



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

## **Periodični Vročinski Sindromi Povezani s Kriopirinom (CAPS)**

Različica

### **1.KAJ JE CAPS**

#### **1.1 Kaj je to?**

Periodični vročinski sindromi povezani s kriopirinom (angl. Cryopyrin-Associated Periodic syndromes- CAPS) so skupina redkih avtoinflamatornih bolezni. V to skupino uvrščamo družinski avtoinflamatorni sindrom povzročen z mrazom (angl. Familial Cold Autoinflammatory Syndrome- FCAS), Muckle-Wells sindrom (MWS) in kronični vnetni nevrološki, kožni in sklepni sindrom (angl. Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Articular syndrome- CINCA) imenovan tudi Multisistemska bolezen z začetkom pri novorojenčku (angl. Neonatal Onset Multisystemic Disease -NOMID). Ti sindromi so bili v začetku opisani kot ločene bolezni kljub nekaterim podobnostim: bolniki imajo pogosto prekrivajoče simptome, ki vključujejo povišano telesno temperaturo, kožni izpuščaj, ki izgleda kot urtikarija (psevduurtikarijski izpuščaj) in vnetje sklepov različne stopnje v povezavi s sistemskim vnetjem.

Te tri sindrome lahko razporedimo glede na izraženost bolezni: FCAS sindrom je najblažja oblika, CINCA (NOMID) je najtežja oblika, MWS bolniki imajo srednje težko bolezen.

Na molekularnem nivoju imajo te bolezni skupni imenovalec. Pri vseh treh je mutacija prisotna v istem genu.

#### **1.2 Kako pogosta je ta bolezen?**

CAPS je zelo redka bolezen, ki prizadene le nekaj posameznikov na

---

milijon, vendar je še vedno najbrž slabše prepoznana. Bolnike s CAPS lahko najdemo po celem svetu.

### **1.3 Kateri so vzroki bolezni?**

CAPS so genetske bolezni. Gen, ki je odgovoren za 3 bolezni iz tega sklopa (FCAS, MWS, CINCA/NOMID) se imenuje CIAS1 (ali NLRP3) in nosi zapis za beljakovino kriopirin. Ta beljakovina igra pomembno vlogo v vnetnem odgovoru organizma. Če je gen mutiran se kriopirin močnejše izraža in ojača vnetni odgovor, ki je vzrok kliničnim simptomom, ki jih vidimo pri CAPS.

Pri 30% bolnikov s CINCA/NOMID ne najdemo mutacije v CIAS1 genu. Obstaja določena stopnja genotip / fenotip korelacije; mutacije, ki jih najdemo pri blagih oblikah CAPS niso bile najdene pri hudo prizadetih bolnikih in obratno. Domnevajo, da dodatni genetski ali okoljski faktorji modulirajo stopnjo in izraženost bolezni.

### **1.4 Ali je bolezen dedna?**

CAPS se deduje avtosomno dominantno. Eden od staršev, ki je bolan in ima okvarjeno kopijo CIAS1 gena, prenese ta gen na potomca. Ker imamo za vsak gen 2 kopiji je tveganje prenosa okvarjenega gena CIAS1 in s tem bolezni na potomca 50 %. Mutacija se lahko pojavi tudi na novo - »de novo« mutacija. V tem primeru nobeden od staršev ni nosilec mutacije v CIAS1 genu; oba starša sta zdrava. Verjetnost, da bo še eden od otrok imel to bolezen, je v tem primeru le naključna.

### **1.5 Ali je bolezen nalezljiva?**

CAPS ni nalezljiva bolezen.

### **1.6 Kakšni so glavni simptomi?**

Izpuščaj je ključni znak, prisoten pri vseh treh boleznih in je običajno prvi znak, ki se pojavi. Pri vseh ima izpuščaj podobne značilnosti: je migratoren (spreminja lokacijo), makulo-papulozen (podoben koprivnici) in ne srbi. Intenzivnost izpuščaja je različna pri različnih bolnikih in povezana z aktivnostjo bolezni.

Za FCAS, ki se je prej imenoval družinska urtikarija na mraz, so značilne

---

kratke epizode vročine, izpuščaja in sklepnih bolečin, ki nastanejo po izpostavitvi nizkim temperaturam. Ostali pogosti simptomi so vnetje očesnih veznic (konjunktivitis) in bolečine v mišicah. Simptomi in znaki se običajno pojavijo 1-2 uri po izpostavitvi nizkim temperaturam ali večjim spremembam temperature. Trajanje napada je običajno kratko (manj kot 24 ur). Napadi spontano izzvenijo (brez zdravljenja). Bolniki pogosto opisujejo, da so se zjutraj, po topli noči, počutili dobro, kasneje pa je prišlo do poslabšanja v povezavi z izpostavitvijo mrazu. Običajen je zgodnji začetek bolezni že kmalu po rojstvu ali v prvih 6 mesecih življenja. V epizodah vnetja so v laboratorijskih izvidih povišani parametric vnetja. Kvaliteta življenja bolnikov s FCAS je odvisna of pogostnosti in izraženosti simptomov. Običajno do kasnih zapletov bolezni kot sta amiloidoza in gluhost ne pride.

Za MWS so značilne ponavljajoče epizode povišane telesne temperature in izpuščaja v povezavi z vnetjem sklepov in oči. Povišana temperatura ni vedno prisotna. Zelo pogosta je kronična utrujenost.

Sprožilni faktorji večinoma niso znani, redko lahko napad sproži mraz. Potek bolezni se razlikuje pri posameznikih od ponavljajočih napadov vnetja do bolj konstantno prisotnega stalnega vnetja. Kot pri FCAS tudi MWS bolniki opisujejo poslabšanje bolezni v večernih urah. Prvi simptomi se pojavijo že kmalu v otroštvu, opisani pa so tudi primeri, ko se je bolezen pojavila kasno.

Pogosta je gluhost (pojavi se pri približno 70% bolnikov) in se običajno prične v otroštvu ali zgodnji odrasli dobi; amiloidoza je najtežja komplikacija MWS in se razvije pri odraslih v približno 25 %. Ta komplikacija je posledica nalaganja amiloida, posebnega proteina, ki nastane kot posledica vnetja, v nekatere organe (ledvice, prebavila, koža, srce). Ti depoziti postopno privedejo do okvare organa, posebno ledvic; glavna manifestacija je proteinurija (izguba beljakovin v urinu), ki ji sledi okvarjena ledvična funkcija. Amiloidoza ni spcifična samo za CAPS. Kot zaplet se lahko pojavlja tudi pri drugih kroničnih vnetnih boleznih.

V epizodah vnetja so v laboratorijskih izvidih povišani vnetni parametri. V hujših primerih so parametri vnetja v krvi povišani konstantno. Kvaliteta življenja teh bolnikov je različno prizadeta.

CINCA / NOMID ima najtežjo klinično sliko. Prvi simptom je kožni izpuščaj, ki je prisoten že ob rojstvu ali pa se pojavi zgodaj v življenju.

---

Tretjina bolnikov je lahko rojenih prezgodaj, ali pa so majhni za gestacijsko starost. Povišana temperatura je intermitentna, blaga ali v nekaterih primerih odsotna. Bolniki so pogosto utrujeni. Vnetje kosti in sklepov variira v izraženosti; pri približno dveh tretjinah bolnikov je sklepna simptomatika omejena na sklepno bolečino ali prehodno otekanje sklepov v zagonih bolezni. V tretjini primerov se lahko pojavi hudo vnetje, ki vodi v deformacijo sklepov, ki je posledica razraščanja hrustanca. Te vrste artropatija lahko povzroči težke, boleče deformacije sklepov z omejitvijo v gibljivosti. Najpogosteje prizadeti sklepi so kolena, gležnji, zapestja in komolci. Prizadetost je simetrična. Radiološke manifestacije so različne. Artropatija, ki je posledica razraščanja hrustanca, se običajno pojavi zgodaj, pred 3 letom starosti. Prizadetost osrednjega živčnega sistema (OŽS) se pojavi skoraj pri vseh bolnikih in je posledica kroničnega aseptičnega meningitisa (neinfektivno vnetje možganskih ovojnic in ovojnic hrbtnjače). Kot posledica kroničnega vnetja pride do kronično povišanega intrakranialnega pritiska. Izraženost simptomov se spreminja v intenziteti. Otrok ima lahko kronični glavobol, lahko bruha, majhni otroci so razdražljivi, ob specialističnem oftalmološkem pregledu pa se pri fundoskopiji lahko odkrije edem (oteklina) očesne papile. Včasih se pri bolnikih s težjim potekom lahko pojavi tudi epilepsija (napadi krčev) in kognitivne okvare.

Pri tej bolezni so lahko prizadete tudi oči; vnetje se lahko pojavi v sprednjih in/ali zadnjih delih očesa, ne glede na prisotnost edema papile. Spremembe na očeh lahko napredujejo vse do slepote v odrasli dobi. Pogosta je tudi senzorinevralna gluhost, ki se razvije v kasnem otroštvu ali kasneje v odrasli dobi. Pri 25% bolnikov se z leti razvije amiloidoza. Zaostanek v rasti in pubertetnem razvoju se lahko pojavi kot posledica kroničnega vnetja. Parametri vnetja v krvi so konstantno povišani v večini primerov. Ob natančnem pregledu bolnikov s CAPS običajno ugotovimo veliko prekrivanje simptomov. Bolniki s MWS lahko poročajo o simptomih značilnih za FCAS, kot je občutljivost na mraz (bolj pogosti napadi pozimi) ali o simptomih značilnih za blago prizadetost OŽS, kot je pogost glavobol ali asimptomatski edem papile, ki je prisotno pri bolnikih s CINCA (NOMID). Simptomi, ki so posledica prizadetosti OŽS lahko postanejo bolj izraziti z leti. Družinski člani s CAPS lahko imajo bolezen različne intenzitete. Vendar pa hudi manifestaciji CINCA (NOMID) bolezni, kot je artropatija zaradi razraščanja hrustanca ali huda prizadetost OŽS nista bili nikoli opisani

---

pri družinskih članih z blažjimi oblikami CAPS bolezni (FCAS ali blag MWS).

### **1.7 Ali bolezen poteka enako pri vseh otrocih?**

Pri boleznih v sklopu CAPS opažajo veliko variabilnost. Bolniki s FCAS imajo lažjo bolezen in dobro dolgoročno prognozo. Bolniki z MWS so bolj prizadeti in imajo lahko kasne posledice kot je gluhost in amiloidoza. CINCA/NOMID bolniki imajo najtežjo obliko bolezni. Variabilnost bolezni pa se kaže tudi v tej skupini z različno stopnjo prizadetosti živčevja in sklepov.