

## 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 دستهاو 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. آمیلوئیدوزیز 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 علایم بالینی وسیعی را نشان می دهد که با یکدیگر همپوشانی دارند. مبتلایان MWS میتوانند علایمی مشابه با FCAS داشته باشند مثلاً علایم در مواجهه با سرما و در فصل زمستان بدتر شود یا علایم درگیری خفیف سیستم عصبی مرکزی را داشته باشند مانند سردردهای مکرر یا پاپیلدمای بدون علامت که در بیماران NOMID/CINCA دیده می شود. به طور مشابه علایم درگیری سیستم اعصاب امکان دارد در بیماران با افزایش سن آشکار گردد. اعضای خانواده CAPS می توانند علایم متغییر و خفیف تری را نشان دهند، اگرچه علایم شدید NOMID/CINCA مانند آرتروپاتی های 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 می شود. بیماران مبتلا به نوع خفیف FCAS بیماری خفیف و پیش آگهی 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 علایم، دارند را بیماری نوع شدیدترین CINCA/NOMID به میزان درگیری مفاصل و اعصاب و می تواند متغییر باشد.

## **2. تشخیص و درمان**

### **1.2 بیماری چگونه تشخیص داده می شود؟**

تشخیص CAPS در ابتدا توسط علایم بالینی داده می شود و سپس توسط تستهای ژنتیکی تایید می گردد. افتراق بین FCAS و MWS یا MWS و NOMID/CINCA تنها بر اساس علایم بالینی به علت علائم مشابه مشکل است. تشخیص بر پایه علایم بالینی و شرح حال بیمار و سابقه بیمار می باشد. ارزیابی مشکلات چشمی (مخصوصاً معاینه ته چشم)، آزمایش مایع نخاعی و ارزیابی رادیولوژیک در تشخیص و افتراق این بیماریها کمک کننده هستند.

### **2.2 آیا این بیماری می تواند درمان شود یا بهبود بیابد؟**

پیشرفتهای، ستایش با، گرچه، باشد می ژنتیکی بیماری یک زیرا که نیست درمان قابل CAPS جدید حاصله از بررسی علل این اختلافات و نیز پیشرفت های داروئی اخیر، هم اکنون در درمان این بیماریها داروهای پیشرفته جدیدی بکار برده می شوند، و از نظر تاثیر طولانی مدت هم تحت بررسی می باشد.

### **3.2 چه درمانهایی وجود دارند؟**

تحقیقات اخیر بر روی ژنتیک و پاتوفیزیولوژی این بیماریها نشان می دهد که IL-1 $\beta$  یک سایتوکین قدرتمند در زمینه التهاب در این بیماریها ست که به مقدار زیاد تولید می شود و در شروع این بیماریها نقش مهمی را ایفا می کند. اخیرا تعداد و تولید داروهای که مهارکننده IL-1 $\beta$  می باشند در مراحل مختلف در حال پیشرفت هستند. اولین دارویی که در درمان این بیماری به کار برده شد آناکینرا بود. نشان داده شد که این دارو تاثیر سریعی در کنترل التهاب، راش، تب، درد و خستگی در همه انواع CAPS دارد. این درمان همچنین تاثیر به سزایی در بهبودی درگیری عصبی دارد. در بعضی موارد این دارو باعث بهبودی در شنوایی و کنترل آمیلوئیدوز شده است. متاسفانه به نظر می رسد که در درمان آرتروپاتی موثر نبوده است. میزان مصرفی دارو بستگی به شدت بیماری دارد. درمان باید در همان مراحل اولیه زندگی شروع شود، قبل از اینکه التهاب مزمن باعث آسیب غیر قابل برگشت ارگان مانند ناشنوایی و یا آمیلوئیدوز شده باشد. این دارو نیاز به تزریق روزانه دارد. واکنش محل تزریق در سایت تزریق مکررا گزارش می شود ولی با گذشت زمان برطرف می گردد. ریلوناسپت داروی ضد IL-1 دیگری هست که توسط FDA برای بیماران FCAS یا می نیازمند هفتگی تزریق به دارو این گرفته قرار استفاده مورد سال یازده بالای MWS باشد. کاناکینوماب داروی ضد IL-1 دیگری هست که اخیرا توسط انجمن غذا و داروی آمریکا FDA و آژانس پزشکی اروپا EMA برای بیماران بزرگتر از دو سال مبتلا به CAPS مورد استفاده قرار می گیرد. در بیماران MWS اخیرا نشان داده شده است که تزریق هر چهار تا هشت هفته این دارو در کنترل علائم بیماری موثر بوده است. به علت زمینه ژنتیکی این بیماری امکان دارد درمان دارویی بلوک کننده IL-1 بایستی برای مدت خیلی طولانی و یا شاید هم در تمام طول عمر ادامه یابد.

## 4.2 بیماری چقدر طول می کشد؟

اختلالی است که در طول مدت زندگی با انسان خواهد بود. CAPS.

## 5.2 پیش آگهی طولانی مدت این بیماری چگونه است؟

پروگنوز طولانی مدت FCAS خوب است ولی امکان دارد حملات مکرر تب کیفیت زندگی را تحت تاثیر قرار دهد. در سندرم MWS پروگنوز طولانی مدت امکان دارد به علت آمیلوئیدوز و یا اختلال در عملکرد کلیه تحت تاثیر قرار گیرد. نا شنوایی هم از عوارض طولانی مدت این بیماری می باشد. بیماران دچار CINCA ممکنست در طول دوره بیماری دچار اختلال رشد شوند. در NOMID/CINCA پروگنوز طولانی مدت به شدت درگیری سیستم عصبی، عصبی-حسی و درگیری درمفصل بستگی دارد. آرتروپاتی هیپرتروفیک ممکن است منجر به ناتوانی شدید گردد. در بیماران با بیماری شدید ممکنست مرگ در دوران خیلی زود اتفاق بیفتد. در مان با داروهای مهارکننده IL-1 پیش آگهی بیماران CAPS را بسیار بهبود بخشیده است.

## 3. زندگی روزانه این بیماران

---

**1.3 بیماری چگونه میتواند بر زندگی روزانه کودک و خانواده تاثیر کند؟**  
کیفیت زندگی میتواند با حملات مکرر تب تحت تاثیر قرار بگیرد. رسیدن به تشخیص صحیح بیماری ممکنست با مدتها تاخیر انجام شود که منجر به افزایش اضطراب والدین و بعضی اوقات دستکاریهای غیر ضروری پزشکی می گردد.

### **2.3 برخورد با مدرسه چگونه است؟**

ادامه آموزش در کودکان با بیماری مزمن امری ضروری می باشد. فاکتورهایی وجود دارد که امکان دارد باعث ایجاد مشکل برای حضور در مدرسه گردد و بنابراین بایستی نیازهای کودک به طور کامل برای معلم توضیح داده شود. والدین و معلمان باید هر کار را که برای شرکت کودک در فعالیتهای مدرسه لازم است انجام دهند این کمکها نه تنها باید برای در موفقیتهای درسی صورت گیرد بلکه باید در زمینه پذیرفته شدن و درک شدن آنها توسط دوستانشان و نیز بزرگترها هم انجام شود. یکپارچگی و اتحاد در دنیای پیشرفته امروزی برای بیماران جوان ضرورت دارد و این یکی از اهداف مهم در مراقبت از بیماران مزمن می باشد.

### **3.3 انجام فعالیتهای ورزشی چگونه است؟**

بازیهای ورزشی جزء ضروری زندگی روزمره هر کودک است. یکی از اهداف درمانی این است که به کودکان اجازه داده شود که تا جایی که ممکن است یک زندگی طبیعی داشته باشند. و به آنها نشان داده شود که تفاوتی با سایر دوستانشان ندارند. بقیه فعالیتهای تا حدی که فرد بتواند تحمل کند باید انجام گیرد. گرچه محدودیت فعالیت فیزیکی و یا استراحت گاهی در فاز حاد بیماری لازم است.

### **4.3 رژیم غذایی چگونه است؟**

رژیم غذایی خاصی توصیه نشده است. به طور کلی، کودکان باید یک رژیم متعادل متناسب با سن خود داشته باشند. برای کودکان در حال رشد یک رژیم سالم و متعادل که شامل مقدار کافی پروتئین، کلسیم و ویتامین می باشد توصیه می شود.

### **5.3 آیا شرایط آب و هوایی میتواند بر روی دوره بیماری تاثیر بگذارد؟**

هوای سرد علائم را شعله ور می کند.

### **6.3 آیا کودک مبتلا می تواند واکسینه شود؟**

بله کودک می تواند و باید واکسینه شود. اگرچه به پزشک معالج باید قبل از تزریق واکسنهای ویروسی زنده اطلاع داده شود و توصیه به تجویز این واکسنها از بیماری تا بیمار

---

دیگر متفاوت است.

### **7.3 زندگی جنسی, بارداری و مراقبتهای دوران بارداری در این بیماران چگونه است؟**

هیچ اطلاعی در این زمینه از زندگی این بیماران در مقالات وجود ندارد. به عنوان قانون کلی مانند سایر بیماریهای خود التهابی بهتر است تصمیم به بارداری زمانی صورت گیرد که بیماری پیشرفته نیست و بیمار وابسته به درمان نمی باشد و این به خاطر عوارض جانبی داروهای بیولوژیک بر جنین می باشد.