



<https://printo.it/pediatric-rheumatology/RO/intro>

# **Sindroamele Periodice Asociate Criopirinei (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes = CAPS)**

Versiunea 2016

## **1. CE SUNT CAPS**

### **1.1 Ce este această boală?**

CAPS sunt un grup de boli autoinflamatorii rare, care cuprinde: a. sindromul autoinflamator familial la rece (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome = FCAS). b. sindromul Muckle-Wells (MWS) și c. sindromul cronic infantil neurologic-cutanat-articular (CINCA), cunoscut și sub denumirea de boală inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (Neonatal Onset Multi-systemic Inflammatory Disease = NOMID). Aceste trei sindroame au fost descrise inițial ca entități clinice diferite, în ciuda existenței anumitor similitudini: pacienții prezintă frecvent simptome comune - febră, erupții tegumentare pseudo-urticariene și afectare articulară de severitate variabilă, asociate cu inflamație sistemică.

Aceste trei boli constituie de fapt trei trepte de severitate: FCAS este cea mai ușoară boală, CINCA (NOMID) este cea mai severă manifestare, iar pacienții cu MWS au un fenotip intermediar.

Caracterizarea acestor trei condiții la nivel molecular a evidențiat mutații ale aceleiași gene în toate cele trei sindroame.

### **1.2 Cât este de frecventă?**

CAPS sunt boli foarte rare care afectează doar câteva persoane la un milion, dar ele sunt, probabil, subdiagnosticate. CAPS pot apare în întreaga lume.

---

### **1.3 Care sunt cauzele bolii?**

CAPS sunt boli genetice. Gena responsabilă pentru apariția celor trei entități clinice (FCAS, MWS, CINCA/NOMID) se numește CIAS1 (sau NLRP3) și codifică o proteină numită criopirină. Această proteină joacă un rol cheie în răspunsul inflamator al organismului. Dacă gena suferă o mutație, conferă o creștere de funcție a proteinei (denumit câștig de funcție), ceea ce face ca răspunsurile inflamatorii să fie amplificate. Aceste răspunsuri inflamatorii exagerate sunt responsabile pentru simptomele clinice observate la cazurile cu CAPS.

La 30% dintre pacienții cu CINCA/NOMID nu se descoperă mutații ale genei CIAS1. Există un anumit grad de corelare genotip/fenotip; mutațiile identificate la pacienții cu forme ușoare de CAPS nu au fost găsite și la pacienții cu forme severe, și vice versa. Și alți factori genetici sau de mediu ar putea influența severitatea și simptomele bolii.

### **1.4 Este o boală moștenită?**

CAPS se moștenesc ca boli autozomal dominante. Aceasta înseamnă că boala este transmisă de către unul dintre părinți, care este bolnav și poartă o copie anormală a genei CIAS1. Deoarece fiecare persoană are două copii ale tuturor genelor, riscul ca un părinte afectat să transmită copia mutantă a genei CIAS1 și, respectiv, să transmită boala copilului său, este de 50%. O mutație de novo poate de asemenea să apară, ceea ce înseamnă că niciunul dintre părinți nu are boala și niciunul nu este purtător al mutației genei CIAS1; anomalia genetică se produce la conceperea copilului. În acest caz, riscul ca un alt copil să dezvolte CAPS este același ca în populația generală.

### **1.5 Este o boală contagioasă?**

CAPS nu sunt contagioase.

### **1.6 Care sunt principalele simptome?**

Erupția cutanată — un simptom cheie în toate cele trei sindroame — este de obicei primul simptom observat. Indiferent de tipul sindromului, erupția are aceleași caracteristici: are caracter maculo-papular

---

(seamănă cu o urticarie), este migratorie și de obicei este nepruriginoasă. Intensitatea erupției poate varia de la un pacient la altul și în funcție de activitatea bolii.

FCAS, cunoscută și sub numele de "urticarie familială la rece", se caracterizează prin episoade recurente, scurte, de febră, erupție și durere articulară, precipitate de expunerea la temperaturi scăzute. Alte simptome frecvent raportate includ conjunctivita și durerile musculare. Simptomele debutează de obicei la 1-2 ore după expunerea corpului la temperaturi scăzute sau la variații importante de temperatură, iar atacurile sunt în general scurte (mai puțin de 24 ore). Aceste atacuri sunt auto-limitate (ceea ce înseamnă că dispar fără tratament).

Pacienții raportează adesea că s-au simțit bine în cursul dimineții după o noapte caldă, dar s-au simțit rău mai târziu în timpul zilei, după un stimul rece. Debutul precoce al bolii, la naștere sau în primele 6 luni de viață, este frecvent. În timpul episoadelor de inflamație se observă și modificări ale testelor inflamatorii din sânge. Calitatea vieții pacienților cu FCAS poate varia, în funcție de frecvența și intensitatea simptomelor. Cu toate acestea, complicații tardive precum surditatea sau amiloidoza nu apar, de obicei, la această formă.

MWS se caracterizează prin episoade recurente de febră (care uneori poate lipsi) și erupție cutanată, asociate cu inflamație articulară și oculară. Oboseala cronică este foarte frecventă.

De obicei, factorii precipitanți nu sunt identificați și declanșarea la frig este rareori observată. Evoluția bolii variază de la o persoană la alta, de la aspectul tipic cu atacuri inflamatorii recurente la simptome aproape permanente. Ca și în FCAS, pacienții cu MWS descriu frecvent o agravare a simptomelor în timpul serii. Primele simptome apar de obicei în prima copilărie, dar au fost descrise și debuturi mai tardive.

Surditatea este frecventă (apare la aproximativ 70% dintre cazuri) și se instalează de obicei în copilărie sau în tinerețe. Amiloidoza este cea mai gravă complicație a MWS și apare la vârsta adultă, la circa 25% dintre cazuri. Această complicație se datorează depunerii de amiloid, o proteină specială asociată cu inflamația, în unele organe (cum ar fi rinichii, intestinele, pielea sau inima). Aceste depuneri cauzează pierderea progresivă a funcției organului afectat, și mai ales a rinichilor unde se manifestă prin proteinurie (pierdere de proteine în urină) urmată de insuficiență renală. Amiloidoza nu este specifică pentru

---

CAPS, putând apare și ca o complicație a altor boli inflamatorii cronice. Creșterea valorilor testelor inflamatorii sanguine este observată în timpul episoadelor de acutizare sau aproape permanent în cazuri mai severe. Calitatea vieții acestor pacienți este variabil afectată.

CINCA (NOMID) este asociată cu cele mai severe simptome în acest spectru de boli. Erupecia cutanată este de obicei primul semn al bolii și apare la naștere sau devreme în copilărie. O treime dintre pacienți sunt prematuri sau au greutatea la naștere mică pentru vârsta gestațională. Febra poate fi intermitentă, foarte ușoară sau chiar absentă în unele cazuri. Pacienții se plâng frecvent de oboseală.

Inflamația osoasă și articulară variază ca severitate: în aproximativ două treimi dintre cazuri, manifestările articulare se limitează la durere sau tumefiere articulară tranzitorie în timpul puseelor bolii. Într-o treime din cazuri, totuși, se produce afectare articulară severă și dizabilitantă, în urma creșterii exagerate a cartilagiilor. Aceste artropatii datorate creșterii accentuate pot cauza deformări importante ale articulațiilor, cu durere și limitarea mișcărilor. Genunchii, gleznele, încheieturile mâinilor și coatele sunt articulațiile cel mai frecvent afectate, de obicei într-o manieră simetrică. Manifestările radiologice sunt caracteristice.

Artropatiile datorate creșterii accentuate, atunci când sunt prezente, apar, de obicei, precoce, înaintea vârstei de 3 ani.

Anomaliile sistemului nervos central (SNC) sunt prezente la majoritatea pacienților și sunt cauzate de meningita cronică aseptică (o inflamație neinfecțioasă a membranei care învelește creierul și măduva spinării). Această inflamație cronică generează hipertensiune intracraniană.

Simptomele produse de această afectare variază în intensitate și pot fi: dureri cronice de cap, vărsături, iritabilitate la copiii mici și edem papilar observat la examinarea fundului de ochi (o examinare oftalmologică specială). Epilepsia (convulsii) și alterarea funcțiilor cognitive pot apare la pacienții sever afectați.

Ochii pot fi de asemenea afectați de boală: inflamația poate apare în regiunea anterioară și/sau posterioară a globului ocular, indiferent de prezența edemului papilar. Manifestările oculare pot progresa până la invaliditate oculară la maturitate (pierderea vederii). Surditatea de percepție este frecventă și apare în copilăria târzie sau chiar la vârsta de adult. Amiloidoza apare pe măsura înaintării în vârstă, la 25% dintre pacienți. Întârzierea creșterii și întârzierea în dezvoltarea trăsăturilor de pubertate pot fi observate ca o consecință a inflamației cronice.

---

Creșterea valorilor testelor inflamatorii sanguine este permanentă în majoritatea cazurilor. Examinarea atentă a pacienților cu CAPS evidențiază, de obicei, o suprapunere importantă a simptomatologiei clinice. Pacienții cu MWS pot relata simptome caracteristice pentru FCAS, cum ar fi sensibilitatea la frig (de exemplu atacuri mai frecvente în timpul iernii) sau simptome sugestive pentru o ușoară afectare a SNC, cum ar fi dureri de cap sau edem papilar asimptomatic, caracteristică pacienților cu CINCA (NOMID). În mod similar, simptomele produse de afectarea neurologică pot deveni evidente odată cu înaintarea în vârstă. La membrii aceleiași familii, care sunt afectați de CAPS, simptomatologia acestora poate varia din punct de vedere al severității; totuși, manifestări severe ale CINCA (NOMID) nu au fost niciodată raportate la membrii familiilor afectate de forme ușoare de CAPS (FCAS sau MWS ușor).

### **1.7 Boala evoluează la fel la toți copiii?**

CAPS prezintă o foarte mare variabilitate a severității. Pacienții cu FCAS au forme ușoare de boală, cu prognostic bun pe termen lung. Pacienții cu MWS sunt afectați mai sever, din cauza posibilității apariției surdității și a amiloidozei. Pacienții cu CINCA/NOMID au cele mai severe forme de boală. Și în acest grup există o variabilitate a simptomatologiei, în funcție de severitatea afectării neurologice și articulare.

## **2. DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT**

### **2.1 Cum este diagnosticată?**

Diagnosticul CAPS se bazează inițial pe simptomele clinice, fiind confirmat ulterior prin analiza genetică. Distincția între FCAS și MWS sau MWS și CINCA/NOMID poate fi dificilă din cauza suprapunerii simptomelor. Diagnosticul diferențial se bazează pe simptome și pe istoricul medical al pacientului. Evaluarea oftalmologică (în special examinarea fundului de ochi), analiza LCR (punție lombară) și evaluarea radiologică sunt utile pentru diferențierea celor trei entități.

### **2.2 Boala poate fi tratată sau vindecată?**

CAPS nu pot fi vindecate, deoarece sunt cauzate de o anomalie

---

genetică. Cu toate acestea, datorită progreselor substanțiale în înțelegerea acestor boli, sunt disponibile medicamente noi, promițătoare pentru tratamentul CAPS; aceste terapii sunt în curs de investigare pentru a se evalua efectul lor pe termen lung.

### **2.3 În ce constă tratamentul ?**

Studii recente asupra cauzalității genetice și a mecanismelor de producere a CAPS au arătat că interleukina-1  $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), o citokină (proteină) puternică din cadrul inflamației, este produsă în exces în aceste boli și joacă un rol major în declanșarea bolii. În prezent, o serie de medicamente care inhibă IL-1 $\beta$  (inhibitori IL-1), se află în diferite stadii de producție și testare. Primul medicament folosit în tratarea acestor afecțiuni a fost anakinra. Acesta a demonstrat o eficiență promptă în controlul inflamației, erupției cutanate, durerii și oboselii în toate formele de CAPS. Această terapie este de asemenea eficientă în ameliorarea afectării neurologice. În anumite cazuri, anakinra poate chiar îmbunătăți deficiențele de auz și poate controla amiloidoza. Din păcate, acest medicament nu pare a fi eficace în artropatia datorată creșterii exagerate. Dozele necesare depind de severitatea bolii. Tratamentul trebuie început precoce, înainte ca inflamația cronică să cauzeze leziuni ireversibile ale organelor, cum sunt surditatea și amiloidoza. Terapia necesită administrarea zilnică de injecții subcutanate. Reacții locale la locul injectării sunt raportate frecvent, dar pot dispărea cu timpul. Riloncept este un alt medicament anti-IL-1, aprobat de FDA (Agenția Americană pentru Alimente și Medicamente din SUA) pentru pacienți cu vârste peste 11 ani, diagnosticați cu FCAS sau MWS. Sunt necesare injecții subcutanate săptămânale. Canakinumab este un alt medicament anti-IL-1 recent aprobat de FDA și EMA (Agenția Europeană pentru Medicamente) pentru pacienții cu CAPS, cu vârste peste 2 ani. La pacienții cu MWS, s-a demonstrat recent că acest medicament reușește controlul eficient al manifestărilor, cu un regim de injecții subcutanate administrate o dată la 4-8 săptămâni. Datorită cauzei genetice a bolii, trebuie acceptat că blocarea farmacologică a IL-1 trebuie realizată pentru perioade lungi de timp, dacă nu chiar pentru toată viața.

### **2.4 Cât timp va dura boala?**

---

CAPS sunt boli care durează toată viața.

### **2.5 Care este prognosticul (evoluția pe termen lung a bolii)?**

Prognosticul pe termen lung al FCAS este bun, dar calitatea vieții poate fi afectată de episoadele recurente de febră. În sindromul MWS, prognosticul pe termen lung poate fi afectat de amiloidoză și disfuncția renală. Surditatea este, de asemenea, o complicație importantă pe termen lung. Copiii cu CINCA pot avea tulburări de creștere în timpul evoluției bolii. În CINCA/NOMID, prognosticul pe termen lung depinde de severitatea afectării neurologice, neurosenzoriale și articulare. Artropatiile hipertrofice pot cauza dizabilități severe. Moartea prematură este posibilă la pacienții grav afectați. Tratamentul cu inhibitori de IL-1 a îmbunătățit foarte mult evoluția CAPS.

## **3. VIAȚA DE ZI CU ZI**

### **3.1 Cum poate afecta boala viața de zi cu zi a copilului și a familiei?**

Calitatea vieții poate fi afectată de episoadele recurente de febră. De multe ori pot exista întârzieri considerabile în stabilirea diagnosticului corect, ceea ce poate suplimenta anxietatea părinților și, uneori, poate predispune la proceduri medicale inutile.

### **3.2 Va afecta boala participarea copilului la activitățile școlare?**

Pentru copiii cu boli cronice este esențial să își continue studiile. Există câțiva factori care pot cauza probleme privind frecventarea școlii și de aceea este important să se explice profesorilor nevoile speciale ale copilului. Părinții și profesorii trebuie să facă tot posibilul să permită copilului să participe la activitățile școlare într-un mod normal, și acest lucru nu numai pentru a permite copilului să obțină rezultate școlare bune, dar și pentru ca el să fie acceptat și apreciat atât de colegi cât și de adulți. Integrarea viitoare în lumea profesională este esențială pentru pacientul tânăr și este unul dintre obiectivele îngrijirii de pacienți cu boli cronice la nivel global.

---

### **3.3 Va afecta boala participarea copilului la activitățile sportive?**

Practicarea sporturilor este un aspect esențial al vieții de zi cu zi a unui copil sănătos. Unul dintre principalele obiective ale tratamentului este de a permite copiilor să desfășoare o viață normală și să nu se considere diferiți de colegii lor. Toate activitățile pot fi efectuate în măsura în care copilul le tolerează. Cu toate acestea, în timpul fazei acute poate fi necesară o activitate fizică limitată sau chiar repausul la pat.

### **3.4 Copilul va trebui să urmeze un regim alimentar special?**

Nu există sfaturi dietetice specifice. În general, copilul trebuie să respecte un regim alimentar echilibrat, normal pentru vârsta acestuia. Pentru un copil în creștere se recomandă o dietă sănătoasă, bine echilibrată cu proteine, calciu și vitamine suficiente.

### **3.5 Condițiile climatice pot influența evoluția bolii?**

Temperaturile scăzute pot declanșa simptomele.

### **3.6 Sunt permise vaccinările?**

Da, copilul poate fi și trebuie să fie vaccinat. Cu toate acestea, medicul curant trebuie să fie informat înainte de administrarea vaccinurilor vii atenuate, astfel încât să fie oferite sfaturile corespunzătoare de la caz la caz.

### **3.7 Care sunt consecințele pentru viața sexuală, sarcină, contracepție?**

Până în prezent, nu există informații disponibile în literatura de specialitate cu privire la acest aspect. Ca regulă generală, ca și în alte boli auto-inflamatorii, este mai bine să se planifice o sarcină pentru a adapta dinainte tratamentul din cauza posibilului efect secundar al agenților biologici asupra fătului.