

## سندرمهای دوره ای در ارتباط با کرایوپرین CAPS

نسخه 2016

### 1 چیست؟ CAPS

#### 1.1 این بیماری چیست؟

سندرمهای دوره ای در ارتباط با کرایوپرین یک گروه نادر از بیماریهای اتواینفلامیتره (خود التهابی) می باشند که شامل: سندرم خودالتهابی فامیلی در ارتباط با سرما FCAS, سندرم ماکل- ولس MWS, و سندرم عصبی پوستی مفصلی مزمن شیرخواران CINCA که همچنین به نام بیماری التهابی با درگیری چندین ارگان با شروع در دوران نوزادی NOMID هم نامیده می شود می باشند. علی رغم اینکه این سندرمها علائم بالینی مشابهی دارند در ابتدا به صورت بیماریهای بالینی جداگانه شرح داده می شدند: بیماران اغلب علائم مشابه دارند که شامل تب, ضایعات پوستی مشابه با کهیر (کهیر کاذب) و درگیری مفصلی با شدتهای متفاوت است که این علائم همراه با التهاب سیستمیک می باشند. این سه بیماری از نظر شدت متفاوت هستند: خفیف ترین نوع آن FACS می باشد, CINCA دارند بینابینی تظاهر یک MWS دچار بیماران و آن نوع شدیدترین NOMID مشخصه این بیماریها در سطح مولکولی موتاسیون ژن مشابه در هر سه نوع بیماری می باشد.

#### 2.1 شیوع این بیماری چقدر است؟

که هرچند کند می درگیر نفر میلیونها در را کمی افراد تنها که است نادری بیماری CAPS بعضی از موارد آن هم تشخیص داده نمی شوند. این بیماری در همه جای دنیا وجود دارد.

#### 3.1 بیماری چه علتی دارد؟

که است CIAS1 NLPR3 بیماری این مسئول ژن. باشد می ژنتیکی بیماریهای از CAPS پروتئینی به نام کرایوپرین را کد می کند. این پروتئین نقش کلیدی در پاسخ التهابی بدن دارد. در صورتی که این ژن آسیب ببیند باعث افزایش عملکرد این پروتئین میشود (به نام تحت فرمان گرفتن عملکرد نامیده می شود) و در نتیجه پاسخ التهابی افزایش می یابد. این افزایش پاسخ التهابی مسئول علائم بالینی مشاهده شده در این بیماری می باشد.

---

در 30% بیماران با NOMID/CINCA, موتاسیون CIAS1 یافت نمی شود. درجاتی از ارتباط ژنوتیپ/ فنوتیپ وجود دارد; موتاسیون یافت شده در بیماران با فرم خفیف CAPS در بیماران با فرم شدید یافت نمی شود یا برعکس. عوامل ژنتیکی یا محیطی دیگر شاید شدت یا علایم بیماری را تحت تاثیر قرار دهند.

#### **4.1 آیا این بیماری ارثی است؟**

که است معنی بدان این. رسد می ارث به غالب اتوزومال صورت به بیماری این CAPS این بیماری توسط یکی از والدینی منتقل می شود که این بیماری را دارند و حامل ژن اینکه خطر, دارد را ما ژنهای همه از کپی دو کسی هر که آنجایی از. باشند می CIAS1 والد حامل ژن جهش یافته CIAS1 را منتقل کند و در نتیجه بیماری را به فرزند خود بدهد 50% می باشد. در مواردی امکان دارد که موتاسیون جدیدی اتفاق بیفتد و در حالیکه هیچیک از والدین بیماری را ندارند و حامل این ژن نیز نمی باشند بیماری با موتاسیون جدید در لقاح اتفاق بیفتد. در این موارد داشتن کودکی با علایم CAPS تصادفی است.

#### **5.1 آیا این بیماری عفونی است؟**

خیر عفونی نیست.

#### **6.1 علایم اصلی بیماری چیست؟**

ضایعات پوستی - علامت کلیدی در هر سه نوع بیماری- معمولا اولین علامت موردتوجه می باشد. علی رغم سندرمهای متفاوت ضایعات مشابه می باشند: راش ماکولوپاولارمهاجر (تظاهر به شکل کهیر می باشد), که معمولا خارش دار نیست. شدت راش پوستی می تواند از یک بیمار تا بیماری دیگر و همچنین نسبت به فعالیت بیماری تغییر پیدا کند. هوای با برخورد در اثر که, است سرما با ارتباط در فامیلیال کهیر از شده شناخته نوع FCAS سرد دچار حملات کوتاه عود کننده تب, راش و درد مفصل می شوند. سایر علایم شامل کونژکتیویت و درد عضلات می باشد. علایم معمولا یک تا دو ساعت بعد از برخورد جنرالیزه با هوای سرد یا تغییرات قابل توجه در کاهش دما رخ می دهد. طول مدت حمله کوتاه و معمولا کمتر از 24 ساعت می باشد. این حملات بدون درمان خودبخود بهبود می یابند. بیماران معمولا صبحها بعد از یک شب گرم احساس خوبی دارند ولی در طی روز با سرد شدن هوا بدتر می شوند. شروع زودرس بیماری, موقع تولد یا در شش ماه اول زندگی معمول می باشد. در حین حملات التهابی مارکرهاي التهابی در خون افزایش می یابد. کیفیت زندگی در بیماران با FCAS با شدت و تکرر علایم تحت تاثیر قرار می گیرد. هرچند عوارض طولانی مدت مانند ناشنوایی و آمیلوئیدوز معمولا اتفاق نمی افتد.

می مشخص مفصلی و چشمی التهاب با همراه راش و تب مکرر حملات با MWS شود. اگرچه تب ممکن است همیشه وجود نداشته باشد. خستگی مزمن بسیار رایج است. معمولا عوامل مستعد کننده مشخص نیستند و شعله ور شدن با هوای سرد به ندرت دیده می

شود. دوره بیماری در بین مبتلایان از حملات مکرر تیپیک التهابی تا دایمی شدن علایم تغییر می کند. علایم در بیماران MWS نیز همانند علایم در مبتلایان FCAS در بعد از ظهرها شدت پیدا می کند. علایم اولیه در اوایل زندگی رخ می دهد اما موارد تاخیر تا دوران کودکی نیز شرح داده شده است.

ناشنوایی رایج است و در بیشتر از 70% موارد رخ می دهد که معمولا در دوران کودکی و یا ابتدای بزرگسالی اتفاق می افتد. آمیلوئیدوز عارضه جدی MWS می باشد و در 25% از موارد رخ می دهد. این عارضه ناشی از رسوب آمیلوئید پروتئین مخصوص در رابطه با التهاب می باشد که در بعضی از ارگانها مانند کلیه، روده، پوست و قلب رسوب می کند. به تدریج این رسوب منجر به از دست دادن عملکرد ارگان میگردد بخصوص در کلیه، که منجر به پروتئینوری (از دست دادن پروتئین درادرار) می شود و به دنبال آن عملکرد کلیه مختل می گردد. آمیلوئیدوز برای CAPS اختصاصی نیست و امکان دارد از عوارض سایر بیماریهای التهابی مزمن نیز باشد.

بالا رفتن عوامل التهابی در خون در حین حمله التهابی در بیمار دیده میشود و یا در موارد شدیدتر ممکنست به طور دائمی وجود داشته باشد. کیفیت زندگی به اشکال متفاوتی تحت تاثیر این بیماری قرار میگیرد.

ضایعه و راش. است علایم شدیدترین دارای بیماریها از طیف در این CINCA NOMID پوستی معمولا اولین علامت می باشد که در ابتدای تولد یا دوران اولیه شیرخوارگی رخ می دهد. نیمی از بیماران نارس و یا کوچک برای سن بارداری هستند. تب که امکان دارد موقتی باشد، میتواند خیلی خفیف باشد و یا اصلا وجود نداشته باشد.

شدت درگیری التهابی در مفصل و استخوان متغیر است، حدود دو سوم از بیماران تظاهرات مفصلی محدود به درد مفصل و التهاب موقت در فاز فعال بیماری است. اگرچه یک سوم از بیماران رشد بیش از حد غضروف مفصلی را که منجر به درگیری شدید مفصل و اختلال در عملکرد آن می شود نشان میدهند. این آرتروپاتیها منجر به تغییر شکل مفصل همراه با درد و محدودیت دامنه حرکات در مفصل می گردد. زانوها، مچ پاها، مچ دستها و آرنجها بیشترین مفاصلی هستند که به صورت قرینه درگیر می شوند. تظاهرات رادیولوژیک تشخیصی می باشد. آرتروپاتیهای با رشد زیاد وقتی بوجود آید در مراحل اولیه زندگی و قبل از سه سالگی رخ می دهد.

اختلالات در سیستم عصبی مرکزی که در تقریبا همه بیماران وجود دارد به علت مننژیت غیر عفونی است که در این بیماران اتفاق می افتد (التهاب غیر عفونی پرده اطراف مغز و طناب نخاعی). این التهاب مزمن مسئول افزایش مزمن فشار داخل جمجمه می باشد. علایمی که این اختلال ایجاد می کند از نظر شدت متغیر است و شامل سردردهای مزمن، گاهی موارد استفراغ و بیقراری در کودکان کوچکتر و ادم پایی در معاینه ته چشم می باشد. صرع و اختلال شناختی معمولا در موارد شدید درگیری رخ می دهد. چشمها نیز در این بیماری درگیر می شوند؛ التهاب می تواند صرفنظر از پاپیل ادما هم در دیوار قدامی و هم در دیوار خلفی رخ دهد. تظاهرات چشمی می تواند در بزرگسالی منجر به اختلال بینایی و از دست دادن بینایی شود. اختلال در شنوایی رایج است و در اواخر دوران کودکی و یا دیرتر از آن رخ می دهد. آمیلوئیدوز با افزایش سن در 25% از بیماران اتفاق می افتد. تاخیر در رشد و اختلال و تاخیر در بلوغ نیز می تواند در نتیجه التهاب دیده شود.

---

تغییرات التهابی در خون در اکثر بیماران وجود دارد. معاینه بالینی دقیق این بیماران علائم بالینی وسیعی را نشان می‌دهد که با یکدیگر همپوشانی دارند. مبتلایان MWS میتوانند علائمی مشابه با FCAS داشته باشند مثلاً علائم در مواجهه با سرما و در فصل زمستان بدتر شود یا علائم درگیری خفیف سیستم عصبی مرکزی را داشته باشند مانند سردردهای مکرر یا پایلادمای بدون علامت که در بیماران NOMID/CINCA دیده می‌شود. به طور مشابه علائم درگیری سیستم اعصاب امکان دارد در بیماران با افزایش سن آشکار گردد. اعضای خانواده CAPS می‌توانند علائم متغیرو خفیف تری را نشان دهند، اگرچه علائم شدید NOMID/CINCA مانند آرتروپاتی‌های شدید و یا درگیری شدید نورولوژیک هرگز در اعضای خانواده با فرم خفیف CAPS مانند FCAS یا فرم خفیف MWS گزارش نشده است.

### **7.1 آیا بیماری در همه کودکان مشابه است؟**

تغییرات وسیعی در شدت بیماری در بیماران CAPS دیده می‌شود. بیماران مبتلا به نوع خفیف FCAS بیماری خفیف و پیش‌آگهی مطلوب در طولانی مدت دارند. بیماران دچار بیماریان، میکنند تجربه را تری شدید آمیلوئیدوز بیماری و ناشنوایی عوارض علت به MWS وابسته هم باز گروهها این بین در علائم، دارند را بیماری نوع شدیدترین CINCA/NOMID به میزان درگیری مفاصل و اعصاب و می‌تواند متغییر باشد.