



[www.printo.it/pediatric-rheumatology/SK/intro](http://www.printo.it/pediatric-rheumatology/SK/intro)

## **Periodické syndrómy asociované s kryopyrínom (CAPS)**

Verzia 2016

### **1. ČO JE CAPS**

#### **1.1 Čo to je?**

Periodické syndrómy asociované s kryopyrínom (CAPS) zahŕňajú skupinu vzácných autozápalových ochorení, ku ktorým patrí Familiárny chladový autozápalový syndróm (FCAS), Muckleov-Wellsov syndróm (MWS) a Chronický detský neurologicko-kĺbovo-kožný syndróm (CINCA), taktiež známy ako Multisystémové zápalové ochorenie začínajúce v novorodeneckom veku (NOMID). Tieto syndrómy boli prvýkrát popísané ako zvláštne klinické jednotky s niektorými spoločnými črtami: pacienti často majú prekrývajúce sa príznaky zahrňujúce teplotu, kožné vyrážky charakteru žihľavky (pseudourtikária) a kĺbové príznaky rôznej intenzity spojené so systémovým zápalom.

Tieto tri ochorenia existujú ako celok v rôznej intenzite: FCAS je najmiernejší, CINCA (NOMID) najťažší a pacienti s MWS majú stredne ťažké prejavy ochorenia.

Rozbor týchto stavov na molekulárnej úrovni preukázal mutácie v tom istom géne pri všetkých troch ochoreniach.

#### **1.2 Aké je to časté?**

CAPS sú veľmi vzácne stavy, ktoré ovplyvňujú iba niekoľkých z milióna jedincov, ale pravdepodobne sú aj nedostatočne diagnostikované. CAPS možno nájsť na celom svete.

---

### **1.3 Čo je príčinou ochorenia?**

CAPS je genetické ochorenie. Zodpovedný gén pre tieto 3 klinické jednotky (FCAS, MWS, CINCA/NOMID) sa nazýva CIAS1 (alebo NLRP3) a kóduje bielkovinu nazývanú kryopyrín. Táto bielkovina hrá kľúčovú úlohu v zápalovej odpovedi ľudského tela. Ak je gén poškodený, zvyšuje sa jeho funkcia a zápalová odpoveď je zvýraznená. Toto zvýšenie zápalovej odpovede je zodpovedné za klinické príznaky pozorované pri CAPS.

U 30% pacientov s CINCA/NOMID nebola nájdená žiadna mutácia génu CIAS1. Do určitej miery existuje genotypovo-fenotypová korelácia: mutácie nájdené u pacientov s miernou formou CAPS neboli zistené u pacientov s ťažkým postihnutím a naopak. Je pravdepodobné, že ďalšie genetické a environmentálne faktory ovplyvňujú príznaky ochorenia a ich závažnosť.

### **1.4 Je to dedičné?**

CAPS je autozómovo dominantne dedičné ochorenie. To znamená že ochorenie je prenášané z jedného rodiča, ktorý má ochorenie a je nositeľom abnormálnej kópie génu CIAS1. Keďže každý má 2 kópie všetkých svojich génov, riziko postihnutia rodičovským prenosom mutovanej kópie génu CIAS1, a teda prenosu ochorenia je pre každé dieťa 50%. Môžu sa vyskytovať aj mutácie de novo (nové): v takom prípade žiaden z rodičov nie je chorý a nie je nosičom mutácie v géne CIAS1, ale táto sa objaví len až počatí. V tomto prípade je riziko pre ďalšie dieťa na úrovni náhody.

### **1.5 Je to infekčné?**

CAPS nie sú infekčné.

### **1.6 Aké sú hlavné príznaky?**

Vyrážka - kľúčový príznak všetkých týchto ochorení, je zvyčajne prvým zjavným príznakom. Bez ohľadu na syndróm, má rovnaký charakter: je to migrujúca makulo-papulózna zvyčajne nesvrbivá vyrážka (pripomína urtikáriu - žihľavku). Intenzita kožného výsevu sa líši u jednotlivých pacientov a podľa aktivity ochorenia.

FCAS, v minulosti známy ako familiárna chladová urtikária, je

---

charakterizovaný opakovanými krátkymi epizódami horúčok s vyrážkou a bolesťami kĺbov vznikajúcich po vystavení tela nízkej teplote. Ďalšie často udávané príznaky sú zápal spojiviek a bolesti svalov. Príznaky zvyčajne začínajú 1-2 hodiny po celkovej expozícii chladu alebo významnej zmene teploty. Ataky sú zvyčajne krátke (menej ako 24hodín). Tieto ataky spontánne ustúpia (to znamená, že odznievajú bez liečby). Pacienti často udávajú, že a cítia dobre ráno po zobudení po teplej noci, ale začnú sa cítiť zle neskôr počas dňa po vystavení chladnému spúšťaču. Je bežný skorý začiatok ochorenia - po narodení alebo počas prvých 6 mesiacov života. Počas epizód zápalu sú v krvi zvýšené zápalové parametre. Kvalita života pacientov s FCAS môže byť rôzne ovplyvnená v závislosti od frekvencie a intenzity príznakov. Neskoré komplikácie ako strata sluchu a amyloidóza sa zvyčajne nevyskytujú.

MWS je charakteristický opakovanými epizódami teplôt a vyrážok spojenými s kĺbovým a očným zápalom, hoci horúčka nemusí byť vždy prítomná. Veľmi častá je chronická únava.

Zvyčajne nie je možné identifikovať vyvolávajúce faktory a spúšťanie chladom sa pozoruje zriedkavo. Priebeh ochorenia sa odlišuje medzi jednotlivcami od typickejších opakovaných atakov zápalu až po trvalý výskyt príznakov. Ako pri FACS, pacienti s MWS často popisujú zhoršenie príznakov večer. Prvé príznaky sa vyskytujú v skorom veku, ale bol popísaný aj nástup príznakov v neskoršom detstve.

Častá je strata sluchu (vyskytuje sa asi u 70% prípadov) a zvyčajne začína v detstve alebo v skorej dospelosti. Amyloidóza je najväčšia komplikácia MWS a vyvinie sa v dospelosti približne u 25% prípadov. Táto komplikácia vzniká ukladaním amyloidu, špeciálnej bielkoviny súvisiacej so zápalom, v niektorých orgánoch ( obličky, črevo, koža, srdce). Táto uložená bielkovina spôsobuje postupnú stratu funkcie orgánu, najmä obličiek, čo sa prejaví ako proteinúria (strata bielkovín močom) nasledovaná znížením obličkových funkcií. Amyloidóza nie je špecifická pre CAPS a môže byť komplikáciou ďalších chronických zápalových ochorení.

Počas epizód zápalu sú v krvi zvýšené zápalové parametre, v ťažších prípadoch sú zvýšené trvalo. Kvalita života pacientov je ovplyvnená do rozličnej miery.

CINCA (NOMID) je spojené s najťažšími príznakmi z celého spektra

---

týchto ochorení. Vyrážka je zvyčajne prvý príznak a objaví sa už krátko po narodení alebo v skorom dojčenskom veku. Jedna tretina pacientov sa narodí predčasne alebo s nízkou pôrodnou hmotnosťou. Horúčka môže byť len občasná, veľmi mierna a v niektorých prípadoch chýba úplne. Pacienti sa často sťažujú na únavu.

Kožné a kĺbové zápaly sa prejavujú v rôznej intenzite: približne u dvoch tretín pacientov sa kĺbové príznaky obmedzujú na bolesti kĺbov alebo ich prechodný opuch počas akútneho vzplanutia. Avšak v jednej tretine prípadov sa vyskytuje ťažké a invalidizujúce poškodenie v dôsledku zvýšeného rastu chrupavky. Tento nadmerný rast môže byť dôvodom veľkých deformít kĺbov s bolesťou a obmedzeným rozsahom pohyblivosti. Kolená, členky, zápästia a lakty sú najčastejšie postihnuté symetricky. Rádiologické prejavy sú charakteristické. Ak sú prítomné artropatie spôsobené nadmerným rastom, vznikajú v rannom veku pred tretím rokom života.

Abnormality centrálného nervového systému (CNS) vznikajú u väčšiny pacientov a sú zapríčinené chronickou aseptickou meningitídou (neinfekčným zápalom mozgových blán). Tento chronický zápal je zodpovedný za chronické zvýšenie vnútrolebečného tlaku. Príznaky vyplývajúce z tohto stavu sú rôznej intenzity a zahŕňujú chronické bolesti hlavy, niekedy vracanie, podráždenosť najmladších detí a opuch terča zrakového nervu na očnom pozadí (oftalmoskopia). Epilepsia (záchvaty) a zníženie kognitívnych funkcií sa vyskytujú u vážne postihnutých pacientov.

Oči môžu byť tiež postihnuté: zápal sa môže vyskytovať na prednej a/alebo zadnej časti oka, bez ohľadu na prítomnosť opuchu terča zrakového nervu. Očné prejavy môžu postupovať do očnej invalidity v dospelosti (strata zraku). Percepčná porucha sluchu je častá a vyvinie sa v neskorom detstve alebo neskôr v živote. Amyloidóza sa vyvíja s narastajúcim vekom u 25% pacientov. Zaostávanie rastu a oneskorenie vývoja znakov puberty sa môže vyskytnúť ako dôsledok chronického zápalu. Zápal v krvi je vo väčšine prípadov trvalý. Dôkladné vyšetrenie pacientov s CAPS zvyčajne odhalí významné prekryvanie klinických príznakov. Pacienti s MWS môžu udávať príznaky zhodné s FCAS, ako je vnímavosť na chlad (veľmi časté ataky v zime) alebo príznaky zodpovedajúce miernemu postihnutiu CNS ako sú časté bolesti hlavy alebo asymptomatický opuch terča zrakového nervu, ktorý sa vyskytuje u pacientov s CINCA (NOMID). Podobne sa príznaky súvisiace s neurologickým postihnutím môžu stať zrejme u pacientov so zvyšujúcim

---

sa vekom. Členovia tej istej rodiny, ktorí majú CAPS, môžu vykazovať miernu odlišnosť v intenzite príznakov. Avšak ťažké prejavy CINCA (NOMID) ako sú poškodenia kĺbov alebo ťažké neurologické poškodenie neboli nikdy udávané členmi rodiny postihnutými miernejšími formami CAPS (FCAS alebo mierny MWS).

### **1.7 Je ochorenie rovnaké u každého dieťaťa?**

Pri CAPS sa pozoruje obrovská variabilita ťažkostí. Pacienti s FCAS majú ľahšie ochorenie s dobrou dlhodobou prognózou. Pacienti s MWS sú ťažšie postihnutí v dôsledku rozvoja hluchoty a amyloidózy. Pacienti s CINCA/NOMID majú najťažší priebeh ochorenia. V tejto skupine existuje aj variabilita v závažnosti neurologického a kĺbového postihnutia.

## **2. DIAGNOSTIKA A TERAPIA**

### **2.1. Ako sa to diagnostikuje?**

Diagnóza CAPS je založená na klinických príznakoch ešte predtým, než je geneticky potvrdená. Odlíšenie medzi FCAS a MWS, alebo MWS a CINCA/NOMID môže byť náročné, kvôli prítomnosti viacerých prekrývajúcich sa príznakov. Diagnóza je založená na klinických príznakoch a anamnéze od pacienta. Očné vyšetrenie (najmä vyšetrenia očného pozadia), vyšetrenie mozgo-miešneho moku (lumbálna punkcia) a rádiologické hodnotenie pomáhajú pri odlišovaní podobných ochorení.

### **2.2. Dá sa to liečiť alebo vyliečiť?**

CAPS nie je možné vyliečiť, keďže ide o genetickú chorobu. Avšak vďaka výraznému pokroku v porozumení týchto porúch, sú teraz k dispozícii nové sľubné lieky na liečbu CAPS a t.č. sa skúma aj ich dlhodobý efekt.

### **2.3. Aká je liečba?**

Nedávna práce o genetike a patofyziológii CAPS ukazujú, že IL-1 $\beta$ , silný cytokín (bielkovina) zápalu, je nadmerne produkovaný a zohráva hlavnú úlohu v pri vzniku ochorenia. V súčasnej dobe sú v rôznych fázach vývoja viaceré lieky, ktoré inhibujú IL-1 $\beta$  (blokátory IL-1). Prvý liek na

---

liečbu týchto stavov bola Anakinra. Bolo preukázané, že je rýchlo účinný pri kontrole zápalu, exantému, horúčky, bolesti a únavy vo všetkých CAPS. Táto liečba tiež účinne zlepšuje neurologické ťažkosti. Pri niektorých stavoch môže zlepšiť hluchotu a kontrolovať amyloidózu. Avšak tento liek sa nezdá byť účinný pri artropatii. Potrebné dávky závisia od závažnosti ochorenia. Liečba sa musí začať už v ranom veku, skôr než chronický zápal spôsobí nezvratné poškodenie orgánov ako je hluchota alebo amyloidóza. Liečba vyžaduje každodenné podkožné injekcie. Často sú hlásené lokálne reakcie v mieste vpichu, ale môžu časom vymiznúť. Rilonacept je ďalší anti-IL-1 liek schválený FDA (Food and Drug Administration v USA) pre pacientov starších ako 11 rokov, ktorí trpia FCAS alebo MWS. Podáva sa v týždenných podkožných injekciách. Kanakinumab je ďalší anti-IL-1 liek nedávno schválený Americkou agentúrou pre lieky (FDA) a Európskou liekovou agentúrou (EMA) pre pacientov s CAPS starších ako 2 roky. U pacientov s MWS, tento liek efektívne kontroluje prejavy zápalu pri aplikácii každé 4-8 týždne. Vzhľadom na genetický pôvod ochorenia sa dá predpokladať, že farmakologická blokáda IL-1 je nutná dlhodobo, ak nie celoživotne.

#### **2.4. Ako dlho bude choroba trvať?**

CAPS sú celoživotné ochorenia.

#### **2.5. Aká je dlhodobá prognóza (predpokladaný priebeh a výsledok) ochorenia?**

Dlhodobá prognóza FCAS je dobrá, ale kvalita života môže byť ovplyvnená opakujúcimi sa epizódami horúčky. Pri MWS môžu pacienti z hľadiska prognózy trpieť amyloidózou a poruchou funkcie obličiek. Hluchota je tiež významnou dlhodobou komplikáciou. Deti s CINCA môžu mať počas choroby poruchy rastu. Pri CINCA/NOMID dlhodobá prognóza závisí na závažnosti neurologického a kĺbového postihnutia. U vážne postihnutých jedincov je možná predčasná smrť. Liečba blokátormi IL-1 výrazne zlepšila výsledok CAPS.

### **3. KAŽDODENNÝ ŽIVOT**

#### **3.1. Ako môže choroba vplývať na dieťa a každodenný život**

---

## **rodiny?**

Kvalita života môže byť ovplyvnená opakujúcimi sa epizódami horúčky. Oneskorenie určenia diagnózy môže viesť k úzkosti rodičov a niekedy k zbytočným lekárskeým vyšetreniam.

### **3.2 A čo škola?**

Je nevyhnutné, aby deti s chronickým ochorením pokračovali vo vzdelávaní. Je niekoľko problémov, ktoré budú deťom spôsobovať problémy pri dodržiavaní školskej dochádzky. Preto treba túto situáciu objasniť aj učiteľom. Rodičia a učitelia by mali podporovať deti k účasti na školských aktivitách, nielen preto, aby sa deťom v škole darilo, ale aby boli akceptované aj svojimi vrstovníkmi a dospelými. Budúca integrácia v odbornom svete, je nevyhnutná pre mladých pacientov a je jedným z cieľov globálnej starostlivosti o chronicky chorých pacientov.

### **3.3. A čo sa týka športu?**

Športovanie je zásadný aspekt každodenného života . Jedným z cieľov terapie je umožniť deťom, aby žili čo najnormálnejší život a nelíšili sa od rovesníkov. Môžu vykonávať všetky činnosti, ktoré zvládajú. Avšak v akútnej fáze bude potrebné obmedziť fyzickú aktivitu alebo viac dbať na odpočinok.

### **3.4. Diéta?**

Neexistujú žiadne špecifické rady týkajúce sa výživy. Všeobecne platí, že dieťa by malo jesť vyváženú, normálnu stravu vhodnú pre jeho / jej vek. Odporúčaná je zdravá, vyvážená strava s dostatočným príjmom bielkovín, vápnika a vitamínov vhodná pre rast dieťaťa.

### **3.5. Môže podnebie ovplyvniť priebeh choroby?**

Chladné teploty môžu byť vyvolávatelom symptómov.

### **3.6. Môže byť dieťa očkované?**

Áni, dieťa môže a malo by byť očkované. Ale ošetrojúci lekár by mal byť poučený pred podaním živej oslabenej vakcíny a riešiť všetko adekvátne

---

od prípadu k prípadu.

### **3.7. A čo sa týka pohlavného života, tehotenstva a antikoncepcie?**

O tomto aspekte v literatúrne nie sú zmienky. Ako všeobecné pravidlo platí, rovnako ako u iných autoinflamatórnych ochorení , že tehotenstvo by malo byť plánované, vzhľadom na úpravu liečbu aj na možné vedľajšie účinky biologickej liečby na plod.