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

Sindroamele Periodice Asociate Criopirinei (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes = CAPS)

Versiunea 2016

1. CE SUNT CAPS

1.1 Ce este această boală?

CAPS sunt un grup de boli autoinflamatorii rare, care cuprinde: a. sindromul autoinflamator familial la rece (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome = FCAS).b. sindromul Muckle–Wells (MWS) şi c. sindromul cronic infantil neurologic-cutanat-articular (CINCA), cunoscut şi sub denumirea de boală inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (Neonatal Onset Multi-systemic Inflammatory Disease = NOMID). Aceste trei sindroame au fost descrise iniţial ca entităţi clinice diferite, în ciuda existenţei anumitor similitudini: pacienţii prezintă frecvent simptome comune – febră, erupţii tegumentare pseudo-urticariene şi afectare articulară de severitate variabilă, asociate cu inflamaţie sistemică.
Aceste trei boli constituie de fapt trei trepte de severitate: FCAS este cea mai uşoară boală, CINCA (NOMID) este cea mai severă manifestare, iar pacienţii cu MWS au un fenotip intermediar.
Caracterizarea acestor trei condiții la nivel molecular a evidenţiat mutaţii ale aceleiaşi gene în toate cele trei sindroame.

1.2 Cât este de frecventă?

CAPS sunt boli foarte rare care afectează doar câteva persoane la un milion, dar ele sunt, probabil, subdiagnosticate. CAPS pot apare în întreaga lume.

1.3 Care sunt cauzele bolii?

CAPS sunt boli genetice. Gena responsabilă pentru apariţia celor trei entităţi clinice (FCAS, MWS, CINCA/NOMID) se numeşte CIAS1 (sau NLRP3) şi codifică o proteină numită criopirină. Această proteină joacă un rol cheie în răspunsul inflamator al organismului. Dacă gena suferă o mutaţie, conferă o creștere de funcţie a proteinei (denumit câștig de funcție), ceea ce face ca răspunsurile inflamatorii să fie amplificate. Aceste răspunsuri inflamatorii exagerate sunt responsabile pentru simptomele clinice observate la cazurile cu CAPS.
La 30% dintre pacienţii cu CINCA/NOMID nu se descoperă mutaţii ale genei CIAS1. Există un anumit grad de corelare genotip/fenotip; mutaţiile identificate la pacienţii cu forme uşoare de CAPS nu au fost găsite şi la pacienţii cu forme severe, şi vice versa. Şi alţi factori genetici sau de mediu ar putea influenţa severitatea şi simptomele bolii.

1.4 Este o boală moştenită?

CAPS se moştenesc ca boli autozomal dominante. Aceasta înseamnă că boala este transmisă de către unul dintre părinţi, care este bolnav şi poartă o copie anormală a genei CIAS1. Deoarece fiecare persoană are două copii ale tuturor genelor, riscul ca un părinte afectat să transmită copia mutantă a genei CIAS1 şi, respectiv, să transmită boala copilului său, este de 50%. O mutaţie de novo poate de asemenea să apară, ceea ce înseamnă că niciunul dintre părinţi nu are boala şi niciunul nu este purtător al mutaţiei genei CIAS1; anomalia genetică se produce la conceperea copilului. În acest caz, riscul ca un alt copil să dezvolte CAPS este acelaşi ca în populaţia generală.

1.5 Este o boală contagioasă?

CAPS nu sunt contagioase.

1.6 Care sunt principalele simptome?

Erupţia cutanată — un simptom cheie în toate cele trei sindroame — este de obicei primul simptom observat. Indiferent de tipul sindromului, erupţia are aceleaşi caracteristici: are caracter maculo-papular

(seamănă cu o urticarie), este migratorie şi de obicei este nepruriginoasă. Intensitatea erupţiei poate varia de la un pacient la altul şi în funcţie de activitatea bolii.

FCAS, cunoscută şi sub numele de "urticarie familială la rece", se caracterizează prin episoade recurente, scurte, de febră, erupţie şi durere articulară, precipitate de expunerea la temperaturi scăzute. Alte simptome frecvent raportate includ conjunctivita și durerile musculare. Simptomele debutează de obicei la 1–2 ore după expunerea corpului la temperaturi scăzute sau la variaţii importante de temperatură, iar atacurile sunt în general scurte (mai puţin de 24 ore). Aceste atacuri sunt auto-limitate (ceea ce înseamnă că dispar fără tratament). Pacienţii raportează adesea că s-au simţit bine în cursul dimineţii după o noapte caldă, dar s-au simţit rău mai târziu în timpul zilei, după un stimul rece. Debutul precoce al bolii, la naştere sau în primele 6 luni de viaţă, este frecvent. În timpul episoadelor de inflamație se observă și modificări ale testelor inflamatorii din sânge. Calitatea vieţii pacienţilor cu FCAS poate varia, în funcţie de frecvenţa şi intensitatea simptomelor. Cu toate acestea, complicaţii tardive precum surditatea sau amiloidoza nu apar, de obicei, la această formă.

MWS se caracterizează prin episoade recurente de febră (care uneori poate lipsi) şi erupţie cutanată, asociate cu inflamaţie articulară şi oculară. Oboseala cronică este foarte frecventă.
De obicei, factorii precipitanți nu sunt identificați și declanșarea la frig este rareori observată. Evoluţia bolii variază de la o persoană la alta, de la aspectul tipic cu atacuri inflamatorii recurente la simptome aproape permanente. Ca şi în FCAS, pacienţii cu MWS descriu frecvent o agravare a simptomelor în timpul serii. Primele simptome apar de obicei în prima copilărie, dar au fost descrise şi debuturi mai tardive. Surditatea este frecventă (apare la aproximativ 70% dintre cazuri) şi se instalează de obicei în copilărie sau în tinereţe. Amiloidoza este cea mai gravă complicaţie a MWS şi apare la vârsta adultă, la circa 25% dintre cazuri. Această complicație se datorează depunerii de amiloid, o proteină specială asociată cu inflamația, în unele organe (cum ar fi rinichii, intestinele, pielea sau inima). Aceste depuneri cauzează pierderea progresivă a funcţiei organului afectat, şi mai ales a rinichilor unde se manifestă prin proteinurie (pierdere de proteine în urină) urmată de insuficienţă renală. Amiloidoza nu este specifică pentru

CAPS, putând apare şi ca o complicaţie a altor boli inflamatorii cronice. Creşterea valorilor testelor inflamatorii sanguine este observată în timpul episoadelor de acutizare sau aproape permanent în cazuri mai severe. Calitatea vieții acestor pacienți este variabil afectată.

CINCA (NOMID) este asociată cu cele mai severe simptome în acest spectru de boli. Erupţia cutanată este de obicei primul semn al bolii şi apare la naştere sau devreme în copilărie. O treime dintre pacienţi sunt prematuri sau au greutatea la naştere mică pentru vârsta gestaţională. Febra poate fi intermitentă, foarte uşoară sau chiar absentă în unele cazuri. Pacienții se plâng frecvent de oboseală.
Inflamaţia osoasă şi articulară variază ca severitate: în aproximativ două treimi dintre cazuri, manifestările articulare se limitează la durere sau tumefiere articulară tranzitorie în timpul puseelor bolii. Într-o treime din cazuri, totuși, se produce afectare articulară severă şi dizabilitantă, în urma creşterii exagerate a cartilagiilor. Aceste artropatii datorate creşterii accentuate pot cauza deformări importante ale articulaţiilor, cu durere și limitarea mișcărilor. Genunchii, gleznele, încheieturile mâinilor şi coatele sunt articulaţiile cel mai frecvent afectate, de obicei într-o manieră simetrică. Manifestările radiologice sunt caracteristice. Artropatiile datorate creșterii accentuate, atunci când sunt prezente, apar, de obicei, precoce, înaintea vârstei de 3 ani.
Anomaliile sistemului nervos central (SNC) sunt prezente la majoritatea pacienţilor şi sunt cauzate de meningita cronică aseptică (o inflamaţie neinfecţioasă a membranei care înveleşte creierul şi măduva spinării). Această inflamaţie cronică generează hipertensiune intracraniană. Simptomele produse de această afectare variază în intensitate şi pot fi: dureri cronice de cap, vărsături, iritabilitate la copiii mici şi edem papilar observat la examinarea fundului de ochi (o examinare oftalmologică specială). Epilepsia (convulsii) şi alterarea funcţiilor cognitive pot apare la pacienţii sever afectaţi.
Ochii pot fi de asemenea afectaţi de boală: inflamaţia poate apare în regiunea anterioară şi/sau posterioară a globului ocular, indiferent de prezenţa edemului papilar. Manifestările oculare pot progresa până la invaliditate oculară la maturitate (pierderea vederii). Surditatea de percepţie este frecventă şi apare în copilăria târzie sau chiar la vârsta de adult. Amiloidoza apare pe măsura înaintării în vârstă, la 25% dintre pacienţi. Întârzierea creșterii și întârzierea în dezvoltarea trăsăturilor de pubertate pot fi observate ca o consecință a inflamației cronice.

Creşterea valorilor testelor inflamatorii sanguine este permanentă în majoritatea cazurilor. Examinarea atentă a pacienţilor cu CAPS evidenţiază, de obicei, o suprapunere importantă a simptomatologiei clinice. Pacienţii cu MWS pot relata simptome caracteristice pentru FCAS, cum ar fi sensibilitatea la frig (de exemplu atacuri mai frecvente în timpul iernii) sau simptome sugestive pentru o uşoară afectare a SNC, cum ar fi dureri de cap sau edem papilar asimptomatic, caracteristică pacienţilor cu CINCA (NOMID). În mod similar, simptomele produse de afectarea neurologică pot deveni evidente odată cu înaintarea în vârstă. La membrii aceleiași familii, care sunt afectați de CAPS, simptomatologia acestora poate varia din punct de vedere al severităţii; totuşi, manifestări severe ale CINCA (NOMID) nu au fost niciodată raportate la membrii familiilor afectate de forme uşoare de CAPS (FCAS sau MWS uşor).

1.7 Boala evoluează la fel la toţi copiii?

CAPS prezintă o foarte mare variabilitate a severităţii. Pacienţii cu FCAS au forme uşoare de boală, cu prognostic bun pe termen lung. Pacienţii cu MWS sunt afectaţi mai sever, din cauza posibilităţii apariţiei surdităţii şi a amiloidozei. Pacienţii cu CINCA/NOMID au cele mai severe forme de boală. Şi în acest grup există o variabilitate a simptomatologiei, în funcţie de severitatea afectării neurologice şi articulare.

2. DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

2.1 Cum este diagnosticată?

Diagnosticul CAPS se bazează iniţial pe simptomele clinice, fiind confirmat ulterior prin analiza genetică. Distincţia între FCAS şi MWS sau MWS şi CINCA/NOMID poate fi dificilă din cauza suprapunerii simptomelor. Diagnosticul diferenţial se bazează pe simptome şi pe istoricul medical al pacientului. Evaluarea oftalmologică (în special examinarea fundului de ochi), analiza LCR (puncție lombară) și evaluarea radiologică sunt utile pentru diferenţierea celor trei entităţi.

2.2 Boala poate fi tratată sau vindecată?

CAPS nu pot fi vindecate, deoarece sunt cauzate de o anomalie

genetică. Cu toate acestea, datorită progreselor substanțiale în înțelegerea acestor boli, sunt disponibile medicamente noi, promițătoare pentru tratamentul CAPS; aceste terapii sunt în curs de investigare pentru a se evalua efectul lor pe termen lung.

2.3 În ce constă tratamentul ?

Studii recente asupra cauzalităţii genetice şi a mecanismelor de producere a CAPS au arătat că interleukina-1 β (IL-1β), o citokină (proteină) puternică din cadrul inflamaţiei, este produsă în exces în aceste boli şi joacă un rol major în declanşarea bolii. În prezent, o serie de medicamente care inhibă IL-1β (inhibitori IL-1), se află în diferite stadii de producție și testare. Primul medicament folosit în tratarea acestor afecțiuni a fost anakinra. Acesta a demonstrat o eficienţă promptă în controlul inflamaţiei, erupţiei cutanate, durerii şi oboselii în toate formele de CAPS. Această terapie este de asemenea eficientă în ameliorarea afectării neurologice. În anumite cazuri, anakinra poate chiar îmbunătăţi deficienţele de auz şi poate controla amiloidoza. Din păcate, acest medicament nu pare a fi eficace în artropatia datorată creșterii exagerate. Dozele necesare depind de severitatea bolii. Tratamentul trebuie început precoce, înainte ca inflamaţia cronică să cauzeze leziuni ireversibile ale organelor, cum sunt surditatea şi amiloidoza. Terapia necesită administrarea zilnică de injecţii subcutanate. Reacții locale la locul injectării sunt raportate frecvent, dar pot dispărea cu timpul. Rilonacept este un alt medicament anti-IL-1, aprobat de FDA (Agenția Americană pentru Alimente și Medicamente din SUA) pentru pacienţi cu vârste peste 11 ani, diagnosticaţi cu FCAS sau MWS. Sunt necesare injecții subcutanate săptămânale. Canakinumab este un alt medicament anti-IL-1 recent aprobat de FDA şi EMA (Agenția Europeană pentru Medicamente) pentru pacienţii cu CAPS, cu vârste peste 2 ani. La pacienţii cu MWS, s-a demonstrat recent că acest medicament reuşeşte controlul eficient al manifestărilor, cu un regim de injecţii subcutanate administrate o dată la 4-8 săptămâni. Datorită cauzei genetice a bolii, trebuie acceptat că blocarea farmacologică a IL-1 trebuie realizată pentru perioade lungi de timp, dacă nu chiar pentru toată viaţa.

2.4 Cât timp va dura boala?

CAPS sunt boli care durează toată viața.

2.5 Care este prognosticul (evoluţia pe termen lung a bolii)?

Prognosticul pe termen lung al FCAS este bun, dar calitatea vieţii poate fi afectată de episoadele recurente de febră. În sindromul MWS, prognosticul pe termen lung poate fi afectat de amiloidoză şi disfuncţia renală. Surditatea este, de asemenea, o complicație importantă pe termen lung. Copiii cu CINCA pot avea tulburări de creștere în timpul evoluției bolii. În CINCA/NOMID, prognosticul pe termen lung depinde de severitatea afectării neurologice, neurosenzoriale şi articulare. Artropatiile hipertrofice pot cauza dizabilităţi severe. Moartea prematură este posibilă la pacienții grav afectați. Tratamentul cu inhibitori de IL-1 a îmbunătățit foarte mult evoluția CAPS.

3. VIAȚA DE ZI CU ZI

3.1 Cum poate afecta boala viața de zi cu zi a copilului și a familiei?

Calitatea vieții poate fi afectată de episoadele recurente de febră. De multe ori pot exista întârzieri considerabile în stabilirea diagnosticului corect, ceea ce poate suplimenta anxietatea părinților și, uneori, poate predispune la proceduri medicale inutile.

3.2 Va afecta boala participarea copilului la activitățile școlare?

Pentru copiii cu boli cronice este esențial să își continue studiile. Există câțiva factori care pot cauza probleme privind frecventarea școlii și de aceea este important să se explice profesorilor nevoile speciale ale copilului. Părinții și profesorii trebuie să facă tot posibilul să permită copilului să participe la activitățile școlare într-un mod normal, și acest lucru nu numai pentru a permite copilului să obțină rezultate școlare bune, dar și pentru ca el să fie acceptat și apreciat atât de colegi cât și de adulți. Integrarea viitoare în lumea profesională este esențială pentru pacientul tânăr și este unul dintre obiectivele îngrijirii de pacienți cu boli cronice la nivel global.

3.3 Va afecta boala participarea copilului la activitățile sportive?

Practicarea sporturilor este un aspect esenţial al vieţii de zi cu zi a unui copil sănătos. Unul dintre principalele obiective ale tratamentului este de a permite copiilor să desfăşoare o viaţă normală şi să nu se considere diferiţi de colegii lor. Toate activitățile pot fi efectuate în măsura în care copilul le tolerează. Cu toate acestea, în timpul fazei acute poate fi necesară o activitate fizică limitată sau chiar repausul la pat.

3.4 Copilul va trebui să urmeze un regim alimentar special?

Nu există sfaturi dietetice specifice. În general, copilul trebuie să respecte un regim alimentar echilibrat, normal pentru vârsta acestuia. Pentru un copil în creștere se recomandă o dietă sănătoasă, bine echilibrată cu proteine, calciu și vitamine suficiente.

3.5 Condițiile climatice pot influența evoluția bolii?

Temperaturile scăzute pot declanșa simptomele.

3.6 Sunt permise vaccinările?

Da, copilul poate fi și trebuie să fie vaccinat. Cu toate acestea, medicul curant trebuie să fie informat înainte de administrarea vaccinurilor vii atenuate, astfel încât să fie oferite sfaturile corespunzătoare de la caz la caz.

3.7 Care sunt consecințele pentru viața sexuală, sarcină, contracepție?

Până în prezent, nu există informații disponibile în literatura de specialitate cu privire la acest aspect. Ca regulă generală, ca și în alte boli auto-inflamatorii, este mai bine să se planifice o sarcină pentru a adapta dinainte tratamentul din cauza posibilului efect secundar al agenților biologici asupra fătului.