

[https://printo.it/pediatric-rheumatology/IL\\_IL/intro](https://printo.it/pediatric-rheumatology/IL_IL/intro)

## תסמונת מחזורית הקשורה לקריופירי CAPS

גרסת 2016

### 1. מהי תסמונת מחזורית הקשורה לקריופירין?

#### 1.1 מהי המחלה?

תסמונות מחזוריות הקשורות לקריופירין (CAPS) הינן קבוצה של מחלות דלקתיות עצמיות (אוטואינפלמטוריות) נדירות הכוללות: תסמונת קור אוטואינפלמטורית תורשתית בילדים כרונית מפרקית עורית עצבית ותסמונת (MWS) וולס-מוקל תסמונת (FCAS), (NOMID) בינקות המופיעה מערכתית רב דלקתית מחלה גם הנקראת, (CINCA). בתחילה תוארו תסמונות אלו כתופעות קליניות נפרדות למרות דמיון קליני מסוים: החולים מציגים לעיתים קרובות תסמינים חופפים הכוללים חום, תפרחת בעור דמוית סרפדת, ומעורבות מפרקית בחומרה משתנה הקשורה לדלקת מערכתית. שלוש התסמונות הללו מתקיימות ברצף של חומרה: FCAS הינה המצב הקל ביותר, המחלה של בינוני ביטוי יש MWS לחולי ואילו, ביותר החמורה הינה (NOMID) CINCA אפיון המצבים הללו ברמה המולקולרית הדגים מוטציות באותו הגן בכל שלושת המחלות.

#### 1.2 מהי שכיחות המחלה?

תסמונות CAPS נדירות ביותר, עם שכיחות של חולים בודדים מתוך מיליון, אך סביר להניח שלא כל המקרים מאובחנים. המחלה קיימת בכל העולם.

#### 1.3 מהם הגורמים למחלה?

תסמונת מחזורית הקשורה לקריופירין (CAPS) היא קבוצה של מחלות גנטיות. הגן האחראי לקיומן של 3 התסמונות (FCAS, MWS, CINCA/NOMID) נקרא CIAS1 והוא מקודד חלבון בשם קריופירין, או NLRP3. לחלבון זה יש תפקיד מרכזי בתגובה הדלקתית של הגוף. אם הגן משובש, הוא גורם לפעילות מוגברת של החלבון ולתגובה דלקתית מוגברת של הגוף. התגובות הדלקתיות המוגברות הללו אחראיות לתסמינים הקליניים של המחלה.

---

ב-30% מן המטופלים עם CINCA/NOMID, לא נמצאת מוטציה ב-CIAS1. ישנה מידה מסוימת של קשר בין גנוטיפ (המבנה הגנטי) לפנוטיפ (הביטוי הקליני); המוטציות שנמצאו בחולים עם צורות קלות של CAPS לא זוהו במטופלים עם פגיעה קשה, ולהיפך. גורמים גנטיים או סביבתיים נוספים עשויים גם הם להשפיע על החומרה והתסמינים של המחלה.

#### **1.4 האם המחלה תורשתית?**

מחלות CAPS עוברות בתורשה, והינה מחלה אוטוזומלית דומיננטית. משמעות הדבר היא שהמחלה מועברת על ידי אחד מההורים אשר חולה במחלה והינו נשא של עותק לא תקין של גן CIAS1. מכיוון שבגופנו יש 2 עותקים של כל הגנים שלנו, קיים סיכון של 50% שהורה חולה יעביר העתק של הגן CIAS1 שעבר מוטציה וכך יעביר את המחלה לכל ילד. מוטציה חדשה ("דה נובו") עשויה גם היא להתרחש. משמעות הדבר היא שאף אחד מההורים אינו חולה במחלה ואינו נשא של מוטציה בגן CIAS1, אך השיבוש בגן מופיע בעת היווצרותו של הילד. במקרה כזה, הסיכון שילד נוסף יפתח CAPS הינו אקראי.

#### **1.5 האם המחלה מדבקת?** לא, מחלות CAPS אינן מדבקות.

#### **1.6 מהם תסמיני המחלה העיקריים?**

התפרחת - תסמין מרכזי בשלושת המחלות - היא בדרך כלל התסמין הבולט הראשון. ללא קשר לתסמונת CAPS מסוימת, התפרחת בעור מציגה את אותם מאפיינים: זוהי תפרחת מקולו-פפולרית (הנראית כמו סרפדת) בעלת אופי מיגרטורי (נודד), לרוב ללא גרד. עוצמת התפרחת בעור יכולה להשתנות ממטופל למטופל ובהתאם לפעילות המחלה.

תסמונת FCAS, הידועה גם כסרפדת קור תורשתית, מאופיינת על ידי התקפים קצרים חוזרים ונשנים של חום, תפרחת וכאבי מפרקים הנגרמים על-ידי חשיפה לסביבה עם טמפרטורות נמוכות. תסמינים שכיחים אחרים כוללים דלקת בלחמית (מחלת עיניים) וכאבי שרירים. התסמינים מתחילים בדרך כלל 1-2 שעות לאחר חשיפה כללית לטמפרטורות קרות או לשינוי משמעותי בטמפרטורה, ומשך ההתקפים הינו קצר בדרך כלל (פחות מ-24 שעות). התקפים אלו חולפים מעצמם ללא טיפול. לעיתים קרובות המטופלים מדווחים על תבנית של הרגשה טובה בבוקר לאחר לילה חמים, עם החמרה בהמשך היום לאחר חשיפה לקור. הופעה מוקדמת של המחלה, לאחר הלידה או במהלך 6 החודשים הראשונים של החיים, היא נפוצה. במהלך התקפים של דלקת אפשר למצוא עלייה במדדי הדלקת בדם. המחלה משפיעה על איכות חייהם של החולים בצורה משתנה, בהתאם לתדירות ועוצמת התסמינים. עם זאת, לרוב לא מתרחשים

סיבוכים מאוחרים כגון חירשות ועמילואידוזיס (הצטברות עמילואיד ברקמות).

תסמונת MWS מאופיינת בהתקפים חוזרים ונשנים של חום ותפרחת בעור בשילוב עם דלקת מפרקים ועיניים, אף על פי שלא תמיד יש חום. עייפות כרונית מופיעה לעיתים תכופות.

בדרך כלל לא מזהים גורמים המעוררים את המחלה, וגירוי על ידי קור מתרחש לעיתים נדירות. מהלך המחלה משתנה בין מטופלים החל מהתקפי דלקת חוזרים ונשנים האופייניים למחלה, ועד תסמינים קבועים יותר. מטופלים עם MWS, כמו ב-FCAS, מתארים לעיתים קרובות תבנית של החמרת התסמינים בערב. התסמינים הראשונים מתרחשים בשלב מוקדם בחיים, אך תוארה גם הופעה מאוחרת יותר במהלך הילדות. חירשות היא תסמין נפוץ במחלה (מתרחשת בכ-70% מן המקרים) ומתחילה בדרך כלל בילדות או בבגרות המוקדמת. עמילואידוזיס הינה הסיבוכן החמור ביותר של MWS אשר מתפתחת בבגרות בכ-25% מן המקרים. סיבוכן זה נגרם עקב הצטברות של עמילואיד, חלבון מיוחד הקשור לדלקת, באיברים מסוימים (כגון הכליות המעיים, העור והלב). הצטברויות אלו גורמות לאובדן הדרגתי בתפקוד האיבר, בייחוד של הכליות; דבר זה מתבטא בתור פרוטאינוריה (אובדן של חלבון בשתן) ובהמשך בתפקוד כלייתי לקוי ואי ספיקת הכליות. עמילואידוזיס אינה ייחודית ל-CAPS, והיא עשויה להוות סיבוכן של מחלות דלקתיות כרוניות אחרות.

ניתן לראות עלייה במדדי הדלקת בדם במהלך התקפים של המחלה, או באופן קבוע יותר במקרים חמורים יותר. איכות החיים של מטופלים אלו נפגעת במידה שונה.

תסמונת CINCA (NOMID) כרוכה בתסמינים החמורים ביותר בספקטרום זה של מחלות. התפרחת בעור הינה בדרך כלל הסימן הראשון ומתרחשת לאחר הלידה או בינקות המוקדמת. שליש מן המטופלים עשויים להוולד פגים או קטנים לתקופת ההריון. חום גבוה יכול להופיע לסירוגין, להופיע בצורה קלה מאוד, או במקרים מסוימים לא להופיע כלל. לעיתים קרובות המטופלים מתלוננים על עייפות.

דלקת בעצמות ובמפרקים משתנה בחומרתה: בערך בשני שליש מן המטופלים, ביטויים במפרקים מוגבלים לכאב במפרק או לנפיחות חולפת במהלך התלקחויות. עם זאת, בשליש מן המקרים פגיעה במפרקים חמורה ומנטרלת ונובעת מגדילת יתר של סחוס גדילה. מחלת מפרקים של גדילת יתר יכולה לגרום לעיוות גס של המפרקים, המלווה בכאב והגבלה ביכרת בטווח התנועה. הברכיים, הקרסוליים, מפרקי הידיים והמרפקים הם המפרקים שנפגעים בתדירות הגבוהה ביותר, ובתבנית סימטרית. הביטויים הרדיולוגיים, שנראים בצילומי רנטגן, הינם ייחודיים. מחלת מפרקים של גדילת יתר מתרחשות בדרך כלל בשלב מוקדם בחיים, לפני גיל 3.

כמעט בכל החולים קיימים ליקויים של מערכת העצבים המרכזית (CNS) הנגרמים על ידי מינינגיטיס לא זיהומית כרונית (דלקת של הקרום המקיף את המוח וחוט השדרה). דלקת כרונית זו תגרום ללחץ תוך גולגולתי מוגבר כרוני. התסמינים הקשורים למצב זה עשויים להיות שונים בעוצמתם וכוללים: כאבי ראש כרוניים שעשויים להופיע עם הקאות, עצבנות בילדים קטנים, בצקת של עצב הראיה (פפילאדמה) בבדיקת קרקעית העין

---

(בדיקת עיניים מיוחדת). לעיתים מתרחשת אפילפסיה (פרכוסים) והפרעה קוגניטיבית במטופלים עם מחלה חמורה. המחלה יכולה לפגוע גם בעיניים, ולגרום לדלקת בחלק הקדמי ו/או האחורי של העין, ללא קשר לבצקת בעצב הראיה. הפגיעה בעין יכולה להתקדם עד לאובדן ראיה בבגרות. אובדן שמיעה חושי-עצבי הינו שכיח ומתפתח בילדות המאוחרת או בשלב מאוחר יותר בחיים. ב-25% מן המטופלים מתפתח עמילואידוזיס באיברים שונים בגיל מבוגר יותר. פיגור בגדילה ועיכוב התפתחותי בגיל ההתבגרות עשויים להופיע כתוצאה מדלקת כרונית. הדלקת בדם נמצאת באופן קבוע במרבית המקרים. בדיקה מדוקדקת של חולי CAPS חושפת בדרך כלל חפיפה נרחבת של התסמינים הקליניים בין התסמונות השונות. מטופלים עם MWS עשויים לדווח על תסמינים המתאימים ל-FCAS, כגון רגישות לקור (כלומר, התקפים תכופים יותר בחורף), או תסמינים המתאימים למעורבות קלה של מערכת העצבים המרכזית, כגון כאבי ראש תכופים או בצקת בראש עצב הראיה ללא תסמינים, בדומה לחולי CINCA (NOMID). כמו כן, תסמינים הקשורים למעורבות עצבית יכולים להחמיר עם העליה בגיל של המטופל. בני אותה משפחה הלוקים ב-CAPS יכולים להציג שונות בחומרת המחלה; עם זאת, ביטויים חמורים של חמורה עצבית מעורבות או יתר גדילת של מפרקים מחלת כגון, CINCA (NOMID), מעולם לא דווחו בקרב בני משפחות החולות בצורות קלות של CAPS (FCAS או MWS קלה).

### **1.7 האם המחלה זהה בכל ילד?**

בקרב חולי CAPS קיימת שונות עצומה בחומרת המחלה. למטופלים עם FCAS יש מחלה קלה עם פרוגנוזה טובה לטווח הארוך. מטופלים עם MWS נפגעים בצורה חמורה יותר, בעקבות חירשות אפשרית ועמילואידוזיס. מטופלים עם CINCA/NOMID הם בעלי המחלה החמורה ביותר. גם בקבוצה זו קיימת שונות התלויה בחומרת המעורבות העצבית והמפרקית.