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

Cryopyrin-associerat periodiska syndrom (CAPS)

1. VAD ÄR CAPS

1.1 Vad är CAPS?

Cryopyrin-associerade periodiska syndrom (CAPS) omfattar en grupp sällsynta autoinflammatoriska sjukdomar som inkluderar familjärt köldautoinflammatoriskt syndrom (familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS), Muckle-Wells syndrom (MWS) och kroniskt infantilt neurologiskt hud- och ledsyndrom (CINCA), även känt som multi-systemisk inflammatorisk sjukdom med neonatal debut (NOMID). Dessa syndrom beskrevs från början som tre tydliga kliniska sjukdomar trots vissa kliniska likheter som att patienterna ofta har överlappande symtom med feber, nässelutslagliknande hudutslag (pseudo-urticaria) och ledengagemang av varierande svårighetsgrad i samband med systemisk inflammation.
Dessa tre sjukdomar finns som ett kontinuum av olika svårighetsgrad: FCAS är det mildaste tillståndet, MWS har svårare sjukdomsbild medan CINCA (NOMID) är det mest allvarliga sjukdomstillståndet. Alla tre tillstånden beror på förändringar (mutationer) i en och samma gen.

1.2 Hur vanligt är CAPS?

CAPS är mycket sällsynta tillstånd som påverkar någon/några individer per miljon innevånare men det är förmodligen en underskattning. CAPS finns över hela världen.

1.3 Vad är orsakar sjukdomen?

CAPS är genetiska sjukdomar. Den förändrade (muterade) genen för

dessa tre kliniska tillstånd (FCAS, MWS, CINCA/NOMID)benämns NLRP3 (eller CIAS1) och kodar för proteinet cryopyrin. Detta protein spelar en nyckelroll i kroppens inflammatoriska svar. Om genen är muterad som vid CAPS, ger den upphov till en ökad funktion av proteinet (kallad funktionsförstärkning) och det inflammatoriska svaret ökar onormalt mycket. Denna ökade inflammatoriska reaktion orsakar symptomen vid CAPS.
Hos 30% av patienterna med CINCA/NOMID hittas ingen mutation i NLRP3 vid genetisk undersökning. Vissa av dessa patienter kan ha mutation bara i en del av cellerna (somatisk mosacism).
Det finns en viss överensstämmelse mellan patientens mutation och svårighetsgraden av sjukdomen. Mutationer som finns hos patienter med milda former av CAPS har inte identifierats hos allvarligt drabbade patienter och vice versa. Ytterligare genetiska eller miljömässiga faktorer kan också påverka svårighetsgrad och symtombild.

1.4 Är CAPS ärftlig?

CAPS ärvs som en autosomalt dominant sjukdom. Autosomal dominant nedärvning innebär att om en av föräldrarna har sjukdomen, det vill säga har en normal gen och en muterad gen, är sannolikheten för såväl söner som döttrar att få sjukdomen 50 procent. De barn som inte har fått den muterade genen får inte sjukdomen och för den inte heller vidare. CAPS kan också uppkomma som en nymutation. Mutationen har då oftast skett i en av föräldrarnas könsceller (ägg eller spermier). Sannolikheten att de på nytt får ett barn med sjukdomen uppskattas då till mindre än 1 procent. Den nyuppkomna mutationen hos barnet blir dock ärftlig och kan föras vidare till nästa generation.

1.5 Är CAPS smittsam?

CAPS är inte smittsam.

1.6 Vilka är de vanligaste symptomen?

Hudutslaget - ett nyckelsymptom i alla tre sjukdomarna - är vanligtvis det första anmärkningsvärda symptomet. Oavsett vilket CAPS-syndrom det är, uppvisar hudutslaget samma egenskaper: det är ett migrerande makulo-papulärt utslag (nässelutslagsliknande), men vanligen inte

kliande. Hudutslagets intensitet kan variera från patient till patient och med sjukdomsaktiviteten.
FCAS, tidigare känd som familjär köldurtikaria, kännetecknas av återkommande korta feberepisoder, hudutslag och ledsmärta utlöst av exponering för kyla. Andra vanliga rapporterade symtom är konjunktivit (ögoninflammation, rodnade ögonvitor) och muskelsmärta. Symtom börjar vanligtvis 1–2 timmar efter exponering för kyla eller variation i temperaturen. Längden av attackerna är vanligtvis korta (mindre än 24 timmar). Dessa attacker är självbegränsande (vilket innebär att de försvinner utan behandling). Patienterna rapporterar ofta ett mönster med att det känns bra på morgonen efter en varm natt men blir värre senare på dagen efter att kyla utlöser symptomen. Tidig debut av sjukdomen, vid födseln eller inom de första 6 månaderna av livet är vanligt. Inflammation i blodprov påvisas under inflammationsepisoder. Livskvaliteten hos patienter med FCAS varierar beroende på frekvens och intensitet av symtom. Sena komplikationer som dövhet och amyloidos (inlagring av proteinet amyloid) utvecklas vanligen inte.
MWS kännetecknas av återkommande episoder av feber och hudutslag i samband med inflammation i leder och ögon, även om feber inte alltid förekommer. Kronisk trötthet är mycket vanligt.
Utlösande faktorer ses vanligtvis inte och känslighet för kyla ses sällan. Sjukdomsförloppet varierar från individer med mer typiska återkommande attacker av inflammation till personer med mer kontinuerliga symptom. Som vid FCAS beskriver patienter med MWS ofta ett mönster av ökande symtom på kvällen. De första symptomen uppträder ofta tidigt i livet men sjukdomsdebut senare i livet har beskrivits.
Dövhet är vanligt (förekommer i cirka 70% av fallen) och börjar vanligtvis i barndomen eller i början av vuxenlivet. Amyloidos är den mest allvarliga komplikationen hos MWS och utvecklas i vuxen ålder i cirka 25% av fallen. Denna komplikation beror på inlagring av amyloid, ett speciellt protein relaterat till inflammation, i vissa organ (såsom njurarna, tarmarna, huden eller hjärtat). Dessa inlagringar orsakar gradvis förlust av organets funktion, i synnerhet hos njurarna och där ett tecken är protein i urinen (proteinuri) följt av nedsatt njurfunktion. Amyloidos är inte specifikt för CAPS utan kan vara en en komplikation till flera andra kroniska inflammatoriska sjukdomar.
Inflammation i blodet påvisas under inflammationsepisoder eller mer kontinuerligt i svårare fall. Livskvaliteten hos patienter med MWS

varierar. CINCA (NOMID) är associerat med de svåraste symptomen i detta spektrum av sjukdomar. Hudutslaget är vanligen det första tecknet och förekommer vid födseln eller i tidig spädbarnsperiod. En tredjedel av patienterna kan vara för tidigt födda eller små i förhållande till fostertidens längd. Feber kan vara återkommande, mild eller i vissa fall saknas. Patienter uppvisar ofta trötthet.
Skelett- och ledinflammation varierar i svårighetsgrad. I ungefär två tredjedelar av patienterna är ledmanifestationerna begränsade till ledsmärta eller övergående svullnad under skov av sjukdomen. I en tredjedel av fallen uppstår emellertid allvarligt och invalidiserande ledengagemang som ett resultat av broskövervaxt. Dessa överväxter (överväxtartropatier) kan orsaka svår deformitet av lederna, med smärta och begränsat rörelseomfång. Knän, fotleder, handleder och armbågar är de leder som oftast påverkas i ett symmetriskt mönster. Radiologiska fynd är typiska. Om överväxtartropatier förekommer, brukar de uppstå tidigt i livet, före 3 års ålder.
Symtom från centrala nervsystemet (CNS) finns hos nästan alla patienter och orsakas av icke-infektiös inflammation i hinnorna som omger hjärnan och ryggmärgen (kronisk aseptisk meningit). Denna kroniska inflammation ger upphov till ett ökat tryck inne i skallen. Symptom relaterade till det ökade trycket varierar i intensitet och inkluderar kronisk huvudvärk, ibland kräkningar och irritabilitet. Vid ögonundersökning ses ofta en svullnad av synnerven (papillödem). Epilepsi och nedsatt kognitiv förmåga uppträder ibland hos allvarligt drabbade patienter.
Ögonen kan också påverkas av sjukdomen. Inflammation kan förekomma både i den främre och bakre delen av ögat, oavsett förekomst av papillödem. Ögonmanifestationer kan resultera i varierande grad av synnedsättning.
Dövhet orsakad av skada på hörselnerven eller hörselsnäckan (sensorineural dövhet) är vanligt och utvecklas i sen barndom eller senare i livet. Amyloidos utvecklas med ökande ålder hos 25% av obehandlade patienter.
Tillväxthämning och försening av pubertetsutveckling kan observeras som en följd av kronisk inflammation. Påvisbar kronisk inflammation i blodprover är mycket vanligt.
Noggrann undersökning av patienter med CAPS avslöjar vanligtvis omfattande överlappning av kliniska symptom. Patienter med MWS kan rapportera symtom som överensstämmer med FCAS, såsom

köldkänslighet (dvs. mer frekventa attacker på vintern) eller symtom som överensstämmer med milt CNS-engagemang, såsom frekvent huvudvärk eller papillödem, vilket ses hos patienter med CINCA (NOMID). På samma sätt kan symtom relaterade till neurologiskt engagemang bli uppenbart för patienter med ökande ålder. Medlemmar av samma familj som drabbas av CAPS kan uppvisa viss variabilitet av svårighetsgrad, men allvarliga manifestationer av CINCA (NOMID), såsom överväxtartropati eller allvarligt neurologiskt engagemang, har aldrig rapporterats hos medlemmar av familjer som drabbas av milda former av CAPS (FCAS eller mild MWS).

1.7 Är sjukdomen densamma hos alla barn?

En stor variation i svårighetsgrad observeras vid CAPS. Patienter med FCAS har en mildare sjukdom med god långsiktig prognos. MWS-patienter påverkas allvarligare på grund av eventuell dövhet och amyloidos. CINCA/NOMID-patienter har den allvarligaste sjukdomen. Inom CINCA/NOMID finns variabilitet också beroende på graden av neurologiska symtptom och ledengagemang.

2. DIAGNOS OCH TERAPI

2.1 Hur diagnostiseras CAPS?

Diagnos av CAPS baseras på kliniska symtom innan den bekräftas med DNA-analys. Åtskillnad mellan FCAS och MWS eller MWS och CINCA/NOMID kan vara svår på grund av överlappande symtom. Diagnosen är baserad på patientens kliniska symtom och patienthistoria. Utvärdering av ögon (i synnerhet fundoskopi), undersökning av ryggmärgsvätskan (CSF) och radiologisk kartläggning hjälper till att särskilja angränsande sjukdomar.

2.2 Kan CAPS behandlas eller botas?

CAPS kan inte botas eftersom det är en genetisk sjukdom. Tack vare stora framsteg i förståelsen av CAPS är nya lovande läkemedel nu tillgängliga för behandling av CAPS och undersöks avseende deras långsiktiga effekter.

2.3 Hur behandlas CAPS?

Studier avseende genetik och sjukdomsmekanismer vid CAPS visar att IL-1β, (ett cytokin som stimulerar till inflammation) överproduceras vid CAPS och spelar en viktig roll vid sjukdomsuppkomsten.
För närvarande finns flera läkemedel som hämmar IL-1β Det första läkemedlet som användes vid behandling av dessa tillstånd var anakinra. Det visade sig ge snabb och effektiv inflammationskontroll vid alla former av CAPS. Denna behandling minskar också neurologiskt engagemang. Under vissa förhållanden kan det förbättra dövhet och kontrollera amyloidos. Tyvärr verkar detta läkemedel inte vara effektivt mot överväxtartropatin. Dosen som krävs beror på sjukdomens svårighetsgrad. Behandlingen måste startas tidigt i livet, innan kronisk inflammation orsakar bestående organskador såsom dövhet eller amyloidos. Behandling med anakinra innebär dagliga subkutana (under huden) injektioner. Lokala reaktioner på injektionsstället rapporteras ofta men försvinner oftast med tiden. Canakinumab är ett annat läkemedel mot IL-1 för patienter mrf CAPS som är äldre än 2 år.
Canakinumab kan effektivt kontrollera de inflammatoriska manifestationerna med en subkutan injektion var 4 till 8 vecka.
Rilonacept är ytterligare ett läkemedel som blockerar IL-1 som dock inte för närvarande är godkänt i Europa. Rilionacept ges som subkutana injektioner en gång per vecka.
På grund av CAPS genetiska natur är det troligt att den farmakologiska blockaden av IL-1 behöver bibehållas under långa perioder, sannolikt livslångt.

.

2.4 Hur lång tid kommer sjukdomen att finnas kvar?

CAPS är en livslång sjukdom.

2.5 Vad är den långsiktiga prognosen av sjukdomen?

Den långsiktiga prognosen för FCAS är bra men livskvaliteten kan påverkas av återkommande episoder av feber. Vid MWS beror den lprognosen på om amyloidos och nedsatt njurfunktion utvecklas. Dövhet är också en allvarlig långsiktig komplikation. Barn med CINCA kan ha tillväxtstörningar under sjukdomsförloppet. Vid CINCA/NOMID beror prognosen på graden av påverkan på hjärna, hörseln och lederna.

Överväxtartropatier kan ge allvarliga funktionshinder. För tidig död ses hos de allvarligast drabbade patienterna. Behandling med IL-1-blockerare har påtagligt förbättrat prognosen vid CAPS.

3. VARDAGEN

3.1 Hur kan sjukdomen påverka barnets och familjens dagliga liv?

Livskvalitet kan påverkas av återkommande episoder av feber. Det kan ofta vara avsevärd fördröjning innan rätt diagnos ställs, vilket kan ge upphov till oro och ibland till onödiga medicinska undersökningar.

3.2 Hur går det med förskolan och skolan?

Det är viktigt att barn med kroniska sjukdomar fullföljer sin skolundervisning. Det finns några faktorer som kan orsaka skolproblem och det är därför viktigt att förklara barnets behov för skolpersonalen. Föräldrar och lärare bör göra vad de kan för att barnet ska kunna delta i skolaktiviteter på ett normalt sätt, inte bara för att barnet ska lyckas kunskapsmässigt utan också accepteras och uppskattas av både kamrater och vuxna. Framtida integration i yrkesvärlden är avgörande för den unga vuxna patienten och ett av behandlingsmålen för kroniskt sjuka patienter.

3.3 Hur går det med idrott?

Att kunna delta i fysiska aktiviteter är viktigt för alla barn. Ett av syftena med behandlingen är att möjliggöra för barnet att leva ett så normalt liv som möjligt och att inte anse sig som annorlunda än sina kamrater. Alla aktiviteter kan därför utföras om barnet tolererar det. Dock kan begränsad fysisk aktivitet eller vila vara nödvändig under sjukdomsskov.

3.4 Har kosten betydelse?

Det finns inga specifika kostråd. I allmänhet bör barnet få en balanserad, normal kost för sin ålder. En hälsosam, balanserad diet med tillräckligt med protein, kalcium och vitaminer rekommenderas för ett

växande barn.

3.5 Kan klimatet påverka sjukdomsförloppet?
Kyla och rå väderlek kan utlösa symtom hos vissa patienter.

3.6 Kan barnet vaccineras?
Ja, barnet kan och bör vaccineras även om det i vissa fall kan provocera fram feberattacker. Den behandlande läkaren skall dock informeras innan levande vacciner ges, så att lämplig rådgivning kan ges från fall till fall.

3.7 Hur går det med sexualliv, graviditet, preventivmedel?
Hittills finns ingen information tillgänglig i litteraturen om denna aspekt för dessa patienter. Som en allmän regel så är det bättre att planera en graviditet för att kunna anpassa behandlingen i förväg på grund av den eventuella bieffekten av biologiska läkemedel på fostret.