



<https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/PL/intro>

## **Okresowe Zespoły Zależne Od Kriopiryny (CAPS)**

Wersja 2016

### **1. CO TO JEST CAPS**

#### **1.1 Co to jest?**

Okresowe zespoły zależne od białka kriopiryny (ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes; CAPS) to grupa rzadkich autozapalnych chorób, do których zaliczamy: rodzinny indukowany zimnem zespół autozapalny (ang. Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, FCAS), zespół Muckle'a-Wellsa (ang. Muckle-Wells Syndrome, MWS) i przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skórno-stawowy (ang. Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Articular syndrome, CINCA), zwany także noworodkową chorobą wieloukładową (ang. Neonatal Onset Multi-systemic Inflammatory Disease, NOMID). Zespoły te początkowo były opisywane jako odrębne jednostki chorobowe, pomimo widocznych podobieństw w ich przebiegu, takich jak epizody gorączki, zmian skórnych przypominających pokrzywkę (pseudopokrzywa) oraz objawów stawowych o różnym nasileniu, będących manifestacją uogólnionego procesu autozapalnego.

Te trzy choroby mają różne nasilenie: zespół FCAS jest postacią najłagodniejszą, CINCA (NOMID) najcięższą, natomiast pacjenci z MWS mają fenotyp pośredni.

Charakterystyka tych chorób na poziomie molekularnym wykazała mutacje tego samego genu we wszystkich trzech zaburzeniach.

#### **1.2 Jak często choroba występuje?**

CAPS są bardzo rzadkie, dotyczą zaledwie kilku osób na milion, ale prawdopodobnie są często niewłaściwie rozpoznawane. CAPS występują na całym świecie.

---

### **1.3 Jakie są przyczyny choroby?**

CAPS to choroby genetyczne. Gen odpowiedzialny za wszystkie trzy choroby (FCAS, MWS, CINCA/NOMID) to CIAS1 (albo NLRP3), kodujący białko zwane kriopiryną. Białko to odgrywa kluczową rolę w odpowiedzi zapalnej organizmu. Jeśli następuje mutacja genu, białko uzyskuje nietypową aktywność (tzw. nabycie funkcji), co prowadzi do nadmiernej reakcji zapalnej. Nadmierna reakcja zapalna odpowiada za kliniczne objawy występujące w CAPS.

U 30% pacjentów cierpiących na CINCA/NOMID nie znajduje się mutacji genu CIAS1. Istnieje pewien stopień korelacji genotypu i fenotypu; mutacje wykryte u pacjentów z łagodniejszymi formami CAPS nie zostały zidentyfikowane u pacjentów cierpiących na ostrzejszą postać i odwrotnie. Na objawy i postać choroby mogą również wpływać dodatkowe czynniki genetyczne lub środowiskowe.

### **1.4 Czy choroba jest dziedziczna?**

CAPS są dziedziczone autosomalnie dominująco. Oznacza to, że choroba jest przenoszona przez jedno z rodziców, które cierpi na daną chorobę i posiada nieprawidłową kopię genu CIAS1. Jako że każdy człowiek posiada dwie kopie wszystkich genów, ryzyko przeniesienia przez zarażonego rodzica zmutowanej kopii genu CIAS1, i tym samym przekazania choroby każdemu z dzieci, wynosi 50%. Mogą się również pojawiać mutacje de novo (nowe); w takich wypadkach żadne z rodziców nie cierpi na chorobę ani nie posiada zmutowanego genu CIAS1, a mutacja pojawia się wraz z poczęciem. W takim wypadku ryzyko, że kolejne dziecko tej pary będzie cierpiało na jakąś postać CAPS, jest przypadkowe.

### **1.5 Czy choroba jest zakaźna?**

CAPS nie jest chorobą zakaźną.

### **1.6 Jakie są główne objawy choroby?**

Wysypka – kluczowy objaw we wszystkich trzech zespołach – jest zazwyczaj pierwszą widoczną oznaką choroby. Niezależnie od zespołu,

---

zawsze posiada te same cechy charakterystyczne: jest to wędrująca grudkowo-plamista wysypka (wyglądająca jak pokrzywka), zazwyczaj bez świądu. W zależności od pacjenta oraz czasu trwania i aktywności choroby różni się ona intensywnością.

FCAS, nazywany wcześniej rodzinną zimną pokrzywką, charakteryzuje się krótkimi nawracającymi epizodami gorączki, wysypką i bólem stawów, pojawiającymi się po ekspozycji na niskie temperatury. Inne często zgłaszane symptomy to zapalenie spojówek i bóle mięśni.

Objawy zazwyczaj występują 1-2 godziny po ogólnej ekspozycji na niską temperaturę lub na znaczne jej zmiany. Przeważnie ataki trwają krótko (mniej niż 24 godziny). Są one samoograniczające się (co oznacza, że zanikają bez leczenia). Pacjenci często dobrze czują się rano, po ciepłej nocy, ale odczuwają pogorszenie swojego stanu w ciągu dnia, pod wpływem zimna. Często pierwsze objawy choroby pojawiają się zaraz po urodzeniu lub w trakcie pierwszych 6 miesięcy życia. W trakcie epizodów można wykazać podwyższone wykładniki stanu zapalnego w badaniach krwi. Jakość życia pacjentów cierpiących na zespół FCAS jest różna w zależności od częstości i nasilenia symptomów. Jednak zazwyczaj nie występują dalsze powikłania, takie jak głuchota i amyloidoza.

MWS charakteryzuje się krótkimi nawracającymi epizodami gorączki, połączonymi z zapaleniem stawów i oczu; gorączka nie zawsze występuje. Częste jest chroniczne zmęczenie.

Zwykle czynniki wyzwalające nie zostają zidentyfikowane; rzadko obserwuje się atak w reakcji na zimno. Przebieg choroby różni się w zależności od pacjenta: od typowych, powtarzających się ataków, do przewlekłego utrzymywania się objawów. Podobnie jak w przypadku zespołu FCAS, pacjenci cierpiący na MWS często opisują wieczorne pogorszenie się objawów. Pierwsze symptomy pojawiają się niedługo po urodzeniu, ale opisano również przypadki występujące w późnym dzieciństwie.

Powszechnym objawem jest głuchota (występuje w około 70% przypadków), pojawiająca się zazwyczaj w dzieciństwie lub u młodych dorosłych, a najpoważniejszym powikłaniem MWS jest amyloidoza, która rozwija się w wieku dorosłym u około 25% pacjentów. Powikłanie to wynika z odkładania się biologicznie nieaktywnego białka (amyloidu) w komórkach różnych narządów (takich jak nerki, jelita, skóra lub serce). Omawiane procesy powodują stopniowe upośledzenie czynności tych

---

organów, zwłaszcza nerek, co objawia się wystąpieniem białkomoczu (obecności białka w moczu), a następnie uszkodzeniem nerek. Amyloidoza nie jest charakterystyczna dla CAPS i może być także powikłaniem innych przewlekłych chorób zapalnych. Podwyższone wykładniki stanu zapalnego w badaniu krwi można wykryć w okresach nawrotu choroby, lub stale w przypadkach o ciężkim przebiegu. Jakość życia pacjentów jest różna.

CINCA/NOMID charakteryzują najcięższe objawy wśród tych chorób. Pierwszym jest zazwyczaj wysypka, która pojawia się zaraz po urodzeniu lub w wieku niemowlęcym. Jedna trzecia chorych może urodzić się za wcześnie lub mieć zbyt małą masę jak na wiek płodu. Gorączka może być sporadyczna, bardzo łagodna lub w ogóle nie występować. Pacjenci często skarżą się na zmęczenie. Zajęcie stawów i kości ma różne nasilenie; u około 2/3 pacjentów objawy stawowe ograniczają się do bólu stawów lub chwilowych obrzęków w czasie zaostrzeń choroby. Jednak u 1/3 pacjentów jako skutek przerostu chrząstki występuje poważne zajęcie stawu prowadzące do jego unieruchomienia. Te artropatie przerostowe mogą powodować poważną deformację stawów, połączoną z bólem i ograniczeniem zakresu ruchomości. Najczęściej zostają zajęte symetrycznie stawy kolanowe, skokowe, nadgarstkowe i łokciowe. Charakterystyczne są objawy radiologiczne. Artropatie przerostowe, jeśli występują u pacjenta, zazwyczaj pojawiają się wcześnie, przed ukończeniem 3. roku życia.

U prawie wszystkich pacjentów występują zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego. Są one spowodowane przewlekłym aseptycznym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych (niezakaźnym zapaleniem błony otaczającej mózg i rdzeń kręgowy). To przewlekłe zapalenie jest odpowiedzialne za stały wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Objawy tego schorzenia różnią się intensywnością i mogą obejmować: chroniczne bóle głowy, czasami połączone z wymiotami, u dzieci rozdrażnienie oraz obrzęk tarczy nerwu wzrokowego w badaniu dna oka (specjalistycznym badaniu okulistycznym). U cięższych chorych mogą się pojawiać ataki epilepsji (padaczki) oraz zaburzenia poznawcze. Choroba może zaatakować również oczy: możliwe jest zapalenie przedniej i/lub tylnej części oka, niezależnie od obrzęku tarczy nerwu wzrokowego. Postać oczna może prowadzić do ślepoty (utrąty wzroku) w wieku dorosłym. Często występuje głuchota odbiorcza, która rozwija

---

się u starszych dzieci i osób dorosłych. Wraz z wiekiem u 25% pacjentów rozwija się amyloidoza. W konsekwencji przewlekłego stanu zapalnego może wystąpić spowolnienie wzrostu i opóźnienie dojrzewania. W większości przypadków stale obserwuje się podwyższone wykładniki stanu zapalnego w badaniach krwi. Dokładne badania pacjentów cierpiących na CAPS zazwyczaj wykazują bardzo duże nakładanie się objawów klinicznych poszczególnych zespołów. Pacjenci z MWS mogą zgłaszać objawy charakterystyczne dla FCAS, takie jak nadwrażliwość na niskie temperatury (np. częstsze ataki choroby w zimie), albo odpowiadające łagodnej postaci zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego, na przykład częste bóle głowy lub bezobjawowy obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, które to objawy można zaobserwować u pacjentów z CINCA/NOMID. Z wiekiem u pacjentów mogą się również pojawić objawy neurologiczne. U członków tej samej rodziny dotkniętych CAPS może występować nieznaczne zróżnicowanie nasilenia objawów choroby, jednak ostrych stanów CINCA/NOMID, takich jak artropatia przerostowa lub poważne objawy neurologiczne, nigdy nie wykryto u członków rodzin dotkniętych łagodnymi postaciami (FCAS lub łagodny MWS).

### **1.7 Czy choroba przebiega tak samo u wszystkich dzieci?**

Wśród pacjentów cierpiących na CAPS obserwujemy duże zróżnicowanie postaci choroby. Najłagodniejszą postać, z długoterminowym rokowaniem, mają pacjenci z FCAS. Pacjenci z MWS cierpią na cięższą postać choroby, mogącą prowadzić do głuchoty i amyloidozy. Najostrzejszą postać choroby mają pacjenci z zespołem CINCA/NOMID. W tej grupie również istnieje zróżnicowanie pod względem stopnia nasilenia objawów neurologicznych i stawowych.

## **2. DIAGNOZA I LECZENIE**

### **2.1 Jak diagnozuje się tę chorobę?**

Przed potwierdzeniem diagnozy badaniem genetycznym CAPS najpierw diagnozuje się na podstawie objawów klinicznych. Odróżnienie FCAS od MWS lub MWS od CINCA/NOMID może być trudne ze względu na nakładające się objawy. Diagnozę stawia się na podstawie objawów klinicznych i historii choroby pacjenta. Pomocne w rozróżnieniu chorób

---

są badania okulistyczne (zwłaszcza badanie dna oka), jak również płynu mózgowo-rdzeniowego (punkcja lędźwiowa) i prześwietlenia rentgenowskie.

## **2.2 Czy chorobę można leczyć lub wyleczyć?**

CAPS, jako choroby genetyczne, są nieuleczalne. Jednak dzięki znacznym postępom w poznaniu tych schorzeń w leczeniu CAPS są już dostępne nowe, obiecujące leki, które aktualnie bada się pod kątem długofalowych skutków ich działania.

## **2.3 Na czym polega leczenie?**

Najnowsze badania genetyki i fizjopatologii zespołów CAPS pokazują, że IL-1 $\beta$ , biologicznie aktywna cytokina (białko) odpowiedzialna za stan zapalny, w tych schorzeniach jest produkowana w nadmiernej ilości i odgrywa kluczową rolę w wywoływaniu choroby. Obecnie wiele leków zawierających IL-1 $\beta$  (bloker IL-1) jest na różnych etapach badań. Pierwszym lekiem zastosowanym w leczeniu tych schorzeń była anakinra. Okazała się bardzo skuteczna w zwalczaniu zapalenia, wysypki, gorączki, bólu i zmęczenia we wszystkich postaciach CAPS. Jest skuteczna również w leczeniu pacjentów z objawami neurologicznymi. W niektórych wypadkach może ograniczać głuchotę i amyloidozę. Niestety, lek ten nie działa skutecznie w zwalczaniu artropatii przerostowej. Dawkowanie zależy od postaci choroby. Leczenie należy rozpocząć na wczesnym etapie życia, zanim przewlekły stan zapalny spowoduje nieodwracalne szkody, takie jak głuchota lub amyloidoza. Wymaga ono codziennych zastrzyków podskórnych. Miejscowe odczyny po zastrzykach zdarzają się często, ale z czasem mogą ustępować. Kolejnym lekiem blokującym IL-1, zatwierdzonym przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA) jest rilonacept przeznaczony dla pacjentów powyżej 11. roku życia, cierpiących na zespoły FCAS oraz MWS. Leczenie nim wymaga cotygodniowych zastrzyków podskórnych. Lekiem ostatnio zaaprobowanym przez FDA oraz Europejską Agencję Leków (ang. European Medicines Agency, EMA) jest kanakinumab, kolejny antagonist receptoru IL-1, przeznaczony dla pacjentów powyżej 2. roku życia. U pacjentów z MWS lek skutecznie ograniczał objawy zapalne przy zastrzykach podskórnych podawanych co 4-8 tygodni. Ze

---

względu na genetyczny charakter choroby możliwe, że farmakologiczna blokada IL-1 powinna być stosowana przez długi czas, a nawet przez całe życie.

#### **2.4 Jak długo choruje się na tę chorobę?**

CAPS to choroby trwające do końca życia.

#### **2.5 Jakie jest długofalowe rokowanie (przewidywany skutek i przebieg) choroby?**

Długofalowe rokowanie dla pacjentów z FCAS jest dobre, ale na jakość ich życia mogą mieć wpływ nawracające epizody gorączki. W MWS na rokowanie długoterminowe może wpływać amyloidoza i upośledzenie czynności nerek. Do poważnych powikłań długoterminowych zalicza się także głuchotę. U dzieci cierpiących na CINCA w trakcie choroby mogą wystąpić zaburzenia wzrostu. W CINCA/NOMID długoterminowe rokowanie zależy od stopnia nasilenia objawów neurologicznych, neurosensorycznych i stawowych. Artropatie przerostowe mogą doprowadzić do poważnej niepełnosprawności. U pacjentów bardzo ciężko dotkniętych chorobą możliwe są przedwczesne zgony. Stosowanie blokerów IL-1 znacznie polepszyło skuteczność leczenia CAPS.

### **3. ŻYCIE CODZIENNE**

#### **3.1 Jak choroba może wpłynąć na codzienne życie dziecka i jego rodziny?**

Nawracające epizody gorączki mogą wpływać na jakość życia pacjentów. Często prawidłowa diagnoza jest stawiana późno; wcześniejszy jej brak może budzić niepokój u rodziców, a w niektórych przypadkach prowadzić do niepotrzebnych zabiegów medycznych.

#### **3.2 Czy dziecko może chodzić do szkoły?**

U dzieci cierpiących na choroby przewlekłe bardzo ważne jest kontynuowanie edukacji. Istnieje kilka czynników, które mogą sprawiać problemy w uczestniczeniu w zajęciach, dlatego ważne jest wyjaśnienie

---

możliwych potrzeb dziecka nauczycielom. Rodzice i nauczyciele powinni zrobić wszystko co w ich mocy, żeby umożliwić dziecku normalne uczestniczenie w zajęciach szkolnych, nie tylko po to, by z powodzeniem kontynuowało naukę, ale również po to, by czuło się akceptowane i doceniane przez rówieśników i dorosłych. Bardzo ważne jest przyszłe wdrożenie młodych pacjentów w życie zawodowe – stanowi to jeden z celów ogólnej opieki nad przewlekle chorymi.

### **3.3 Czy dziecko może uprawiać sport?**

Uprawianie sportu jest bardzo ważnym aspektem życia codziennego każdego dziecka. Jednym z celów leczenia jest umożliwienie dzieciom prowadzenia jak najbardziej normalnego życia i sprawienie, by nie czuły, że różnią się od swoich rówieśników. W związku z tym wszystkie czynności należy wykonywać w takiej formie, w jakiej są tolerowane. Niemniej jednak w ostrej fazie choroby konieczne może być ograniczenie aktywności fizycznej lub leżenie w łóżku.

### **3.4 Czy dieta ma wpływ na przebieg choroby?**

Nie ma żadnych szczególnych zaleceń dotyczących diety. Żywnienie każdego dziecka powinno być zbilansowane i dostosowane do jego wieku. Dorastającym dzieciom zaleca się zdrową, zbilansowaną dietę z odpowiednią ilością białka, wapnia i witamin.

### **3.5 Czy klimat ma wpływ na przebieg choroby?**

Niskie temperatury mogą wyzwać ataki choroby.

### **3.6 Czy dziecko może być szczepione?**

Tak, dziecko może i powinno być szczepione, jednak przed podaniem żywej atenuowanej szczepionki należy poinformować lekarza prowadzącego, który doradzi w tym zakresie w zależności od danego przypadku.

### **3.7 Jak choroba wpływa na życie seksualne, ciążę, antykoncepcję?**



---

Jak dotąd w literaturze nie są dostępne żadne informacje na temat tego aspektu życia pacjentów. Zasadniczo, tak jak w innych chorobach autozapalnych, ze względu na możliwe działania niepożądane leków biologicznych na płód dobrze jest zaplanować ciążę, aby odpowiednio wcześniej dopasować leczenie.