



[www.printo.it/pediatric-rheumatology/BA/intro](http://www.printo.it/pediatric-rheumatology/BA/intro)

# Cryopyrin uslovljeni periodični sindrom (CAPS)

Verzija

## 1. Šta je CAPS

### 1.1. Šta je to?

Cryopyrin uslovljeni periodični sindrom (CAPS) predstavlja grupu rijetkih autoinflamatornih bolesti, te uključuje "Familial Cold Autoinflammatory Syndrom" (FCAS), Muckle-Wells Sindrom (MWS) i Chronic Infantile Neruologic Cutaneous Articular Syndrome (CINCA), poznat i kao "Neonatal Onset Multi-systemic Inflammatory Disease (NOMID). Ovi sindromi su prvobitno opisani kao posebna klinička oblast, uprkos nekim kliničkim sličnostima: pacijenti često imaju preklapanja simptoma, uključujući groznicu, kožnu erupciju koja podsjeća na urtikariju (pseudo-urtikarija) i zahvaćenost zglobova s sistemskom inflamacijom različitog intenziteta.

Ove tri bolesti se razlikuju po težini: FCAS je najblaže stanje, MWS srednje teško i CINCA (NOMID) najteže.

Karakterizacija ovih stanja na molekularnom nivou je dokazala mutaciju istog gena u sva tri poremećaja.

### 1.2. Koliko je česta?

CAPS je veoma rijetko stanje koje zahvata samo nekoliko osoba na milion stanovnika i vjerovatno je neprepoznato. CAPS se može naći širom svijeta.

### 1.3. Šta je uzrok bolesti?

CAPS su genetska oboljenja. Odgovorni gen za sva tri klinička entiteta (FCAS, MWS, CINCA/NOMID) je nazvan CIAS1 (ili NLRP3) i kodira protein

---

nazvan kriopirin. Ovaj protein igra ključnu ulogu u inflamatornom odgovoru tijela. Ako je gen poremećen, funkcija proteina je tada uvećana (tzv. pojačana funkcija) i inflamatorne odgovori/reakcije su pojačani. Takvi pojačani inflamatorni odgovori su odgovorni za kliničke simptome u CAPS-u.

Kod 30% pacijenata sa CINCA/NOMID, nije pronađena mutacija gena CIAS1. Postoji neki stepen korelacije genotip/fenotip; mutacije koje su pronađene kod pacijenata sa blagim oblikom CAPS nisu identifikovane kod teže oboljelih pacijenata, i obrnuto. Ostali genetski ili okolišni faktori mogu uticati na težinu i simptome bolesti.

#### **1.4. Da li je nasljedna?**

CAPS se nasljeđuju kao autosomno-dominantna bolest. To znači da bolest prenosi jedan od roditelja koji ima bolest i nosi abnormalnu kopiju CIAS1 gena. Kako svi mi imamo dvije kopije svih naših gena, rizik od prenošenja mutirane kopije gena CIAS1 sa oboljelog roditelja na dijete je 50%. Mogu se javiti i nove mutacije; U tim slučajevima, nijedan roditelj nema bolest i nema mutaciju CIAS1 gena, ali se mutacija CIAS1 gena pojavljuje pri samom začecu. U ovom slučaju, rizik kod drugog djeteta od razvoja CAPS je slučajan.

#### **1.5. Da li je infektivna?**

CAPS nije infekcija.

#### **1.6. koji su glavni simptomi?**

Kožni osip – ključni simptom u sve tri bolesti – je obično prvi simptom. Bez obzira koji od tri sindroma je u pitanju, karakteristike su iste: migrirajući makulopapulozni osip (podsjeća na urtikariju), obično ne svrbi. Intenzitet osipa varira od pacijenta do pacijenta i varira od aktivnosti bolesti.

FCAS, ranije poznata kao porodična hladna urtikarija, manifestuje se ponavljajućim epizodama groznice, osipom i bolom u zglobovima koji su trigerovani nakon izlaganja hladnoći. Može se javiti konjunktivitis i bol u mišićima. Simptomi se obično javljaju 1-2 sata nakon izlaganja niskim temperaturama ili značajnim promjenama temperature. Dužina napada je obično kratka i traje manje od 24 sata. Ovi napadi su samo-

---

ograničavajući, što znači da se rješavaju bez liječenja, izbjegavajući izloženost niskim temperaturama. Pacijenti se dobro osjećaju ujutro nakon tople noći, a pogoršanje stanja javlja se u toku dana nakon kontakta sa hladnoćom. Rani početak bolesti, na rođenju ili unutar prvih 6 mjeseci života, je čest. Znaci inflamacije u krvi se vide tokom epizoda inflamacije. Kvalitet života pacijenata oboljelih od FCAS je varijabilan : ovisi o učestalosti i intenzitetu simptoma. Uz to, kasne komplikacije kakve su glohoća i amiloidoza se obično je javljaju.

MWS karakterišu ponavljajuće epizode groznice i osipa udruženi sa inflamacijom zglobova i oka; iako groznica ne mora uvijek biti prisutna. Hronični umor je veoma često prisutan.

Triger faktori su obično rijetko identificirani, a izlagane hladnoći je rijetko dokazano. Tok bolesti varira među pacijentima od više tipičnih ponavljajućih ataka inflamacije do perzistentnih simptoma. Kao i u FCAS, pacijenti sa MWS često imaju pogoršanje simptoma u večernjim satima. Prvi simptomi se obično se javljaju u ranom periodu života ali su opisane i prezentacije u kasnom djetinjstvu.

Gluhoća je česta (kod oko 70% slučajeva) i obično počinje u djetinjstvu ili ranoj odrasloj dobi; amiloidoza je najozbiljnija komplikacija MWS i razvija se u odrasloj dobi kod oko 25% slučajeva. Ova komplikacija se javlja usljed odlaganja amiloida; specijalnog proteina koji je povezan sa inflamacijom, u nekim organima (kao što su bubrezi, crijeva, koža ili srce). Ova postepena odlaganja amiloida imaju za posljedicu postepeni gubitak funkcije pogođenih organa, naročito bubrega; manifestuje se kao proteinurija (gubitak proteina urinom) koji prati pad bubrežne funkcije. Amiloidoza nije specifična za CAPS i može biti komplikacija drugih inflamatornih bolesti.

Povišeni upalni parametri se dokažu u inflamatornih epizoda ili biti i stalno prisutni u ozbiljnijim slučajevima. Kvalitet života oboljelih pacijenata je varijabilno pogođen.

CINCA/NOMID je udružen sa najtežim simptomima u ovoj skupini bolesti. Osip je obično prvi znak , javlja se na rođenju ili u ranom dojenačkom periodu. Jedna trećina pacijenata je prijevremeno rođena ili mala za gestacijsku dob. Groznica može biti povremena, veoma blaga ili odsutna u nekim slučajevima. Pacijenti se često žale na umor. Inflamacija kosti i zglobova varira u težini; u otprilike dvije trećine pacijenata, zglobne promjene su ograničene na bol u zglobovima ili

---

prolazni otok tokom epizoda pogoršanja bolesti. U jednoj trećini slučajeva, međutim, se javljaju teške i onesposobljavajuća bolest zglobova kao rezultat pretjeranog rasta zglobne hrskavice. Ove artropatije mogu izazvati značajan deformitet zglobova, praćen bolom i ograničenom pokretljivošću. Koljena, skočni zglobovi, zglobovi ruku i laktovi su najčešće zahvaćeni zglobovi i najšećće simetrično zahvaćeni. Radiološke manifestacije su tipične. Artropatija usljed povećanog rasta, kada je prisutna, obično se javlja rano, prije treće godine života. Abnormalnosti centralnog nervnog sistema (CNS) su prisutni kod gotovo svih pacijenata i uzrokovani su hroničnim aseptičnim meningitisom (neinfektivna inflamacija ovojnice koja okružuju mozak i kičmenu moždinu). Ova hronična inflamacija je odgovorna za hronično povećan intrakranijalni pritisak. Simptomi vezani sa ovim stanjem će varirati u intenzitetu i uključuju hronične glavobolje, ponekad povraćanje, razdražljivost kod male djece i papiledem očnog dna (specijalizirani oftalmološki pregled). Epilepsija (konvulzije) i kognitivna oštećenja javljaju se povremeno kod teško oboljelih pacijenata. Oči također mogu biti zahvaćene; inflamacija se može pojaviti na prednjem i/ili stražnjem segmentu oka, bez obzira na prisustvo papiloedema. Očne promjene mogu progredirati do potpunog gubitka vida u odrasloj dobi. Perceptivna gluhoća je česta i razvija se u kasnom djetinjstvu ili u odrasloj dobi. Sa povećanjem dobi, kod 25% pacijenata javlja se amiloidoza. Retardacija rasta i kašnjenje razvoja puberteta se može vidjeti kao posljedica hronične inflamacije. Povišeni parametri inflamacije kod većine pacijenata perzistiraju. Pažljivi pregled pacijenata sa CAPS obično otkriva opsežna preklapanja kliničkih simptoma. Pacijenti s MWS mogu navoditi simptome koji se podudaraju sa simptomima FCAS, kao što je osjetljivost na hladnoću (tj. češći napadi zimi), ili simptomi koji se odnose na blagu zahvaćenost CNS-a, kao što su česte glavobolje ili asimptomatski papiledem, koji se javlja kod pacijenata sa CINCA/NOMID. Slično tome, simptomi koji se odnose na zahvaćenost nervnog sistema mogu postati očiti sa starenjem pacijenta. Članovi iste porodice koji boluju od CAPS mogu imati varijabilne simptome; Međutim, ozbiljne manifestacije CINCA/NOMID, kao što su artropatija ili teške neurološke promjene, nikada nisu zabilježene kod članova porodice oboljele od blažeg oblika CAPS (FCAS ili blagim MWS).

### **1.7. Da li je bolest ista kod svakog djeteta?**

---

Ogromna je varijabilnost kliničke slike kod CAPS pacijenata. Pacijenti s FCAS imaju blagi oblik bolesti s dobrom dugoročnom prognozom. MWS pacijenti su ozbiljnije pogođeni, zbog moguće gluhoće i amiloidoze. Pacijenti oboljeli od CINCA/NOMID imaju najteži oblik bolesti. U ovoj grupi, varijabilnost također postoji u zavisnosti od težine neurološke i zglobne obuhvaćenosti.

## **2. DIJAGNOZA I TERAPIJA**

### **2.1. Kako se postavlja dijagnoza?**

Dijagnoza CAPS se temelji na kliničkim simptomima prije nego što se bolest potvrdi genetski. Razdvajanje između FCAS i MWS ili MWS i CINCA/NOMID može biti veoma teško zbog simptoma koji se preklapaju. Dijagnoza se temelji na kliničkim simptomima i medicinskoj historiji oboljelog pacijenta. Oftalmološke pretrage (posebno očnog dna), CSF ispitivanje (lumbalna punkcija) i radiološke pretrage su od pomoći u razlikovanju veoma sličnih simptoma bolesti CAPS.

### **2.2. Može li se liječiti ili izliječiti?**

CAPS se ne mogu izliječiti, jer su genetske bolesti. Međutim, zahvaljujući značajnom napretku u razumijevanju ovih poremećaja, sada su dostupni novi obećavajući lijekovi za liječenje CAPS, i u fazi je istraživanje njihovih dugoročnih efekata.

### **2.3. Kako se liječe?**

Nedavni rad na genetici i patofiziologiji CAPS-a pokazala je da IL-1 $\beta$ , moćni citokin (protein) inflamacije, se pretjerano proizvodi u ovim stanjima i da igra glavnu ulogu u početku bolesti. Trenutno, veliki broj lijekova koji inhibiraju IL-1 $\beta$  (IL-1 blokatori) se nalazi u različitim fazama razvoja. Prvi lijek koji je korišten za liječenje ovih stanja je Anakinra. Dokazano je da brzo i efikasno kontrolira inflamaciju, osip, bol i umor kod svih CAPS. Ova terapija/tretman efikasno poboljšava neurološku zahvaćenost. U nekim stanjima, može poboljšati gluhoću i kontrolisati amiloidozu. Nažalost, ovaj lijek nije efikasan da zaustavi artropatiju zbog prekomjernog rasta hrskavice zgloba. Potrebne doze lijeka ovise od težine bolesti. Liječenje mora početi rano u životu, prije nego što

---

hronična inflamacija uzrokuje ireverzibilno oštećenje organa, kao što su gluhoća ili amiloidoza. To zahtijeva svakodnevne potkožne (subkutane) injekcije. Česte su lokalne reakcije na mjestima uboda, najčešće prolaze s vremenom. Rilonacept je još jedan anti-IL-1 (anti -interleukin 1) lijek odobren od strane FDA (Food and Drug Administration) u SAD-u za pacijente starije od 11 godina, koji boluju od FCAS ili MWS. Injicira se također potkožno (subkutano), jednom sedmično. Canakinumab je još jedan anti-IL-1 (anti interleukin 1) lijek koji je nedavno odobren od strane agencija za lijekove FDA i Evropske Medicinske Agencije (EMA) za CAPS pacijente starije od 2 godine. Kod pacijenata oboljelih od MWS, ovaj lijek je nedavno pokazao da učinkovito kontrolira inflamaciju, sa subkutanom injekcijom svake 4 do 8 sedmica. Zbog genetske prirode bolesti, potrebno je da farmakološka (terapija) blokada IL-1 treba trajati duže vrijeme, ako ne i doživotno.

#### **2.4. Koliko dugo će bolest trajati?**

CAPS je doživotna bolest.

#### **2.5. Kakva je dugoročna prognoza (predviđeni tok i ishod) bolesti?**

Dugoročna prognoza FCAS je dobra, ali kvalitet života zavisi od učestalosti ponavljanja febrilnih epizoda. Dugoročna prognoze MWS može biti praćena amiloidozom i oštećenom funkcijom bubrega, a značajna dugoročna komplikacija je i gluhoća. Djeca s CINCA/NOMID mogu imati smetnje sa rastom u toku bolesti. Dugoročna prognoza CINCA/NOMID zavisi od težine neurološke, neurosenzorne i zglobne zahvaćenosti. Hipertrofična artropatija može rezultirati teškim invaliditetom. Kod teško oboljelih pacijenata moguća je prerana smrt. Primjena terapije/tretmana blokatorom IL-1 znatno je poboljšala rezultate CAPS.

### **3. SVAKODNEVNI ŽIVOT**

#### **3.1. Kako može bolest uticati na dijete i porodični život?**

Kvalitet života može biti pogođen ponavljajućim febrilnim epizodama. Često postoji značajno kašnjenje u postavljanju dijagnoze, što može

---

doprinijeti anksioznosti roditelja i ponekad nepotrebnim medicinskim procedurama.

### **3.2. Škola?**

Djeca sa hroničnim oboljenjem trebaju da nastave školovanje. Postoji nekoliko faktora koji mogu uzrokovati probleme sa pohađanjem škole i zato je veoma važno da se nastavno osoblje upozna sa problemom i da mu se objasne moguće potrebe djeteta. Roditelji i nastavnici treba da učine sve što mogu kako bi se djetetu omogućilo učešće u školskim aktivnostima na normalan način, kako bi dijete postiglo akademski uspjeh, ali i bilo prihvaćeno i cijenjeno od strane vršnjaka i odraslih. Buduća integracija u profesionalnom svijetu je od suštinskog značaja za mlade pacijente je jedan od ciljeva globalne brige hroničnih bolesnika.

### **3.3. Šta je sa sportom?**

Bavljenje sportom je bitan aspekt svakodnevnog života svakog djeteta. Jedan od ciljeva terapije je da se omogući djeci da vode normalan život koliko god je to moguće i da se ne razlikuju od svojih vršnjaka. Sve aktivnosti se stoga mogu obavljati koliko je moguće. Međutim, za vrijeme trajanja akutne faze bolesti potrebno je ograničiti fizičku aktivnost ili odmarati.

### **3.4. Šta je sa ishranom?**

Ne postoji preporuka za posebnu ishranu. U principu, dijete treba uravnoteženu i normalnu ishranu za njegovu/njenu dob. Zdrava, dobro izbalansirana ishrana sa dovoljnom količinom proteina, kalcija i vitamina preporučuje se za svu djecu u razvoju.

### **3.5. Može li klima uticati na tok bolesti?**

Niske temperature mogu biti okidač simptoma bolesti.

### **3.6. Može li dijete biti vakcinisano?**

Da, dijete može i treba biti vakcinisano; Međutim, ljekari treba da budu obaviješteni prije davanja žive oslabljene vakcine tako da mogu pružiti

---

pravilan savjet od slučaja do slučaja.

### **3.7. Šta je sa seksualnim životom, trudnoćom, kontrolom rađanja?**

Do sada, u literaturi nisu poznate informacije o seksualnom životu pacijenata. Kao opšte pravilo, kao i sa drugim autoinflamatornim bolestima, to je bolje planirati trudnoću, kako bi se prilagoditi liječenje unaprijed zbog mogućih nuspojava bioloških agenasa na fetus.