



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

## **ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΚΡΥΟΠΥΡΙΝΗ (CAPS)**

Έκδοση από 2016

### **1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΑ CAPS**

#### **1.1 Τι είναι;**

Τα σχετιζόμενα με την κρυοπυρίνη περιοδικά σύνδρομα (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS) αποτελούν μια ομάδα σπάνιων αυτοφλεγμονωδών νοσημάτων, στην οποία περιλαμβάνονται το οικογενές αυτοφλεγμονώδες σύνδρομο εκ ψύχους (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, FCAS), το σύνδρομο Muckle-Wells (Muckle-Wells Syndrome, MWS) και το χρόνια βρεφικό νευρολογικό-δερματικό-αρθρικό σύνδρομο (Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Articular syndrome, CINCA), που είναι γνωστό και ως πολυσυστηματική φλεγμονώδης νόσος νεογνικής εμφάνισης (Neonatal Onset Multi-systemic Inflammatory Disease, NOMID). Αυτά τα σύνδρομα είχαν αρχικά περιγραφεί ως ξεχωριστές κλινικές οντότητες, παρά τις κάποιες κλινικές ομοιότητές τους. Οι ασθενείς, δηλαδή, παρουσιάζουν συχνά αλληλεπικαλυπτόμενα συμπτώματα που σχετίζονται με συστηματική φλεγμονή και στα οποία περιλαμβάνονται ο πυρετός, το δερματικό εξάνθημα που εμφανίζεται ως κνίδωση (ψευδο-κνίδωση) και η ποικίλης βαρύτητας συμμετοχή των αρθρώσεων.

Αυτά τα τρία νοσήματα αποτελούν μέρος ενός ενιαίου φάσματος βαρύτητας: το FCAS είναι η πιο ήπια κατάσταση, το CINCA (NOMID) η πιο σοβαρή, ενώ οι ασθενείς με MWS έχουν ένα ενδιάμεσο φαινότυπο. Ο χαρακτηρισμός αυτών των καταστάσεων σε μοριακό επίπεδο έχει δείξει μεταλλάξεις του ίδιου γονιδίου και στις τρεις αυτές διαταραχές.

---

## **1.2 Πόσο συχνά είναι;**

Τα CAPS είναι πολύ σπάνιες καταστάσεις που προσβάλλουν μόνο λίγα άτομα ανά εκατομμύριο πληθυσμού, αλλά πιθανώς είναι υποδιαγνωσμένα. Τα CAPS απαντώνται σε όλο τον κόσμο.

## **1.3 Ποια είναι τα αίτια της νόσου;**

Τα CAPS είναι γενετικά νοσήματα. Το υπεύθυνο γονίδιο για τις 3 κλινικές οντότητες (FCAS, MWS, CINCA/NOMID) ονομάζεται CIAS1 (ή NLRP3) και κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που ονομάζεται κρυοπυρίνη. Αυτή η πρωτεΐνη παίζει σημαντικό ρόλο στη φλεγμονώδη απάντηση του οργανισμού. Η βλάβη του γονιδίου έχει ως αποτέλεσμα της αύξηση της λειτουργίας της πρωτεΐνης και την ενίσχυση των φλεγμονωδών απαντήσεων. Αυτές οι ενισχυμένες φλεγμονώδεις αντιδράσεις είναι υπεύθυνες για τα κλινικά συμπτώματα που παρατηρούνται στα CAPS. Στο 30% των ασθενών με CINCA/NOMID, δεν ανευρίσκεται καμία μετάλλαξη του CIAS1. Υπάρχει κάποιος βαθμός γονοτυπικής/φαινοτυπικής συσχέτισης. Μεταλλάξεις, δηλαδή, που βρέθηκαν σε ασθενείς με ήπια μορφή CAPS δεν έχουν εντοπιστεί σε σοβαρά προσβεβλημένους ασθενείς και αντίστροφα. Ενδέχεται πρόσθετοι γενετικοί ή περιβαλλοντικοί παράγοντες να ρυθμίζουν, επίσης, τη βαρύτητα και τα συμπτώματα της νόσου.

## **1.4 Κληρονομούνται;**

Τα CAPS κληρονομούνται ως σωματικά επικρατούντα νοσήματα. Αυτό σημαίνει ότι η νόσος μεταδίδεται από τον έναν από τους γονείς που έχει τη νόσο και φέρει ένα ανώμαλο αντίγραφο του γονιδίου CIAS1. Καθώς κάθε άτομο έχει 2 αντίγραφα όλων των γονιδίων μας, ο κίνδυνος ενός προσβεβλημένου γονέα να μεταδώσει το μεταλλαγμένο αντίγραφο του γονιδίου CIAS1 –συνεπώς και τη νόσο– σε καθένα από τα παιδιά του είναι 50%. Νέες μεταλλάξεις μπορεί επίσης να εμφανιστούν. Σε τέτοιες περιπτώσεις, κανένας από τους γονείς δεν έχει τη νόσο ούτε φέρει μετάλλαξη στο γονίδιο CIAS1. Η ανωμαλία του γονιδίου CIAS1 εμφανίζεται κατά τη σύλληψη. Σε αυτή την περίπτωση, ο κίνδυνος εμφάνισης του CAPS σε άλλο παιδί της οικογένειας είναι τυχαίος.

## **1.5 Είναι μεταδοτικά;**

---

Τα CAPS δεν είναι μεταδοτικά.

### **1.6 Ποια είναι τα κυριότερα συμπτώματα;**

Το εξάνθημα –ένα βασικό σύμπτωμα και των τριών αυτών νοσημάτων– είναι συνήθως το πρώτο αξιοσημείωτο σύμπτωμα. Ανεξάρτητα από το σύνδρομο, παρουσιάζει τα ίδια χαρακτηριστικά: είναι ένα μεταναστευτικό κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα (που μοιάζει με κνίδωση), το οποίο συνήθως δεν συνοδεύεται από κνησμό. Η ένταση του εξανθήματος μπορεί να ποικίλλει από ασθενή σε ασθενή και με την ενεργότητα της νόσου.

Το FCAS, γνωστό παλιότερα ως οικογενής κνίδωση εκ ψύχους, χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα, μικρής διάρκειας επεισόδια πυρετού, εξάνθημα και πόνο στις αρθρώσεις, που προκαλούνται μετά από έκθεση σε χαμηλές θερμοκρασίες. Άλλα συχνά συμπτώματα είναι η επιπεφυκίτιδα και ο πόνος στους μυς. Τα συμπτώματα συνήθως αρχίζουν 1-2 ώρες μετά από τη γενικευμένη έκθεση σε χαμηλές θερμοκρασίες ή σε σημαντικές διακυμάνσεις της θερμοκρασίας, και η διάρκεια των επεισοδίων είναι συνήθως μικρή (λιγότερο από 24 ώρες). Αυτά τα επεισόδια είναι αυτοπεριοριζόμενα (που σημαίνει ότι υποχωρούν χωρίς θεραπεία). Οι ασθενείς συχνά αναφέρουν ένα μοτίβο, κατά το οποίο αισθάνονται καλά το πρωί μετά από μια ζεστή βραδιά, αλλά αργότερα μέσα στην ημέρα επιδεινώνονται, μετά από ένα κρύο ερέθισμα. Η πρώτη έναρξη της νόσου, κατά τη γέννηση ή εντός των πρώτων 6 μηνών της ζωής, είναι συνήθης. Κατά τη διάρκεια των επεισοδίων της φλεγμονής παρατηρείται φλεγμονή στο αίμα. Η ποιότητα ζωής των ασθενών με FCAS μπορεί να επηρεαστεί σε διάφορο βαθμό από τη συχνότητα και την ένταση των συμπτωμάτων. Ωστόσο, όψιμες επιπλοκές, όπως κώφωση και αμυλοείδωση, συνήθως δεν εμφανίζονται.

Το MWS χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια πυρετού και εξανθήματος συνοδευόμενα από φλεγμονή των αρθρώσεων και των οφθαλμών, αν και δεν υπάρχει πάντοτε πυρετός. Η χρόνια κόπωση είναι πολύ συχνή.

Εκλυτικοί παράγοντες συνήθως δεν αναγνωρίζονται και σπάνια παρατηρείται πυροδότηση των συμπτωμάτων από το κρύο. Η πορεία της νόσου ποικίλλει μεταξύ των ατόμων από την πιο χαρακτηριστική με υποτροπιάζοντα επεισόδια φλεγμονής ως την εμφάνιση μονιμότερων

---

συμπτωμάτων. Όπως και στο FCAS, οι ασθενείς με MWS συχνά περιγράφουν ένα μοτίβο επιδείνωσης των συμπτωμάτων το βράδυ. Τα πρώτα συμπτώματα εμφανίζονται νωρίς, κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής, αλλά έχει περιγραφεί και καθυστερημένη εμφάνιση κατά την παιδική ηλικία.

Η κώφωση είναι συχνή (εμφανίζεται περίπου στο 70% των περιπτώσεων) και αρχίζει συνήθως κατά την παιδική ηλικία ή κατά την πρώιμη ενήλικη ζωή. Η αμυλοείδωση είναι η πιο σοβαρή επιπλοκή του MWS και εμφανίζεται κατά την ενήλικη ζωή στο 25% περίπου των περιπτώσεων. Η επιπλοκή αυτή οφείλεται στην εναπόθεση αμυλοειδούς, μιας ειδικής πρωτεΐνης που σχετίζεται με φλεγμονή, σε μερικά όργανα (όπως οι νεφροί, το έντερο, το δέρμα ή η καρδιά). Αυτές οι εναποθέσεις προκαλούν σταδιακή απώλεια της λειτουργίας του οργάνου, ιδίως των νεφρών. Εκδηλώνεται ως πρωτεϊνουρία (απώλεια πρωτεΐνης στα ούρα) που ακολουθείται από μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Η αμυλοείδωση δεν είναι ειδική των CAPS, αλλά μπορεί να επιπλέξει και άλλες χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους.

Φλεγμονή στο αίμα παρατηρείται κατά τη διάρκεια των επεισοδίων φλεγμονής ή περισσότερο μόνιμα σε πιο σοβαρές περιπτώσεις. Η ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών επηρεάζεται σε ποικίλο βαθμό.

Το CINCA (NOMID) συνοδεύεται από τα πιο σοβαρά συμπτώματα μεταξύ των νοσημάτων αυτού του φάσματος. Το εξάνθημα είναι συνήθως το πρώτο σημείο και εμφανίζεται κατά τη γέννηση ή κατά την πρώιμη βρεφική ηλικία. Το ένα τρίτο των ασθενών μπορεί να είναι πρόωρα ή μικρά για την ηλικία κύησης. Ο πυρετός μπορεί να είναι διαλείπων, πολύ ήπιος ή, σε ορισμένες περιπτώσεις, να απουσιάζει. Οι ασθενείς συχνά παραπονούνται για κόπωση.

Η φλεγμονή των οστών και των αρθρώσεων ποικίλλει σε βαρύτητα. Περίπου στα δύο τρίτα των ασθενών, οι εκδηλώσεις από τις αρθρώσεις περιορίζονται σε πόνο ή σε παροδικό οίδημα κατά τη διάρκεια των εξάρσεων. Στο ένα τρίτο των περιπτώσεων, ωστόσο, παρατηρείται σοβαρή προσβολή των αρθρώσεων που οδηγεί σε αναπηρία, ως αποτέλεσμα της υπερτροφίας των χόνδρων. Αυτή η υπερτροφική αρθροπάθεια μπορεί να προκαλέσει μεγάλη παραμόρφωση των αρθρώσεων, με πόνο και περιορισμό του εύρους της κίνησης. Τα γόνατα, οι αστράγαλοι, οι καρποί και οι αγκώνες είναι οι αρθρώσεις που προσβάλλονται συνηθέστερα και συμμετρικά. Η ακτινολογική εικόνα είναι χαρακτηριστική. Η υπερτροφική αρθροπάθεια, όταν

---

υπάρχει, εμφανίζεται συνήθως νωρίς, πριν από την ηλικία των 3 χρόνων.

Ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) υπάρχουν σε όλους σχεδόν τους ασθενείς και προκαλούνται από χρόνια άσηπτη μηνιγγίτιδα (μη λοιμώδης φλεγμονή της μεμβράνης που περιβάλλει τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό). Αυτή η χρόνια φλεγμονή είναι υπεύθυνη για τη χρονίως αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση. Τα συμπτώματα που σχετίζονται με αυτή την κατάσταση, ποικίλλουν σε ένταση και περιλαμβάνουν χρόνια κεφαλαλγία, μερικές φορές εμετό, ευερεθιστότητα στα μικρά παιδιά και οίδημα της θηλής στη βυθοσκόπηση (μια εξειδικευμένη οφθαλμολογική εξέταση). Επιληψία (σπασμοί) και γνωσιακές διαταραχές εμφανίζονται σε μερικές περιπτώσεις ασθενών με σοβαρή προσβολή.

Τα μάτια μπορεί επίσης να προσβληθούν από τη νόσο. Φλεγμονή μπορεί να εμφανιστεί στο πρόσθιο ή και το οπίσθιο τμήμα του οφθαλμού, ανεξάρτητα από την παρουσία οιδήματος της θηλής. Οι οφθαλμικές εκδηλώσεις μπορεί να εξελιχθούν σε οφθαλμική αναπηρία κατά την ενήλικη ζωή (απώλεια της όρασης). Η αντιληπτική κώφωση είναι συχνή και αναπτύσσεται κατά τα τέλη της παιδικής ηλικίας ή αργότερα.

Αμυλοείδωση αναπτύσσεται με την πρόοδο της ηλικίας στο 25% των ασθενών. Καθυστέρηση της ανάπτυξης και καθυστερημένη ήβη μπορεί να παρατηρηθεί ως συνέπεια της χρόνιας φλεγμονής. Η φλεγμονή του αίματος είναι μόνιμη στις περισσότερες περιπτώσεις. Η προσεκτική εξέταση των ασθενών με CAPS συνήθως αποκαλύπτει εκτεταμένη επικάλυψη των κλινικών συμπτωμάτων. Οι ασθενείς με MWS μπορεί να αναφέρουν συμπτώματα συμβατά με FCAS, όπως ευαισθησία στο κρύο (δηλαδή πιο συχνά επεισόδια το χειμώνα) ή συμπτώματα που συνάδουν με ήπια προσβολή του ΚΝΣ, όπως συχνούς πονοκεφάλους ή ασυμπτωματικό οίδημα της θηλής, όπως παρατηρείται σε ασθενείς με CINCA (NOMID). Παρομοίως, τα συμπτώματα που σχετίζονται με νευρολογική συμμετοχή μπορεί να γίνουν εμφανή στους ασθενείς με την πρόοδο της ηλικίας. Μέλη της ίδιας οικογένειας που έχουν προσβληθεί από CAPS, μπορεί να παρουσιάζουν ήπιες διακυμάνσεις ως προς τη βαρύτητα. Ωστόσο, σοβαρές εκδηλώσεις του CINCA (NOMID), όπως υπερτροφική αρθροπάθεια ή σοβαρή νευρολογική συμμετοχή, δεν έχουν αναφερθεί ποτέ στα μέλη των οικογενειών που πάσχουν από ήπιες μορφές CAPS (FCAS ή ήπιο MWS).

---

### **1.7 Η νόσος είναι η ίδια σε όλα τα παιδιά;**

Ανάμεσα στα CAPS παρατηρούνται πολύ μεγάλες διαφορές ως προς τη βαρύτητα. Οι ασθενείς με FCAS έχουν ήπια νόσο με καλή μακροχρόνια πρόγνωση. Οι ασθενείς με MWS προσβάλλονται πιο σοβαρά, λόγω της πιθανής κώφωσης και της αμυλοείδωσης. Οι ασθενείς με CINCA/NOMID παρουσιάζουν την πιο σοβαρή νόσο. Μέσα σ' αυτή την τελευταία ομάδα, υπάρχει ποικιλομορφία ανάλογα και με τη βαρύτητα της νευρολογικής προσβολής και τη συμμετοχή των αρθρώσεων.