



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

## **Periodični Vročinski Sindromi Povezani s Kriopirinom (CAPS)**

Različica

### **1.KAJ JE CAPS**

#### **1.1 Kaj je to?**

Periodični vročinski sindromi povezani s kriopirinom (angl. Cryopyrin-Associated Periodic syndromes- CAPS) so skupina redkih avtoinflamatornih bolezni. V to skupino uvrščamo družinski avtoinflamatorni sindrom povzročeni z mrazom (angl. Familial Cold Autoinflammatory Syndrome- FCAS), Muckle-Wells sindrom (MWS) in kronični vnetni nevrološki, kožni in sklepni sindrom (angl. Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Articular syndrome- CINCA) imenovan tudi Multisistemska bolezen z začetkom pri novorojenčku (angl. Neonatal Onset Multisystemic Disease -NOMID). Ti sindromi so bili v začetku opisani kot ločene bolezni kljub nekaterim podobnostim: bolniki imajo pogosto prekrivajoče simptome, ki vključujejo povišano telesno temperaturo, kožni izpuščaji, ki izgleda kot urtikarija (pseudourtikarijski izpuščaji) in vnetje sklepov različne stopnje v povezavi s sistemskim vnetjem.

Te tri sindrome lahko razporedimo glede na izraženost bolezni: FCAS sindrom je najblažja oblika, CINCA (NOMID) je najtežja oblika, MWS bolniki imajo srednje težko bolezen.

Na molekularnem nivoju imajo te bolezni skupni imenovalec. Pri vseh treh je mutacija prisotna v istem genu.

#### **1.2 Kako pogosta je ta bolezen?**

CAPS je zelo redka bolezen, ki prizadene le nekaj posameznikov na

---

milijon, vendar je še vedno najbrž slabše prepoznana. Bolnike s CAPS lahko najdemo po celem svetu.

### **1.3 Kateri so vzroki bolezní?**

CAPS so genetske bolezni. Gen, ki je odgovoren za 3 bolezni iz tega sklopa (FCAS, MWS, CINCA/NOMID) se imenuje CIAS1 (ali NLRP3) in nosi zapis za beljakovino kriopirin. Ta beljakovina igra pomembno vlogo v vnetnem odgovoru organizma. Če je gen mutiran se kriopirin močneje izraža in ojača vnetni odgovor, ki je vzrok kliničnim simptomom, ki jih vidimo pri CAPS.

Pri 30% bolnikov s CINCA/NOMID ne najdemo mutacije v CIAS1 genu. Obstaja določena stopnja genotip / fenotip korelacije; mutacije, ki jih najdemo pri blagih oblikah CAPS niso bile najdene pri hudo prizadetih bolnikih in obratno. Domnevajo, da dodatni genetski ali okoljski faktorji modulirajo stopnjo in izraženost bolezni.

### **1.4 Ali je bolezen dedna?**

CAPS se deduje avtosomno dominantno. Eden od staršev, ki je bolan in ima okvarjeno kopijo CIAS1 gena, prenese ta gen na potomca. Ker imamo za vsak gen 2 kopiji je tveganje prenosa okvarjenega gena CIAS1 in s tem bolezni na potomca 50 %. Mutacija se lahko pojavi tudi na novo - »de novo« mutacija. V tem primeru nobeden od staršev ni nosilec mutacije v CIAS1 genu; oba starša sta zdrava. Verjetnost, da bo še eden od otrok imel to bolezen, je v tem primeru le naključna.

### **1.5 Ali je bolezen nalezljiva?**

CAPS ni nalezljiva bolezen.

### **1.6 Kakšni so glavni simptomi?**

Izpuščaj je ključni znak, prisoten pri vseh treh boleznih in je običajno prvi znak, ki se pojavi. Pri vseh ima izpuščaj podobne značilnosti: je migratoren (spreminja lokacijo), makulo-papulozen (podoben koprivnici) in ne srbi. Intenzivnost izpuščaja je različna pri različnih bolnikih in povezana z aktivnostjo bolezni.

Za FCAS, ki se je prej imenoval družinska urtikarija na mraz, so značilne

---

kratke epizode vročine, izpuščaja in sklepnih bolečin, ki nastanejo po izpostavitvi nizkim temperaturam. Ostali pogosti simptomi so vnetje očesnih veznic (konjunktivitis) in bolečine v mišicah. Simptomi in znaki se običajno pojavijo 1-2 uri po izpostavitvi nizkim temperaturam ali večjim spremembam temperature. Trajanje napada je običajno kratko (manj kot 24 ur). Napadi spontano izzvenijo (brez zdravljenja). Bolniki pogosto opisujejo, da so se zjutraj, po topli noči, počutili dobro, kasneje pa je prišlo do poslabšanja v povezavi z izpostavitvijo mrazu. Običajen je zgodnji začetek bolezni že kmalu po rojstvu ali v prvih 6 mesecih življenja. V epizodah vnetja so v laboratorijskih izvidih povišani parametric vnetja. Kvaliteta življenja bolnikov s FCAS je odvisna of pogostnosti in izraženosti simptomov. Običajno do kasnih zapletov bolezni kot sta amiloidoza in gluhost ne pride.

Za MWS so značilne ponavljajoče epizode povišane telesne temperature in izpuščaja v povezavi z vnetjem sklepov in oči. Povišana temperatura ni vedno prisotna. Zelo pogosta je kronična utrujenost.

Sprožilni faktorji večinoma niso znani, redko lahko napad sproži mraz. Potek bolezni se razlikuje pri posameznikih od ponavljajočih napadov vnetja do bolj konstantno prisotnega stalnega vnetja. Kot pri FCAS tudi MWS bolniki opisujejo poslabšanje bolezni v večernih urah. Prvi simptomi se pojavijo že kmalu v otroštvu, opisani pa so tudi primeri, ko se je bolezen pojavila kasno.

Pogosta je gluhost (pojavi se pri približno 70% bolnikov) in se običajno prične v otroštvu ali zgodnji odrasli dobi; amiloidoza je najtežja komplikacija MWS in se razvije pri odraslih v približno 25 %. Ta komplikacija je posledica nalaganja amiloida, posebnega proteina, ki nastane kot posledica vnetja, v nekatere organe (ledvice, prebavila, koža, srce). Ti depoziti postopno privedejo do okvare organa, posebno ledvic; glavna manifestacija je proteinurija (izguba beljakovin v urinu), ki ji sledi okvarjena ledvična funkcija. Amiloidoza ni spcifična samo za CAPS. Kot zaplet se lahko pojavlja tudi pri drugih kroničnih vnetnih boleznih.

V epizodah vnetja so v laboratorijskih izvidih povišani vnetni parametri. V hujših primerih so parametri vnetja v krvi povišani konstantno. Kvaliteta življenja teh bolnikov je različno prizadeta.

CINCA / NOMID ima najtežjo klinično sliko. Prvi simptom je kožni izpuščaj, ki je prisoten že ob rojstvu ali pa se pojavi zgodaj v življenju.

---

Tretjina bolnikov je lahko rojenih prezgodaj, ali pa so majhni za gestacijsko starost. Povišana temperatura je intermitentna, blaga ali v nekaterih primerih odsotna. Bolniki so pogosto utrujeni. Vnetje kosti in sklepov variira v izraženosti; pri približno dveh tretjinah bolnikov je sklepna simptomatika omejena na sklepno bolečino ali prehodno otekanje sklepov v zagonih bolezni. V tretjini primerov se lahko pojavi hudo vnetje, ki vodi v deformacijo sklepov, ki je posledica razraščanja hrustanca. Te vrste artropatija lahko povzroči težke, boleče deformacije sklepov z omejitvijo v gibljivosti. Najpogosteje prizadeti sklepi so kolena, gležnji, zapestja in komolci. Prizadetost je simetrična. Radiološke manifestacije so različne. Artropatija, ki je posledica razraščanja hrustanca, se običajno pojavi zgodaj, pred 3 letom starosti. Prizadetost osrednjega živčnega sistema (OŽS) se pojavi skoraj pri vseh bolnikih in je posledica kroničnega aseptičnega meningitisa (neinfektivno vnetje možganskih ovojnic in ovojnic hrbtnjače). Kot posledica kroničnega vnetja pride do kronično povišanega intrakranialnega pritiska. Izraženost simptomov se spreminja v intenziteti. Otrok ima lahko kronični glavobol, lahko bruha, majhni otroci so razdražljivi, ob specialističnem oftalmološkem pregledu pa se pri fundoskopiji lahko odkrije edem (oteklina) očesne papile. Včasih se pri bolnikih s težjim potekom lahko pojavi tudi epilepsija (napadi krčev) in kognitivne okvare.

Pri tej bolezni so lahko prizadete tudi oči; vnetje se lahko pojavi v sprednjih in/ali zadnjih delih očesa, ne glede na prisotnost edema papile. Spremembe na očeh lahko napredujejo vse do slepote v odrasli dobi. Pogosta je tudi senzorinevralna gluhost, ki se razvije v kasnem otroštvu ali kasneje v odrasli dobi. Pri 25% bolnikov se z leti razvije amiloidoza. Zaostanek v rasti in pubertetnem razvoju se lahko pojavi kot posledica kroničnega vnetja. Parametri vnetja v krvi so konstantno povišani v večini primerov. Ob natančnem pregledu bolnikov s CAPS običajno ugotovimo veliko prekrivanje simptomov. Bolniki s MWS lahko poročajo o simptomih značilnih za FCAS, kot je občutljivost na mraz (bolj pogosti napadi pozimi) ali o simptomih značilnih za blago prizadetost OŽS, kot je pogost glavobol ali asimptomatski edem papile, ki je prisotno pri bolnikih s CINCA (NOMID). Simptomi, ki so posledica prizadetosti OŽS lahko postanejo bolj izraziti z leti. Družinski člani s CAPS lahko imajo bolezen različne intenzitete. Vendar pa hudi manifestaciji CINCA (NOMID) bolezni, kot je artropatija zaradi razraščanja hrustanca ali huda prizadetost OŽS nista bili nikoli opisani

---

pri družinskih članih z blažjimi oblikami CAPS bolezni (FCAS ali blag MWS).

### **1.7 Ali bolezen poteka enako pri vseh otrocih?**

Pri boleznih v sklopu CAPS opažajo veliko variabilnost. Bolniki s FCAS imajo lažjo bolezen in dobro dolgoročno prognozo. Bolniki z MWS so bolj prizadeti in imajo lahko kasne posledice kot je gluhost in amiloidoza. CINCA/NOMID bolniki imajo najtežjo obliko bolezni. Variabilnost bolezni pa se kaže tudi v tej skupini z različno stopnjo prizadetosti živčevja in sklepov.

## **2. DIAGNOZA IN ZDRAVLJENJE**

### **2.1 Kako postavimo diagnozo bolezni?**

Diagnozo CAPS postavimo na osnovi kliničnih simptomov in jo potrdimo z genetskim testiranjem. Ker se simptomi vseh treh bolezni iz te skupine prekrivajo je včasih težko ločiti med FCAS, MWS in CINCA/NOMID. Osnova diagnoze so klinični simptomi in znaki ter anamneza. Pregled očesnega ozadja, likvorske tekočine, ki jo dobimo pri lumbalni punkciji in radiološka ocean pomagajo izključiti druge bolezni, predvsem okužbe.

### **2.2 Ali lahko bolezen pozdravimo?**

Bolezen je prirojena in je ne moremo pozdraviti. Glede na znaten napredek v razumevanju te bolezni imamo sedaj na voljo zdravila za CAPS. Potekajo raziskave glede njihovega dolgotrajnega učinka.

### **2.3 Kakšno je zdravljenje?**

Novejše raziskave genetike in patofiziologije CAPS so pokazale, da pri teh boleznih pride do povečane tvorbe vnetnega citokina IL-1, ki igra glavno vlogo pri nastanku bolezni. Trenutno je več zdravil, ki zavirajo delovanje IL-1 $\beta$  (IL-1 zaviralec) v različnih fazah raziskav. Prvo zdravilo, ki so ga uporabili za zdravljenje te bolezni je bila anakinra. Zdravilo se je izkazalo za izredno uspešno pri kontroli vnetja, izpuščaja, povišane telesne temperature, bolečine in utrujenosti pri vseh boleznih iz skupine

---

CAPS. Zdravilo izboljša tudi nevrološke zaplete. Pri nekaterih bolnikih lahko izboljša sluh in kontrolira amiloidozo. Na žalost pa ni učinkovito pri hipertrofični artropatiji. Odmerki zdravila, ki jih potrebuje bolnik, so odvisni od izraženosti bolezni. Zdravljenje se mora pričeti zgodaj, preden kronično vnetje povzroči nepopravljive okvare organov kot je izguba sluha in amiloidoza. Zdravilo je potrebno aplicirati vsak dan v obliki podkožnih injekcij. Pogoste so lokalne reakcije na mestu aplikacije. Sčasoma lahko izvenijo. Rilonacept je drugo zdravilo, ki zavira IL-1 (anti-IL1) in ga je odobrila ameriška agencija za hrano in zdravila (angl. Food and Drug Administration- FDA) za bolnike starejše od 11 let, ki imajo FCAS ali MWS. Zdravilo se daje enkrat na teden v obliki podkožnih injekcij. Canakinumab je naslednji zaviralec IL-1, ki ga je pred kratkim odobrila FDA in EMA (Evropska Medicinska Agencija) za CAPS bolnike starejše od 2 let. Pri MWS bolnikih so ugotovili, da zdravilo uspešno kontrolira vnetje, če ga apliciramo podkožno vsakih 4-8 tednov. Glede na to da je bolezen prirojena je potrebno dolgotrajno zdravljenje z zaviralcem IL-1, najbrž celo življenje.

## **2.4 Kako dolgo traja bolezen?**

CAPS traja celo življenje.

## **2.5 Kakšna je dolgoročna prognoza (predviden izhod in potek) bolezni?**

Dolgoročna prognoza FCAS je dobra, vendar je lahko kvaliteta življenja okrnjena zaradi ponavljajočih epizod povišane temperature. Pri MWS je dolgoročna prognoza lahko slaba, če se pojavi amiloidoza in posledično okvarjena ledvična funkcija. Kasni zaplet je tudi izguba sluha. Otroci s CINCA imajo lahko zaostanek v rasti, prognoza pri tej bolezni je odvisna od stopnje nevrološke, nevrosenzorne in sklepne prizadetosti.

Hipertrofična artropatija lahko povzroči hudo gibalno oviranost. Pri hudo prizadetih posameznikih lahko pride celo do prezgodnje smrti.

Zdravljenje z zaviralci IL1 je zelo izboljšalo prognozo bolnikov s CAPS.

## **3. VSAKODNEVNO ŽIVLJENJE**

### **3.1 Kako lahko bolezen vpliva na vsakodnevno življenje otroka**

---

## **in družine?**

Kvaliteto življenja slabšajo ponavljajoče vročinske epizode. Pogosto lahko pride do precejšnjega zamika do postavitve diagnoze kar povzroča zaskrbljenost staršev in včasih nepotrebne zdravstvene posege.

### **3.2 Kaj pa šola?**

Pri otrocih s kronično boleznijo je bistveno, da šolanje nadaljujejo. Probleme pri udeležbi v šolskem procesu lahko povzroča več faktorjev zato je pomembno, da se učiteljem predstavi posebne potrebe otroka. Starši in učitelji morajo storiti vse, kar je v njihovi moči, da otroci sodelujejo pri šolskih aktivnostih normalno, da so lahko uspešni v šoli in cenjeni tako s strani sovrstnikov kot tudi odraslih. Kasnejša integracija v poklicno življenje je bistvena za mladega bolnika in eden od ciljev oskrbe kroničnega bolnika.

### **3.3 Kaj pa športna aktivnost?**

Za vse otroke so športne aktivnosti pomembne v vsakodnevnem življenju. Eden od ciljev terapije je, da se otroku omogoči čimbolj normalno življenje, kot je le mogoče in da se ne počutijo drugačne v primerjavi s svojimi sovrstniki. Vse aktivnosti otrok lahko izvaja v okviru svojih zmožnosti. Vendar pa je v akutni fazi bolezni potrebno fizično aktivnost tudi omejiti, potreben je počitek.

### **3.4 Kaj pa dieta?**

Ni specifične diete. Na splošno velja, da mora otrok uživati normalno hrano za svojo starost. Za otroka, ki raste, je priporočena zdrava, uravnotežena dieta z dovolj beljakovin, kalcija in vitaminov.

### **3.5 Lahko podnebje vpliva na bolezen?**

Mrz lahko sproži pojav simptomov.

### **3.6 Ali je lahko otrok cepljen?**

Da, otrok je lahko in mora biti cepljen. Vendar pa se je pred cepljenjem

---

z živimi oslabljenimi cepivi potrebno posvetovati z lečečim zdravnikom, ki lahko svetuje cepljenje pri vsakem posameznem bolniku.

### **3.7 Kaj pa spolno življenje, nosečnost in kontracepcija?**

Do sedaj pri bolnikih ni v literaturi na voljo nobenih podatkov o tem. Na splošno velja, kot pri drugih avtoinflamatornih boleznih, da je zaradi neželenih učinkov bioloških zdravil na plod priporočljivo načrtovati nosečnost in temu prilagoditi zdravljenje v naprej.