



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

Periodické syndrómy asociované s kryopyrínom (CAPS)

Verzia 2016

1. ČO JE CAPS

1.1 Čo to je?

Periodické syndrómy asociované s kryopyrínom (CAPS) zahŕňajú skupinu vzácných autozápalových ochorení, ku ktorým patrí Familiárny chladový autozápalový syndróm (FCAS), Muckleov-Wellsov syndróm (MWS) a Chronický detský neurologicko-kĺbovo-kožný syndróm (CINCA), taktiež známy ako Multisystémové zápalové ochorenie začínajúce v novorodeneckom veku (NOMID). Tieto syndrómy boli prvýkrát popísané ako zvláštne klinické jednotky s niektorými spoločnými črtami: pacienti často majú prekrývajúce sa príznaky zahrňujúce teplotu, kožné vyrážky charakteru žihľavky (pseudourtikária) a kĺbové príznaky rôznej intenzity spojené so systémovým zápalom.

Tieto tri ochorenia existujú ako celok v rôznej intenzite: FCAS je najmiernejší, CINCA (NOMID) najťažší a pacienti s MWS majú stredne ťažké prejavy ochorenia.

Rozbor týchto stavov na molekulárnej úrovni preukázal mutácie v tom istom géne pri všetkých troch ochoreniach.

1.2 Aké je to časté?

CAPS sú veľmi vzácne stavy, ktoré ovplyvňujú iba niekoľkých z milióna jedincov, ale pravdepodobne sú aj nedostatočne diagnostikované. CAPS možno nájsť na celom svete.

1.3 Čo je príčinou ochorenia?

CAPS je genetické ochorenie. Zodpovedný gén pre tieto 3 klinické jednotky (FCAS, MWS, CINCA/NOMID) sa nazýva CIAS1 (alebo NLRP3) a kóduje bielkovinu nazývanú kryopyrín. Táto bielkovina hrá kľúčovú úlohu v zápalovej odpovedi ľudského tela. Ak je gén poškodený, zvyšuje sa jeho funkcia a zápalová odpoveď je zvýraznená. Toto zvýšenie zápalovej odpovede je zodpovedné za klinické príznaky pozorované pri CAPS.

U 30% pacientov s CINCA/NOMID nebola nájdená žiadna mutácia génu CIAS1. Do určitej miery existuje genotypovo-fenotypová korelácia: mutácie nájdené u pacientov s miernou formou CAPS neboli zistené u pacientov s ťažkým postihnutím a naopak. Je pravdepodobné, že ďalšie genetické a environmentálne faktory ovplyvňujú príznaky ochorenia a ich závažnosť.

1.4 Je to dedičné?

CAPS je autozómovo dominantne dedičné ochorenie. To znamená že ochorenie je prenášané z jedného rodiča, ktorý má ochorenie a je nositeľom abnormálnej kópie génu CIAS1. Keďže každý má 2 kópie všetkých svojich génov, riziko postihnutia rodičovským prenosom mutovanej kópie génu CIAS1, a teda prenosu ochorenia je pre každé dieťa 50%. Môžu sa vyskytovať aj mutácie de novo (nové): v takom prípade žiaden z rodičov nie je chorý a nie je nosičom mutácie v géne CIAS1, ale táto sa objaví len až počatí. V tomto prípade je riziko pre ďalšie dieťa na úrovni náhody.

1.5 Je to infekčné?

CAPS nie sú infekčné.

1.6 Aké sú hlavné príznaky?

Vyrážka - kľúčový príznak všetkých týchto ochorení, je zvyčajne prvým zjavným príznakom. Bez ohľadu na syndróm, má rovnaký charakter: je to migrujúca makulo-papulózna zvyčajne nesvrbivá vyrážka (pripomína urtikáriu - žihľavku). Intenzita kožného výsevu sa líši u jednotlivých pacientov a podľa aktivity ochorenia.

FCAS, v minulosti známy ako familiárna chladová urtikária, je

charakterizovaný opakovanými krátkymi epizódami horúčok s vyrážkou a bolesťami kĺbov vznikajúcich po vystavení tela nízkej teplote. Ďalšie často udávané príznaky sú zápal spojiviek a bolesti svalov. Príznaky zvyčajne začínajú 1-2 hodiny po celkovej expozícii chladu alebo významnej zmene teploty. Ataky sú zvyčajne krátke (menej ako 24hodín). Tieto ataky spontánne ustúpia (to znamená, že odznievajú bez liečby). Pacienti často udávajú, že a cítia dobre ráno po zobudení po teplej noci, ale začnú sa cítiť zle neskôr počas dňa po vystavení chladnému spúšťaču. Je bežný skorý začiatok ochorenia - po narodení alebo počas prvých 6 mesiacov života. Počas epizód zápalu sú v krvi zvýšené zápalové parametre. Kvalita života pacientov s FCAS môže byť rôzne ovplyvnená v závislosti od frekvencie a intenzity príznakov. Neskoré komplikácie ako strata sluchu a amyloidóza sa zvyčajne nevyskytujú.

MWS je charakteristický opakovanými epizódami teplôt a vyrážok spojenými s kĺbovým a očným zápalom, hoci horúčka nemusí byť vždy prítomná. Veľmi častá je chronická únava.

Zvyčajne nie je možné identifikovať vyvolávajúce faktory a spúšťanie chladom sa pozoruje zriedkavo. Priebeh ochorenia sa odlišuje medzi jednotlivcami od typickejších opakovaných atakov zápalu až po trvalý výskyt príznakov. Ako pri FACS, pacienti s MWS často popisujú zhoršenie príznakov večer. Prvé príznaky sa vyskytujú v skorom veku, ale bol popísaný aj nástup príznakov v neskoršom detstve.

Častá je strata sluchu (vyskytuje sa asi u 70% prípadov) a zvyčajne začína v detstve alebo v skorej dospelosti. Amyloidóza je najväčšia komplikácia MWS a vyvinie sa v dospelosti približne u 25% prípadov. Táto komplikácia vzniká ukladaním amyloidu, špeciálnej bielkoviny súvisiacej so zápalom, v niektorých orgánoch (obličky, črevo, koža, srdce). Táto uložená bielkovina spôsobuje postupnú stratu funkcie orgánu, najmä obličiek, čo sa prejaví ako proteinúria (strata bielkovín močom) nasledovaná znížením obličkových funkcií. Amyloidóza nie je špecifická pre CAPS a môže byť komplikáciou ďalších chronických zápalových ochorení.

Počas epizód zápalu sú v krvi zvýšené zápalové parametre, v ťažších prípadoch sú zvýšené trvalo. Kvalita života pacientov je ovplyvnená do rozličnej miery.

CINCA (NOMID) je spojené s najťažšími príznakmi z celého spektra

týchto ochorení. Vyrážka je zvyčajne prvý príznak a objaví sa už krátko po narodení alebo v skorom dojčenskom veku. Jedna tretina pacientov sa narodí predčasne alebo s nízkou pôrodnou hmotnosťou. Horúčka môže byť len občasná, veľmi mierna a v niektorých prípadoch chýba úplne. Pacienti sa často sťažujú na únavu.

Kožné a kĺbové zápaly sa prejavujú v rôznej intenzite: približne u dvoch tretín pacientov sa kĺbové príznaky obmedzujú na bolesti kĺbov alebo ich prechodný opuch počas akútneho vzplanutia. Avšak v jednej tretine prípadov sa vyskytuje ťažké a invalidizujúce poškodenie v dôsledku zvýšeného rastu chrupavky. Tento nadmerný rast môže byť dôvodom veľkých deformít kĺbov s bolesťou a obmedzeným rozsahom pohyblivosti. Kolená, členky, zápästia a lakty sú najčastejšie postihnuté symetricky. Rádiologické prejavy sú charakteristické. Ak sú prítomné artropatie spôsobené nadmerným rastom, vznikajú v rannom veku pred tretím rokom života.

Abnormality centrálného nervového systému (CNS) vznikajú u väčšiny pacientov a sú zapríčinené chronickou aseptickou meningitídou (neinfekčným zápalom mozgových blán). Tento chronický zápal je zodpovedný za chronické zvýšenie vnútrolebečného tlaku. Príznaky vyplývajúce z tohto stavu sú rôznej intenzity a zahŕňujú chronické bolesti hlavy, niekedy vracanie, podráždenosť najmladších detí a opuch terča zrakového nervu na očnom pozadí (oftalmoskopia). Epilepsia (záchvaty) a zníženie kognitívnych funkcií sa vyskytujú u vážne postihnutých pacientov.

Oči môžu byť tiež postihnuté: zápal sa môže vyskytovať na prednej a/alebo zadnej časti oka, bez ohľadu na prítomnosť opuchu terča zrakového nervu. Očné prejavy môžu postupovať do očnej invalidity v dospelosti (strata zraku). Percepčná porucha sluchu je častá a vyvinie sa v neskorom detstve alebo neskôr v živote. Amyloidóza sa vyvíja s narastajúcim vekom u 25% pacientov. Zaostávanie rastu a oneskorenie vývoja znakov puberty sa môže vyskytnúť ako dôsledok chronického zápalu. Zápal v krvi je vo väčšine prípadov trvalý. Dôkladné vyšetrenie pacientov s CAPS zvyčajne odhalí významné prekryvanie klinických príznakov. Pacienti s MWS môžu udávať príznaky zhodné s FCAS, ako je vnímavosť na chlad (veľmi časté ataky v zime) alebo príznaky zodpovedajúce miernemu postihnutiu CNS ako sú časté bolesti hlavy alebo asymptomatický opuch terča zrakového nervu, ktorý sa vyskytuje u pacientov s CINCA (NOMID). Podobne sa príznaky súvisiace s neurologickým postihnutím môžu stať zrejme u pacientov so zvyšujúcim

sa vekom. Členovia tej istej rodiny, ktorí majú CAPS, môžu vykazovať miernu odlišnosť v intenzite príznakov. Avšak ťažké prejavy CINCA (NOMID) ako sú poškodenia kĺbov alebo ťažké neurologické poškodenie neboli nikdy udávané členmi rodiny postihnutými miernejšími formami CAPS (FCAS alebo mierny MWS).

1.7 Je ochorenie rovnaké u každého dieťaťa?

Pri CAPS sa pozoruje obrovská variabilita ťažkostí. Pacienti s FCAS majú ľahšie ochorenie s dobrou dlhodobou prognózou. Pacienti s MWS sú ťažšie postihnutí v dôsledku rozvoja hluchoty a amyloidózy. Pacienti s CINCA/NOMID majú najťažší priebeh ochorenia. V tejto skupine existuje aj variabilita v závažnosti neurologického a kĺbového postihnutia.

2. DIAGNOSTIKA A TERAPIA

2.1. Ako sa to diagnostikuje?

Diagnóza CAPS je založená na klinických príznakoch ešte predtým, než je geneticky potvrdená. Odlíšenie medzi FCAS a MWS, alebo MWS a CINCA/NOMID môže byť náročné, kvôli prítomnosti viacerých prekrývajúcich sa príznakov. Diagnóza je založená na klinických príznakoch a anamnéze od pacienta. Očné vyšetrenie (najmä vyšetrenia očného pozadia), vyšetrenie mozgo-miešneho moku (lumbálna punkcia) a rádiologické hodnotenie pomáhajú pri odlišovaní podobných ochorení.

2.2. Dá sa to liečiť alebo vyliečiť?

CAPS nie je možné vyliečiť, keďže ide o genetickú chorobu. Avšak vďaka výraznému pokroku v porozumení týchto porúch, sú teraz k dispozícii nové sľubné lieky na liečbu CAPS a t.č. sa skúma aj ich dlhodobý efekt.

2.3. Aká je liečba?

Nedávna práce o genetike a patofyziológii CAPS ukazujú, že IL-1 β , silný cytokín (bielkovina) zápalu, je nadmerne produkovaný a zohráva hlavnú úlohu v pri vzniku ochorenia. V súčasnej dobe sú v rôznych fázach vývoja viaceré lieky, ktoré inhibujú IL-1 β (blokátory IL-1). Prvý liek na

liečbu týchto stavov bola Anakinra. Bolo preukázané, že je rýchlo účinný pri kontrole zápalu, exantému, horúčke, bolesti a únave vo všetkých CAPS. Táto liečba tiež účinne zlepšuje neurologické ťažkosti. Pri niektorých stavoch môže zlepšiť hluchotu a kontrolovať amyloidózu. Avšak tento liek sa nezdá byť účinný pri artropatii. Potrebné dávky závisia od závažnosti ochorenia. Liečba sa musí začať už v ranom veku, skôr než chronický zápal spôsobí nezvratné poškodenie orgánov ako je hluchota alebo amyloidóza. Liečba vyžaduje každodenné podkožné injekcie. Často sú hlásené lokálne reakcie v mieste vpichu, ale môžu časom vymiznúť. Rilonacept je ďalší anti-IL-1 liek schválený FDA (Food and Drug Administration v USA) pre pacientov starších ako 11 rokov, ktorí trpia FCAS alebo MWS. Podáva sa v týždenných podkožných injekciách. Kanakinumab je ďalší anti-IL-1 liek nedávno schválený Americkou agentúrou pre lieky (FDA) a Európskou liekovou agentúrou (EMA) pre pacientov s CAPS starších ako 2 roky. U pacientov s MWS, tento liek efektívne kontroluje prejavy zápalu pri aplikácii každé 4-8 týždne. Vzhľadom na genetický pôvod ochorenia sa dá predpokladať, že farmakologická blokáda IL-1 je nutná dlhodobo, ak nie celoživotne.

2.4. Ako dlho bude choroba trvať?

CAPS sú celoživotné ochorenia.

2.5. Aká je dlhodobá prognóza (predpokladaný priebeh a výsledok) ochorenia?

Dlhodobá prognóza FCAS je dobrá, ale kvalita života môže byť ovplyvnená opakujúcimi sa epizódami horúčky. Pri MWS môžu pacienti z hľadiska prognózy trpieť amyloidózou a poruchou funkcie obličiek. Hluchota je tiež významnou dlhodobou komplikáciou. Deti s CINCA môžu mať počas choroby poruchy rastu. Pri CINCA/NOMID dlhodobá prognóza závisí na závažnosti neurologického a kĺbového postihnutia. U vážne postihnutých jedincov je možná predčasná smrť. Liečba blokátormi IL-1 výrazne zlepšila výsledok CAPS.

3. KAŽDODENNÝ ŽIVOT

3.1. Ako môže choroba vplývať na dieťa a každodenný život

rodiny?

Kvalita života môže byť ovplyvnená opakujúcimi sa epizódami horúčky. Oneskorenie určenia diagnózy môže viesť k úzkosti rodičov a niekedy k zbytočným lekárskeým vyšetreniam.

3.2 A čo škola?

Je nevyhnutné, aby deti s chronickým ochorením pokračovali vo vzdelávaní. Je niekoľko problémov, ktoré budú deťom spôsobovať problémy pri dodržiavaní školskej dochádzky. Preto treba túto situáciu objasniť aj učiteľom. Rodičia a učitelia by mali podporovať deti k účasti na školských aktivitách, nielen preto, aby sa deťom v škole darilo, ale aby boli akceptované aj svojimi vrstovníkmi a dospelými. Budúca integrácia v odbornom svete, je nevyhnutná pre mladých pacientov a je jedným z cieľov globálnej starostlivosti o chronicky chorých pacientov.

3.3. A čo sa týka športu?

Športovanie je zásadný aspekt každodenného života . Jedným z cieľov terapie je umožniť deťom, aby žili čo najnormálnejší život a nelíšili sa od rovesníkov. Môžu vykonávať všetky činnosti, ktoré zvládajú. Avšak v akútnej fáze bude potrebné obmedziť fyzickú aktivitu alebo viac dbať na odpočinok.

3.4. Diéta?

Neexistujú žiadne špecifické rady týkajúce sa výživy. Všeobecne platí, že dieťa by malo jesť vyváženú, normálnu stravu vhodnú pre jeho / jej vek. Odporúčaná je zdravá, vyvážená strava s dostatočným príjmom bielkovín, vápnika a vitamínov vhodná pre rast dieťaťa.

3.5. Môže podnebie ovplyvniť priebeh choroby?

Chladné teploty môžu byť vyvolávatelom symptómov.

3.6. Môže byť dieťa očkované?

Áni, dieťa môže a malo by byť očkované. Ale ošetrojúci lekár by mal byť poučený pred podaním živej oslabenej vakcíny a riešiť všetko adekvátne

od prípadu k prípadu.

3.7. A čo sa týka pohlavného života, tehotenstva a antikoncepcie?

O tomto aspekte v literatúrne nie sú zmienky. Ako všeobecné pravidlo platí, rovnako ako u iných autoinflamatórnych ochorení , že tehotenstvo by malo byť plánované, vzhľadom na úpravu liečbu aj na možné vedľajšie účinky biologickej liečby na plod.