenden Protein, in einigen Organen (wie Niere, Darm, Haut oder Herz) zurückzuführen. Diese Ablagerungen führen zu

einem allmählichen Verlust der Organfunktion, insbesondere der Niere. Dieser Verlust stellt sich als Proteinurie (Ausscheidung von Proteinen) dar, auf die eine Nierenfunktionsstörung folgt. Amyloidose tritt nicht nur im Zusammenhang mit CAPS auf, sondern kann auch bei anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen zu Komplikationen führen. Entzündungen im Blut werden während der Entzündungsschübe bzw. bei schwerwiegenderen Fällen dauerhaft nachgewiesen. Die Beeinträchtigung der Lebensqualität ist von Patient zu Patient unterschiedlich.

CINCA (NOMID) geht mit den schwerwiegendsten Symptomen bei diesem Krankheitsspektrum einher. Der Ausschlag ist in der Regel das erste Zeichen und tritt bei der Geburt oder in der frühen Kindheit auf. Ein Drittel der Patienten sind Frühgeburten oder sie sind klein für das Schwangerschaftsalter. Das Fieber kann wiederkehrend sein, sehr milde verlaufen oder in manchen Fällen ganz ausbleiben. Die Patienten klagen häufig über Müdigkeit.
Die Entzündung von Knochen und Gelenken variiert im Schweregrad. Bei ungefähr zwei Dritteln der Patienten ist die Gelenkbeteiligung auf Gelenkschmerzen und vorübergehende Schwellungen während der Schübe begrenzt. Doch bei einem Drittel kommt es zu einer schweren und behindernden Gelenkbeteiligung infolge von Knorpelwucherungen. Diese Knorpelwucherungen können zu einer schwerwiegenden Verformung der Gelenke mit Schmerzen und eingeschränkter Beweglichkeit führen. Knie, Sprunggelenke, Handgelenke und Ellbogen sind die Gelenke, die am häufigsten betroffen sind, und bei denen ein symmetrisches Muster erkennbar ist. Auf den Röntgenaufnahmen zeigen sich charakteristische Zeichen. Wenn Knorpelwucherungen vorliegen, treten sie in der Regel zu einem frühen Zeitpunkt im Leben, vor dem Alter von drei Jahren, auf.
Bei fast allen Patienten treten Störungen des zentralen Nervensystems (ZNS) auf. Diese werden durch eine chronische, aseptische Meningitis (nicht ansteckende Entzündung der Hirnhaut) verursacht. Diese chronische Entzündung ist Ursache für einen dauerhaft erhöhten intrakraniellen Druck (Druck innerhalb der Schädelhöhle). Die bei der Erkrankung auftretenden Symptome variieren hinsichtlich ihrer Intensität und umfassen chronische Kopfschmerzen sowie gelegentlich Erbrechen, Reizbarkeit bei kleinen Kindern und eine durch Fundoskopie (einer speziellen Augenuntersuchung) festgestellte Stauungspapille. Bei

Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf treten gelegentlich Epilepsie (Krampfanfälle) sowie kognitive Beeinträchtigungen auf.
Die Krankheit kann auch die Augen befallen. Entzündungen können unabhängig vom Vorliegen einer Stauungspapille, im vorderen und/oder im hinteren Augenabschnitt auftreten. Im Erwachsenenalter kann die Augenbeteiligung bis zu einer Sehbehinderung fortschreiten. Häufig tritt in der späten Kindheit oder zu einem späteren Zeitpunkt im Leben eine Empfindungsschwerhörigkeit auf. Bei 25 % der Patienten kommt es mit zunehmendem Alter zu einer Amyloidose. Wachstumsverzögerungen und Entwicklungsstörungen bei den Pubertätsmerkmalen können infolge der chronischen Entzündung beobachtet werden. Die Entzündung im Blut ist in den meisten Fällen langanhaltend. Bei einer sorgfältigen Untersuchung von CAPS-Patienten wird in der Regel eine große Überschneidung hinsichtlich der klinischen Symptome festgestellt. MWS-Patienten können über Beschwerden berichten, die denen bei FCAS ähneln. Dazu zählen Kälteempfindlichkeit (d. h. häufigeres Auftreten von Schüben im Winter) oder Symptome, die einer leichten ZNS-Beteiligung ähneln, wie z. B. häufige Kopfschmerzen oder asymptomatische Stauungspapille wie sie auch bei Patienten mit CINCA (NOMID) beobachtet wird. Mit zunehmendem Alter der Patienten können auch Symptome einer neurologischen Beteiligung auftreten. Bei Mitgliedern derselben Familie, die alle von CAPS betroffen sind, kann der Schweregrad leichte Unterschiede aufweisen. Jedoch wurde bei Familien, die von leichten Formen eines CAPS (FCAS oder leichtes MWS) betroffen sind, niemals über schwere Symptome von CINCA (NOMID), wie z. B. Knorpelwucherungen oder eine schwere neurologische Beteiligung, berichtet.

1.7 Verläuft die Erkrankung bei jedem Kind gleich?

Bei den verschiedenen CAPS werden stark unterschiedliche Schweregrade beobachtet. Bei Patienten mit FCAS zeigt sich ein leichter Krankheitsverlauf mit einer guten Langzeitprognose. Bei MWS-Patienten sind die Beeinträchtigungen aufgrund der möglichen Taubheit und Amyloidose schwerwiegender. CINCA/NOMID-Patienten leiden unter den schwerwiegendsten Verläufen. Auch diese Gruppe weist große Unterschiede in Bezug auf den Schweregrad der neurologischen Symptome und der Gelenkbeteiligung auf.

2. DIAGNOSE UND THERAPIE

2.1 Wie wird die Erkrankung diagnostiziert?

Die Diagnose von CAPS erfolgt zunächst anhand von klinischen Symptomen und wird dann durch Gentests bestätigt. Aufgrund der Überschneidung der Symptome kann es schwierig sein, zwischen FCAS und MWS oder MWS und CINCA/NOMID zu unterscheiden. Die Diagnose basiert auf klinischen Symptomen sowie der Krankengeschichte des Patienten. Eine Augenuntersuchung (vor allem Fundoskopie), eine Untersuchung des zentralen Nervensystems (Lumbalpunktion) und Röntgenuntersuchungen sind hilfreich, um die ähnlichen Erkrankungen voneinander zu unterscheiden.

2.2 Kann die Erkrankung behandelt oder geheilt werden?

CAPS können nicht geheilt werden, da es sich um genetische Erkrankungen handelt. Doch dank erheblicher Fortschritte in der Erforschung dieser Störungen stehen heutzutage neue vielversprechende Medikamente zur Behandlung von CAPS zur Verfügung und werden gerade hinsichtlich ihrer Langzeitwirkung untersucht.

2.3 Welche Behandlungen stehen zur Verfügung?

Kürzlich abgeschlossene Arbeiten über die Genetik und Physiopathologie von CAPS haben ergeben, dass bei diesen Krankheitsbildern eine Überproduktion von IL-1β, einem leistungsstarken Entzündungszytokin (Protein), erfolgt. Dieser Prozess spielt eine wichtige Rolle für den Ausbruch der Erkrankung. Aktuell befindet sich eine Reihe von Medikamenten, die IL-1β hemmen (IL-1-Hemmer) in verschiedenen Phasen der Entwicklung. Als erstes Medikament zur Behandlung dieser Krankheitsbilder wurde Anakinra eingesetzt. Es hat sich als wirksam zur schnellen Kontrolle von Entzündung, Ausschlag, Fieber, Schmerzen und Müdigkeit bei allen CAPS herausgestellt. Dieses Medikament führt auch zu einer effektiven Verbesserung der neurologischen Auswirkungen. Unter einigen Umständen kann auch die Taubheit vermindert und die Amyloidose kontrolliert werden. Leider hat sich Anakinra als unwirksam zur

Behandlung von Knorpelwucherungen erwiesen. Die erforderliche Dosis hängt vom Schweregrad der Erkrankung ab. Die Behandlung muss zu einem frühen Zeitpunkt im Leben beginnen, bevor die chronische Entzündung zu irreversiblen (nicht umkehrbaren) Organschäden, wie z. B. Taubheit und Amyloidose, führt. Das Medikament wird über eine tägliche subkutane (in das Unterhautfettgewebe) Injektion verabreicht. Häufig wird über lokale (örtliche) Reaktionen an der Injektionsstelle berichtet, die jedoch im Laufe der Zeit abklingen. Rilonacept ist ein weiteres Anti-IL-1-Medikament, das von der US-amerikanischen Gesundheitsbehörde (FDA) für Patienten über 11 Jahren zugelassen wurde, die unter FCAS oder MWS leiden können. Es sind wöchentliche subkutane Injektionen erforderlich. Ein weiteres Anti-IL-1-Medikament, das kürzlich von der FDA und der Europäischen Arzneimittel-Agentur für Patienten über 2 Jahre zugelassen wurde, ist Canakinumab. Kürzlich wurde nachgewiesen, dass dieses Medikament bei einer subkutanen Injektion alle 4 bis 8 Wochen die Entzündungserscheinungen bei MWS-Patienten wirksam kontrollieren kann. Aufgrund des genetischen Ursprungs der Erkrankung ist es vorstellbar, dass die pharmakologische Hemmung von IL-1 über lange Zeiträume, wenn nicht sogar lebenslang, aufrechterhalten werden sollte.

2.4 Wie lange dauert die Erkrankung?

CAPS sind lebenslange Erkrankungen.

2.5 Wie sieht die Langzeitentwicklung (vorhergesagter Verlauf und Ergebnis) der Erkrankung aus?

Die Langzeitprognose von FCAS ist gut, doch die Lebensqualität kann durch wiederholte Fieberschübe eingeschränkt sein. Bei MWS kann die Langzeitprognose aufgrund der Amyloidose und eingeschränkten Nierenfunktion ungünstiger ausfallen. Auch Taubheit stellt eine signifikante Langzeitkomplikation dar. Kinder mit CINCA können während des Krankheitsverlaufs Wachstumsstörungen aufweisen. Bei CINCA/NOMID hängt die Langzeitprognose vom Schweregrad der neurologischen und neurosensorischen Symptome und der Gelenkbeteiligung ab. Hypertrophe Arthropathie bedingte Veränderungen können schwere Behinderungen verursachen. Bei stark betroffenen Patienten kann ein vorzeitiger Tod eintreten. Die

Behandlung mit IL-1-Hemmern hat das Ergebnis von CAPS erheblich verbessert.

3. ALLTAG

3.1 Wie wirkt sich die Erkrankung auf das Alltagsleben des Kindes und seiner Angehörigen aus?

Die Lebensqualität kann durch die wiederkehrenden Fieberschübe beeinträchtigt sein. Es kann häufig zu einer erheblichen Verzögerung bei der korrekten Diagnosestellung kommen, die die Eltern in Angst versetzt und gelegentlich unnötige medizinische Eingriffe zur Folge haben kann.

3.2 Was ist mit der Schule?

Es ist sehr wichtig, dass die schulische Ausbildung von Kindern mit chronischen Erkrankungen nicht unterbrochen wird. Es gibt einige Faktoren, die in der Schule zu Problemen führen können. Daher ist es wichtig, die Lehrer über die möglichen Bedürfnisse des Kindes aufzuklären. Eltern und Lehrer müssen alles in ihrer Macht Stehende tun, um es dem betroffenen Kind zu ermöglichen, normal an den schulischen Aktivitäten teilzunehmen, damit das Kind nicht nur schulische Erfolge erzielen kann, sondern es auch die Möglichkeit erhält, von seinen Altersgenossen und den Erwachsenen anerkannt und geschätzt zu werden. Die Vorbereitung auf die zukünftige Arbeitswelt ist bei jungen Patienten sehr wichtig und stellt eines der allgemeinen Behandlungsziele bei chronisch kranken Patienten dar.

3.3 Was ist mit Sport?

Sportliche Aktivitäten gehören zu den elementaren Dingen im Alltag jedes Kindes. Ein Ziel der Therapie besteht darin, dem Kind ein weitestgehend normales Leben zu ermöglichen, damit es sich nicht als Außenseiter fühlen muss. Daher können alle Aktivitäten soweit ausgeübt werden, wie sie dem Kind gut tun. Dennoch ist zu beachten, dass die körperlichen Aktivitäten während der akuten Phasen eingeschränkt werden müssen und Ruhe gehalten werden muss.

3.4 Was ist mit der Ernährung?

Es gibt keine speziellen Ratschläge hinsichtlich der Ernährung. Im Allgemeinen sollte sich das Kind ausgewogen, normal und altersentsprechend ernähren. Der Ernährungsplan eines heranwachsenden Kindes sollte gesund und ausgewogen sein und eine ausreichende Zufuhr an Proteinen, Calcium und Vitaminen gewährleisten.

3.5 Kann das Klima den Verlauf der Erkrankung beeinflussen?

Die Symptome können durch Kälte ausgelöst werden.

3.6 Darf das Kind geimpft werden?

Ja, das Kind kann und sollte geimpft werden. Doch die behandelnden Ärzte sollten vor der Gabe von Lebendimpfstoffen informiert werden, damit im Einzelfall richtig gehandelt werden kann.

3.7 Was ist hinsichtlich Sexualleben, Schwangerschaft und Empfängnisverhütung zu beachten?

Derzeit gibt es in der Fachliteratur keine Informationen zu diesem Sachverhalt. Allgemein gilt, dass es wie bei anderen autoinflammatorischen Erkrankungen besser ist, eine Schwangerschaft zu planen, um die Behandlung aufgrund der möglichen Nebenwirkungen der Biologika auf den Fötus im Voraus anzupassen.