



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

Cryopyrine-geassocieerd periodiek syndroom (CAPS)

Versie 2016

1. WAT IS CAPS

1.1 Wat is het?

Cryopyrine-geassocieerde periodieke syndromen (CAPS) omvatten een groep zeldzame auto-inflammatoire aandoeningen, waaronder Familiare Koude Auto-inflammatoire Syndroom (FCAS), Muckle-Wells syndroom (MWS) en Chronisch Infantiel Neurologisch Cutaan Articulair Syndroom (CINCA), ook wel bekend als de Neonatale Multisystemische Inflammatoire Aandoening (NOMID). Deze syndromen werden aanvankelijk, ondanks de klinische overeenkomsten, als verschillende klinische aandoeningen beschreven. Patiënten hebben vaak overlappende symptomen, waaronder koorts, huiduitslag die eruit ziet als netelroos (pseudo-urticarieel) en verschillende mate van gewrichtsbetrokkenheid gepaard gaand met systemische inflammatie. Deze drie aandoeningen gaan van mild tot ernstig. FCAS is de mildeste vorm, CINCA (NOMID) de ernstigste en patiënten met MWS hebben een fenotype dat er tussen in ligt.

Karakterisering van deze aandoeningen op moleculair niveau heeft aangetoond dat bij alle drie de aandoeningen hetzelfde gen gemuteerd is.

1.2 Hoe vaak komt het voor?

CAPS zijn zeer zeldzame aandoeningen, die slechts enkele personen op een miljoen treffen, maar waarschijnlijk niet altijd erkend worden. CAPS komen wereldwijd voor.

1.3 Wat zijn de oorzaken van de ziekte?

CAPS zijn genetische aandoeningen. Het gen dat verantwoordelijk is voor de 3 klinische beelden (FCAS, MWS, CINCA(NOMID)) heet CIAS1 (of NLRP3) en codeert voor een eiwit genaamd cryopyrine. Dit eiwit speelt een sleutelrol in de ontstekingsreactie van het lichaam. Als het gen verstoord wordt, zorgt dit voor een toegenomen werking van het eiwit (verhoogde functie) en worden de ontstekingsreacties sterker. Deze versterkte reacties zijn verantwoordelijk voor de klinische symptomen die gezien worden bij CAPS.

Bij 30% van de patiënten met CINCA/NOMID wordt geen mutatie van CIAS1 gevonden. Er is een genotype/fenotype correlatie; mutaties gevonden bij patiënten met milde vormen van CAPS worden niet gezien bij patiënten met een ernstige vorm en vice versa. Verdere genetische of omgevingsfactoren kunnen ook de ernst en symptomen van de aandoening beïnvloeden.

1.4 Is het erfelijk?

CAPS erft autosomale dominanteaandoening over.. Deze vorm van erfelijk betekent dat de aandoening wordt overgedragen door een van de ouders die de ziekte heeft en drager is van een abnormale kopie van het CIAS1-gen. Alle individuen hebben 2 kopieën van alle genen; daarom is het risico 50% dat de ouder met de aandoening de gemuteerde kopie van het CIAS1-gen aan hun kind doorgeeft. Er kan ook een de novo (nieuwe) mutatie optreden; in dergelijke gevallen heeft geen van de ouders de aandoening of is drager van het gemuteerde CIAS1-gen, maar vindt de mutatie van het CIAS1-gen plaats bij de conceptie. In dit geval is de kans dat een ander kind CAPS ontwikkelt gebaseerd op toeval.

1.5 Is het besmettelijk?

CAPS zijn niet besmettelijk.

1.6 Wat zijn de belangrijkste symptomen?

De huiduitslag — een belangrijk symptoom bij alle drie de

aandoeningen — is vaak het symptoom dat als eerste wordt opgemerkt. Deze heeft onafhankelijk van het soort syndroom dezelfde kenmerken: het zijn verspringende bultjes en vlekken die lijken op netelroos maar over het algemeen niet jeuken. De hevigheid van de huiduitslag verschilt van patiënt tot patiënt en hangt af van de mate van activiteit van de ziekte.

FCAS, eerder ook bekend als familiale koude urticaria, wordt gekenmerkt door herhaalde korte episodes van koorts, huiduitslag en gewrichtspijn, uitgelokt door blootstelling aan koude temperaturen. Andere veel genoemde verschijnselen zijn ontstoken ogen (conjunctivitis) en spierpijn. De symptomen beginnen vaak 1 tot 2 uur na blootstelling aan lage temperaturen of na belangrijke veranderingen van temperatuur. De duur van de aanvallen is meestal kort (minder dan 24 uur). Deze aanvallen gaan vanzelf over (wat betekent dat ze overgaan zonder behandeling). Patiënten vertellen vaak dat ze na een warme nacht 's ochtends fit wakker worden, maar in de loop van de dag last krijgen na een koude trigger. De aanvang van de klachten bij de geboorte of in de eerste 6 levensmaanden is gangbaar. De ontsteking is aantoonbaar in het bloed gedurende de episodes van ontsteking. De invloed van FCAS op de kwaliteit van leven hangt af van de frequentie en intensiteit van de symptomen. Latere complicaties, zoals doofheid en amyloïdose, komen echter niet of nauwelijks voor.

MWS wordt gekenmerkt door herhaalde episodes van koorts en huiduitslag met ontstoken gewrichten en ontstoken ogen, hoewel de koorts niet altijd duidelijk aanwezig is. Chronische vermoeidheid komt erg vaak voor.

Er worden vaak geen uitlokkende factoren herkend en triggering door kou komt zelden voor. Het ziektebeloop varieert tussen patiënten van typische, herhaaldelijk optredende ontstekingsaanvallen tot meer permanente symptomen. Net als bij FCAS zeggen patiënten met MWS dat de symptomen in de loop van de avond verergeren. De klachten beginnen meestal op de jonge kinderleeftijd, hoewel de ziekte zich ook wel eens openbaart bij oudere kinderen.

Doofheid komt vaak voor (treedt bij ongeveer 70% van de patiënten op) en begint meestal bij kinderen of jong volwassenen. Amyloïdose is de ernstigste complicatie van MWS en treedt bij ongeveer 25% van de volwassen patiënten op. Deze complicatie is het gevolg van neerslag van amyloïde, een specifiek ontstekingsgerelateerd eiwit, in sommige

organen (zoals de nieren, darmen, huid of hart). Deze neerslag zorgt geleidelijk voor een verminderde werking van het orgaan, vooral van de nieren; het manifesteert zich als proteïnurie (verlies van eiwit in de urine) gevolgd door een verslechterde nierfunctie. Amyloïdose is niet specifiek voor CAPS, want het kan bij elke andere chronische inflammatoire aandoening optreden.

De ontsteking wordt in het bloed waargenomen tijdens episodes van ontsteking of permanent in ernstigere gevallen. De aantasting van de kwaliteit van leven van deze patiënten varieert.

CINCA (NOMID) wordt geassocieerd met de ernstigste symptomen van deze ziektebeelden. De huiduitslag is meestal het eerste verschijnsel en openbaart zich bij of kort na de geboorte. Eén derde van de patiënten is te klein bij de geboorte of prematuur (te vroeg geboren). De koorts kan aanvalsgewijs optreden maar ook mild of in sommige gevallen zelfs afwezig zijn. Patiënten klagen vaak over vermoeidheid.

Bot- en gewrichtsontstekingen wisselen in ernst. Bij ongeveer twee derde van de patiënten manifesteert de gewrichtsaandoening zich met gewrichtspijn en voorbijgaande zwellingen, wanneer de ziekte opvlamt. Bij één derde van de gevallen treedt er echter ernstige invaliderende gewrichtsschade op, doordat het kraakbeen gaat woekeren. Deze woekeringen kunnen leiden tot ernstige deformatie van de gewrichten, wat gepaard gaat met pijn en een bewegingsbeperking. De knieën, polsen en ellebogen zijn de gewrichten die het vaakst worden aangetast met een symmetrisch patroon. Het leidt tot typische afwijkingen op röntgenfoto's. Deze kraakbeenwoekering begint, indien aanwezig, vaak op jonge leeftijd, voor het derde levensjaar.

Afwijkingen van het centrale zenuwstelsel (CSZ) treden bij vrijwel alle patiënten op en zijn het gevolg van chronische niet-infectueuze hersenvliesontsteking (een niet-infectueuze ontsteking van het membraan rondom de hersenen en het ruggenmerg). Deze chronische ontsteking kan leiden tot chronische verhoogde intracraniale druk (druk in het hoofd). Dit kan klachten geven van chronische hoofdpijn, soms braken, prikkelbaarheid bij jonge kinderen, en/of zwelling van de oogzenuw bij een fundoscopie (een specialistisch oogonderzoek). Epilepsie (toevallen) en verstandelijke beperking treden een enkele keer bij patiënten met een zeer ernstige vorm.

De ogen kunnen ook worden getroffen door de ziekte; ontsteking kan, zowel in het voorste als het achterste gedeelte van het oog optreden,

onafhankelijk van de aanwezigheid van papiloedeem . De oogaandoeningen kunnen resulteren in slechthoortheid op volwassen leeftijd (verlies van het zicht). Perceptieve slechthoortheid komt veel voor en treedt meestal op in de puberteit of op latere leeftijd. Amyloïdose treedt in de loop der jaren op bij zo'n 25% van de patiënten. Groeivertraging en verlate puberteitsontwikkeling kunnen gezien worden als gevolg van de chronische ontsteking. In de meeste gevallen zijn er continue ontstekingsverschijnselen in het bloed aantoonbaar. Zorgvuldig onderzoek van patiënten met CAPS toont vaak een grote overlapping van de klinische symptomen aan. Patiënten met MWS kunnen klachten hebben die horen bij FCAS, zoals koude gevoeligheid (b.v. meer aanvallen in de winter) of verschijnselen die horen bij milde centraal zenuwstelsel betrokkenheid, zoals frequente hoofdpijn of asymptomatische papiloedeem, zoals gezien wordt bij CINCA(NOMID). Verschijnselen gerelateerd aan neurologische betrokkenheid kunnen met het ouder worden aan het licht komen. Gezinsleden met CAPS kunnen qua ernst een mild verschil tonen; ernstige manifestaties van CINCA (NOMID), zoals kraakbeenwoekering of ernstige aantasting van het zenuwstelsel zijn nooit gerapporteerd bij leden uit dezelfde familie die milde vormen van CAPS (FCAS of milde MWS) hebben.

1.7 Verloopt de ziekte bij ieder kind hetzelfde?

Er wordt een enorme variatie in ernst gezien bij CAPS. Patiënten met FCAS hebben een milde ziekte met een goede prognose op lange termijn. MWS patiënten zijn ernstiger getroffen door de mogelijke doofheid en amyloïdose. CINCA/NOMID patiënten hebben de ernstigste ziekte. Binnen deze groep is er nog altijd variabiliteit afhankelijk van de ernst van neurologische en gewrichtsaantasting.

2. DIAGNOSE EN THERAPIE

2.1 Hoe wordt het gediagnosticeerd?

De diagnose CAPS is gebaseerd op de klinische verschijnselen en wordt daarna door genetisch onderzoek bevestigd. Onderscheid tussen FCAS en MWS of tussen MWS en CINCA(NOMID) kan moeilijk zijn door de overlappende verschijnselen. De diagnose is gebaseerd op de klinische

symptomen en de ziektegeschiedenis van de patiënt. Oogheelkundig onderzoek (in het bijzonder fundoscopie), CSF onderzoek (lumbale punctie) en radiologische beoordeling kunnen helpen bij het onderscheid maken tussen deze verwante ziekten.

2.2 Kan het behandeld of genezen worden?

CAPS kan niet genezen worden, want het gaat hier om genetische aandoeningen. Dankzij grote vooruitgang in het begrijpen van het ontstaan van deze aandoeningen zijn er nu nieuwe veelbelovende geneesmiddelen beschikbaar om CAPS te behandelen, die nog onderzocht worden op de effecten op lange termijn.

2.3 Wat zijn de belangrijkste behandelingen?

Recent onderzoek naar de genetica en de pathofysiologie van CAPS heeft aangetoond dat IL-1 β , een krachtig cytokine (proteïne) voor ontstekingen, in overmaat geproduceerd wordt bij deze aandoeningen en een belangrijke rol speelt in het ontstaan van deze ziekten. Momenteel zijn er een aantal geneesmiddelen in verschillende ontwikkelingsstadia, die IL-1 β remmen (IL-1 blokkers). Het eerste geneesmiddel dat bij deze aandoeningen is gebruikt was anakinra. Er is aangetoond dat het de ontsteking, huiduitslag, koorts, pijn en vermoeidheid bij alle CAPS patiënten snel onder controle krijgt. Deze behandeling is ook in staat neurologische verbetering te bewerkstelligen. Een enkele keer kan het ook de doofheid verbeteren en de amyloïdose onder controle houden. Helaas lijkt dit geneesmiddel geen effect te hebben op de kraakbeenwoekering. De benodigde dosis hangt af van de ernst van de ziekte. Er moet vroeg gestart worden met de behandeling, voordat de chronische ontsteking onherstelbare orgaanschade heeft veroorzaakt, zoals doofheid en/of amyloïdose. Er is dagelijks een onderhuidse injectie nodig. Er worden vaak lokale reacties op de plaats van de injectie gerapporteerd, maar dit kan in de loop van de tijd verbeteren. Rilonacept is een ander anti IL-1 geneesmiddel, dat door de FDA (Food and Drug Administration in de VS) is goedgekeurd voor patiënten ouder dan 11 jaar met FCAS of MWS. Hierbij zijn wekelijkse onderhuidse injecties nodig. Canakinumab is een ander anti IL-1 geneesmiddel, dat onlangs is goedgekeurd door de FDA en het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) voor CAPS patiënten van 2 jaar

en ouder. Bij MWS patiënten bleek dit geneesmiddel onlangs effectief tegen ontstekingsverschijnselen, wanneer het elke 4-8 weken onderhuids wordt geïnjecteerd. Vanwege de genetische aard van de ziekte is het aanneembaar dat de farmacologische blokkering van IL-1 gedurende lange periodes, zo niet levenslangzal moeten worden aangehouden.

2.4 Hoe lang duurt de ziekte?

CAPS zijn levenslange aandoeningen.

2.5 Wat is de prognose op lange termijn (voorspeld verloop en afloop) van de ziekte?

De prognose van FCAS is op lange termijn goed, maar de kwaliteit van leven kan lijden onder de herhaalde koortsaanvallen en problemen rondom de medicatie toediening. Bij het MWS syndroom hangt de prognose op lange termijn af van amyloïdose en de daarbij horende nierfunctiestoornis. Doofheid is ook een significante complicatie op lange termijn. Kinderen met CINCA kunnen in de loop van hun leven groeiproblemen hebben. Bij CINCA(NOMID) hangt de prognose op lange termijn af van de ernst van de neurologische, neurosensoriale en gewrichtsproblemen. Hypertrofische artropathieën kunnen aanleiding geven tot ernstige invaliditeit. Patiënten met ernstige aandoeningen kunnen vroegtijdig overlijden. De behandeling met IL-1 blokkers heeft het verloop van CAPS zeer sterk verbeterd.

3. DAGELIJKS LEVEN

3.1 Wat voor invloed heeft de ziekte op het kind en het dagelijkse leven van het gezin?

Tijdens de terugkerende koortsaanvallen kan de kwaliteit van leven beïnvloed worden. Het duurt vaak lang voordat de correcte diagnose gesteld wordt, wat kan leiden tot angst bij de ouders en verder soms tot onnodige medische procedures.

3.2 Hoe zit het met school?

Het is van essentieel belang voor kinderen met chronische ziekten dat ze naar school blijven gaan. Er zijn een aantal factoren die voor problemen kunnen zorgen bij het naar school gaan en daarom is het van belang om de docenten op de hoogte te stellen van de eventuele behoeften van het kind. Ouders en docenten zouden er alles aan moeten doen om het kind op een normale manier deel te laten nemen aan de schoolactiviteiten, zodat hij/zij succesvol zijn schoolcarrière af kan ronden en door zowel leeftijdgenootjes als volwassenen geaccepteerd kan worden. De toekomstige integratie op de arbeidsmarkt is essentieel voor de jonge patiënt en een van de doelen van de globale zorg van chronisch zieke patiënten.

3.3 Hoe zit het met sport?

Het beoefenen van een sport is een essentieel onderdeel van het dagelijkse leven van ieder kind. Een van de doelen van de therapie is het kind zoveel mogelijk een zo normaal mogelijk leven te kunnen laten leiden en hen niet anders te laten voelen dan hun leeftijdgenootjes. Alle activiteiten kunnen in principe gedaan worden, zolang ze getolereerd worden. Beperkte lichamelijke activiteit of extra rust kan echter nodig zijn tijdens de acute fase.

3.4 Hoe zit het met het dieet?

Er geldt geen specifiek dieetadvies. In het algemeen moet het kind een gebalanceerd, normaal dieet volgen, dat geschikt is voor zijn/haar leeftijd. Een gezond, goed gebalanceerd dieet met voldoende eiwitten, calcium en vitaminen wordt aangeraden voor opgroeiende kinderen.

3.5 Kan het klimaat het verloop van de ziekte beïnvloeden?

Koude temperaturen kunnen symptomen triggeren.

3.6 Kan het kind gevaccineerd worden?

Ja, het kind kan en zou gevaccineerd moeten worden; de behandelend arts moet echter wel op de hoogte gesteld worden voordat er levend verzwakte vaccins toegediend worden, om geval per geval passend advies te kunnen geven.

3.7 Hoe zit het met het seksleven, zwangerschap en anticonceptie?

Tot nu toe is er in de literatuur geen informatie over dit aspect beschikbaar. Als algemene regel is het net als voor andere auto-inflammatoire aandoeningen verstandig om een zwangerschap te plannen om de behandeling, vanwege mogelijke bijwerkingen van biologische middelen op de foetus, van te voren eventueel aan te kunnen passen.