



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

## **Periodički sindrom povezan s kriopirinom (engl. cryopyrin-associated periodic syndrome, CAPS)**

Verzija 2016

### **1. ŠTO JE CAPS?**

#### **1.1. Što je to?**

Periodički sindrom povezan s kriopirinom (engl. Cryopyrin-associated periodic syndrome, CPAS) sastoji se od grupe rijetkih autoinflamatornih bolesti koja uključuje Autoinflamatorni sindrom obiteljske hladnoće (engl. Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, FCAS), Muckle-Wells sindrom (engl. Muckle-Wells Syndrome, MWS) i Kronični infantilni neurološki kožni artikularni sindrom (engl. Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Articular Syndrome, CINCA), poznat i kao Multisistemska inflamatorna bolest s nastupom u novorođenačkoj dobi (engl. Neonatal Onset Multi-systemic Inflammatory Disease, NOMID). Ovi sindromi isprva su bili opisani kao različiti klinički entiteti usprkos nekim kliničkim sličnostima: bolesnici se često prezentiraju s preklapajućim simptomima uključujući temperature, promjene na koži koji izgledaju kao koprivnjače (pseudo-urtike) i zahvaćenost zglobova različita stupnja povezana s sistemskom upalom.

Ove tri bolesti mogu se poredati s obzirom na težinu: FCAS je najlakši oblik, CINCA (NOMID) najteži, dok bolesnici s MWS imaju intermedijarni fenotip.

Karakterizacija ovih stanja na molekularnoj razini ukazala je na mutacije istog gena u sva tri poremećaja.

#### **1.2 Koliko je čest?**

CAPS grupa bolesti vrlo je rijetka i pogađa tek nekoliko osoba na milion,

---

no vjerojatno često ostaje neprepoznata. CAPS se može pronaći diljem svijeta.

### **1.3 Koji su uzroci bolesti?**

Bolesti iz CAPS grupe su genetske bolesti. Gen odgovoran za tri klinička entiteta (FCAS, MWS, CINCA/NOMID) naziva se CIAS1 (ili NLRP3) i kodira protein naziva kriopirin. Ovaj protein ima ključnu ulogu u upalnom odgovoru tijela. Ako je gen promijenjen, dolazi do prekomjernog rada proteina (što se naziva pojačanje funkcije) i upalni odgovor je pojačan. Takav pojačan upalnih odgovor odgovoran je za kliničke simptome koji se opažaju u CAPS-u.

U 30% bolesnika s CINCA/NOMID-om, ne nalaze se mutacije CIAS1 gena. Postoji i određeni stupanj koleracije genotipa i fenotipa; mutacije koje se otkrivaju u bolesnika s blagim oblicima CAPS-a ne otkrivaju se u bolesnika s teškim oblicima bolesti i obrnuto. Dodatni genetski i okolišni čimbenici mogu utjecati na težinu simptoma bolesti.

### **1.4 Je li nasljedan?**

Bolesti iz CAPS grupe nasljeđuju se kao autosomno dominantne bolesti. To znači da se bolest prenosi s jednog od roditelja koji ima bolest i nosi abnormalnu kopiju CIAS1 gena. Budući da svi imamo dvije kopije svih naših gena rizik da roditelj pogođen bolešću prenese mutiranu kopiju CIAS1 gena na dijete i da se dijete razboli je 50%. Mogu se pojaviti i de novo (nove) mutacije; u takvim slučajevima, ni jedan od roditelja nema bolest i ni jedan ne nosi mutaciju u CIAS1 genu već do greške u CIAS1 genu dolazi nakon začeća. Rizik da i drugo dijete razvije CAPS u tom je slučaju nasumičan.

### **1.5 Je li zarazan?**

CAPS grupa bolesti nije zarazna.

### **1.6 Koji su glavni simptomi?**

Osip, glavni simptome sve tri bolesti, obično je prvi simptom koji se opazi. Bez obzira na sindrom, ima iste karakteristike: radi se o migratornom makulo-papularnom osipu (izgleda poput urtike), koji

---

obično ne svrbi. Intenzitet osipa na koži može se razlikovati od bolesnika do bolenika i ovisno o aktivnosti bolesti. FCAS, ranije poznat pod nazivom obiteljska hladna urtikarija, karaktericiran je kratkim epizodama febriliteta, osipa i bolova u zglobovima, što se pojavljuje nakon izlaganja niskim temperaturama. Drugi simptomi koji se često navode uključuju konjuktivitis i bol u mišićima. Simptomi se obično javljaju 1-2h nakon generaliziranog izlaganja niskim temperaturama ili značajnim promjenama temperature, a trajanje simptoma obično je kratko (manje od 24h). Takvi napadi su samoograničavajući (što znači da prestaju bez liječenja). Bolesnici često navode da se osjećaju dobro ujutro nakon tople noći, no kasnije u toku dana nakon izlaganja hladnoći postaje im lošije. Čest je rani nastup bolesti, pri rođenju ili unutar prvih šest mjeseci života. Upala se u krvi može opaziti tijekom epizoda upale. Kvaliteta života bolesnika s FCAS-om različito može biti pogođena ovisno o učestalosti i intenzitetu simptoma. Ipak, kasne komplikacije poput gluhoće i amiloidoze obično se ne javljaju.

MWS je karakteriziran ponavljajućim epizodama vrućice i osipa povezanih s upalom zglobova i oka, mada povišena temperatura ne mora biti uvijek prisutna. Kronična iscrpljenost vrlo je česta. Čimbenici koji utječu na javljanje simptoma često ostaju neprepoznati, dok se utjecaj hladnoće rijetko opaža. Tijek bolesti varira od osobe do osobe, od tipičnih ponavljajućih napadaja upale, što se javlja češće, do trajno prisutnih simptoma. Kao i kod FACS-a, bolesnici s MWS često opisuju pogoršavanje simptoma uvečer. Prvi simptomi javljaju se rano u životu, no opisan je nastup i kasnije u djetinjstvu. Gluhoća je česta (javlja se u otprilike 70% slučajeva) i obično počinje u djetinjstvu ili u ranoj odrasloj dobi; amiloidoza je najozbiljnija komplikacija MWS-a i javlja se u odrasloj dobi u otprilike 25% slučajeva. Do ove komplikacije dolazi zbog odlaganja amiloida, posebnog proteina povezanog s upalom u nekim organima (bubrezima, crijevima, koži ili srcu). Takvi depoziti postupno dovode do gubitka funkcije organa, osobito bubrega; manifestiraju se kao proteinurija (gubitak proteina u urinu) na što se nadovezuje gubitak bubrežne funkcije. Amiloidoza se ne javlja samo u CAPS-u i može se javiti kao komplikacija drugih kroničnih upalnih bolesti.

Upala se može opaziti u krvi tijekom epizoda upale ili i češće u težim slučajevima. Kvaliteta života bolesnika može biti pogođena na različite

---

načine.

CINCA (NOMID) povezuje se s najtežim simptomima u spektru ovih bolesti. Osip je obično prvi znak i javlja se pri rođenju ili u ranom djetinjstvu. Jedna trećina bolesnika je prerano rođena ili premala za gestacijsku dob. Vrućica može biti intermitentna, vrlo blaga ili u nekim slučajevima čak i odsutna. Bolesnici se često žale na umor.

Upala kosti i zglobova razlikuje se u svojoj težini; u otprilike dvije trećine bolesnika, manifestacije na zglobovima ograničene su na bolnost zglobova ili prolazna oticanja tijekom pogoršanja. U jednoj trećini slučajeva, s druge strane, dolazi do teške i onesposobljavajuće zahvaćenosti zglobova zbog prerastanje hrskavice. Takve prerastajuće artropatije mogu uzrokovati velike deformitete zglobova, s boli i ograničenom pokretljivošću. Najčešće su simetrično zahvaćeni koljena, gležnjevi, ručnih zglobovi i laktovi. Radiološke osobine mogu poslužiti za razlikovanje ove bolesti od drugih. Prerastajuće artropatije, kada su prisutne, obično se javljaju ranu u životu, prije treće godine.

Abnormalnosti središnjeg živčanog sustava (SŽS) prisutne su u gotovo svih bolesnika i uzrokovane su kroničnim aseptičkim meningitisom (nezarazna upala membrana koje okružuju mozak i ležnu moždinu). Ova kronična upala odgovorna je za kronično povišeni intrakranijalni tlak. Simptomi povezani s ovim stanjem varirati će u intenzitetu i uključuju kronične glavobolje, ponekad povraćanje, iritabilnost u male djece i edem papile na fundoskopiji (poseban oftalmološki pregled). Epilepsija (napadaji) i kognitivno odstupanje ponekad se javljaju u osobito teških bolesnika.

Oči također mogu biti zahvaćene bolesti; upala se može javiti u prednjem i/ili stražnjem dijelu oka, bez obzira da prisutnost edema papile. Očne manifestacije mogu progredirati do gubitka vida u odrasloj dobi. Perceptivna gluhoća je česta i razvija se u kasnom djetinjstvu ili kasnije u životu. Amiloidoza se javlja kako dijete stari u 25% bolesnika. Zaostajanje u rastu i zaostajanje u razvoju pubertetskih osobina može se opaziti kao posljedica kronične upale. Upala krvi je perzistentna u većini slučajeva. Pažljiv pregled bolesnika s CAPS-om obično otkriva široko preklapanje kliničkih simptoma. Bolesnici s MWS-om mogu navesti simptome slične onima u FCAS-u, kao što je osjetljivost na hladnoću (tj. češći napadaji u zimskim mjesecima), ili simptome povezane s blagom zahvaćenošću SŽS-a, poput čestih glavobolja ili asimptomatskih papiloedema, kao što se vidi u bolesnika s CINCA

---

(NOMID) sindromom. Osim toga, simptomi povezani s zahvaćenošću živčanog sustava postaju sve očitiji starenjem. Članovi iste obitelji pogođeni CAPS-om mogu se malko i razlikovati u težini simptoma; ipak, teške manifestacije CINCA/NOMID sindroma, kao što je prerastajuća artropatija ili teška zahvaćenost živčanog sustava, nikada nisu opisani u članova obitelji pogođenih blagim oblicima CAPS-a (FCAS ili blaži MWS).

### **1.7 Da li je bolest ista u svakog djeteta?**

U bolesnika s CAPS-om opažaju se velike razlike u težini simptoma. Bolesnici s FCAS-om imaju blagu bolest s dobrom dugoročnom prognozom. Bolesnici s MWS-om teže su pogođeni bolešću zbog mogućeg razvoja gluhoće i amiloidoze. Bolesnici s CINCA/NOMID sindromom imaju najtežu bolest. I u ovoj grupi postoje razlike u težini simptoma ovisno o težini neuroloških simptoma i zahvaćenosti zglobova.

## **2. DIJAGNOZA I LIJEČENJE**

### **2.1 Kako se dijagnosticira?**

Dijagnoza CAPS-a temelji se na kliničkim simptomima prije no što se napravi genetska potvrda. Razlikovanje FCAS-a i MWS-a i CINCA/NOMID-a može biti teško zbog preklapajućih simptoma. Dijagnoza se temelji na kliničkim simptomima i povijesti bolesti bolesnika. Oftalmološka procjena (poglavito fundoskopija), pregled cerebrospinalnog likvora (lumbalna punkcija) i radiološka procjena korisni su u razlikovanju ovih bliskih bolesti.

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

CAPS se ne može izliječiti budući da je to genetski uvjetovana bolest. Ipak, zahvaljujući značajnom napretku u razumijevanju ovih poremećaja, sada su dostupni novi obećavajući lijekovi za liječenje CPAS-a i trenutno se ispituje njihov dugoročni učinak.

### **2.3 Kako se liječi?**

Nedavna istraživanja o genetici i fiziopatologiji CAPS-a pokazala su da

---

se IL-1 $\beta$ , moćni upalni citokin (protein), prekomjerno proizvodi u ovim stanjima i da ima važnu ulogu u nastupu bolesti. Trenutno su brojni lijekovi koji inhibiraju IL-1 $\beta$  (blokatori IL-1) u različitim stadijima razvoja. Prvi lijek koji se koristio za liječenje ovih stanja je ankinra. Pokazalo se da je brzodjelujuć i učinkovit u kontroli upale, osipa, temperature, boli i iscrpljenosti u svim oblicima CAPS-a. Navedeni lijek također učinkovito poboljšava neurološke simptome. U nekim stanjima može djelovati i na gluhoću te na amiloidozu. Nažalost, izgleda da ovaj lijek ne utječe na prerastajuću artropatiju. Potrebne doze ovise o aktivnosti bolesti. Liječenje se mora započeti rano u životu, prije nego što kronična upala dovede do ireverzibilnih oštećenja organa poput gluhoće ili amiloidoze. Potrebne su svakodnevne potkožne injekcije. Lokalne reakcije na mjestu davanja injekcije često se opažaju, no mogu se vremenom povući. Riloncept je drugi anti-IL-1 lijek koji je odobrio FDA (engl. Food and Drug Administration, Agencija za hranu i lijekove u SAD-u) za bolesnike starije od 11 godina koji boluju od FCAS ili MWS. Zahtjeva tjedno davanje potkožnih injekcija. Canakinumab je drugi anti-IL-1 lijek koji je nedavno odobrio FDA i Europska Medicinska Agencija (EMA, engl. European Medicines Agency) za liječenje bolesnika s CAPS-om starijih od 2 godine. U MWS bolesnika se nedavno pokazalo da ovaj lijek učinkovito kontrolira upalne manifestacije bolesti tako da se daju potkožne injekcije svakih 4 do 8 tjedana. Zbog genetske podloge bolesti, farmakološka blokada IL-1 vrlo vjerojatno je potrebna duži vremenski period, ako ne i doživotno.

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

CAPS su doživotni poremećaji.

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

Dugoročna prognoza FCAS je dobra, no na kvalitetu života mogu utjecati ponavljajuće epizode vrućice. Kod MWS sindroma, na dugoročnu prognozu može utjecati amiloidoza i poremećena funkcija bubrega. Gluhoća je također značajna dugoročna komplikacija. Djeca s CINCA-om mogu imati poremećaje rasta tijekom bolesti. U CINCA/NOMID-u dugoročna prognoza ovisi o težini neuroloških, neurosenzornih i zglobnih simptoma. Hipertrofične artropatije mogu biti

---

uzrokom teških onesposobljenja. Prijevremena smrt moguća je kod teško pogođenih bolesnika. Liječenje s IL-1 blokatorima značajno je popravilo ishod CAPS-a.

### **3. SVAKODNEVNI ŽIVOT**

#### **3.1 Kako bolest može utjecati na svakodnevni život bolesnika i njihove obitelji?**

Kvaliteta života može biti narušena zbog ponavljajućih epizoda febriliteta. Često je potrebno dosta vremena da se postavi ispravna dijagnoza, što može dovesti do zabrinutosti roditelja i provođenja nepotrebnih medicinskih zahvata.

#### **3.2 Što je sa školom?**

Osobito je važno da djeca s kroničnim bolestima nastave školovanje. Nekoliko čimbenika može uzrokovati probleme s pohađanjem nastave i zbog toga se moguće potrebe djeteta trebaju objasniti učiteljima. Roditelji i učitelji trebali bi poduzeti sve što mogu kako bi omogućili djeci da normalno sudjeluju u školskim aktivnostima, ne samo da djeca budu akademski uspješna već i kako bi bila prihvaćena i cijenjena od svojih vršnjaka i od odraslih. Integracija u buduće zanimanje od osobite je važnosti za mlade bolesnika i predstavlja jedan o općih ciljeva brige za kronične bolesnike.

#### **3.3 Što je sa sportom?**

Bavljenje sportom je jedan od osnovnih aspekata svakodnevnog života svakog djeteta. Jedan od ciljeva liječenja je da omogući djetetu normalan život koliko god je to moguće. Sve aktivnosti se stoga mogu obavljati sve dok ih dijete podnosi. Ipak, ograničenje fizičke aktivnosti ili odmaranje mogu biti neophodni za vrijeme akutne faze.

#### **3.4 Što je s prehranom?**

Nema posebnih savjeta za prehranu. Općenito gledano, dijete treba imati uravnoteženu, za dob odgovarajuću prehranu. Zdrava dobro uravnotežena prehrana s dovoljno proteina, kalcija i vitamina preporuča

---

se svakom djetetu koje raste.

### **3.5 Može li klima utjecati na tijek bolesti?**

Niske temperature mogu potaknuti bolest.

### **3.6 Može li se dijete cijepiti?**

Da, dijete se može i mora cijepiti; ipak, nadležni liječnik treba se informirati prije davanja živih cjepiva kako bi se ovisno o slučaju mogaopružiti odgovarajući savjet.

### **3.7 Što je sa spolni životom, trudnoćom i planiranjem obitelji?**

Za sada u literaturi nema podataka dostupnih o ovim aspektima bolesti. Kao i za svaku drugu autoinflamatornu bolest, kao opće pravilo i ovdje vrijedi da je bolje planirati trudnoću kako bi se unaprijed prilagodilo liječene, zbog mogućih nuspojava biološke terapije na fetus.