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

Ar Kriopirīnu Saistītais Periodiskais Sindroms (cryopirin-associated periodic syndrome – CAPS)

Versija 2016

1. KAS IR CAPS?

1.1. Kas tas ir?

Ar Kriopirīnu Saistītais Periodiskais Sindroms (CAPS) ietver grupu ar retajām autoiekaisuma slimībām: Ģimenes Aukstuma Autoinflammatorais Sindroms (FCAS), Muckle-Wells Sindroms (MWS) un Hronisks zīdaiņu neiroloģiskais ādas, locītavu sindroms CINCA, pazīstams arī kā Jaundzimušo multisistēmiskā iekaisuma slimība (NOMID). Sākotnēji šie sindromi tika raksturoti kā atsevišķas klīniskās vienības, neskatoties uz to klīniskajām līdzībām: pacientiem bieži novērojami tādi simptomi kā drudzis, izsitumi uz ādas, kas līdzinās nātrenei (pseido nātrene) un dažādu smaguma pakāpju locītavu iesaiste sistēmisku iekaisuma slimību gadījumā.
Šīs trīs slimības var iedalīt pēc to smaguma pakāpes: FCAS ir slimības vieglākā pakāpe, CINCA (NOMID) ir viskomplicētākā slimības pakāpe un pacienti ar MWS atrodas starpposmā.
Šo apstākļu raksturojums molekulārā līmenī pierāda viena un tā paša gēna mutācijas visu trīs slimību gadījumā.

1.2. Cik bieži slimība sastopama?

CAPS ir ļoti reta slimība, kas sastopama tikai dažiem cilvēkiem uz vienu miljonu, taču iespējams, ka tā netiek atpazīta. CAPS var būt sastopama visā pasaulē.

1.3. Kādi ir slimības cēloņi?

CAPS pieder pie ģenētisko slimību grupas. Slimības izraisītājs ir gēns CIAS1 (vai NLRP3), kas kodē proteīnu, ko sauc par kriopirīnu, un ir atbildīgs par visām trīs klīniskajām pakāpēm. Šim proteīnam ir nozīmīga loma ķermeņa atbildes reakcijā uz iekaisumu. Ja gēns ir bojāts, tad palielinās proteīna funkcija paaugstināt atbildes reakciju uz iekaisumu. Šīs uzlabotās iekaisuma atbildes reakcijas ir atbildīgas par klīniskajiem simptomiem CAPS gadījumā.
30% gadījumu pacientiem ar CINCA/NOMID, CIAS1 mutācijas netiek konstatētas. Pastāv zināma līmeņa genotipa/fenotipa korelācija; mutācijas, kas tiek konstatētas pacientiem ar vieglas formas CAPS, netiek atrastas smagas saslimšanas gadījumos un otrādi. Papildu ģenētiskie vai vides faktori var ietekmēt saslimšanas smaguma pakāpi un slimības simptomus.

1.4. Vai tā ir iedzimta?

CAPS ir iedzimta autosomāli dominanta slimība. Tas nozīmē, ka slimība tiek pārmantota no viena no vecākiem, kuriem ir CIAS1 mutētā gēna kopija. Tā kā katram no gēniem ir divas kopijas, tad risks nodot mutētā gēna CIAS1 kopiju bērnam ir 50%. De novo (jaunās) mutācijas var notikt arī tad, ja nevienam no vecākiem nav šī slimība un tie nav CIAS1 gēna pārnēsātāji, bet CIAS1 gēna traucējumi parādās pēc apaugļošanās. Šajā gadījumā risks, ka nākamajam bērnam varētu attīstīties CAPS ir nejaušs.

1.5. Vai tā ir lipīga?

CAPS nav infekcioza slimība.

1.6. Kādi ir slimības galvenie simptomi?

Izsitumi ir galvenais simptoms visu trīs slimību gadījumos un tas ir pirmais pamanāmais simptoms. Neatkarīgi no sindroma veida, tam piemīt tās pašas pazīmes: mainīgi makulopapulāri izsitumi (parādās nātrenes veidā), parasti bez niezes. Ādas izsitumu intensitāte katram pacientam ir atšķirīga, jo tā ir saistīta ar slimības aktivitāti.
FCAS, agrāk pazīstamu kā ģimenes aukstuma nātreni, raksturo īsas un atkārtotas drudža epizodes, izsitumi un locītavu sāpes, pazeminoties

gaisa temperatūrai. Bieži sastopami simptomi ir arī konjuktivīts un muskuļu sāpes. Simptomi parasti sākas 1 – 2 stundas pēc saskarsmes ar zemu gaisa temperatūru vai pie būtisku gaisa temperatūru svārstībām. Sāpes parasti ilgst neilgu laiku (mazāk par 24 stundām). Šīs lēkmes ir pašlimitējošas (tas nozīmē, ka tās pāriet bez ārstēšanas). Pacienti bieži sūdzas par labu pašsajūtu pēc smagas nakts, taču pašsajūta pasliktinās vēlāk dienas laikā. Slimība visām slimības pakāpēm parādās vienādi - piedzimstot vai pirmajos 6 dzīves mēnešos. Iekaisuma laikā novērojams asins iekaisums. Simptomu intensitāte un to atkārtošanās biežums ietekmē pacienta dzīves kvalitāti. Tomēr tādas vēlīnas komplikācijas kā kurlums un amiloidoze parasti netiek novērotas.

MWS raksturo atkārtotas drudža epizodes un izsitumi, ko pavada locītavu un acu iekaisums, taču drudzis ir sastopams ne vienmēr. Ļoti bieži pacienti cieš no hroniska noguruma.
Slimības ierosinātāji nav zināmi un aukstuma izraisītāji tiek novēroti retos gadījumos. Slimības gaita pacientiem variē, sākot no tipiskiem atkārtota drudža uzliesmojumiem līdz pastāvīgiem simptomiem. Tāpat kā FCAS pacientiem, arī MWS pacienti bieži vien sūdzas par simptomu saasināšanos vakaros. Pirmie simptomi parādās jau agrā bērnībā, taču parasti tiek aprakstītas slimības vēlīnās izpausmes bērnībā.
Kurlums ir viens no biežākajiem simptomiem (parasti novērojams 70% gadījumu), kas parasti sākas bērnībā vai agros pusaudža gados.
Amiloidoze ir visnopienākā MWS komplikāciju forma, kas rodas 25% pieaugušo. Šī komplikācija rodas no amiloīda nogulsnēšanās, kas ir īpašs proteīns un atbild par iekaisumu dažos orgānos (piemēram, nierēs, zarnu traktā, ādā vai sirdī). Radušās nogulsnes izraisa pakāpenisku orgāna funkciju zudumu, it īpaši nierēs; tas izpaužas kā proteinūrija (proteīna zudums urīnā), kam seko nieru funkcijas traucējumi. Amiloidoze nav specifiska CAPS slimības gadījumā un tā var būt citu hronisku iekaisuma slimību komplikācija.
Iekaisums asinīs ir novērojams iekaisuma periodos vai komplicētākos pastāvīgas slimības gadījumos. Šiem pacientiem dzīves kvalitāte tiek ietekmēta mainīgi.

CINCA (NOMID) ir šo slimību spektra viskomplicētākie simptomi. Izsitumi ir pirmais simptoms, kas parādās piedzimstot vai arī agrā bērnībā. Viena trešdaļa pacientu ir priekšlaicīgi dzimušie vai piedzimuši mazi

attiecīgajam gestācijas vecumam. Drudzis var būt neizteikts, neliels vai dažos gadījumos tas var nebūt vispār. Pacienti bieži sūdzas par nogurumu.
Kaulu un locītavu iekaisuma komplicētības pakāpes ir dažādas; aptuveni divām trešdaļām pacientu, locītavu sarežģījumi ietver locītavu sāpes vai pārejošu locītavu pietūkumu. Tomēr vienai trešdaļai pacientu šīs komplikācijas izpaužas smagā formā un locītavu funkcionēšanas nespēja rodas skrimšļa hipertrofijas rezultātā. Šīs hipertrofiskās artropātijas var izraisīt sāpīgu locītavu deformāciju ar locītavu kustības traucējumiem. Ceļgalu, potīšu, plaukstu un elkoņu locītavas visbiežāk tiek skartas simetriski. Radioloģiskās izpausmes ir atšķirīgas. Hipertrofijas artropātijas parasti rodas agrā bērnībā, pirms 3 gadu vecuma sasniegšanas.
Centrālās nervu sistēmas (CNS) traucējumi rodas gandrīz visiem pacientiem un izraisa hronisku aseptisku meningītu (neinfekciozs smadzeņu membrānas un muguras smadzeņu iekaisums). Hroniskais iekaisums ir atbildīgs par hroniski paaugstinātu intrakraniālo spiedienu. Simptomu intensitāte var būt atšķirīga un ietvert hroniskas galvassāpes, dažkārt arī vemšanu, uzbudināmību gados jauniem bērniem un papillas tūsku fundoskopijā (speciāla acu pārbaude). Epilepsija (krampji) un kognitīvi traucējumi parasti rodas slimības smagāk skartajiem pacientiem.
Slimība var skart acis, iekaisums var rasties acs priekšējā vai aizmugurējā daļā, neatkarīgi no papillas tūskas. Acu sarežģījumi var progresēt līdz pat acu invaliditātei pieaugušo vecumā (redzes zudums). Kurlums ir bieža slimības izpausme, kas attīstās vēlā bērnībā vai vēlāk dzīves gaitā. Amiloidoze 25% pacientu attīstās sasniedzot lielāku vecumu. Augšanas aizture un kavēta attīstība pubertātes vecumā ir hroniska iekaisuma sekas. Asins iekaisums ir raksturīgs vairumā gadījumu. Rūpīga pacientu ar CAPS izmeklēšana parasti atklāj plašu klīnisko simptomu pārklāšanos. Pacienti ar MWS varētu ziņot par simptomiem, kas raksturīgi FCAS pacientiem, kā piemēram, palielināta uzņēmība pret aukstumu (lēkmes biežāk raksturīgas ziemā) vai simptomiem ar nelielu CNS iesaisti, piemēram, biežas galvassāpes vai asimptomātiska papillas tūska, kas vērojamas CINCA (NOMID) pacientiem. Līdzīgi simptomi, kas saistīti ar neiroloģisku iesaisti, var kļūt skaidri palielinoties pacienta vecumam. Vienas un tās pašas ģimenes locekļiem, kuru skārusi CAPS, simptomu izpausmes var būt atšķirīgas; tomēr komplicētākos CINCA (NOMID) gadījumos, kā piemēram, pārāk

ātras augšanas artopātija vai smagāka neiroloģiskā iesaiste nav reģistrēta ģimenēm ar vieglas pakāpes CAPS (FCAS vai vieglas pakāpes MWS).

1.7. Vai šī slimība visiem bērniem izpaužas vienādi?

CAPS pacientu vidū reģistrētas plašas amplitūdas komplikāciju smaguma pakāpes. Pacientiem ar vieglas pakāpes FCAS ir laba atveseļošanās prognoze. MWS pacienti ir smagāk skarti iespējamā kurluma un amiloidozes dēļ. CINCA/NOMID ir slimības viskomplicētākā forma. Šīs slimību grupas pacientiem slimības pakāpe ir atkarīga no neiroloģisko traucējumu un locītavu iesaistes.

2. DIAGNOZE UN ĀRSTĒŠANA

2.1. Kā to diagnosticē?

CAPS diagnozes uzstādīšana ir balstīta uz klīniskajiem simptomiem, pirms ģenētisko rezultātu apstiprināšanas. Līdzīgo simptomu dēļ ir sarežģīti noteikt atšķirību starp FCAS un MWS vai MWS un CINCA/NOMID. Diagnoze ir balstīta uz klīnisko simptomu un pacienta medicīniskās vēstures izpēti. Acu pārbaude (it īpaši fundoskopija), CSF izmeklēšana (jostas vietas punkcija) un radioloģiskie izmeklējumi ir noderīgi slimības noteikšanā.

2.2. Vai slimību var ārstēt vai izārstēt?

CAPS nav izārstējama slimība, jo tā ir ģenētiska slimība. Tomēr pateicoties ievērojamiem sasniegumiem šo slimību pētniecībā ir izgudroti jauni daudzsološi medikamenti CAPS ārstēšanai, kuriem šobrīd vēl tiek pētīts ilgtermiņa efekts.

2.3. Kāda ir ārstēšana?

Nesen paveiktais darbs pie CAPS ģenētiskās un fiziopatoloģijas izpētes liecina, ka IL-1β (spēcīgs citokīnu (olbaltumvielu) iekaisums) ir radījis pārprodukciju un tam ir noteicoša nozīme saslimšanas gadījumā. Pašlaik vairāki medikamenti, kas nomāc IL-1β (IL-1 blokatori) vēl ir dažādās attīstības stadijās. Pirmais medikaments, kuru izmantoja ārstēšanā, bija

anakinra. Tas bija viens no efektīgākajiem veidiem iekaisuma, izsitumu, drudža, sāpju un noguruma kontrolēšanā visos CAPS apakšvariantos. Šī ārstēšana ir piemērota neiroloģisko saslimšanu gadījumā. Dažkārt tā var mazināt kurlumu un kontrolēt amiloidozi. Diemžēl šis medikaments nesniedz vēlamos rezultātus paātrinātas augšanas artropātijas gadījumā. Devas tiek piemērotas atbilstoši saslimstības pakāpei. Ārstēšana jāsāk jau agrā vecumā, pirms vēl hroniskais iekaisums izraisījis neatgriezeniskus orgānu bojājumus, kā piemēram, kurlumu vai amiloidozi. Pacientiem katru dienu nepieciešams ievadīt zemādas injekciju. Bieži tiek ziņots par reakcijām, kuras izraisījusi injekcija, taču ar laiku tās pāriet. Rilonacepts ir vēl viens anti-IL-1 medikaments, kuru apstiprinājusi "ASV uztura un medikamentu administrācija" pacientiem, kuri ir vecāki par 11 gadiem un cieš no FCAS vai MWS. Katru nedēļu pacientam jāsaņem zemādas injekcija. Kanakinumabs ir vēl viens anti-IL-1 medikamens, kuru salīdzinoši nesen apstiprinājusi "ASV uztura un medikamentu administrācija" un "Eiropas zāļu aģentūra (EZA)" pacientiem, kuri cieš no CAPS un ir vecāki par 2 gadiem. MWS pacientiem šis medikaments ir efektīvākais iekaisuma procesu kontrolēšanā ar zemādas injekcijām katras 4 līdz 8 nedēļas. Ņemot vērā slimības ģenētisko izcelsmi, nepieciešamās IL-1 farmakoloģiskās blokādes jāveic ilgstoši, iespējams, ka pat visu mūžu.

2.4. Cik ilgi jāārstējas?

CAPS ir slimība, kas ilgst mūža garumā.

2.5. Kāda ir slimības ilgtermiņa prognoze (paredzamais iznākums un ārstēšanas kurss)?

FCAS slimības ilgtermiņa prognoze ir laba, taču dzīves kvalitāti var ietekmēt atkārtotā drudža periodi. MWS sindroma gadījumā ilgtermiņa prognozi ietekmē amiloidoze un pavājinātā nieru darbība. Kurlums ir būtiska komplikācija ilgtermiņā. Bērniem ar CINCA var būt augšanas traucējumi slimības laikā. CINCA/NOMID pacientu ilgtermiņa prognoze ir atkarīga no neiroloģiskās, neirosensorās un locītavu iesaistes. Hipertrofiskās artropātijas var izraisīt invaliditāti. Priekšlaicīgas nāves iestāšanās ir iespējama slimības smagi skartajiem pacientiem. Ārstēšana ar IL-1 blokatoriem var ievērojami uzlabot CAPS slimības iznākumu.

3. IKDIENAS DZĪVE

3.1. Kā slimība ietekmē bērna un ģimenes dzīvi?

Dzīves kvalitāti ietekmē atkārtotās drudža epizodes. Iespējamā aizkavēšanās ar īstās diagnozes uzstādīšanu var lieki apgrūtināt bērnu un izraisīt vecāku neizpratni par nevajadzīgajām medicīniskajām procedūrām.

3.2. Kā ir ar skolas apmeklēšanu?

Bērniem ar hroniskām slimībām ir svarīgi turpināt izglītoties. Pastāv daži faktori, kas var radīt problēmas ar skolas apmeklēšanu, tāpēc ir svarīgi skaidrot bērna iespējamās vajadzības skolotājiem. Vecākiem un skolotājiem ir jādara viss iespējamais, lai bērns pilnvērtīgi varētu piedalīties visās skolas aktivitātēs. Tas ir svarīgi, lai bērns justos veiksmīgs ne tikai akadēmiskajā izpratnē, bet arī justos pieņemts kolektīvā un novērtēts no vienaudžu un vecāku puses. Viens no veselības aprūpes mērķiem hroniski slimiem pacientiem ir veicināt integrēšanos profesionālajā vidē gados jauniem pacientiem.

3.3. Kā ir ar sportu?

Piedalīšanās sporta aktivitātes ir ikviena bērna ikdienas neatņemama sastāvdaļa. Viens no ārstēšanas mērķiem ir ļaut bērnam dzīvot pēc iespējas pilnvērtīgu dzīvi, lai bērns nejustos atšķirīgs no saviem vienaudžiem. Visas aktivitātes var tikt piemērotas pēc iespējām. Fiziskās aktivitātes jāierobežo vai jāieplāno atpūta slimības akūtajos periodos.

3.4. Kā ir ar uzturu?

Īpaša uztura rekomendācijas nepastāv. Bērnam jāuzņem pilnvērtīgs, sabalansēts uzturs, kas ir atbilstošs savam vecumam. Veselīgs, labi sabalansēts uzturs ar nepieciešamo olbaltumvielu devu, kalciju un vitamīniem ir ieteicams augoša bērna vecumā.

3.5. Vai klimats var ietekmēt slimības gaitu?

Zemās gaisa temperatūras var saasināt slimības simptomus.

3.6. Vai bērnu drīkst vakcinēt?

Jā, bērnu ir ieteicams vakcinēt, taču ārstējošajam ārstam jāinformē vecāki par dzīvo vakcīnu ietekmi, kā arī jāsniedz padomi balstoties uz līdzīgu gadījumu pieredzi.

3.7. Kā ir ar dzimumdzīvi, grūtniecību un tās plānošanu?

Līdz šim brīdim nav publicēta informācija par ietekmi uz šo aspektu. Tāpat kā citām autoimūnām slimībām, ieteicama plānota grūtniecība, lai piemērotu atbilstošu ārstēšanu, kas neatstāj nelabvēlīgas sekas uz augli.