



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

Periodični sindrom povezan sa kriopirinom (CAPS)

Verzija 2016

1. ŠTA JE CAPS

1.1 Kakva je to bolest?

Periodični sindrom povezan sa kriopirinom (CAPS) obuhvata grupu retkih autoinflamatornih (zapaljenskih) bolesti koje uključuju Familijarni hladni autoinflamatorni sindrom (FCAS), Muckle-Wells sindrom (MWS) i hronični, neurološki, kožni i zglobni sindrom kod dece (CINCA), takođe poznat i kao multisistemska zapaljenska bolest sa početkom u novorođenačkom periodu (NOMID). Ovi sindromi su početno opisani kao različiti klinički entiteti i pored nekih kliničkih sličnosti. Kod bolesnika je često prisutno preklapanje simptoma uključujući povišenu temperaturu, kožne promene koje liče na koprivnjaču (pseudo-urtikarija) i zahvatanje zglobova različite težine, povezano sa sistemskim zapaljenjem. Ove tri bolesti se razlikuju po težini: FCAS je najblaže stanje, CINCA (NOMID) je najteži oblik, a bolesnici sa MWS imaju srednje težak oblik bolesti.

Karakteristika ovih stanja jeste da na molekularnom nivou postoje mutacije (promene) istog gena u sva tri poremećaja.

1.2 Koliko je bolest česta?

CAPS su veoma retka stanja, koje pogađaju svega nekoliko na milion osoba, ali su one verovatno neprepoznatljive. CAPS se javlja širom sveta.

1.3 Koji su uzroci pojave bolesti?

CAPS su genetske bolesti. Odgovorni gen za sva tri klinička entiteta (FCAS, MWS, CINCA/NOMID) se zove CIAS1 (ili NLRP3) i taj gen kodira (određuje) protein koji se zove kriopirin. Ovaj protein ima ključnu ulogu u zapaljenskom odgovoru organizma. Ukoliko je gen prekinut, to dovodi do povećane funkcije proteina i pojačanog zapaljenskog odgovora. Upravo taj pojačan zapaljenski odgovor je odgovoran za nastanak kliničkih simptoma koji se zapažaju u CAPS.

Kod 30% pacijenata sa CINCA/NOMID, nije pronađena mutacija CIAS1. Postoji određeni stepen povezanosti između genotipa i fenotipa; mutacije koje se nalaze kod bolesnika sa blagim formama CAPS se ne uočavaju kod ozbiljno bolesnih pacijenata i obrnuto. Dodatni genetski ili faktori okoline mogu takođe uticati na težinu i simptome bolesti.

1.4 Da li je bolest nasledna?

CAPS se nasleđuje autozomno dominantno. To znači da se bolest nasleđuje od jednog roditelja koji je bolestan i nosilac je abnormalne kopije CIAS1 gena. Kako svako od nas poseduje po dve kopije svakog gena, rizik obolelog roditelja da prenese mutiranu kopiju CIAS1 gena, odnosno bolest svakom detetu je 50%. Mogu se takođe pojaviti nove (de novo) mutacije; u ovim slučajevima, nijedan roditelj nije bolestan i nije nosilac mutacije CIAS1 gena, a poremećaj gena nastaje nakon začeća. U ovom slučaju, rizik da sledeće dete oboli je slučajan.

1.5 Da li je bolest zarazna?

CAPS nisu zarazne bolesti.

1.6 Koji su glavni simptomi bolesti?

Ospa - ključni simptom sve tri bolesti- obično je prvi uočeni simptom. Bez obzira na sindrom, ospa ima iste karakteristike: to je migratorni (menja mesto), makulo-papulozna ospa (izgleda kao koprivnjača), obično ne svrbi. Intenzitet kožnih promena može se razlikovati od bolesnika do bolesnika, a menja se i sa promenom aktivnosti bolesti. FCAS, koji je poznat pod nazivom familijarna koprivnjača na hladnoću, karakteriše se ponavljanim kraćim epizodama povišene temperature, ospe i bolova u zglobovima, koji su potencirani izlaganjem niskim

temperaturama. Drugi simptomi koji se često javljaju su konjuktivitis (zapaljenje vežnjače očiju) i bolovi u mišićima. Simptomi obično počinju 1-2 sata nakon izlaganja niskim temperaturama, ili pri značajnim promenama temperature i napadi obično traju kratko (manje od 24 časa). Ovi napadi su samoograničavajućeg toka (prolaze spontano bez lečenja). Bolesnici često prijavljuju da se osećaju različito u toku dana, dobro ujutru nakon tople noći, ali se stanje pogoršava tokom dana nakon izlaganja niskoj temperaturi. Čest je rani početak bolesti, na rođenju ili u prvih 6 meseci života. Tokom napada prisutni su povišeni parametri zapaljenja u krvi. Kvalitet života pacijenata sa FCAS može biti različito pogođen u zavisnosti od učestalosti i jačine simptoma. Ipak, kasne komplikacije kao što su gluvoća i amiloidoza se obično ne javljaju.

MWS se karakteriše ponavljanim epizodama povišene temperature i ospe koji su udruženi sa upalom zglobova i očiju, mada povišena temperatura ne mora da bude uvek prisutna, Provocirajući faktori obično nisu definisani, a hladnoća je retko zapažena kao okidač napada. Tok bolesti varira od bolesnika do bolesnika od ponavljanih napada zapaljenja do simptoma koji neprekidno traju. Kao i kod FCAS, bolesnici sa MWS često opisuju pogoršanje simptoma uveče. Prvi simptomi se pojavljuju rano u životu, ali se mogu javiti i kasnije tokom detinjstva.

Gluvoća je česta (javlja se prosečno kod 70% slučajeva) i obično nastaje u detinjstvu ili u ranom odraslom dobu; amiloidoza je najozbiljnija komplikacija MWS i nastaje u odraslom dobu kod oko 25% slučajeva. Ova komplikacija se javlja kao rezultat nagomilavanja amiloida, specifičnog proteina koji je povezan sa zapaljenjem, u pojedinim organima (kao što su bubrezi, digestivni trakt, koža ili srce). Ovi depoziti amiloida dovode do postepenog gubitka funkcije organa, naročito bubrega. To se manifestuje kao proteinurija (gubitak proteina putem urina) praćena pogoršanjem bubrežne funkcije. Amiloidoza nije specifična za CAPS i može nastati kao komplikacija i drugih hroničnih zapaljenskih bolesti.

Zapaljenje se manifestuje u krvi tokom samog napada ili je stalno prisutno kod mnogo težih slučajeva. Kvalitet života ovih bolesnika je različito pogođen.

CINCA/NOMID je povezan sa najtežim simptomima u ovom spektru bolesti. Ospa je obično prvi znak i javlja se na rođenju ili u ranom

dojenačkom periodu. Jedna trećina bolesnika je prevremeno rođena ili mala za gestaciono doba. Povišena temperature može biti intermitentna (povremena), veoma blaga ili u nekim slučajevima odsutna. Bolesnici se često žale na umor.

Zapaljenje kostiju i zglobova varira u težini; kod oko dve trećine bolesnika, zapaljenje se manifestuje bolom u zglobovima ili prolaznim otokom za vreme napada. Kod jedne trećine slučajeva, se javlja teško oštećenje, koje onemogućava pokrete kao rezultat prekomernog stvaranja hrskavice. Ove artropatije mogu dovesti do deformacije zglobova sa bolom i ograničenim obimom pokreta. Kolena, skočni zglobovi, šake i laktovi su najčešće pogođeni zglobovi, koji su simetrično zahvaćeni. Radiološke manifestacije su vrlo specifične. Ako je prisutna upala zglobova, obično se javlja rano, pre 3.godine života. Abnormalnosti centralnog nervnog sistema (CNS) prisutne su kod skoro svih bolesnika i izazvane su hroničnim aseptičnim meningitisom (neinfektivno zapaljenje moždanica). Ovo zapaljenje je odgovorno za hronično povišen intrakranijalni (unutar lobanje) pritisak. Simptomi povezani sa ovim stanjem variraju u jačini i uključuju glavobolje, ponekad povraćanje, razdražljivost kod male dece i edem papile na pregledu očnog dna. Elipesija i kognitivno oštećenje se javljaju kod najteže bolesnih pacijenata.

Oči takođe mogu biti zahvaćene bolešću; zapaljenje se može javiti na prednjem i/ili zadnjem segmentu oka, bez obzira na prisustvo edema papile. Očne manifestacije mogu napredovati do gubitka vida u odraslom dobu. Perceptivna (senzorineuralna) gluvoća je česta i nastaje u kasnom detinjstvu ili još kasnije tokom života. Sa starošću se razvija amiloidoza kod 25% bolesnika. Zaostajanje u telesnom rastu i razvoju pubertetskih karakteristika se može zapaziti kao posledica hroničnog zapaljenja. Pažljiv pregled bolesnika sa CAPS obično otkriva široko preklapanje kliničkih simptoma. Bolesnici sa MWS mogu imati simptome kao i bolesnici sa FCAS, kao što je osetljivost na hladnoću (mnogo češće napade tokom zime), ili simptome koji uključuju zahvatanje CNS-a, kao što su česte glavobolje ili edem papile bez simptoma, što se viđa kod bolesnika sa CINCA (NOMID). Slično, neurološki simptomi se mogu zapaziti kod bolesnika u starijem životnom dobu. Članovi iste porodice koji su oboleli od CAPS mogu imati različito tešku kliničku sliku; ozbiljne manifestacije CINCA (NOMID), kao što je artropatija ili ozbiljni neurološki simptomi, se nikada ne viđaju kod članova porodice koji imaju blagu formu CAPS (FCAS ili blagi MWS).

1.7 Da li je bolest ista kod svakog deteta?

Zapažena je velika razlika u težini kliničke slike među bolesnicima sa CAPS. Bolesnici sa FCAS imaju blagu bolest sa dobrom dugoročnom prognozom. Bolesnici sa MWS imaju mnogo težu kliničku sliku, usled mogućeg nastanka gluvoće i amiloidoze, dok bolesnici sa CINCA/NOMID imaju najtežu kliničku sliku. Takođe i među ovim bolesnicima postoje razlike, koje zavise od težine neuroloških i zglobnih simptoma.

2. DIJAGNOZA I TERAPIJA

2.1 Kako se postavlja dijagnoza?

Dijagnoza CAPS se zasniva na kliničkim simptomima pre nego što se potvrdi genetskim analizama. Razlikovanje FCAS i MWS ili MWS i CINCA/NOMID može biti teško jer se simptomi preklapaju. Dijagnoza se zasniva na kliničkim simptomima i medicinskoj istoriji bolesnika. Oftalmološka procena (posebno pregled očnog dna), pregled cerebrospinalne tečnosti-likvora (lumbalna punkcija) i radiološka procena pomažu u razlikovanju ovih bolesti.

2.2 Da li bolest može da se leči ili izleči?

CAPS ne mogu da se leče jer su to genetske bolesti. Međutim, zahvaljujući napredovanju u razumevanju ovih poremećaja, sada su dostupni novi lekovi koji daju nadu za efikasnije lečenje CAPS i trenutno se ispituje njihov dugoročni efekat.

2.3 Kako se bolest leči?

Dosadašnja saznanja o genetici i patofiziologiji CAPS pokazuju da se IL-1 β , moćan citokin (protein) u procesu zapaljenja, prekomerno stvara u ovim stanjima i igra glavnu ulogu na početku bolesti. Trenutno, veliki broj lekova koji blokiraju IL-1 β su u različitim stadijumima ispitivanja. Prvi lek koji se koristi u lečenju ovih stanja je anakinra. Pokazalo se da je jako efikasan u kontroli zapaljenja, ospe, povišene temperature, bola i umora u svim formama CAPS. Ovaj lek takođe efikasno deluje i na neurološke simptome. U nekim stanjima, može popraviti gluvoću i

kontrolisati amiloidozu. Na žalost, ovaj lek izgleda ne deluje na artropatiju. Potrebne doze leka zavise od težine bolesti. Sa lečenjem se mora započeti rano u životu, pre nego što hronično zapaljenje izazove nepovratna oštećenja organa, kao što je gluvoća ili amiloidoza. Lečenje podrazumeva primenu svakodnevnih potkožnih injekcija. Lokalne reakcije na mestu primene injekcije su česte, ali prolaze sa vremenom. Rilonacept je još jedan lek koji blokira IL-1 odobren od strane FDA (Agencija za hranu i lekove u SAD) za bolesnike starije od 11 godina koji boluju od FCAS ili MWS. Ovaj lek se primenjuje jednom nedeljno kao potkožna injekcija. Kanakinumab je još jedan lek koji blokira IL-1, i od nedavno je odobren od strane FDA i Evropske agencije za lekove (EMA) za bolesnike koji boluju od CAPS i stariji su od 2 godine. Pokazalo se da ovaj lek vrlo efikasno kontroliše zapaljenske manifestacije kod bolesnika sa MWS, kada se primenjuje kao potkožna injekcija na svakih 4 do 8 nedelja. Usled genetske prirode bolesti, jasno je da bi farmakološku blokadu IL-1 trebalo održavati dug vremenski period, ako ne i doživotno.

2.4 Koliko dugo će bolest da traje?

CAPS su doživotni poremećaji.

2.5 Kakav je dugoročni tok (prognoza) bolesti?

Dugoročna prognoza FCAS je dobra, ali kvalitet života može biti smanjen zbog ponavljajućih epizoda groznice. Kod MWS, dugoročna prognoza može biti lošija zbog amiloidoze i pogoršanja bubrežne funkcije. Značajna kasna komplikacija jeste gluvoća. Deca sa CINCA mogu imati poremećaj u rastu tokom bolesti. Kod CINCA/NOMID, dugoročna prognoza zavisi od težine neuroloških, neurosenzornih i zglobnih simptoma. Hipertrofična artropatija može dovesti do invalidnosti. Moguća je prevremena smrtnost kod teško obolelih. Lečenje blokatorima IL-1 poboljšava ishod kod bolesnika sa CAPS.

3. SVAKODNEVNI ŽIVOT

3.1 Kako bolest utiče na svakodnevni porodični život?

Kvalitet života može biti smanjen zbog ponavljanih epizoda groznice. Često se kasni sa postavljanjem prave dijagnoze, što može biti razlog za

zabrinutost roditelja, kao i ponekad za sprovođenje nepotrebnih medicinskih procedura.

3.2 Da li dete može da ide u školu?

Kontinuirano obrazovanje dece sa hroničnim bolestima je vrlo važno. Postoji nekoliko faktora koji mogu biti problem u vezi sa pohađanjem nastave i zato je neophodno pojasniti učiteljima mogućnosti deteta. Roditelji i nastavnici bi trebalo da urade sve što je u njihovoj moći da detetu omoguće učestvovanje u školskim aktivnostima na normalan način, u cilju da dete ne samo bude uspešno u akademskom smislu, već da bude prihvaćeno i cenjeno kako među vršnjacima, tako i među odraslima. Za mladog pacijenta je od suštinske važnosti da se u budućnosti uključi i profesionalno ostvari, što je i jedan je od ciljeva za globalnu zaštitu hronično bolesnih osoba.

3.3 Da li dete može da se bavi sportom?

Bavljenje sportom je važan aspekt svakodnevnog života svakog deteta. Jedan od ciljeva terapije je da omogući detetu da vodi normalan život koliko god je to moguće, kao i da deca ne doživljavaju sebe različitim u odnosu na svoje vršnjake. Stoga, sve aktivnosti su dozvoljene, ukoliko ih dobro podnose. Ali za vreme akutne faze bolesti neophodan je odmor a fizička aktivnost treba da bude smanjena.

3.4 Kakva se ishrana preporučuje?

Ne postoji poseban savet za ishranu. Generalno, dete bi trebalo da ima uravnoteženu, normalnu ishranu sa svoje godine. Zdrava, balansirana ishrana sa dovoljno proteina, kalcijuma i vitamina se preporučuje za dete koje raste.

3.5 Da li klima može da utiče na tok bolesti?

Niske temperature mogu biti okidač za pojavu simptoma bolesti.

3.6 Da li dete može da se vakciniše?

Da, dete može i treba da se vakcinise; ipak, trebalo bi konsultovati

izabranog lekara pre davanja živih vakcina, da bi dao adekvatan savet u svakom pojedinačnom slučaju.

3.7 Kakvi su saveti u vezi sa seksualnim životom, trudnoćom i zaštitom od trudnoće?

Do sada u literaturi nema dostupnih informacija o ovom aspektu kod odraslih pacijenata. Kao opšte pravilo i kod drugih autoinflamatornih bolesti, bolje je planirati trudnoću u cilju prilagođavanja lečenja usled mogućih neželjenih efekata bioloških lekova na plod.