



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

Kriopirin-Asszociált Periodikus Szindróma (CAPS)

Verzió 2016

1. MI A CAPS

1.1 Mi ez?

A kriopirin-asszociált periodikus szindrómák (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS) ritka autoinflammatorikus betegségek csoportját képezik, amely magába foglalja a következőket: familiáris, hideg okozta autoinflammatorikus szindróma (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, FCAS), Muckle-Wells-szindróma (MWS) és krónikus gyermekkori neurológiai kután és artikuláris szindróma (Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Articular Syndrome, CINCA), más néven újszülöttkorban kezdődő, több szervrendszert érintő gyulladós betegség (Neonatal Onset Multi-systemic Inflammatory Disease, NOMID). Ezeket a szindrómákat először önálló klinikai kórképekként írták le a köztük lévő következő klinikai hasonlóságok ellenére: a betegek gyakran hasonló tüneteket tapasztalnak, például lázat, csalánkiütéshez hasonló megjelenésű (pszeudo-urticariás) bőrkiütést, valamint szisztémás gyulladással összefüggő, különböző súlyosságú ízületi panaszokat.

Ez a három betegség átöleli a teljes súlyossági skálát: Az FCAS a legenyhébb betegség, a CINCA (NOMID) a legsúlyosabb, míg az MWS a közepes súlyosságú fenotípus.

Ezeknek a kórképeknek a molekuláris szintű vizsgálata ugyanannak a génnek a mutációját tárta fel mindhárom rendellenesség esetében.

1.2 Milyen gyakori?

A CAPS szindrómák nagyon ritka kórképek, amelyek csak néhány embert érintenek egymillióból, de valószínűleg a valóságnál kevesebb

számú esetet ismernek fel. A CAPS szindrómák világszerte előfordulnak.

1.3 Mik a betegség okai?

A CAPS szindrómák genetikai betegségek. A 3 klinikai kórképért (FCAS, MWS, CINCA/NOMID) felelős gén a CIAS1 (vagy NLRP3), amely a kriopirin nevű fehérjét kódolja. Ez a fehérje kulcsszerepet tölt be a szervezet által adott gyulladásos reakcióban. A gén rendellenessége esetén fokozódik a fehérje működése (ezt nevezzük funkciónyerésnek), ezáltal a gyulladásos reakció. Ezek a fokozott gyulladásos reakciók felelősek a CAPS esetén megfigyelt klinikai tünetekért.

A CINCA/NOMID-betegek 30%-ánál nem található meg a CIAS1 mutációja. Van némi genotípus/fenotípus összefüggés; a CAPS enyhe formáiban szenvedő betegekben talált mutációkat nem azonosították súlyosan érintett betegekénél, és fordítva. Előfordulhat, hogy egyéb genetikai, illetve környezeti tényezők is befolyásolják a betegség súlyosságát és tüneteit.

1.4 Örökletes-e ez a betegség?

Autoszomális domináns betegségként a CAPS örökletes. Ez azt jelenti, hogy az egyik szülő adja át, akinél fennáll a betegség és a CIAS1 gén rendellenes példánya. Minden emberben az összes génnek 2 példánya van, így 50% annak kockázata, hogy az érintett szülő továbbadja a CIAS1 gén mutált változatát, így a betegséget is a gyermekének. De novo (új) mutációk szintén előfordulhatnak; ebben az esetben egyik szülőnél sem áll fenn a betegség, sem a CIAS1 gén mutációja, azonban annak diszrupciója megjelenik a gyermek fogamzásakor. Ebben az esetben a véletlenül múlik, hogy egy másik gyermeknél kialakul-e a CAPS.

1.5 Fertőző-e a betegség?

A CAPS szindrómák nem fertőző betegségek.

1.6 Mik a fő tünetei?

A bőrkiütés - mindhárom betegségnél a legfőbb tünet - általában az első észrevehető tünet. Az adott szindrómától függetlenül ugyanazok a

jellemzői: mozgó makulopapuláris bőrkiütés (amely csalánkiütésre hasonlít), amely általában nem viszket. A bőrkiütés súlyossága betegenként és a betegség aktivitásától függően változhat. Az FCAS szindrómát (korábbi nevén familiáris, hideg okozta csalánkiütést) visszatérő, rövid ideig tartó lázrohamok, kiütés és ízületi fájdalom jellemzi, amelyet a hideg hőmérséklet hatására jelenik meg. Az egyéb gyakori tünetek közé tartozik a kötőhártya-gyulladás és az izomfájdalom. A tünetek általában 1-2 órával a hideg hőmérsékletnek vagy jelentős hőmérséklet-ingadozásnak való általános kitettség után jelennek meg, és a rohamok általában rövid ideig (kevesebb mint 24 órán keresztül) tartanak. Ezek a rohamok maguktól, kezelés nélkül elmúlnak. A betegek gyakran beszámolnak arról, hogy rendszerint egy meleg éjszakát követő reggelen jól érzik magukat, majd később a nap folyamán hideg hatására az állapotuk rosszabbodik. A betegség gyakran megjelenik már korán, születéskor vagy az élet első 6 hónapjában. A gyulladós epizódok ideje alatt gyulladás figyelhető meg a vérben. A betegség különbözőképpen érinti az FCAS-betegek életminőségét a tünetek gyakoriságától és súlyosságától függően. Késői szövődmény, például halláskárosodás vagy amiloidózis azonban általában nem alakul ki.

Az MWS szindrómát visszatérő lázrohamok és kiütések jellemzik, amelyekhez ízületi és szemgyulladás társul, noha láz nem mindig lép fel. A krónikus fáradékonyság igen gyakori. A betegséget előidéző tényezőket általában nem azonosítják, és kiváltó okként a hideget ritkán figyelték meg. A betegség lefolyása egyénenként változó a jellegzetesebb visszatérő gyulladós rohamoktól a tartósabb tünetekig. Ahogy az FCAS esetében is, az MWS-ben szenvedő betegek gyakran számolnak be arról, hogy a tünetek rendszerint rosszabbodnak este. Az első tünetek az élet korai szakaszában jelentkeznek, de beszámoltak már a betegség késő gyermekkori megjelenéséről is. Gyakran bekövetkezik sükettség (az esetek kb. 70%-ában), amely általában gyermekkorban vagy a felnőttkor elején kezdődik; az MWS legsúlyosabb szövődménye az amiloidózis, amely felnőttkorban alakul ki az esetek kb. 25%-ában. Ezt a szövődményt az okozza, hogy az amiloid nevű, a gyulladással összefüggő speciális fehérje lerakódik bizonyos szervekben (például a vesében, a bélben, a bőrben vagy a szívben). Ezek a lerakódások a szerv, különösen a vese működésének

fokozatos romlását idézik elő, ami proteinuriával (fehérjevizeléssel), majd vesekárosodással jár. Az amiloidózis nem kifejezetten csak a CAPS-re jellemző, más krónikus gyulladásos betegségek szövődménye is lehet.

A gyulladásos rohamok ideje alatt, illetve súlyosabb esetekben ennél gyakrabban gyulladás alakul ki a vérben. A betegség különbözőképpen befolyásolja ezekben a betegeknek az életminőségét.

Ebből a betegcsoportból a CINCA (NOMID) jár a legsúlyosabb tünetekkel. Az első jele általában a bőrkiütés, amely születéskor vagy a csecsemőkor elején jelenik meg. A betegek egyharmada koraszülött vagy a korához képest alulfejlett lehet. A láz időszakos vagy nagyon enyhe lehet, illetve egyes esetekben egyáltalán nem jelentkezik. A betegek gyakran fáradékonyságra panaszkodnak.

A csontok és ízületek gyulladásának súlyossága változó; a betegek nagyjából kétharmadánál az ízületi tünetek a fellobbanások ideje alatt jelentkező ízületi fájdalomra vagy átmeneti duzzanatra korlátozódnak. Az esetek egyharmadában azonban súlyos, mozgáskorlátozottságot okozó ízületi tünetek jelentkeznek a porc túlzott növekedésének következtében. Ezek a túlzott növekedéssel járó ízületi bántalmak súlyos deformitást okozhatnak az ízületekben, ami fájdalommal és a mozgástartomány beszűkülésével jár. A leginkább érintett ízületek a térd, a boka, a csukló és a könyök szimmetrikusan. A radiológiailag kimutatható tünetek jellegzetesek. A porc túlzott növekedésével járó ízületi bántalmak – ha vannak – általában az élet korai szakaszában, 3 éves kor előtt jelentkeznek.

Központi idegrendszeri rendellenességek majdnem az összes betegnél fellépnek, és azokat a krónikus aszeptikus meningitisz (nem fertőző agyhártyagyulladás) okozza. Ez a krónikus gyulladásos állapot okozza a koponyaűri nyomás tartós emelkedését. Az ezzel az állapottal járó tünetek a súlyosságuk szempontjából változóak, és közéjük tartozik a krónikus fejfájás, néha hányás, ingerlékenység a kisgyermekeknél, valamint a szemfenékvizsgálattal (speciális szemészeti vizsgálat) kimutatható papilloödéma. Súlyos esetekben néha epilepszia (görcsrohamok) és kognitív károsodás fordulhat elő.

A betegség a szemet is érintheti; gyulladás alakulhat ki a szem elülső és/vagy hátsó részében, papilloödéma jelenlététől függetlenül. A szemet érintő tünetek felnőttkori látáskárosodáshoz vezethetnek. Gyakori a percepció (idegi alapú) halláscsökkenés, amely a

gyermekkor végén vagy a későbbiekben alakul ki. A betegek 25%-ánál amiloidózis lép fel az életkor előrehaladtával. A krónikus gyulladás következményeként a növekedés lelassulása és a pubertáskori sajátosságok megjelenésének késése figyelhető meg. A vérképzőszervi gyulladás az esetek többségében tartós. A CAPS-betegek gondos kivizsgálásával általában kimutatható, hogy nagymértékű átfedés van a klinikai tünetek között. Az MWS-betegeknél ugyanolyan tünetek jelentkezhetnek, mint az FCAS-betegeknél, például a hideg idővel szembeni érzékenység (azaz gyakoribb rohamok télen), illetve az enyhe központi idegrendszeri érintettség tünetei, például gyakori fejfájás vagy aszimptomatikus papillaödéma, akár csak CINCA (NOMID) esetén. Hasonlóképpen, az idegrendszeri tünetek egyre kifejezettebbek lehetnek a betegek életkorának előrehaladtával. A CAPS által érintett család tagjainál a tünetek súlyossága enyhén változó lehet; ugyanakkor a CINCA (NOMID) súlyos tüneteiről, mint például a túlzott növekedéssel járó ízületi bántalomról vagy súlyos központi idegrendszeri tünetekről soha nem számoltak be a CAPS enyhe formáit (FCAS vagy enyhe MWS) mutató családok tagjainál.

1.7 Minden gyermeknél azonos a betegség?

A CAPS esetek között óriási eltéréseket figyeltek meg a súlyosság tekintetében. Az FCAS-betegeknél a betegség enyhe, a hosszú távú prognózis kedvező. Az MWS súlyosabb betegség az esetleges halláscsökkenés és amiloidózis miatt. A betegség a CINCA/NOMID-betegeknél a legsúlyosabb. A csoporton belül eltérések vannak az idegrendszeri és ízületi érintettség súlyossága szempontjából is.