



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

# Kryopyriiniin liittyvät jaksoittaiset oireyhtymät

Versio 2016

## 1. MITÄ OVAT CAPS-OIREYHTYMÄT?

### 1.1 Mikä se on?

Kryopyriiniin liittyvät jaksoittaiset oireyhtymät eli CAPS-oireyhtymät (CAPS, Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes) ovat harvinaisia autoinflammatorisia sairauksia. Autoinflammatorisissa sairauksissa elimistö pitää yllä tulehdusta, vaikkei elimistössä havaita ulkoisia taudinaiheuttajia. CAPS-oireyhtymiä on kolme: periytyvä autoinflammatorinen kylmäurtikaria (FCAS, Familial Cold Autoinflammatory Syndrome), Muckle-Wellsin oireyhtymä (MWS, Muckle-Wells Syndrome) ja imeväisiän krooninen hermosto-, nivel- ja iho-oireyhtymä (CINCA, Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Articular Syndrome). Aikaisemmin oireyhtymiä pidettiin erillisinä sairauksina, vaikka niiden oireet ovat hyvin yhteneväiset: usein potilailla esiintyy kuumetta, nokkosrokkoa muistuttavaa ihottumaa ja useissa eri elimissä esiintyvän tulehduksen (systemisen tulehduksen) aiheuttamia niveloireita.

Nykyään ymmärretään, että nämä kolme CAPS-oireyhtymää muodostavat tautijatkumon, joka ulottuu lievästä periytyvästä autoinflammatorisesta kylmäurtikariasta (FCAS) vaikeaan perinnölliseen imeväisiän krooniseen hermosto-, nivel- ja iho-oireyhtymään (CINCA). Muckle-Wellsin oireyhtymä (MWS) on näiden keskivaikea välimuoto. Molekyylogeneettisissä tutkimuksissa on havaittu, että kaikissa kolmessa oireyhtymässä esiintyy mutaatioita samassa geenissä.

### 1.2 Kuinka tavallinen se on?

CAPS-oireyhtymät ovat erittäin harvinaisia ja niitä esiintyy vain

---

muutamalla ihmisellä miljoonasta. Todennäköisesti kaikkia CAPS-tapauksia ei kuitenkaan tunnisteta. CAPS-oireyhtymiä esiintyy kaikkialla maailmassa.

### **1.3 Mikä sen aiheuttaa?**

CAPS-oireyhtymät ovat perinnöllisiä sairauksia. Niiden taustalla vaikuttaa CIAS1-geenin (NLRP3-geenin) mutaatio. CIAS1-geeni koodaa kryopyriinia, joka on tärkeä, elimistön tulehdusreaktioon osallistuva valkuaisaine. Mutaation seurauksena valkuaisaineen toiminta tehostuu ja elimistön normaali tulehdusreaktio häiriintyy. CAPS-oireyhtymille tyypilliset oireet ovat seurausta tästä elimistön kohtuuttoman voimakkaasta tulehdusreaktiosta.

CINCA-potilaista 30 prosentilla ei ole mutaatioita CIAS1-geenissä. Mutaatioiden tyyppi vaikuttaa jossain määrin taudin vaikeusasteeseen: lieviä tautimuotoja sairastavilta potilailta löydettyjä mutaatioita ei ole löydetty vakavia tautimuotoja sairastavilta potilailta ja vastaavasti vakavia tautimuotoja sairastavilta potilailta löydettyjä mutaatioita ei ole löytynyt lieviä tautimuotoja sairastavilta potilailta. Myös muut perintö- ja ympäristötekijät saattavat vaikuttaa taudin vaikeusasteeseen ja potilaan oireisiin.

### **1.4 Onko se perinnöllinen?**

CAPS-oireyhtymät ovat autosomissa vallitsevasti eli dominantisti periytyviä tauteja, mikä tarkoittaa, että taudin periytymiseen riittää, kun toisella vanhemmista on tauti ja mutaatio CIAS1-geenissä. Ihmisen perimä muodostuu geenipareista, joiden toinen geeni on peritty isältä ja toinen äidiltä. Todennäköisyys, että lapsi perii sairaalta vanhemmaltaan mutatoituneen CIAS1-geenin, on siis 50 %. Geenimuutos voi tapahtua myös hedelmöityksen yhteydessä. Silloin molemmat vanhemmat ovat terveitä eikä heistä kummallakaan ole CIAS1-geenin mutaatiota. Tällöin todennäköisyys, että seuraavallakin lapsella olisi kyseinen geenimutaatio, ei ole sen suurempi kuin muullakaan väestöllä.

### **1.5 Tarttuuko se?**

CAPS-oireyhtymät eivät ole tarttuvia tauteja.

---

## 1.6 Mitkä ovat sen pääasialliset oireet?

Ensimmäinen oire on yleensä ihottuma, joka on pääasiallinen oire kaikissa kolmessa CAPS-oireyhtymässä. Nokkosihottumaa muistuttava täpläinen ja näppyläinen (makulopapulaarinen) vaeltava ihottuma ei yleensä kutia. Ihottuman rajuus vaihtelee eri potilailla ja oireyhtymän aktiivisuuden mukaan.

Periytyvä autoinflammatorinen kylmäurtikaria (FCAS, Familial Cold Autoinflammatory Syndrome) tunnettiin aikaisemmin nimellä familiaalinen kylmäurtikaria (FCU, Familial Cold Urticaria). Sille tyypillisiä oireita ovat kylmäaltistukseen liittyvät lyhyet, toistuvat kuumekohtaukset, ihottuma ja nivelkipu. Muita tavallisesti esiintyviä oireita ovat sidekalvotulehdus ja lihaskipu. Oireet alkavat tavallisesti 1-2 tunnin kuluttua siitä, kun potilas on altistunut kylmälle tai suurelle lämpötilan muutokselle. Tautikohtaus on yleensä lyhyt (alle 24 tuntia). Kohtaukset paranevat itsestään ilman erityistä hoitoa. Tavallisesti yö on ollut lämmin ja potilas on voinut aamulla hyvin, mutta myöhemmin päivällä vointi on huonontunut kylmäaltistuksen jälkeen. Tauti alkaa tavallisesti varhain, jo lapsen syntyessä tai viimeistään puolen vuoden ikäisenä. Tautikohtauksen aikana tulehdusarvot ovat koholla. FCAS vaikuttaa potilaiden elämänlaatuun vaihtelevasti. Usein toistuvat tautikohtaukset ja vaikeat oireet voivat heikentää elämänlaatua merkittävästi. FCAS-oireyhtymässä ei kuitenkaan tavallisesti esiinny myöhäiskomplikaatioita, kuten kuulon heikkenemistä tai amyloidoosia.

Muckle-Wellsin oireyhtymälle (MWS) ovat ominaisia toistuvat kuumekohtaukset ja ihottumat, joihin liittyy nivel- ja silmätulehduksia. Tosin potilaalla ei välttämättä aina ole kuumetta tautikohtauksen aikana. Krooninen väsymys on erittäin yleistä.

Tautikohtauksella ei yleensä ole tunnistettavia laukaisevia tekijöitä. Vain harvoissa tapauksissa altistuminen kylmälle on laukaissut tautikohtauksen. Taudin kulku vaihtelee eri potilailla. Toistuvat tautikohtaukset ovat tavallisia, mutta oireet saattavat olla jatkuviakin. Samoin kuin FCAS-oireyhtymässä myös MWS-oireyhtymän oireet usein pahenevat iltaa kohden. Oireita esiintyy ensimmäisen kerran varhaislapsuudessa, mutta tauti voi ilmetä myös myöhemmin lapsuusiässä.

Lapsuudessa tai murrosiän jälkeen varhaisaikuisuudessa alkava kuurous on yleistä (esiintyy potilaista noin 70 prosentilla). Amyloidoosi on MWS-

---

oireyhtymän vakavin komplikaatio ja kehittyy aikuisiässä noin 25 prosentille potilaista. Amyloidoosissa tulehdukseen liittyvää valkuaisainetta (amyloidia) kertyy elimiin (esimerkiksi munuaisiin, suoleen, iholle tai sydämeen). Amyloidin kertyminen (amyloidoosi) johtaa vähitellen elinten, erityisesti munuaisten, toiminnan heikkenemiseen. Ensimmäinen oire on valkuaisen esiintyminen virtsassa. Amyloidoosin seurauksena voi kehittyä munuaisten vajaatoiminta. Amyloidoosi ei ole vain CAPS-oireyhtymille ominainen komplikaatio, vaan voi liittyä myös muihin pitkäaikaisiin tulehdussairauksiin.

Tautikohtauksen aikana tulehdusarvot ovat koholla. Jos tauti on erityisen vaikea, tulehdusarvot saattavat olla koholla jatkuvasti. MWS vaikuttaa potilaiden elämänlaatuun vaihtelevasti.

Perinnöllinen imeväisiän krooninen hermosto-, nivel- ja iho-oireyhtymä (CINCA) on CAPS-oireyhtymistä vakavin. Ensimmäinen oire on yleensä ihottuma, joka vauvalla on jo syntyessään tai ilmaantuu ensimmäisen elinvuoden aikana. Kolmannes potilaista syntyy ennenaikaisesti tai on raskauden keston nähden pienikokoisia. Kuume voi olla lievää ja esiintyä jaksoittain. Kaikilla kuumetta ei kuitenkaan ole. Potilaat tuntevat itsensä usein väsyneiksi.

Luu- ja niveltulehdusten vakavuus vaihtelee. Noin kahdella kolmesta potilaasta esiintyy vain nivelkipua tai ohimenevää nivelten turvotusta tautikohtausten aikana, mutta joka kolmannella potilaalla ruston liikakasvu aiheuttaa vakavia ja invalidisoivia niveloireita. Liikakasvun seurauksena voi kehittyä epämuodostuma, joka on kivulias ja pienentää nivelen liikelaajuutta. Niveloireet esiintyvät yleensä symmetrisesti (eli yhtä aikaa molemmissa käsissä tai jaloissa) ja tavallisimmin polvilla, nilkoissa, ranteissa tai kyynärpäissä. Taudille ominaiset muutokset näkyvät röntgenkuvissa. Ruston liikakasvun aiheuttamia nivelvaivoja esiintyy yleensä varhaislapsuudessa, ennen kuin potilas on täyttänyt kolme vuotta.

Lähes kaikilla potilailla on pitkäaikaisen ei-märkäisen aivokalvotulehduksen (krooninen aseptinen meningiitti) aiheuttamia keskushermoston poikkeavuuksia. (Ei-märkäinen eli aseptinen aivokalvotulehdus on aivoja ja selkäydintä ympäröivien kalvojen, muun kuin infektion aiheuttama tulehdus.) Pitkäaikainen tulehdus kasvattaa kallonsisäistä painetta, mikä saattaa aiheuttaa esimerkiksi pitkäaikaista päänsärkyä, oksentelua ja ärtyisyyttä pienissä lapsissa.

---

Silmänpohjatutkimuksessa (oftalmoskopia) näkyy näköhermon nystyn turvotus (papilledema). Kallonsisäisen paineen kasvuun liittyvien oireiden voimakkuus vaihtelee. Vakavimmissa tapauksissa potilailla esiintyy satunnaisesti myös epileptisiä kohtauksia ja kognitiivista heikentymistä (muistin ja muiden älyllisten toimintojen häiriö). Oireita voi esiintyä myös silmissä. Silmän etu- ja/tai takaosassa voi olla tulehdus, joka ei riipu näköhermon nystyn turvotuksesta (papilledema). Aikuisiässä silmän tulehdukset voivat johtaa näön menetykseen. Perseptiivinen huonokuuloisuus (sisäkorvan toiminnan häiriintymisestä johtuva kuulon menetys) on yleistä ja kehittyy varhaisnuoruudessa tai myöhemmin. Iän myötä 25 prosentille potilaista kehittyy amyloidoosi. Pitkäaikaisen tulehduksen seurauksena lapsen kasvu saattaa hidastua ja murrosiän alkaminen viivästyä. Useimmilla potilailla tulehdusarvot ovat jatkuvasti koholla. Potilastutkimuksissa havaitaan usein, etteivät edellä kuvatut oireet rajoitu tiettyyn tautimuotoon. Altistuminen kylmälle saattaa vaikuttaa myös MWS-oireyhtymää sairastavan potilaan oireisiin (esimerkiksi talvisin kohtauksia saattaa esiintyä useammin) tai hänellä saattaa olla usein toistuvaa päänsärkyä tai oireeton näköhermon nystyn turvotus (papilledema), jotka ovat CINCA-oireyhtymälle tyypillisten, lievien keskushermosto-oireiden ilmenemismuotoja. Hermosto-oireita saattaa ilmaantua lapsen iän karttuessa. Toisilleen sukua olevilla CAPS-potilailla oireiden vakavuus vaihtelee jonkin verran. CINCA-oireyhtymän vakavia ilmenemismuotoja (ruston liikakasvusta aiheutuneet nivelvaivat, vakavat hermosto-oireet) ei kuitenkaan ole koskaan todettu potilailla, joiden suvussa esiintyy CAPS-oireyhtymien lievempiä muotoja (FCAS tai MWS).

### **1.7 Onko tauti samanlainen kaikilla lapsilla?**

CAPS-oireyhtymien vakavuus vaihtelee suuresti. FCAS-oireyhtymä on lievä ja sen ennuste on hyvä. MWS-oireyhtymä luokitellaan keskivaikeaksi, koska potilas saattaa kuuroutua tai hänelle voi kehittyä amyloidoosi. CINCA on oireyhtymistä vakavin. Eroja on myös hermosto- ja niveloireiden vakavuudessa.

## **2. DIAGNOOSI JA HOITO**

---

## 2.1 Miten tauti todetaan?

CAPS-oireyhtymää aletaan epäillä oireiden perusteella ja diagnoosi varmistetaan geenitestillä. Koska oireet ovat osittain päällekkäisiä, FCAS-oireyhtymää ei aina ole helppo erottaa MWS-oireyhtymästä tai MWS-oireyhtymää CINCA-oireyhtymästä. Taudin toteaminen tehdään oireiden ja potilaan tautitietojen (anamneesin) perusteella. Silmätutkimukset (erityisesti silmänpohjatutkimus eli oftalmoskopia), selkäydinnesteen tutkiminen (lannepisto eli lumbaalipunktio) ja röntgentutkimukset auttavat erottamaan oireyhtymät toisistaan.

## 2.2 Voidaanko tauti hoitaa? Voiko taudista parantua?

Koska CAPS-oireyhtymät ovat perinnöllisiä sairauksia, niistä ei voi parantua. Tietämys oireyhtymistä on kuitenkin lisääntynyt ja niiden hoitoon on lupaavia lääkkeitä, joiden pitkäaikaisvaikutuksia tutkitaan parhaillaan.

## 2.3 Miten tautia hoidetaan?

Viimeaikaisissa tutkimuksissa on todettu, että CAPS-oireyhtymissä elimistö tuottaa liikaa interleukiini 1 beeta -valkuaisainetta (IL-1 $\beta$ ). Interleukiini 1 beeta on tehokas, tulehdusreaktion syntyyn vaikuttava välittäjäaine ja sen ylituotanto vaikuttaa merkittävästi oireyhtymän puhkeamiseen. Parhaillaan tutkitaan useita interleukiini 1 beetan toimintaa estäviä lääkkeitä (IL-1 $\beta$ :n estäjiä). Ensimmäinen CAPS-oireyhtymien hoitoon käytetty lääke oli anakinra. Se hillitsee tulehdusta, ihottumaa, kuumetta, kipua ja väsymystä nopeasti ja tehokkaasti kaikissa CAPS-oireyhtymissä. Anakinra helpottaa tehokkaasti myös hermosto-oireita ja saattaa joskus parantaa jo heikentyneitä kuuloa sekä hillitä amyloidoosia. Valitettavasti anakinra ei kuitenkaan näyttäisi vaikuttavan ruston liikakasvun aiheuttamiin niveloireisiin. Annos riippuu taudin vaikeusasteesta. Hoito täytyy aloittaa aikaisin, jottei pitkäaikainen tulehdus ehdi aiheuttaa peruuttamattomia vaurioita (kuurous, amyloidoosi). Anakinra annetaan pistoksena ihon alle kerran vuorokaudessa. Tavallisin sivuvaikutus on paikallinen pistosreaktio, mikä voi ajan myötä helpottaa. Rilonasepti on IL-1:n estäjä, jota Yhdysvaltain lääke- ja elintarvikeviraston (FDA, Food and Drug Administration) hyväksynnän mukaan saa antaa yli 11-vuotiaille FCAS- tai MWS-potilaille. Rilonasepti annetaan pistoksena

---

ihon alle kerran viikossa. Kanakinumabi on sekä Yhdysvaltain lääke- ja elintarvikeviraston (FDA, Food and Drug Administration) että Euroopan lääkeviraston (EMA, European Medicines Agency) hyväksymä IL-1:n estäjä yli 2-vuotiaille potilaille. Viimeaikaisten tutkimusten mukaan kanakinumabi hillitsee MWS-potilaiden tulehdusoireita tehokkaasti, kun sitä annetaan pistoksena ihon alle 4–8 viikon välein. Koska oireyhtymät ovat perinnöllisiä, IL-1:n estäjien käyttöä on todennäköisesti jatkettava pitkään ja mahdollisesti koko loppuelämän ajan.

## **2.4 Kauanko tauti kestää?**

CAPS-oireyhtymät ovat elinikäisiä sairauksia.

## **2.5 Millainen on taudin ennuste?**

FCAS-oireyhtymän ennuste on hyvä, mutta toistuvat kuumekohtaukset saattavat heikentää potilaan elämänlaatua. Amyloidoosin ja munuaisten vajaatoiminnan kehittyminen heikentävät MWS-oireyhtymän ennustetta. Kuurous on merkittävä, pitkään jatkuneen MWS-oireyhtymän komplikaatio. CINCA-oireyhtymää sairastavilla lapsilla saattaa esiintyä kasvuhäiriöitä. Sen ennuste riippuu hermosto-, aistihermo- ja niveloireiden vaikeusasteesta. Liikakasvun aiheuttamat nivelvaivat (hypertrofinen artropatia) saattavat olla vaikeasti invalidisoivia. Mikäli tauti on erittäin vaikea, se voi johtaa potilaan ennenaikaiseen kuolemaan. Lääkehoito IL-1:n estäjillä on parantanut kaikkien CAPS-oireyhtymien ennustetta merkittävästi.

# **3. VAIKUTUS JOKAPÄIVÄISEEN ELÄMÄÄN**

## **3.1 Miten tauti vaikuttaa lapsen ja perheen elämään?**

Toistuvat kuumekohtaukset voivat vaikuttaa potilaan elämänlaatuun. Koska taudin toteaminen yleensä viivästyy, lapsen tila aiheuttaa vanhemmille suurta huolta ja joskus lapselle saatetaan tehdä turhia lääketieteellisiä toimenpiteitä.

## **3.2 Vaikuttaako tauti koulunkäyntiin?**

On tärkeää, että pitkäaikaissairaavat lapset jatkavat koulunkäyntiä

---

tavalliseen tapaan. Tietyt tekijät saattavat kuitenkin vaikeuttaa koulunkäyntiä ja siksi opettajille täytyy kertoa lapsen mahdollisista erityistarpeista. Vanhempien ja opettajien on tehtävä kaikkensa, jotta lapsi voi osallistua koulun normaaliin toimintaan paitsi opintojen myös sosiaalisen hyväksynnän takia. Nuorelle potilaalle on tärkeää päästä myöhemmin mukaan työelämään, mikä on yksi kroonisesti sairaiden potilaiden kokonaishoidon tavoitteista.

### **3.3 Vaikuttaako se liikuntaan ja urheiluharrastuksiin?**

Liikkuminen on tärkeä osa lasten jokapäiväistä elämää. Yksi hoidon tavoitteista onkin auttaa lasta elämään mahdollisimman normaalia elämää ja tuntemaan itsensä aivan tavalliseksi lapseksi. Lapsi voi siis liikkua ja urheilla oman kuntonsa rajoissa. Akuutin vaiheen aikana fyysistä rasitusta saatetaan kuitenkin joutua rajoittamaan.

### **3.4 Voiko ruokavaliolla vaikuttaa taudin kulkuun tai hoitoon?**

Tauti ei edellytä erityisruokavalion noudattamista. Pääsääntöisesti lapsen tulee noudattaa monipuolista, ikäiselleen soveltuvaa ruokavaliota. Terveellinen ja monipuolinen ruokavalio sisältää riittävästi valkuaisaineita, kalsiumia ja vitamiineja kasvavan lapsen tarpeisiin.

### **3.5 Voiko ilmasto vaikuttaa taudin kulkuun?**

Potilaan altistuminen kylmälle saattaa laukaista oireiden puhkeamisen.

### **3.6 Saako lapselle antaa rokotuksia?**

Lapselle saa ja pitäisikin antaa rokotuksia. Jos lapselle aiotaan antaa eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävä rokotus, vanhempien on syytä keskustella siitä etukäteen lasta hoitavan lääkärin kanssa ja pyytää häneltä potilaskohtaiset ohjeet.

### **3.7 Miten tauti vaikuttaa sukupuolielämään, raskauteen ja raskauden ehkäisyyn?**

Toistaiseksi tutkimustietoa ei tältä osin ole. Yleisohje on sama kuin muissakin autoinflammatorisissa sairauksissa: mahdollinen raskaus

---

kannattaa suunnitella, jotta biologisten lääkkeiden mahdolliset haittavaikutukset sikiöön voidaan huomioida etukäteen ja hoito säätää tarpeen mukaan.