

Cryoporin-assoziierte periodische Syndrome (CAPS)

Was ist das?

„Cryoporin-assoziierte periodische Syndrome“ (CAPS) ist eine Gruppe seltener autoinflammatorischer Erkrankungen, die sich aus den folgenden zusammensetzt: „Familial cold autoinflammatory syndrome“ (FCAS), „Muckle-Wells syndrome“ (MWS) und „chronic infantile neurologic cutaneous articular syndrome“ (CINCA) auch als „neonatal onset multisystemic inflammatory disease“ (NOMID) bekannt. Diese Syndrome wurden anfangs als individuelle klinische Bilder beschrieben, trotz einiger klinischer Ähnlichkeiten: Patienten stellen sich häufig mit überlappenden Symptomen vor, wie Fieber, pseudo-urtikarielle Hautausschläge und Gelenkbeteiligung unterschiedlichster Schweregrade, assoziiert mit einer systemischen Entzündung. Zwischen den Schweregraden dieser drei Syndrome besteht ein Kontinuum: FCAS ist die mildeste Form, CINCA (NOMID) die schwerste, und Patienten mit MWS liegen dazwischen. Untersuchungen auf molekularer Ebene zeigten Mutationen des gleichen Gens bei allen drei Erkrankungen.

Wie häufig kommt CAPS vor?

CAPS sind sehr seltene, weltweit vorkommende Erkrankungen.

Was sind die Ursachen für die Erkrankung?

CAPS sind genetische Erkrankungen. Das für die drei Erkrankungen (FCAS, MWS, CINCA/NOMID) verantwortliche Gen heißt CIAS 1 und kodiert ein Protein namens Cryoporin oder NLRP3. Dieses Protein spielt eine Schlüsselrolle in der körpereigenen Entzündungsantwort. Liegt eine Störung des Gens vor, kommt es zu einer Funktionssteigerung (gain of function) des Proteins, die eine verstärkte Entzündungsreaktion hervorruft. Diese verstärkten Entzündungsantworten sind für die bei CAPS beobachteten klinischen Symptome verantwortlich. Bei 30 % der Patienten mit CINCA/NOMID kann keine Mutation von CIAS 1 nachgewiesen werden.

Bis zu einem gewissen Grad besteht eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation. Mutationen, die bei Patienten mit mildereren CAPS-Formen gefunden wurden, konnten nicht bei schwer beeinträchtigten Patienten identifiziert werden und umgekehrt. Zusätzliche genetische oder umweltbedingte Faktoren könnten weitere Modulatoren des Schweregrades und der Symptome darstellen.

Wird CAPS vererbt?

CAPS wird autosomal-dominant vererbt. Das bedeutet, die Krankheit wird von einem der Eltern weitergegeben, der selbst betroffen ist und eine veränderte Kopie des CIAS 1-Gens trägt. Da wir von jedem unserer Gene eine Kopie haben, liegt das Risiko einer betroffenen Person, die mutierte Kopie von CIAS 1 weiterzugeben, für jedes Kind bei 50 %. De novo Mutationen können auch vorkommen. Das bedeutet, dass keiner der Eltern die Krankheit hat und bei keinem eine Mutation von CIAS 1 vorliegt, jedoch eine Störung des Gens bei der Geburt des Kindes offenbar wird. In einem solchen Fall ist das Risiko an CAPS zu erkranken für ein weiteres Kind zufallsbedingt.

Ist CAPS ansteckend?

CAPS ist nicht ansteckend.

Was sind die Hauptsymptome?

Der Hautausschlag – ein Schlüsselsymptom bei allen drei Erkrankungen – ist für gewöhnlich das Symptom, das als erstes wahrgenommen wird und er zeigt durchgehend denselben Charakter: ein wandernder makulo-papulärer, in der Regel nicht juckender Ausschlag (sieht wie Urtikaria aus). Die Intensität des Ausschlags ist von Patient zu Patient variabel und hängt von der Krankheitsaktivität ab.

Bei **FCAS**, auch bekannt als Familiäre Kälte-Urtikaria, kommt es charakteristischerweise zu wiederkehrenden Fieberschüben, sowie zu Hautausschlag und Gelenkschmerzen, die durch Kälteexposition ausgelöst werden.

Weitere häufige Symptome sind Konjunktivitis und muskuläre Schmerzen. Die Symptome treten meist 1-2 Stunden nach Kälteexposition oder nach erheblichen Temperaturschwankungen auf und sind von relativ kurzer Dauer (weniger als 24 h). Die Schübe sind selbstlimitierend, d.h. sie verschwinden ohne Behandlung. Patienten berichten häufig von morgendlichem Wohlbefinden nach wärmeren Nächten, jedoch von einer Verschlechterung des Befindens im Verlauf des Tages, wenn sie Kälte ausgesetzt sind. Für gewöhnlich tritt diese Erkrankung bei der Geburt oder innerhalb der ersten 6 Lebensmonate in Erscheinung. Bei Krankheitsaktivität können im Blut erhöhte Entzündungswerte gemessen werden. Die Lebensqualität von Patienten mit FCAS ist sehr unterschiedlich beeinträchtigt, abhängig von der Häufigkeit und der Stärke der Symptome. Spätfolgen wie Taubheit oder Amyloidose treten jedoch in aller Regel nicht auf.

MWS ist gekennzeichnet durch wiederkehrende Fieberschübe und Hautausschläge in Verbindung mit entzündlichen Prozessen in Gelenken und Augen, wobei Fieber aber nicht immer vorkommen muss. Chronische Müdigkeit kommt häufig vor. Auslösende Faktoren können meist nicht identifiziert werden und Kälteinduktion wird nur selten beobachtet. Der Ablauf der Krankheit ist sehr individuell und reicht von eher typischen wiederkehrenden Entzündungsepisoden bis hin zu permanenten Symptomen. Wie bei FCAS beschreiben Patienten mit MWS eine Symptomzunahme gegen Abend. Erste Symptome treten in früher Kindheit auf, jedoch wird von einer verspäteten Vorstellung beim Arzt in der Kindheit berichtet.

Schwerhörigkeit ist häufig (bei ungefähr 70 % der Fälle) und beginnt in der Kindheit oder im jungen Erwachsenenalter. Amyloidose ist die schwerwiegendste Komplikation, die im Erwachsenenalter im Rahmen von MWS auftritt und betrifft ca. 25 % der Patienten. Sie ist Folge von Amyloidablagerungen (Amyloid ist ein Protein, das mit Entzündungen assoziiert ist) in Organen wie Nieren, Darm, Haut und Herz. Diese Ablagerungen führen immer mehr zu einem Funktionsverlust der Organe, was die Nieren in besonderem Maße beeinträchtigt. Es kommt zu einer Proteinurie (Verlust von Proteinen durch den Urin) gefolgt von einer verminderten Nierenfunktion. Amyloidose ist nicht spezifisch für CAPS, da sie auch als Komplikation im Verlauf anderer chronischer Erkrankungen auftreten kann.

Zu Zeiten der Entzündung können im Blut erhöhte Entzündungswerte gemessen werden, während bei schwereren Fällen Entzündungswerte auch permanent erhöht sein können. Die Lebensqualität von Patienten mit MWS in unterschiedlichem Maße beeinträchtigt.

CINCA (NOMID) weist die schwersten Symptome in diesem Erkrankungskomplex auf. Auch hier ist der Hautausschlag das erste Zeichen und tritt bei Geburt oder in früher Kindheit in Erscheinung. Ein Drittel der Patienten kommt zu früh auf die Welt oder ist zu klein für das Schwangerschaftsalter. Fieber kann zeitweise vorkommen, sehr mild sein oder in manchen Fällen sogar gänzlich fehlen. Patienten klagen häufig über Abgeschlagenheit.

Entzündliche Vorgänge in Knochen und Gelenken variieren in ihrem Schweregrad: Bei etwa 2/3 der Patienten ist die Gelenkbeteiligung auf Gelenkschmerzen oder vorübergehende Schwellung während der aktiven Krankheitsphasen beschränkt. Bei 1/3 der Patienten jedoch kommt es zu einer sehr ernsten und behindernden Gelenkbeteiligung, die von übermäßigem Knorpelwachstum herrührt.

Dieses übermäßige Wachstum kann zu erheblichen Deformationen der Gelenke führen, einhergehend mit Schmerz und eingeschränkter Bewegungsfreiheit. Am häufigsten sind Knie, Knöchel, Handgelenke und Ellenbogen symmetrisch betroffen. Radiologische Befunde sind charakteristisch. Die schwerwiegende Gelenkproblematik (Arthropathie) tritt meist vor dem 3. Lebensalter auf.

Auffälligkeiten des Zentralen Nervensystems (ZNS) kommen bei fast allen Patienten vor und sind durch chronische aseptische Meningitis bedingt (nicht infektiöse Entzündung der Membranen, die das Gehirn und das Rückenmark umgeben). Diese chronische Entzündung ist auch verantwortlich für erhöhten Hirndruck. Symptome, die damit einhergehen sind in ihrer Intensität unterschiedlich und sind unter anderem chronische Kopfschmerzen, manchmal Erbrechen, Reizbarkeit bei jüngeren Kindern und Pappillenödem bei der Fundoskopie (spezielle Untersuchung beim Augenarzt). Epilepsie (Krampfanfälle) und beeinträchtigte Wahrnehmung kommt bisweilen bei Patienten vor, die sehr stark betroffen sind.

Die Augen können auch beeinträchtigt sein: Entzündungen im vorderen und/oder im hinteren Teil des Auges können auftreten, ungeachtet des Vorhandenseins eines Pappillenödems. Die Beteiligung der Augen kann zu Blindheit im Erwachsenenalter führen. Schwerhörigkeit ist häufig und entwickelt sich in der späten Kindheit oder noch später. Bei etwa 25 % der Patienten entwickelt sich mit zunehmendem Alter eine Amyloid A Amyloidose. Wachstumsverzögerung und die verspätete Entwicklung von typischen Pubertätsmerkmalen kann mitunter als Folge der chronischen Entzündung beobachtet werden. In den meisten Fällen sind im Blut permanent erhöhte Entzündungswerte zu messen.

Die sorgfältige Untersuchung von CAPS-Patienten offenbart für gewöhnlich beträchtliche Überlappungen klinischer Symptome. Patienten mit MWS können von FCAS-typischen Symptomen wie Kälteempfindlichkeit (sprich, häufiger Attacken im Winter) oder von leichter ZNS-Beteiligung, wie häufige Kopfschmerzen oder asymptomatisches Pappillenödem, berichten, was eher für CINCA (NOMID) charakteristisch ist. In ähnlicher Weise können Symptome, die in Verbindung mit einer neurologischen Beteiligung stehen, bei älteren Patienten auftreten. Von CAPS betroffene Familienmitglieder können leichte Unterschiede des Schweregrades zeigen. Allerdings wurden schwerwiegende, mit CINCA (NOMID) einhergehende Beeinträchtigungen bisher nicht von Familienmitgliedern gemeldet, die von mildereren CAPS-Formen (FCAS oder mildes MWS) betroffen sind.

Ist die Erkrankung bei jedem Kind gleich?

Im CAPS-Erkrankungskreis wird eine sehr große Variabilität der Schweregrade beobachtet. Patienten mit FCAS sind verhältnismäßig „leicht“ betroffen mit guter Langzeitprognose. MWS-Patienten sind schwerer betroffen aufgrund der möglichen Folgen wie Schwerhörigkeit und Amyloidose. Patienten mit CINCA/NOMID sind am schwersten betroffen. In dieser Gruppe besteht auch eine ausgeprägte Variabilität abhängig vom Schweregrad der Beteiligung des Nervensystems und der Gelenke.

Wie wird die Diagnose gestellt?

Die Diagnose CAPS wird aufgrund klinischer Symptome getroffen bevor sie genetisch bestätigt wird. Die Unterscheidung zwischen FCAS, MWS und CINCA/NOMID kann aufgrund der

überlappenden Symptome äußerst schwierig sein. Sie basiert auf den klinischen Symptomen und der Krankengeschichte des Patienten. Die Untersuchung der Augen (insbesondere Fundoskopie), Lumbalpunktion und radiologische Begutachtung können bei der Unterscheidung helfen.

Kann CAPS behandelt oder geheilt werden?

CAPS kann nicht geheilt werden, da es sich um eine genetische Erkrankung handelt. Durch erhebliche Fortschritte im Verständnis dieser Erkrankungen allerdings, sind neue, viel versprechende Medikamente in der klinischen Erprobung.

Wie sieht die Behandlung aus?

Neuere Forschungen über die Genetik und die Pathophysiologie von CAPS haben gezeigt, dass IL-1, ein starkes Entzündungs-Cytokin (Protein), bei diesen Erkrankungen überproduziert wird und eine Hauptrolle bei der CAPS-Entstehung spielt. Derzeit befinden sich mehrere Medikamente, die IL-1 hemmen, in unterschiedlichen Entwicklungsstadien. Das erste Medikament, das zur Therapie Verwendung fand, war Anakinra (Kineret®). Es ermöglichte eine rasche und effiziente Kontrolle der Entzündung, des Ausschlages, des Fiebers, der Schmerzen und der Müdigkeit bei allen CAPS-Erkrankungen. Auch die neurologische Beteiligung konnte eingedämmt werden. In manchen Fällen konnte die Schwerhörigkeit gemindert und die Amyloidose kontrolliert werden. Unglücklicherweise scheint das Medikament nicht effektiv gegen Arthropathien zu wirken, die durch übermäßiges Gelenkknorpelwachstum hervorgerufen werden. Die erforderlichen Dosen hängen vom Schweregrad der Erkrankung ab. Die Behandlung muss in einem frühen Lebensabschnitt angefangen werden, bevor durch die chronische Entzündung irreversible Organschäden, wie Schwerhörigkeit oder Amyloidose verursacht werden. Das Medikament wird in Form von Injektionen unter die Haut (subkutan) verabreicht. Nicht selten kann es dabei zu lokalen Reaktionen an der Einstichstelle kommen. Rilonacept (Arcalyst®) ist ein weiteres Anti-IL-1-Medikament, das von der FDA (Food and Drug Administration = US-amerikanische Behörde für Lebensmittel- und Arzneimittelsicherheit) für Patienten zugelassen ist, die älter als 11 Jahre alt sind und an FCAS oder MWS leiden. Wöchentliche subkutane Injektionen sind erforderlich. Des Weiteren wurde vor kurzem Canakinumab (Ilaris®), ebenfalls ein Anti-IL-1-Medikament, von der FDA und der EMA (European Medicines Agency = Europäische Arzneimittelagentur) für CAPS Patienten über 4 Jahre zugelassen. Bei MWS-Patienten hat sich dieses Medikament als äußerst effizient erwiesen, was die Eindämmung entzündlicher Prozesse angeht. Es muss alle 8 Wochen subkutan injiziert werden. Aufgrund der genetischen Ursache der Erkrankung ist es denkbar, dass eine pharmakologische Blockade von IL-1 für längere Zeit, wenn nicht sogar lebenslang, aufrechterhalten werden muss.

Wie lang wird die Erkrankung andauern?

CAPS ist eine Erkrankung, die lebenslang fort dauert.

Wie sieht die Langzeitprognose (vorhersehbarer Verlauf und Ausgang) der Erkrankung aus?

Die Langzeitprognose von FCAS ist gut, jedoch kann die Lebensqualität durch die wiederkehrenden Fieberschübe beeinträchtigt sein. Bei MWS wird die Langzeitprognose vornehmlich von der Amyloidose und beeinträchtigte Nierenfunktion negativ beeinflusst. Auch die Schwerhörigkeit ist eine signifikante Langzeitkomplikation. Kinder mit CINCA können im Verlauf der Krankheit unter Wachstumsstörungen leiden. Bei CINCA/NOMID hängt die Langzeitprognose vom Schweregrad der Beteiligung des Nervensystems, der Sinne und der Gelenke ab. Hypertrophe Arthropathien können zu schweren Behinderungen führen. Bei besonders schwer betroffenen Patienten kann es zu vorzeitigem Tod kommen.