



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

## Kriyopirin İlişkili Periyodik Sendrom (CAPS)

2016'un türevi

### 1. CAPS NEDİR

#### 1.1 Nedir?

Kriyopirin ilişkili Periyodik Sendromlar (CAPS), nadir görülen otoenflamatuar hastalıklar grubudur. Bu gruptaki hastalıklar: Ailesel Soğuk Otoenflamatuar Sendromu (FCAS), Muckle-Wells Sendromu (MWS) ve Kronik İnfantil Nörolojik Kütanöz Artiküler Sendrom (CINCA)'dur. CINCA'nın diğer adı Neonatal Başlangıçlı Multisistemik Enflamatuar Hastalık (NOMID)'dir. Bu sendromlar, bazı klinik benzerliklere rağmen başlangıçta ayrı klinik tablolar olarak tanımlanmıştır: Hastalar sıklıkla ateş, ürtiker benzeri deri döküntüleri ve sistemik enflamasyona bağlı çeşitli derecelerde eklem rahatsızlıkları gibi birbirleriyle örtüşen şikayetlerle gelirler.

Bu üç hastalığın şiddeti farklıdır: FCAS en hafif formdur, CINCA (NOMID) en ağır ve MWS ise orta şiddette fenotipe sahip formdur.

Bu hastalıkların moleküler düzeyde incelenmesi sonucunda üç hastalıkta da aynı genin mutasyona uğramış olduğu gösterilmiştir.

#### 1.2 Ne kadar yaygındır?

CAPS, milyonda sadece birkaç bireyi etkileyen, oldukça nadir görülen hastalıklardır. Ancak muhtemelen olduğundan az fark edilmektedir. CAPS dünyanın her yerinde görülebilir.

#### 1.3 Hastalığın sebepleri nelerdir?

CAPS kalıtsaldır. Bu üç hastalıktan (FCAS, MWS, CINCA/NOMID) CIAS1 (veya NLRP3) isimli gen sorumludur. Bu gen, kriyopirin (cryopyrin) adlı

---

proteini kodlar. Bu protein vücudun enflamatuar yanıtında önemli bir rol oynar. Gende bir bozukluk olduğu takdirde bu, proteinin işlevinde artışa yol açar (buna işlev kazancı denir) ve enflamatuar yanıtta artış görülür. Artan enflamatuar yanıtlar, CAPS'te gözlemlenen klinik belirtilerin sorumlusudur.

CINCA/NOMID hastalarının %30'unda CIAS1 mutasyonu yoktur. Bir dereceye kadar genotip/fenotip ilişkisi mevcuttur; hafif formdaki CAPS hastalarında bulunan mutasyonlar ciddi CAPS hastalarında görülmez, aynı şekilde bunun tersi de doğrudur. Başka genetik ve çevresel faktörler de hastalığın ciddiyetini ve bulgularını etkileyebilir.

#### **1.4 Kalıtsal mıdır?**

CAPS sendromu otozomal dominant olarak kalıtılan bir hastalıktır. Bu da, hastalığın, hasta olan ve CIAS1 geninin anormal bir kopyasını taşıyan anne veya babadan birinden geçtiği anlamına gelir. Her kişi, her genden 2 kopya taşıdığına göre, bu hastalıktan etkilenmiş bir ebeveynnin her bir çocuğuna mutasyona uğramış bir CIAS geni kopyasını aktarma riski %50'dir. De novo (yeni) mutasyonlar da olabilir. Bu durumda ebeveynlerden hiçbirinde hastalık da CIAS1 geninde mutasyon da yoktur ancak hastanın CIAS1 genindeki bozulma, çocuğun ana rahmine düşmesi sırasında oluşmuştur. Bu durumda, diğer çocukların CAPS olma olasılığı rastlantısaldır.

#### **1.5 Bulaşıcı mıdır?**

CAPS bulaşıcı değildir.

#### **1.6 Başlıca belirtileri nelerdir?**

Döküntü, her üç hastalık için de genellikle ilk fark edilen ve önemli bir bulgudur. Her üç sendromda da aynı şekilde: gezici makülo-papüller tarzda (ürtiker görünümlü), genelde kaşıntısız döküntü görülür. Cilt döküntüsünün yoğunluğu hastadan hastaya değişkenlik gösterir ve hastalığın aktivitesi ile ilişkilidir.

Ailesel soğuk ürtikeri olarak da bilinen FCAS, soğuk havaya maruziyet sonucu ortaya çıkan, tekrarlayan, kısa süreli ateş, döküntü ve eklem ağrısı ile karakterizedir. Bildirilen diğer belirtiler arasında konjunktivit ve kas ağrısı bulunur. Belirtiler genellikle soğuk havaya veya belirgin ısı

---

farklarına maruz kalıdıktan 1-2 saat sonra ortaya çıkar ve ataklar genellikle kısa sürelidir (24 saatten kısa). Ataklar kendi kendini sınırlar (yani tedavisiz olarak kendiliğinden iyileşir). Hastalar ılık bir gece sonrası sabahları iyi hissettiklerini ancak günün ilerleyen saatlerinde soğuğa maruz kalınca kötüleştiklerini ifade ederler. Hastalığın erken başlaması, yani doğumda veya hayatın ilk altı ayı içerisinde başlaması yaygındır. Enflamasyon atakları sırasında, kandaki enflamasyonda artış gözlemlenir. FCAS'lı hastaların hayat kaliteleri, belirtilerin yoğunluğu ve sıklığına göre değişebilir. Buna rağmen, sağırılık ve amiloidoz gibi geç komplikasyonlar genellikle ortaya çıkmaz.

MWS'te eklem ve göz enflamasyonu ile ilişkili döküntü ve ateş ataklarıyla karakterizedir. Ancak ateş her zaman olmayabilir. Kronik yorgunluk sıklıkla görülür.

Başlatıcı faktörler genellikle tanımlanmamıştır. Soğuk tarafından tetiklenme nadiren görülür. Hastalık tekrarlayan daha tipik enflamasyon ataklarından kalıcı semptomlara kadar değişen bir yelpazede seyreder. FCAS'da olduğu gibi MWS hastaları da akşamları kötüleştiklerini ifade ederler. İlk semptomlar hayatın erken döneminde ortaya çıkar ancak daha geç olarak çocukluk döneminde ortaya çıkan vakalar da vardır. Sağırılık yaygındır (vakaların %70'inde görülür) ve sıklıkla çocukluk veya erken yetişkinlik döneminde ortaya çıkar; amiloidoz MWS'teki en ciddi komplikasyondur ve yetişkin dönemde vakaların yaklaşık %25'inde görülür. Bu komplikasyon, enflamasyonla ilişkili olan amiloid isimli proteinin bazı organlarda (böbrek, sindirim kanalı, cilt ve kalp gibi) birikmesi sonucu ortaya çıkar. Bu birikimler organlarda, özellikle böbreklerde fonksiyon kaybına neden olur; proteinüri (idrarda protein kaybı) ve ardından böbrek fonksiyonlarında bozukluk olarak kendini gösterir. Amiloidoz CAPS'a özgü bir durum değildir, diğer kronik enflamatuvar hastalıklarda da görülebilir.

Kanda enflamasyon belirteçleri, enflamasyon atakları sırasında veya daha ciddi vakalarda kalıcı olarak gözlemlenir. Hastalarda hayat kalitesi üzerine olan etkisi değişkendir.

CINCA (NOMID), bu hastalıklar içerisinde en ciddi belirtilere sahip olan hastalıktır. Döküntü, genellikle ilk bulgudur ve doğumda veya erken çocukluk döneminde ortaya çıkar. Hastaların üçte biri prematüre veya gebelik yaşına göre ufaktır. Ateş aralıklı olabilir, çok hafiftir veya bazı vakalarda hiç görülmeyebilir. Hastalar sıklıkla yorgunluktan yakınır.

---

Kemik ve eklem iltihabının şiddeti değişkenlik gösterir; hastaların yaklaşık üçte ikisinde belirtiler eklemlerde, ataklar sırasında ağrı veya geçici şişlik ile sınırlıdır. Vakaların üçte birinde ise kırırdağın aşırı büyümesine bağlı olarak eklemler ciddi şekilde etkilenir ve işlev kaybı ortaya çıkar. Bu aşırı büyümeye bağlı olan artropatiler, eklemlerde ciddi şekil bozukluklarına, ağrıya ve eklem hareketinin kısıtlanmasına neden olur. Dizler, ayak bilekleri, el bilekleri ve dirsekler sıklıkla ve simetrik olarak etkilenir. Radyolojik bulguları ayırt edicidir. Aşırı büyüme artropatisi varsa 3 yaşından önce ortaya çıkar.

Merkezi sinir sistemi anomalileri hastaların neredeyse hepsinde görülür ve kronik aseptik menenjitten (beyin ve omuriliği saran zarın mikrobik olmayan enflamasyonu) dolayı ortaya çıkar. Bu kronik enflamasyon, kronik kafa içi basınç artışına neden olur. Bu duruma ait belirtilerin şiddeti değişkendir ve kronik baş ağrısı, bazen kusma, küçük çocuklarda huzursuzluk, fundoskopide (özel bir göz muayenesi) papilo-ödem bu belirtiler arasında sayılabilir. Hastalıktan daha ciddi boyutta etkilenen vakalarda bazen epilepsi (nöbetler) ve algıda bozukluk görülebilir. Gözler de hastalıktan etkilenebilir; papilo-ödem varlığından bağımsız olarak gözün arka veya ön kısmında enflamasyon olabilir. Gözde ortaya çıkan bu bulgular, yetişkinlikte görme kaybına kadar ilerleyebilir. Sağırılık da sıklıkla görülür ve geç çocukluk veya ilerleyen yaşlarda ortaya çıkar. İlerleyen yaşla birlikte hastaların %25'inde amiloidoz gelişir. Kronik enflamasyonun bir sonucu olarak gelişme geriliği ve ergenlikte gecikme olabilir. Vakaların çoğunda kanda sürekli enflamasyon vardır. CAPS hastalarının ayrıntılı muayenesinde klinik bulguların fazlasıyla örtüştüğü gözlenebilir. MWS'li bir hastada FCAS ile uyumlu olan soğuk duyarlılığı (kışın daha sık tekrarlayan ataklar gibi) görülebilir veya merkezi sinir sisteminin hafif tutulumuyla örtüşen, sık tekrarlayan baş ağrısı veya asemptomatik papilo-ödem, CINCA (NOMID) hastalarında olduğu gibi gözlemlenebilir. Aynı şekilde, sinir sisteminin etkilendiğine dair bulgular hastanın yaşı ilerledikçe belirginleşebilir. Aynı ailedeki CAPS'tan etkilenmiş bireylerde hastalığın şiddeti farklı olabilir; ancak CAPS'ın hafif şekillerinden FCAS veya hafif MWS'ten etkilenen aile bireylerinde CINCA (NOMID)'nın ağır belirtilerinden olan aşırı büyüme artropatisi veya sinir sisteminin ciddi olarak etkilenmesi gibi durumlar hiç rapor edilmemiştir.

## **1.7 Hastalık her çocukta aynı mıdır?**

---

CAPS hastalarında hastalık şiddeti oldukça değişkenlik gösterir. FCAS'lı hastalarda hastalık daha hafif ve uzun dönem prognoz daha iyidir. MWS hastalarında olası sağırlık ve amiloidoz gelişimine bağlı olarak daha ciddi bir hastalık seyri olur. CINCA/NOMID hastaları en ağır etkilenmiş olan hastalardır. Bu hasta grubunda, nörolojik tutulum ve eklem tutulumunun ciddiyetine bağlı olarak değişkenlik söz konusudur.