



[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.

## **2. DIAGNOSI E TERAPIA**

### **2.1 Come viene diagnosticata?**

La diagnosi di CAPS si basa sui sintomi clinici prima di essere confermata geneticamente. Potrebbe essere difficile distinguere tra FCAS e MWS o MWS e CINCA/NOMID a causa della sovrapposizione dei sintomi. La diagnosi si basa sui sintomi clinici e sull'anamnesi medica del paziente. La valutazione oftalmologica (in particolare fondoscopia), l'esame del CSF (puntura lombare) e la valutazione radiologica sono utili nella distinzione delle malattie strettamente legate.

### **2.2 Può essere trattata o curata?**

Le CAPS non possono essere curate poiché sono malattie genetiche. Tuttavia, grazie ai progressi significativi nella conoscenza di questi

---

disordini, sono ora disponibili nuovi promettenti farmaci per trattare le CAPS che sono attualmente in fase di studio per valutare gli effetti a lungo termine.

### **2.3 Quali sono i trattamenti?**

Studi recenti sulla genetica e fisiopatologia delle CAPS mostrano che l'IL-1 $\beta$ , una potente citochina (proteina) dell'infiammazione, in queste condizioni viene sovrapprodotta e gioca un ruolo principale nell'esordio della malattia. Attualmente, sono in varie fasi di sviluppo diversi farmaci che inibiscono l'IL-1 $\beta$  (IL-1 bloccanti). Il primo farmaco usato per trattare queste condizioni è stato l'anakinra. È stato dimostrato che è subito efficace nel controllare l'infiammazione, il rash cutaneo, la febbre, il dolore e la stanchezza in tutte le CAPS. Questo trattamento migliora efficacemente anche l'interessamento neurologico. In alcune condizioni, può migliorare la sordità e controllare l'amiloidosi. Sfortunatamente, questo farmaco sembra non essere efficace sull'artropatia ipertrofica I. Le dosi richieste dipendono dalla gravità della malattia. Il trattamento deve essere iniziato subito, prima che l'infiammazione cronica causi danni irreversibili agli organi come sordità o amiloidosi. Richiede iniezioni sottocutanee giornaliere. Si segnalano spesso reazioni locali al sito di iniezione che, tuttavia, guariscono con il tempo. Il rilonacept è un altro farmaco anti-IL-1 approvato dalla FDA (Food and Drug Administration, agenzia per gli alimenti e i medicinali negli Stati Uniti) per i pazienti con più di 11 anni che soffrono di FCAS o MWS. Sono richieste iniezioni sottocutanee settimanali. Il canakinumab è un altro farmaco anti-IL-1 recentemente approvato dalla FDA e dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) per i pazienti con CAPS con più di 2 anni. Nei pazienti MWS, è stata recentemente dimostrata l'efficacia di questo farmaco nel controllo delle manifestazioni infiammatorie con un'iniezione sottocutanea ogni 4-8 settimane. Vista la natura genetica della malattia, è possibile che il blocco farmacologico dell'IL-1 debba essere mantenuto per lunghi periodi, se non per sempre.

### **2.4 Quanto dura la malattia?**

Le CAPS sono disordini che durano tutta la vita.

---

## **2.5 Qual è la prognosi a lungo termine della malattia (esito clinico e decorso previsti)?**

La prognosi a lungo termine di FCAS è buona ma la qualità della vita può essere influenzata da episodi ricorrenti di febbre. Nella sindrome di MWS, la prognosi a lungo termine può essere influenzata dall'amiloidosi e dalla compromissione della funzionalità renale. Anche la sordità è una significativa complicanza a lungo termine. I bambini con CINCA possono presentare disturbi della crescita nel corso della malattia. Nella CINCA/NOMID, la prognosi a lungo termine dipende dalla gravità dell'interessamento neurologico, neurosensoriale e delle articolazioni. Le artropatie ipertrofiche possono imporre gravi disabilità. Nei pazienti gravemente colpiti si può verificare la morte prematura. Il trattamento con IL-1 bloccanti ha migliorato enormemente l'esito delle CAPS.

## **3. VITA QUOTIDIANA**

### **3.1 In che modo la malattia influisce sulla vita quotidiana del bambino e della famiglia?**

La qualità della vita può essere influenzata da episodi ricorrenti di febbre. Spesso potrebbe passare un po' di tempo prima che venga fatta una diagnosi corretta, e ciò potrebbe causare ansia nei genitori e a volte procedure mediche non necessarie.

### **3.2 Si può andare a scuola?**

È fondamentale che i bambini con malattie croniche continuino il loro percorso scolastico. Alcuni fattori potrebbero causare problemi per la frequenza scolastica ed è quindi importante spiegare agli insegnanti le eventuali necessità del bambino. I genitori e gli insegnanti devono fare tutto il possibile per consentire ai bambini di partecipare regolarmente alle attività scolastiche, non solo affinché il bambino abbia risultati scolastici positivi ma anche in modo che venga apprezzato sia dai suoi coetanei, sia dagli adulti. La futura integrazione nel mondo del lavoro è essenziale per il giovane paziente ed è uno degli obiettivi della cura di tutti i pazienti con malattie croniche.

### **3.3 Si può fare sport?**

---

Fare sport è un aspetto essenziale della vita quotidiana di un bambino. Uno degli obiettivi della terapia è consentire ai bambini di condurre una vita quanto più normale possibile e di considerarsi uguali ai loro coetanei. È quindi possibile svolgere qualsiasi attività purché sia tollerata. Tuttavia, durante la fase acuta potrebbe essere necessario il riposo o limitare l'attività fisica.

### **3.4 Che dieta bisogna seguire?**

Non ci sono consigli specifici per la dieta. In generale, il bambino deve osservare una normale dieta equilibrata adatta alla sua età. Per un bambino in crescita si raccomanda una dieta sana e ben equilibrata con proteine, calcio e vitamine sufficienti.

### **3.5 Il clima può influenzare il decorso della malattia?**

Le basse temperature possono attivare i sintomi.

### **3.6 Il bambino può essere vaccinato?**

Sì, il bambino può e dovrebbe essere vaccinato; tuttavia, prima della somministrazione di vaccini vivi attenuati è necessario informare il medico che ha in cura il bambino in modo da avere consigli adeguati per ogni singolo paziente.

### **3.7 In che modo la malattia influisce su vita sessuale, gravidanza e contraccezione?**

Al momento, non sono disponibili informazioni su questo aspetto. Come regola generale, così come per altre malattie autoinfiammatorie, è meglio pianificare la gravidanza per adeguare il trattamento in anticipo, visti i possibili effetti collaterali degli agenti biologici sul feto.