



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

## **Kriyopirin İlişkili Periyodik Sendrom (CAPS)**

2016'un türevi

### **1. CAPS NEDİR**

#### **1.1 Nedir?**

Kriyopirin ilişkili Periyodik Sendromlar (CAPS), nadir görülen otoenflamatuar hastalıklar grubudur. Bu gruptaki hastalıklar: Ailesel Soğuk Otoenflamatuar Sendromu (FCAS), Muckle-Wells Sendromu (MWS) ve Kronik İnfantil Nörolojik Kütanöz Artiküler Sendrom (CINCA)'dur. CINCA'nın diğer adı Neonatal Başlangıçlı Multisistemik Enflamatuar Hastalık (NOMID)'dir. Bu sendromlar, bazı klinik benzerliklere rağmen başlangıçta ayrı klinik tablolar olarak tanımlanmıştır: Hastalar sıklıkla ateş, ürtiker benzeri deri döküntüleri ve sistemik enflamasyona bağlı çeşitli derecelerde eklem rahatsızlıkları gibi birbirleriyle örtüşen şikayetlerle gelirler.

Bu üç hastalığın şiddeti farklıdır: FCAS en hafif formdur, CINCA (NOMID) en ağır ve MWS ise orta şiddette fenotipe sahip formdur.

Bu hastalıkların moleküler düzeyde incelenmesi sonucunda üç hastalıkta da aynı genin mutasyona uğramış olduğu gösterilmiştir.

#### **1.2 Ne kadar yaygındır?**

CAPS, milyonda sadece birkaç bireyi etkileyen, oldukça nadir görülen hastalıklardır. Ancak muhtemelen olduğundan az fark edilmektedir. CAPS dünyanın her yerinde görülebilir.

#### **1.3 Hastalığın sebepleri nelerdir?**

CAPS kalıtsaldır. Bu üç hastalıktan (FCAS, MWS, CINCA/NOMID) CIAS1 (veya NLRP3) isimli gen sorumludur. Bu gen, kriyopirin (cryopyrin) adlı

---

proteini kodlar. Bu protein vücudun enflamatuar yanıtında önemli bir rol oynar. Gende bir bozukluk olduğu takdirde bu, proteinin işlevinde artışa yol açar (buna işlev kazancı denir) ve enflamatuar yanıtta artış görülür. Artan enflamatuar yanıtlar, CAPS'te gözlemlenen klinik belirtilerin sorumlusudur.

CINCA/NOMID hastalarının %30'unda CIAS1 mutasyonu yoktur. Bir dereceye kadar genotip/fenotip ilişkisi mevcuttur; hafif formdaki CAPS hastalarında bulunan mutasyonlar ciddi CAPS hastalarında görülmez, aynı şekilde bunun tersi de doğrudur. Başka genetik ve çevresel faktörler de hastalığın ciddiyetini ve bulgularını etkileyebilir.

#### **1.4 Kalıtsal mıdır?**

CAPS sendromu otozomal dominant olarak kalıtılan bir hastalıktır. Bu da, hastalığın, hasta olan ve CIAS1 geninin anormal bir kopyasını taşıyan anne veya babadan birinden geçtiği anlamına gelir. Her kişi, her genden 2 kopya taşıdığına göre, bu hastalıktan etkilenmiş bir ebeveynnin her bir çocuğuna mutasyona uğramış bir CIAS geni kopyasını aktarma riski %50'dir. De novo (yeni) mutasyonlar da olabilir. Bu durumda ebeveynlerden hiçbirinde hastalık da CIAS1 geninde mutasyon da yoktur ancak hastanın CIAS1 genindeki bozulma, çocuğun ana rahmine düşmesi sırasında oluşmuştur. Bu durumda, diğer çocukların CAPS olma olasılığı rastlantısaldır.

#### **1.5 Bulaşıcı mıdır?**

CAPS bulaşıcı değildir.

#### **1.6 Başlıca belirtileri nelerdir?**

Döküntü, her üç hastalık için de genellikle ilk fark edilen ve önemli bir bulgudur. Her üç sendromda da aynı şekilde: gezici makülo-papüller tarzda (ürtiker görünümlü), genelde kaşıntısız döküntü görülür. Cilt döküntüsünün yoğunluğu hastadan hastaya değişkenlik gösterir ve hastalığın aktivitesi ile ilişkilidir.

Ailesel soğuk ürtikeri olarak da bilinen FCAS, soğuk havaya maruziyet sonucu ortaya çıkan, tekrarlayan, kısa süreli ateş, döküntü ve eklem ağrısı ile karakterizedir. Bildirilen diğer belirtiler arasında konjunktivit ve kas ağrısı bulunur. Belirtiler genellikle soğuk havaya veya belirgin ısı

---

farklarına maruz kalındıktan 1-2 saat sonra ortaya çıkar ve ataklar genellikle kısa sürelidir (24 saatten kısa). Ataklar kendi kendini sınırlar (yani tedavisiz olarak kendiliğinden iyileşir). Hastalar ılık bir gece sonrası sabahları iyi hissettiklerini ancak günün ilerleyen saatlerinde soğuğa maruz kalınca kötüleştiklerini ifade ederler. Hastalığın erken başlaması, yani doğumda veya hayatın ilk altı ayı içerisinde başlaması yaygındır. Enflamasyon atakları sırasında, kandaki enflamasyonda artış gözlemlenir. FCAS'lı hastaların hayat kaliteleri, belirtilerin yoğunluğu ve sıklığına göre değişebilir. Buna rağmen, sağırılık ve amiloidoz gibi geç komplikasyonlar genellikle ortaya çıkmaz.

MWS'te eklem ve göz enflamasyonu ile ilişkili döküntü ve ateş ataklarıyla karakterizedir. Ancak ateş her zaman olmayabilir. Kronik yorgunluk sıklıkla görülür.

Başlatıcı faktörler genellikle tanımlanmamıştır. Soğuk tarafından tetiklenme nadiren görülür. Hastalık tekrarlayan daha tipik enflamasyon ataklarından kalıcı semptomlara kadar değişen bir yelpazede seyreder. FCAS'da olduğu gibi MWS hastaları da akşamları kötüleştiklerini ifade ederler. İlk semptomlar hayatın erken döneminde ortaya çıkar ancak daha geç olarak çocukluk döneminde ortaya çıkan vakalar da vardır. Sağırılık yaygındır (vakaların %70'inde görülür) ve sıklıkla çocukluk veya erken yetişkinlik döneminde ortaya çıkar; amiloidoz MWS'teki en ciddi komplikasyondur ve yetişkin dönemde vakaların yaklaşık %25'inde görülür. Bu komplikasyon, enflamasyonla ilişkili olan amiloid isimli proteinin bazı organlarda (böbrek, sindirim kanalı, cilt ve kalp gibi) birikmesi sonucu ortaya çıkar. Bu birikimler organlarda, özellikle böbreklerde fonksiyon kaybına neden olur; proteinüri (idrarda protein kaybı) ve ardından böbrek fonksiyonlarında bozukluk olarak kendini gösterir. Amiloidoz CAPS'a özgü bir durum değildir, diğer kronik enflamatuvar hastalıklarda da görülebilir.

Kanda enflamasyon belirteçleri, enflamasyon atakları sırasında veya daha ciddi vakalarda kalıcı olarak gözlemlenir. Hastalarda hayat kalitesi üzerine olan etkisi değişkendir.

CINCA (NOMID), bu hastalıklar içerisinde en ciddi belirtilere sahip olan hastalıktır. Döküntü, genellikle ilk bulgudur ve doğumda veya erken çocukluk döneminde ortaya çıkar. Hastaların üçte biri prematüre veya gebelik yaşına göre ufaktır. Ateş aralıklı olabilir, çok hafiftir veya bazı vakalarda hiç görülmeyebilir. Hastalar sıklıkla yorgunluktan yakınır.

---

Kemik ve eklem iltihabının şiddeti değişkenlik gösterir; hastaların yaklaşık üçte ikisinde belirtiler eklemlerde, ataklar sırasında ağrı veya geçici şişlik ile sınırlıdır. Vakaların üçte birinde ise kırırdağın aşırı büyümesine bağlı olarak eklemler ciddi şekilde etkilenir ve işlev kaybı ortaya çıkar. Bu aşırı büyümeye bağlı olan artropatiler, eklemlerde ciddi şekil bozukluklarına, ağrıya ve eklem hareketinin kısıtlanmasına neden olur. Dizler, ayak bilekleri, el bilekleri ve dirsekler sıklıkla ve simetrik olarak etkilenir. Radyolojik bulguları ayırt edicidir. Aşırı büyüme artropatisi varsa 3 yaşından önce ortaya çıkar.

Merkezi sinir sistemi anomalileri hastaların neredeyse hepsinde görülür ve kronik aseptik menenjitten (beyin ve omuriliği saran zarın mikrobik olmayan enflamasyonu) dolayı ortaya çıkar. Bu kronik enflamasyon, kronik kafa içi basınç artışına neden olur. Bu duruma ait belirtilerin şiddeti değişkendir ve kronik baş ağrısı, bazen kusma, küçük çocuklarda huzursuzluk, fundoskopide (özel bir göz muayenesi) papilo-ödem bu belirtiler arasında sayılabilir. Hastalıktan daha ciddi boyutta etkilenen vakalarda bazen epilepsi (nöbetler) ve algıda bozukluk görülebilir. Gözler de hastalıktan etkilenebilir; papilo-ödem varlığından bağımsız olarak gözün arka veya ön kısmında enflamasyon olabilir. Gözde ortaya çıkan bu bulgular, yetişkinlikte görme kaybına kadar ilerleyebilir. Sağırılık da sıklıkla görülür ve geç çocukluk veya ilerleyen yaşlarda ortaya çıkar. İlerleyen yaşla birlikte hastaların %25'inde amiloidoz gelişir. Kronik enflamasyonun bir sonucu olarak gelişme geriliği ve ergenlikte gecikme olabilir. Vakaların çoğunda kanda sürekli enflamasyon vardır. CAPS hastalarının ayrıntılı muayenesinde klinik bulguların fazlasıyla örtüştüğü gözlenebilir. MWS'li bir hastada FCAS ile uyumlu olan soğuk duyarlılığı (kışın daha sık tekrarlayan ataklar gibi) görülebilir veya merkezi sinir sisteminin hafif tutulumuyla örtüşen, sık tekrarlayan baş ağrısı veya asemptomatik papilo-ödem, CINCA (NOMID) hastalarında olduğu gibi gözlemlenebilir. Aynı şekilde, sinir sisteminin etkilendiğine dair bulgular hastanın yaşı ilerledikçe belirginleşebilir. Aynı ailedeki CAPS'tan etkilenmiş bireylerde hastalığın şiddeti farklı olabilir; ancak CAPS'ın hafif şekillerinden FCAS veya hafif MWS'ten etkilenen aile bireylerinde CINCA (NOMID)'nın ağır belirtilerinden olan aşırı büyüme artropatisi veya sinir sisteminin ciddi olarak etkilenmesi gibi durumlar hiç rapor edilmemiştir.

## **1.7 Hastalık her çocukta aynı mıdır?**

---

CAPS hastalarında hastalık şiddeti oldukça değişkenlik gösterir. FCAS'lı hastalarda hastalık daha hafif ve uzun dönem prognoz daha iyidir. MWS hastalarında olası sağırlık ve amiloidoz gelişimine bağlı olarak daha ciddi bir hastalık seyri olur. CINCA/NOMID hastaları en ağır etkilenmiş olan hastalardır. Bu hasta grubunda, nörolojik tutulum ve eklem tutulumunun ciddiyetine bağlı olarak değişkenlik söz konusudur.

## **2. TEŞHİS VE TEDAVİ**

### **2.1 Nasıl teşhis edilir?**

CAPS tanısı genetik olarak onaylanmadan önce klinik bulgular temel alınarak konulur. Örtüşen bulgular nedeniyle FCAS ile MWS veya MWS ile CINCA/NOMID ayrımı yapmak zor olabilir. Tanı, klinik bulgular ve hastanın tıbbi öyküsü temel alınarak konulur. Göz muayenesi (özelikle fundoskopi), BOS incelenmesi (lomber ponksiyon) ve radyolojik incelemeler, bu hastalıkların ayırt edilmesinde faydalıdır.

### **2.2 Tedavisi veya tam şifayla iyileşmesi mümkün müdür?**

CAPS genetik bir hastalık olduğu için tamamen iyileştirilemez. Ancak bu hastalıkların anlaşılmasındaki önemli ilerlemeler sayesinde, CAPS tedavisinde yeni ilaçlar artık kullanımdadır ve bu ilaçların uzun süreli etkileri üzerine çalışmalar yapılmaktadır.

### **2.3 Tedaviler nelerdir?**

CAPS fizyopatolojisi ve genetiği üzerinde yapılan son çalışmalar, güçlü bir enflamatuvar sitokin (protein) olan IL-1 $\beta$ 'nın üretimini, bu hastalıklarda artmış olduğunu ve bu durumun hastalığın başlamasında önemli rol oynadığını göstermektedir. Günümüzde, IL-1 $\beta$ 'yı bloke eden çok sayıda ilaç (IL-1 blokerler) gelişimlerinin çeşitli aşamalarında. Bu ilaçlardan ilk kullanıma giren Anakinraydı. Tüm CAPS rahatsızlıklarında enflamasyon, döküntü, ateş, ağrı ve yorgunluk belirtilerini hızla kontrol altına aldığı gösterilmiştir. Bu tedavi aynı zamanda nörolojik tutulumu iyi gelmektedir. Bazı durumlarda sağırlığa iyi gelebilir ve amiloidoz gelişimini kontrol altında tutabilir. Maalesef aşırı büyümeye bağlı olan artropati üzerinde etkili görünmemektedir. Tedavi dozu hastalığın şiddetine bağlı olarak değişir. Tedavi, kronik enflamasyon organlarda

---

sağırılık ve amiloidoz gibi geri dönüşsüz hasarlara yol açmadan, erken yaşta başlanmalıdır. Günlük cilt altı enjeksiyon gerektirir. Enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyon gözlemlendiği sıklıkla rapor edilmiştir fakat zamanla düzelebilir. FCAS veya MWS hastası 11 yaş üstü çocuklarda FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) onayı almış olan diğer bir IL-1 inhibitörü olan Rilonacept de kullanılmaktadır. Haftalık olarak cilt altı enjeksiyon gerektirir. Canakinumab ise 2 yaş üstü CAPS hastası çocuklarda kısa süre önce FDA ve EMA (Avrupa İlaç Ajansı) onayı almış olan diğer bir IL-1 inhibitörü ilaçtır. Bu ilacın, MWS hastalarında 4-8 haftada bir cilt altı uygulanarak enflamasyon belirtilerini etkin şekilde kontrol altına aldığı kısa süre önce gösterilmiştir. Genetik bir hastalık olduğu için, IL-1'in ilaç kullanarak bloke edilmesine, hayat boyu olmasa da, uzun süre devam edilmesi gerektiği anlaşılabilir.

## **2.4 Hastalık ne kadar sürer?**

CAPS hayat boyu süren bir hastalıktır.

## **2.5 Hastalığın uzun dönemli prognozu (öngörülen sonucu ve seyri) nasıldır?**

FCAS hastalarının uzun dönem prognozu iyidir ancak tekrarlayan ateşli dönemler nedeniyle yaşam kalitesi etkilenebilir. MWS sendromunda amiloidoza bağlı böbrek fonksiyonlarındaki bozulma, uzun dönemde prognozu etkileyebilir. Sağırılık da uzun dönemde görülen önemli bir komplikasyondur. CINCA hastası çocuklarda, hastalık süresince gelişme bozuklukları görülebilir. CINCA/NOMID'de, uzun süreli prognoz, nörolojik, nöro-sensorial (sinir duyusal) tutulum ve eklemlerin ne kadar ciddi boyutta etkilendiğine göre değişir. Hipertrofik artropatiler ciddi sakatlıklara neden olabilir. Hastalıktan ciddi boyutta etkilenen bazı vakalarda erken ölüm görülebilir. IL-1 blokerleriyle tedavi, CAPS vakalarından alınan sonuçları ciddi şekilde iyileştirmiştir.

## **3. GÜNLÜK HAYAT**

### **3.1 Hastalık çocuğun ve ailenin günlük hayatını nasıl etkiler?**

Tekrarlayan ateşlerle hayat kalitesi etkilenebilir. Doğru tanı konulması gecikebilir. Bu gecikme, anne babanın gerginlik yaşamasına ve zaman

---

zaman gereksiz tıbbi prosedürlere yol açabilir.

### **3.2 Okul hayatı nasıl etkilenir?**

Kronik hastalıkları olan çocuklarda eğitime devam etmek esastır. Okula devamda sorunlara yol açabilecek birkaç etmen vardır ve bu sebeple, çocuğun olası ihtiyaçlarını öğretmenlere açıklamak önemlidir. Çocuğun yalnız akademik başarı elde etmesi için değil aynı zamanda gerek yaşıtları gerekse yetişkinler tarafından kabul ve takdir görmesi amacıyla normal bir şekilde okul faaliyetlerine katılması için aileler ve öğretmenler ellerinden geleni yapmalıdır. Genç hastanın gelecekte mesleki hayatına uyum sağlaması önemlidir ve kronik hastalığı olanlarda geniş çaplı tedavinin amaçlarından biri budur.

### **3.3 Spor yapmasını etkiler mi?**

Spor yapmak her çocuğun günlük hayatının vazgeçilmez bir parçasıdır. Tedavinin amaçlarından biri de çocukların mümkün olduğunca normal bir yaşam sürmelerine ve kendilerini yaşıtlarından farklı görmemelerine olanak tanımaktır. Bu sebeple, tolere edildiği şekliyle tüm aktiviteler yapılabilir. Ancak, kısıtlı fiziksel aktivite veya dinlenme, akut fazda gerekli olabilir.

### **3.4 Beslenme nasıl olmalıdır?**

Özel bir beslenme tavsiyesi yoktur. Genel anlamda çocuğun yaşına uygun, dengeli ve normal bir beslenme sürdürmesi gerekir. Büyüme çağındaki bir çocuk için yeterli protein, kalsiyum ve vitaminleri içeren sağlıklı ve dengeli bir beslenme tavsiye edilir.

### **3.5 İklim hastalığının seyrini etkiler mi?**

Düşük sıcaklıklar belirtileri tetikleyebilir.

### **3.6 Çocuk aşılanabilir mi?**

Evet çocuk aşılanabilir hatta aşılanmalıdır. Ancak zayıflatılmış canlı aşı verilmeden önce hekimin uygun tavsiyelerde bulunabilmesi için hekime bilgi verilmelidir.

---

### **3.7 Cinsel yaşam, gebelik ve doğum kontrolü hakkında neler söylenebilir?**

Bugüne kadar literatürde hastalarda bu konuya yönelik herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Genel bir kural olarak, diğer otoenflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi, biyolojik ajanların fetüs üzerinde olası yan etkileri nedeniyle tedaviyi önceden uyarlamak için hamileliği planlamak daha iyidir.