



[https://printo.it/pediatric-rheumatology/CH\\_IT/intro](https://printo.it/pediatric-rheumatology/CH_IT/intro)

## **CAPS**

Versione 2016

### **1. CHE COS'È LA CAPS**

#### **1.1 Che cos'è?**

Le sindromi periodiche associate alla criopirina (CAPS) comprendono un gruppo di malattie autoinfiammatorie rare che include la Sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo (FCAS), la Sindrome di Muckle-Wells (MWS) e la Sindrome cronica infantile neurologica cutanea articolare (CINCA), anche nota come Malattia infiammatoria multisistemica a esordio neonatale (NOMID). Queste sindromi sono state inizialmente descritte come entità cliniche distinte nonostante alcune similarità cliniche: i pazienti spesso presentano sintomi sovrapposti compresi febbre, eruzioni cutanee simili all'orticaria (pseudo-orticaria) e interessamento articolare di varia gravità associato a infiammazione sistemica.

Queste tre malattie esistono su un continuum di gravità: La FCAS è la condizione più lieve, la CINCA (NOMID) la più grave e i pazienti con MWS hanno un fenotipo intermedio.

Le caratterizzazioni di queste condizioni a livello molecolare hanno dimostrato mutazioni dello stesso gene in tutti e tre i disordini.

#### **1.2 È diffusa?**

Le CAPS sono condizioni molto rare che colpiscono solo pochi individui per milione ma sono probabilmente sotto-riconosciute. Le CAPS si possono riscontrare in tutto il mondo.

#### **1.3 Quali sono le cause della malattia?**

---

Le CAPS sono malattie genetiche. Il gene responsabile per le 3 entità cliniche (FCAS, MWS, CINCA/NOMID) è il CIAS1 (o NLRP3) e codifica una proteina chiamata criopirina. Questa proteina gioca un ruolo fondamentale nella risposta infiammatoria dell'organismo. Se il gene viene alterato, conferisce un aumento della funzione della proteina (guadagno di funzione) e quindi della risposta infiammatoria. Queste maggiori risposte infiammatorie sono responsabili dei sintomi clinici osservati nelle CAPS.

Nel 30% dei pazienti con CINCA/NOMID, non si riscontra alcuna mutazione del CIAS1. Vi è un certo grado di correlazione genotipo/fenotipo; mutazioni che si riscontrano nei pazienti con forme leggere di CAPS non sono state identificate nei pazienti gravemente colpiti e vice versa. Ulteriori fattori genetici o ambientali potrebbero modulare la gravità e i sintomi della malattia.

#### **1.4 È ereditaria?**

Le CAPS sono ereditate come malattia autosomica dominante. Ciò significa che la malattia è trasmessa da uno dei genitori che ha la malattia e che porta una copia anomala del gene CIAS1. Poiché ogni individuo ha 2 copie di tutti i geni, il rischio che un genitore affetto da malattia trasmetta la copia mutata del gene CIAS1 e quindi la malattia a un figlio è del 50% ad ogni gravidanza. Si possono verificare anche mutazioni de novo (nuove); in tali casi, nessuno dei genitori presenta la malattia, né è portatore di una mutazione del gene CIAS1, ma l'alterazione del gene CIAS1 si manifesta al concepimento. In questo caso, il rischio che un altro figlio sviluppi la CAPS è casuale.

#### **1.5 È infettiva?**

La CAPS non è infettiva.

#### **1.6 Quali sono i sintomi principali?**

Le manifestazioni cutanee — un sintomo chiave in tutte e tre le malattie — sono solitamente il primo sintomo rilevante. Indipendentemente dalla sindrome, mostrano le medesime caratteristiche: si tratta di un rash maculopapulare migrante (simil orticarioide), solitamente non pruriginoso. L'intensità del rash cutaneo può variare da un paziente a

---

un altro e con l'attività della malattia.

La FCAS, in precedenza nota come orticaria familiare da freddo, è caratterizzata da brevi episodi febbrili ricorrenti, rash cutaneo e dolore alle articolazioni scatenati dall'esposizione alle basse temperature. Altri sintomi comunemente riportati includono congiuntivite e dolore muscolare. I sintomi di solito iniziano 1-2 ore dopo l'esposizione generalizzata alle temperature basse o a variazione significativa della temperatura e la lunghezza degli attacchi è di solito breve (meno di 24 ore). Questi attacchi sono autolimitanti (si risolvono senza trattamento). I pazienti spesso riferiscono benessere la mattina dopo una notte al caldo e un progressivo peggioramento nel corso della giornata in seguito all'esposizione al freddo. È comune un esordio precoce della malattia, alla nascita o entro i primi 6 mesi di vita. Durante gli attacchi tipici gli esami ematici dimostrano la presenza di infiammazione. La qualità della vita dei pazienti con FCAS può essere variabile in base alla frequenza e intensità dei sintomi. Tuttavia, di solito non si verificano complicanze tardive come sordità e amiloidosi.

La MWS è caratterizzata da episodi ricorrenti di febbre e rash cutanei associati ad infiammazione articolare e oculare, anche se la febbre non è sempre presente. La stanchezza cronica è molto frequente.

I fattori aggravanti di solito non sono identificati e raramente il freddo innesca la sintomatologia. Il decorso della malattia varia da una persona a un'altra, da tipici attacchi ricorrenti di infiammazione a sintomi cronicizzanti. Come nella FCAS, i pazienti con MWS spesso descrivono peggioramento dei sintomi di sera. I primi sintomi si verificano precocemente ma è stata descritta anche presentazione tardiva nell'infanzia.

La sordità è comune (si verifica in circa il 70% dei casi) e di solito inizia nell'infanzia o nella prima età adulta; l'amiloidosi è la complicanza più grave della MWS e si sviluppa nell'età adulta in circa il 25% dei casi. Questa complicanza è dovuta alla deposizione dell'amiloide, una proteina legata all'infiammazione, in alcuni organi (come reni, intestino, cute o cuore). Queste deposizioni causano una perdita graduale della funzionalità degli organi, soprattutto dei reni, che si manifesta con proteinuria (perdita di proteine nelle urine) seguita da funzionalità renale compromessa. L'amiloidosi non è specifica della CAPS e potrebbe complicare altre malattie infiammatorie croniche.

L'infiammazione nel sangue si osserva durante episodi di

---

infiammazione o più permanentemente in casi più gravi. La qualità della vita di questi pazienti è colpita in vari modi.

La CINCA (NOMID) è associata ai sintomi più gravi in questo spettro di malattie. Il rash cutaneo è di solito il primo segno e si verifica alla nascita o nella prima infanzia. Un terzo dei pazienti può essere prematuro o piccolo per l'età gestazionale. La febbre può essere intermittente, molto lieve o in alcuni casi assente. I pazienti spesso lamentano stanchezza.

L'infiammazione delle ossa e delle articolazioni varia per gravità; in circa due terzi dei pazienti, le manifestazioni articolari sono limitate a dolore articolare o tumefazioni transitorie in corso di recidiva. In un terzo dei casi, tuttavia, si ha un interessamento delle articolazioni grave e disabilitante, come risultato della crescita eccessiva di cartilagine. Questo tipo di artropatia può causare evidenti deformità alle articolazioni, con dolore e limitazioni dei movimenti. Ginocchia, caviglie, polsi e gomiti sono le articolazioni più comunemente colpite secondo uno schema simmetrico. Le manifestazioni radiologiche sono un fattore distintivo. L'artropatia, quando presente, di solito si verifica precocemente, prima dei 3 anni.

Le anomalie del sistema nervoso centrale (SNC) sono presenti in quasi tutti i pazienti e sono causate da meningite asettica cronica (infiammazione non infettiva della membrana che circonda il cervello e il midollo spinale). Questa infiammazione cronica è responsabile di una maggiore pressione intracranica cronica. I sintomi legati a questa condizione variano di intensità e includono mal di testa cronico, a volte vomito, irritabilità nei bambini piccoli e papilledema nella fondoscopia (esame oftalmologico specializzato). Epilessia (attacchi epilettici) e disturbi cognitivi si verificano occasionalmente nei pazienti gravemente colpiti.

La malattia può colpire anche gli occhi; l'infiammazione si può verificare nella parte anteriore e/o posteriore dell'occhio, indipendentemente dalla presenza del papilledema. Le manifestazioni oculari possono progredire fino a disabilità oculare negli adulti (perdita della vista). La sordità neurosensoriale è frequente e si sviluppa nella tarda infanzia o più avanti nella vita. L'amiloidosi si sviluppa con l'avanzare dell'età nel 25% dei pazienti. Come conseguenza dell'infiammazione cronica si può osservare ritardo di crescita e nello sviluppo dei tratti della pubertà. L'alterazione degli indici di infiammazione a livello ematico è

---

persistente nella maggior parte dei casi. Un attento esame dei pazienti con CAPS di solito rivela un'estesa sovrapposizione dei sintomi clinici. I pazienti con MWS potrebbero riportare sintomi compatibili con la FCAS, come suscettibilità al freddo (attacchi più frequenti d'inverno) o sintomi coerenti con un modesto interessamento del SNC, come mal di testa frequenti o papilledema asintomatico, come nei pazienti con CINCA (NOMID). Allo stesso modo, i sintomi legati all'interessamento neurologico possono diventare evidenti nei pazienti più grandi. I membri della stessa famiglia colpiti da CAPS possono presentare variabilità nella gravità della malattia; tuttavia, gravi manifestazioni di CINCA (NOMID) come l'artropatia ipertrofica o grave interessamento neurologico, non sono mai state riportate nei membri delle famiglie colpite da forme lievi di CAPS (FCAS o MWS lieve).

### **1.7 La malattia è uguale in tutti i bambini?**

Tra le CAPS si osserva un'enorme variabilità della gravità. I pazienti con FCAS hanno una malattia lieve con buone prognosi a lungo termine. I pazienti con MWS sono colpiti più gravemente, a causa della possibilità di insorgenza di sordità e amiloidosi. I pazienti con CINCA/NOMID presentano la malattia più grave. Anche in questo gruppo c'è variabilità in base alla gravità dell'interessamento neurologico e delle articolazioni.