



www.printo.it/pediatric-rheumatology/LT/intro

Kriopirinopatijos (CAPS)

Versija 2016

1. KAS YRA CAPS?

1.1. Kokia tai liga?

Kriopirinopatijos (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS) yra grupė retų autouždegiminių ligų, į kurią įeina šeiminis šalčio autouždegiminis sindromas (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, FCAS), Muckle'o-Wellso sindromas (Muckle-Wells Syndrome, MWS) ir lėtinis kūdikių neurologinis odos ir sąnarių sindromas (Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Articular Syndrome, CINCA), taip pat žinomas kaip naujagimių daugiasistemė autouždegiminė liga (Neonatal Onset Multi-systemic Inflammatory Disease, NOMID). Šie sindromai iš pradžių buvo aprašyti kaip atskiri klinikiniai vienetai, nepaisant kai kurių klinikinių panašumų: pacientams dažnai pasireiškia iš dalies sutampantys simptomai, tokie kaip karščiavimas, alerginis dilgėlinis (pseudourtikarinis) bėrimas ir įvairaus sunkumo sąnarių pažeidimas, susijęs su sisteminiu uždegimu.

Šios trys ligos išskirtos pagal skirtingo sunkumo seką: FCAS yra lengviausia būklė, CINCA (NOMID) – sunkiausia, o MWS įsiterpia tarp jų pagal sukeliamų pažeidimų sunkumą.

Visų trijų ligų atveju molekuliniam lygmenyje nustatyta to paties geno mutacija.

1.2. Kaip dažnai susergama šia liga?

CAPS yra labai retos ligos, kuriomis serga keletas individų iš milijono, bet greičiausiai ligos atvejai yra tiesiog nenustatomi. CAPS sergama visame pasaulyje.

1.3. Kokios šios ligos priežastys?

CAPS ligos yra paveldimos. Genas, lemiantis visų trijų sindromų (FCAS, MWS, CINCA / NOMID) atsiradimą, vadinamas CIAS1 (arba NLRP3). Jis užkoduoja baltymą kriopiriną, kurio vaidmuo organizmo uždegiminiame atsake itin svarbus. Dėl suardyto geno suaktyvėja baltymo funkcija ir uždegiminės reakcijos sustiprėja. Šios sustiprėjusios uždegiminės reakcijos ir sukelia CAPS klinikinius simptomus.

30 procentų pacientų, sergančių CINCA / NOMID, CIAS1 mutacijos nepavyksta rasti. Nustatoma tam tikro laipsnio genotipo / fenotipo koreliacija; mutacijos, nustatytos lengvomis CAPS formomis sergančių pacientų organizme, nerandamos sunkiai sergančių pacientų organizme, ir atvirkščiai. Papildomi genetiniai ir aplinkos veiksniai taip pat gali lemti ligos sunkumą ir simptomų pobūdį.

1.4. Ar ši liga paveldima?

CAPS ligos paveldimos autosominiu dominantiniu būdu. Tai reiškia, kad liga perduodama vieno iš tėvų, kuris serga šia liga ir nešioja pakitusį CIAS1 geną. Kadangi kiekvienas turi po 2 visų savo genų kopijas, rizika tėvui, nešiojančiam mutavusią CIAS1 geno kopiją, perduoti jį, o kartu ir ligą vaikui lygi 50 procentų. Gali atsirasti ir naujų mutacijų (de novo); tokiais atvejais nė vienas iš tėvų neserga CAPS ir nenešioja mutavusio CAS1 geno, o šis genas pakinta dar nėštumo metu. Tokiu atveju rizika, kad kitam vaikui taip pat išsivystys CAPS, ne didesnė už įprastinę.

1.5. Ar ši liga užkrečiama?

CAPS ligos nėra užkrečiamos.

1.6. Kokie pagrindiniai ligos simptomai?

Pagrindinis visų trijų ligų simptomas – bėrimas paprastai nustatomas pirmiausia. Nepriklausomai nuo sindromo, jis apibūdinamas vienodai: tai migruojantis makulopapulinis bėrimas (panašus į alerginį), paprastai be niežulio. Pacientų bėrimo intensyvumas nevienodas, gali priklausyti nuo ligos aktyvumo.

FCAS, anksčiau vadintas šeiminiu šalčio autouždegiminiu sindromu, pasireiškia trumpais pasikartojančiais karščiavimo, bėrimo ir sąnarių

skausmo epizodais, dažniausiai pabuvus šalčioje temperatūroje. Kiti dažniausiai nurodomi simptomai – konjunktyvitas ir raumenų skausmas. Simptomai, sukelti šaltos aplinkos arba itin ryškaus temperatūros pasikeitimo, paprastai atsiranda per 1–2 valandas. Priepuoliai paprastai užtrunka neilgai (mažiau nei 24 valandas) ir praeina savaime, negydomi. Pacientai dažniausiai nurodo, kad daug geriau jaučiasi ryte, po šiltai praleistos nakties, o dieną jiems pablogėja vėsesnės aplinkos sąlygomis. Ši liga paprastai pasireiškia labai anksti – iškart po gimimo arba per pirmuosius 6 mėnesius. Uždegimo rodikliai kraujyje nustatomi priepuolio metu. Pacientų, sergančių FCAS, gyvenimo kokybė gali skirtis priklausomai nuo simptomų sunkumo ir dažnumo. Tačiau tokių tolesnių komplikacijų kaip kurtumas ir amiloidozė paprastai nebūna.

MWS pasireiškia besikartojančiais karščiavimo ir bėrimo epizodais, siejamais su sąnarių ir akių uždegimu (pacientas karščiuoja ne visais atvejais). Dažnai pasireiškia ir lėtinis nuovargis.

Ligą pagreitinančius veiksnius paprastai sunku nustatyti. Šaltis, kaip organizmo reakcijos sukėlėjas, retai tyrinėjamas. Kiekvieno paciento ligos eiga skirtinga – nuo tipinių pasikartojančių priepuolių iki ilgiau trunkančių simptomų pasireiškimo. MWS pacientai, kaip ir FCAS pacientai, pažymi simptomų sustiprėjimą vakarais. Dažniausiai ši liga pasireiškia ankstyvoje vaikystėje, tačiau aprašytas ir vėlesnis ligos pasireiškimas.

Kurtumas yra dažnas simptomas (apie 70 procentų atvejų), paprastai prasidedantis vaikystėje arba jaunystėje. Amiloidozė yra viena sunkiausių MWS komplikacijų, išsivystanti suaugusiesiems 25 procentais atvejų: specialus baltymas amiloidas, dalyvaujantis uždegimo procese, nusėda kai kuriuose organuose (inkstuose, žarnose, odoje ir širdyje). Šios baltymo sankaupos palaipsniui sutrikdo tų organų, ypač inkstų, funkcionavimą; išsivysto proteinurija (baltymo šalinimas su šlapimu), sutrikdanti inkstų veiklą. Amiloidozė nėra specifinė CAPS komplikacija, ji būdinga ir kitoms autouždegiminėms ligoms.

Uždegimo rodikliai kraujyje nustatomi priepuolio metu arba dažniau – sunkiais atvejais. Šių pacientų gyvenimo kokybė labai skiriasi.

CINCA (NOMID) simptomai yra patys sunkiausi iš šios grupės ligų. Bėrimas paprastai yra pirmasis ligos požymis, pasireiškiantis vos gimus ar ankstyvoje kūdikystėje. Apie trečdalis pacientų gimsta mažo svorio arba neišnešioti. Karščiavimas gali būti pasikartojantis, labai mažas

arba jo gali iš viso nebūti. Ligoniai dažnai skundžiasi nuovargiu. Kaulų ir sąnarių uždegimas yra skirtingo sunkumo: vidutiniškai du trečdaliai pacientų skundžiasi sąnarių skausmais ir tinimu priepuolių metu. Trečdaliui pacientų padidėjęs sąnarių kremzlės augimas sukelia sunkius sąnarių pažeidimus. Šios peraugimo artropatijos gali sukelti didžiules sąnario deformacijas, lydymas skausmo ir sumažėjusio sąnario judrumo. Keliai, čiurnos, riešai ir alkūnės yra dažniausiai simetriškai pažeidžiami sąnariai. Labai charakteringi radiologiniai pakitimai. Peraugimo artropatijos dažniausiai pasireiškia ankstyvoje vaikystėje (iki 3 metų).

Beveik visiems pacientams būdingi centrinės nervų sistemos sutrikimai, kuriuos sukelia lėtinis aseptinis meningitas (neinfekcinis plėvės, kuri gaubia galvos ir nugaros smegenis, uždegimas). Šis lėtinis uždegimas lemia lėtinį padidėjusį intrakranijinį spaudimą (galvos spūdis – spaudimą kaukolės viduje). Simptomai, susiję su šia būkle, būna įvairaus sunkumo ir pasireiškia lėtiniais galvos skausmais, kartais vėmimu, vaiko irzlumu ir papilede (nustatoma nuodugnai apžiūrint akių dugną). Sunkiau sergantiesiems gali pasireikšti epilepsija (traukuliai) ir protinis atsilikimas.

Liga gali pažeisti ir akis – priekinę arba užpakalinę dalį, nepriklausomai nuo to, ar išsivysčiusi papilede. Progresuojant akių pažeidimui, gali sutrikti suaugusiųjų regėjimo funkcija (regėjimo praradimas). Dažnas simptomas yra kurtumas, išsivystantis vėlyvoje vaikystėje arba vėliau gyvenime. 25 procentams pacientų su amžiumi išsivysto amiloidozė. Lėtinio uždegimo pasekmė – augimo sulėtėjimas ir atsilikimas, ypač lytinio brendimo metu. Uždegimo rodmenys kraujyje dažniausiai būna pastovūs. Nuodugnus paciento, sergančio CAPS, ištyrimas rodo daug sutampančių kelių ligų simptomų. MWS sergantys pacientai gali skųstis dėl jautrumo šalčiui, pavyzdžiui, dažnesnių ligos atakų žiemą (tai būdinga ir sergantiems FCAS), arba dėl simptomų, būdingų centrinės nervų sistemos pažeidimui, tokių kaip galvos skausmai ar asimptominė papilede (kurie dažni sergant CINCA / NOMID). Taip pat simptomai, rodantys, kad liga apėmė nervų sistemą, gali išryškėti su amžiumi. Kelių tos pačios šeimos asmenų, sergančių CAPS, ligos sunkumas gali šiek tiek skirtis. Tačiau tokių sunkių simptomų, kurie būdingi CINCA (NOMID) pasireiškimui (peraugimo artropatija ar sunkus nervų sistemos pažeidimas), niekada nenustatyta šeimos nariams, sergantiems lengvesne CAPS grupės liga (FCAS ar lengva MWS forma).

1.7. Ar visi vaikai serga vienodai?

CAPS ligų grupei būdinga ypač didelė simptomų sunkumo įvairovė. Pacientų, sergančių FCAS, liga lengvos formos, ilgalaikė prognozė palanki. MWS sergančius pacientus liga paveikia stipriau: jiems gali pasireikšti kurtumas ir amiloidozė. CINCA / NOMID liga sunkiausia, tačiau nervų sistemos ir sąnarių pažeidimai taip pat gali būti nevienodo stiprumo.

2. LIGOS NUSTATYMAS IR GYDYMAS

2.1. Kaip ši liga diagnozuojama?

CAPS ligos diagnozuojamos remiantis klinikiniais simptomais, kol patvirtinama genetiniais tyrimais. Atskirti FCAS ir MWS arba MWS ir CINCA / NOMID sunku dėl sutampančių simptomų. Diagnozė grindžiama klinikiniais simptomais ir paciento medicinine anamneze. Oftalmologinė (ypač akių dugno) apžiūra, smegenų skysčio ištyrimas (liumbalinė punkcija) ir radiologiniai tyrimai padeda atskirti panašias ligas.

2.2. Ar šią ligą galima gydyti / išgydyti?

CAPS negalima išgydyti, nes tai genetinės ligos. Tačiau šių ligų supratimui gerokai pažengus į priekį, šiuo metu gydymui skiriami nauji daug žadantys vaistai, o jų ilgalaikis poveikis vis dar tiriamas.

2.3. Kaip gydoma ši liga?

Paskutiniai CAPS genetiniai ir fiziopatologiniai tyrimai rodo, kad organizme pagaminama per daug IL-1 β – tai labai galingas citokinas (uždegimo baltymas), atliekantis svarbiausią vaidmenį ligos pradžioje. Šiuo metu vis dar tobulinama gamyba vaistų, kurie užblokuotų IL-1 β (IL-1 blokatoriai). Pirmasis vaistas, naudotas CAPS gydyti, buvo anakinra. Šis vaistas greitai ir efektyviai mažina uždegimą, bėrimą, karščiavimą, skausmą ir nuovargį pacientams, sergantiems visomis CAPS grupės ligomis. Gydymas anakinra taip pat mažina neurologinius pažeidimus, kai kuriais atvejais gali pagerinti klausą ir kontroliuoti amiloidozę. Deja, anakinra neveikia peraugimo artropatijos. Vaisto dozės priklauso nuo ligos sunkumo. Gydymas turi būti skiriamas nuo

gyvenimo pradžios, kol lėtinis uždegimas negrįžtamai nepažeidė organų ir nesukėlė kurtumo ir amiloidozės. Vaistas kiekvieną dieną leidžiami į poodį, todėl kartais pasireiškia vietinių odos reakcijų, bet su laiku jos pranyksta. Rilonaceptas yra kitas IL-1 blokatorius, patvirtintas JAV Maisto ir vaistų administracijos (Food and Drug Administration, FDA) pacientams, vyresniems nei 11 metų, kurie serga FCAS ar MWS, gydyti. Šis vaistas į poodį leidžiamas vieną kartą per savaitę. Kanakinumabas – dar vienas IL-1 blokatorius, kurį neseniai patvirtino FDA ir Europos vaistų agentūra (European Medicines Agency, EMA) CAPS sergantiems pacientams, vyresniems nei 4 metų, gydyti. Neseniai nustatytas akivaizdžiai veiksmingas vaisto poveikis pacientams, sergantiems MWS: leidžiamas į poodį kas 4–8 savaites, jis efektyviai malšina uždegimą. Kadangi liga yra genetinio pobūdžio (paveldima), manytina, kad farmakologinį IL-1 blokatorių reikės vartoti ilgą laiką arba net visą gyvenimą.

2.4. Kiek liga tęsiasi?

CAPS tęsiasi visą gyvenimą.

2.5. Kokia ilgalaikė ligos prognozė (galima baigtis ir eiga)?

Ilgalaikė FCAS prognozė gera, bet gyvenimo kokybė priklauso nuo pasikartojančių karščiavimo epizodų. MWS sindromo ilgalaikė prognozė priklauso nuo amiloidozės ir inkstų funkcijos sutrikimo. Kurtumas taip pat yra sunki ilgalaikė komplikacija. Vaikai, sergantys CINCA, gali turėti augimo sutrikimų. Sergančiųjų CINCA / NOMID ilgalaikė prognozė priklauso nuo neurologinių, neurosensorinių simptomų ir sąnarių pažeidimo sunkumo. Hipertrofinės artropatijos sukelti sunkūs pažeidimai gali lemti sunkius negalavimus ir invalidumą. Sunkiai sergančius pacientus kartais ištinka priešlaikinė mirtis. Gydytas IL-1 blokuotojais jau pagerino sergančių CAPS perspektyvą.

3. KASDIENIS GYVENIMAS

3.1. Kaip liga paveikia vaiko ir jo šeimos kasdienybę?

Gyvenimo kokybę gali paveikti pasikartojantys karščiavimo epizodai. Dažnai diagnozės nustatymas užtrunka, ir tai gali kelti tėvams nerimą, o

kartais tenka patirti nereikalingų medicininių procedūrų.

3.2. Ar vaikas gali lankyti mokyklą?

Vaikams, sergantiems lėtinėmis ligomis, būtina toliau mokytis. Dėl keleto specifinių veiksnių gali kilti problemų, susijusių su mokyklos lankymu, todėl svarbu paaiškinti galimus vaiko poreikius mokytojams. Tėvai ir mokytojai turi kaip įmanydami stengtis, kad sergantis vaikas dalyvautų mokyklos ir popamokinėje veikloje kaip kiti sveiki vaikai. Taip jis ne tik galės siekti gerų mokslo rezultatų, bet ir bus priimtas bei vertinamas tiek bendraamžių, tiek suaugusiųjų. Ateityje jaunuoliams reikės integruotis į darbo rinką – tai kelia didžiausią rūpestį dėl lėtinėmis ligomis sergančių pacientų.

3.3. Ar vaikas gali sportuoti?

Sportas svarbus kiekvieno vaiko kasdieniame gyvenime. Vienas iš gydymo tikslų yra leisti vaikui gyventi kuo normalesnį gyvenimą, neišsiskirti iš bendraamžių. Vaikui tinka visi jam priimtini užsiėmimai. Paūmėjus ligai gali prireikti riboti fizinį aktyvumą, daugiau ilsėtis.

3.4. Kokia mityba rekomenduojama?

Nėra specialios mitybos. Augančiam vaikui rekomenduojamas sveikas, subalansuotas maistas, tinkamas pagal jo amžių, turintis pakankamą baltymų, kalcio ir vitaminų kiekį.

3.5. Ar klimatas turi įtakos ligos eigai?

Žema oro temperatūra gali išprovokuoti simptomus.

3.6. Ar galima vaiką skiepyti?

Taip, vaikas gali ir turi būti skiepijamas, tačiau kiekvienu atveju reikėtų pasikonsultuoti su gydančiu gydytoju prieš skiepijant gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis.

3.7. Lytinis gyvenimas, nėštumas ir kontracepcija

Medicinos literatūroje nėra pakankamai duomenų šiais klausimais. Kaip ir sergant kitomis autoždegiminėmis ligomis, geriau nėštumą suplanuoti, kad būtų galima iš anksto pritaikyti gydymą, atsižvelgiant į biologinių vaistų galimą kenksmingą poveikį vaisiui.