



Özgün Araştırma / Original Article

Kamptodaktili-Artropati-Koksa Vara-Perikardit (CACP) Sendromlu Bir Ailenin Klinik, Radyolojik ve Moleküler Genetik Bulgularının Değerlendirilmesi: Nadir Bir Kalıtsal Artropati

Akçahan Akalın¹, Hatice Dilara Karakaş²

¹ Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Genetik Hastalıkları, Diyarbakır, Türkiye

² Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Romatoloji Bölümü, Diyarbakır, Türkiye

Geliş: 10.07.2025; Revizyon: 18.08.2025; Kabul Tarihi: 19.08.2025

Öz

Amaç: Kamptodaktili-artropati-koksa vara-perikardit (CACP) sendromu, *PRG4* genindeki biallelik patojenik varyantlardan kaynaklanan, çocukluk çağında görülen nadir bir otozomal resesif artropatidir. Non-inflamatuvar eklem tutulumu, koksa vara deformitesi ve steril perikardit ile karakterize olup, erken dönemde juvenil idiyopatik artrit (JIA) ile karışabilir. Bu çalışmada, CACP sendromunun klinik, radyolojik ve moleküler özelliklerinin tanımlanması ve erken dönemde inflamatuvar artritler, özellikle de JIA ile ayırıcı tanısının yapılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Birinci derece akraba olan aynı aileden üçü erkek, ikisi kız toplam beş hasta değerlendirildi. Yeni nesil dizileme (YND) analizi yöntemiyle, tüm olgularda *PRG4* geninde biallelik NM_005807.6; c.1194del, p.T399Pfs*513 varyantı saptandı. Başvuru ve tanı anındaki ortalama yaşlar sırasıyla 8,5 ve 13,6 yıl idi. Tanı anında boy standart deviasyon skoru (SDS) $-1,2 \pm 0,7$, ağırlık SDS $-2,5 \pm 1,9$ saptandı. En erken bulgu doğumdan itibaren fark edilen kamptodaktiliydi. Radyografik değerlendirmede metakarp ve falanksalarda karelenme, asetabular daralma, femur başı düzensizliği, kısa femur boynu ve koksa vara deformitesi sık görülen bulgular arasındaydı. Fenotip şiddeti ve başlangıç yaşı aile bireyleri arasında değişkenlik gösterdi.

Sonuç: Çalışma, aynı genetik varyanta sahip beş bireyde CACP sendromunun klinik ve radyolojik özelliklerini ortaya koymaktadır. Bulgular, hastalığın fenotipik şiddetinde aile içi değişkenlik olabileceğini ve iskelet bulgularının zamanla belirginleşebileceğini göstermektedir. Erken tanı, JIA gibi benzer klinik tabloların ayırıcı tanısında kritik öneme sahiptir ve bu sayede gereksiz antiinflamatuvar tedavilerin uygulanmasının önüne geçilebilir. Genetik doğrulama ise tanının kesinleşmesini sağlayarak ailelere uygun genetik danışmanlık verilmesine olanak tanır.

Anahtar kelimeler: Kamptodaktili, koksa vara, *PRG4*, non-inflamatuvar artrit

DOI: 10.5798/dicletip.1785281

Yazışma Adresi / Correspondence: Akçahan Akalın, Pediatrik Genetik Anabilim Dalı Diyarbakır Çocuk Hastanesi, Diyarbakır, Türkiye e-mail: akcahanbalci@gmail.com

Clinical, Radiological, and Molecular Genetic Evaluation of a Family with Camptodactyly-Arthropathy-Coxa Vara-Pericarditis (CACP) Syndrome: A Rare Hereditary Arthropathy

Abstract

Aim: Camptodactyly–arthropathy–coxa vara–pericarditis (CACP) syndrome is a rare autosomal recessive arthropathy of childhood caused by biallelic pathogenic variants in the PRG4 gene. It is characterized by non-inflammatory joint involvement, coxa vara deformity, and sterile pericarditis, and may be misdiagnosed in the early stages as juvenile idiopathic arthritis (JIA). This study aimed to describe the clinical, radiological, and molecular features of CACP syndrome and to distinguish it from early-onset inflammatory arthritides, particularly JIA.

Methods: Five patients (three males, two females) from the same consanguineous family were evaluated. Next-generation sequencing (NGS) identified a biallelic PRG4 variant, NM_005807.6; c.1194del, p.T399Pfs*513, in all affected individuals. The mean ages at presentation and diagnosis were 8.5 and 13.6 years, respectively. At diagnosis, the mean height SDS was -1.2 ± 0.7 , and the mean weight SDS was -2.5 ± 1.9 . The earliest clinical manifestation was camptodactyly, observed from birth. Radiographic findings frequently included squaring of the metacarpals and phalanges, acetabular narrowing, femoral head irregularities, short femoral neck, and coxa vara deformity. Phenotypic severity and age of onset varied among family members.

Conclusion: This study delineates the clinical and radiological characteristics of CACP syndrome in five related individuals carrying the same genetic variant. The findings demonstrate intrafamilial variability in phenotypic severity and indicate that skeletal manifestations may progress over time. Early diagnosis is crucial for distinguishing CACP from clinically similar conditions, particularly JIA, thereby preventing unnecessary anti-inflammatory treatments. Genetic confirmation ensures diagnostic accuracy and enables the provision of appropriate genetic counseling to affected families.

Key words: Camptodactyly, coxa vara, PRG4, non-inflammatory arthritis.

GİRİŞ

Kamptodaktili-artropati-koksa vara-perikardit sendromu (CACP, MIM #208250), proteoglikan 4 (PRG4) genindeki biallelik hastalık yapıcı varyantlar sonucu oluşan nadir, otozomal resesif geçişli herediter bir artropatidir¹. CACP sendromunun kesin insidansı ve prevalansı bilinmemekle birlikte Suudi Arabistan, Birleşik Arap Emirlikleri ve Mısır gibi akraba evliliği oranlarının yüksek olduğu popülasyonlarda daha sık görülmektedir^{2,3}. Hastalık, konjenital veya erken başlangıçlı kamptodaktili, non-inflamatuar artropati, progresif koksa vara deformitesi ve steril perikardiyal efüzyon/perikardit ile karakterizedir ve normal inflammatuar belirtiçer varlığında ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir⁴. PRG4 geni lubrikin adı verilen bir glikoproteini kodlamaktadır. Lubrikin, eklem kıkırdak yüzeylerinin sınırlarını örten kıkırdağı koruyucu (kondroprotektif) etki gösteren bir

glikoproteindir⁴. Osteoartrit ve CACP sendromunda görülen bu proteinin eksikliği, kıkırdak yüzeylerindeki progresif yıkımdan sorumlu tutulmaktadır⁵. Çocukluk çağında eklemlerin baskın olarak etkilenmesi, CACP sendromunun sıklıkla JIA ile karıştırılmasına yol açmakta; bu durum ise tanıda gecikmelere ve gereksiz romatizmal ilaç tedavilerinin uygulanmasına neden olabilmektedir⁶. Tanıdaki gecikme aynı zamanda eklem deformiteleri ve kardiyovasküler disfonksiyon gibi ciddi komplikasyonlara da neden olabilmektedir⁷. Yeni nesil dizileme (YND) gibi ileri moleküler genetik analiz yöntemlerinin klinik pratiğe girmesi, CACP sendromunun moleküler etyolojisinin aydınlatılmasına ve tanının kesinleştirilmesine olanak sağlamıştır. Bu yöntemler ayrıca hastalığın doğal seyri ve prognozunu öngörülmesi, bireye özgü tedavi stratejilerinin planlanması ve ailelere doğru,

kapsamlı ve güncel genetik danışmanlık sunulması açısından büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada, aynı aileden CACP tanısı almış beş hastaya ait ayrıntılı klinik ve moleküler veriler incelenerek, CACP popülasyonunda bildirilen aile içi ve aileler arası klinik değişkenliğin tartışılması amaçlanmıştır. Ayrıca, CACP sendromlu hastalarda erken tanının önemi ile uygun tedavi yaklaşımlarının belirlenerek gereksiz tedavilerden kaçınılmasının gerekliliğine dikkat çekilmesi hedeflenmiştir.

YÖNTEMLER

Çalışmaya, CACP sendromu tanısı almış ve aynı aileden üçü erkek, ikisi kız olmak üzere toplam beş hasta dâhil edildi. Hastalara ait klinik muayene bulguları ve radyolojik görüntüleme sonuçları, hastane kayıtları retrospektif olarak incelenerek elde edildi. Tüm hastalar ayrıntılı dismorfolojik değerlendirme ve fizik muayeneden geçirildi. Antropometrik ölçümler, ulusal standartlara dayanan pediatrik hesaplayıcı (<https://www.ceddczum.com/>) kullanılarak yapıldı ve standart sapma skoru (SDS) değerleri hesaplandı⁸. Otoinflamatuvar artrit ayırıcı tanısına yönelik rutin laboratuvar incelemeleri kapsamında tam kan sayımı, eritrosit sedimantasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), romatoid faktör (RF) ve antinükleer antikor (ANA) düzeyleri değerlendirildi.

Moleküler analiz öncesinde, hastalardan periferik venöz kan örnekleri alınarak genomik DNA izolasyonu gerçekleştirildi. Hedefe yönelik yeni YND analizi, Illumina tarafından geliştirilen TruSight One Sequencing Panel kullanılarak yapıldı. Hedef zenginleştirme işlemi, üretici firmanın talimatlarına uygun şekilde Nextera XT DNA Kütüphanesi Hazırlama Kiti (Illumina Inc., San Diego, CA) ile gerçekleştirildi. Tüm örneklerde çift uçlu dizileme (paired-end sequencing), Illumina NextSeq platformu (Illumina Inc., San Diego, CA) kullanılarak yapıldı.

Elde edilen YND verileri, Illumina VariantStudio yazılımı ve Integrative Genomics Viewer (IGV) kullanılarak analiz edildi. Saptanan varyantların protein yapısı üzerindeki olası etkileri; SIFT, MutationTaster, REVEL ve PolyPhen-2 gibi çeşitli in silico öngörü araçlarıyla değerlendirildi. Varyantların patojenitesi, Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji'nin (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) güncel sınıflama kılavuzuna göre yorumlandı⁹.

Çalışma, 2008 Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yürütülmüş olup, etik onay Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 13.09.2024 tarihli 171 karar numarası ile alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya, yaşları 10 ile 18 arasında değişen ve aralarında birinci derece kuzen evliliği bulunan aynı aileden toplam beş hasta dâhil edildi. İlk başvuru anındaki ortalama yaş 8,5 yıl iken, tanı anındaki ortalama yaş 13,6 yıl olarak belirlendi. Boy ve ağırlık standart deviasyon skoru (SDS) değerleri sırasıyla $-1,2 \pm 0,6$ ve $-2,5 \pm 1,9$ olarak hesaplandı. Hastaların en sık başvuru nedeni büyük eklemlerde şişlik ve artraljiydi. Sabah tutukluğu üç hastada (H1, H4 ve H5) saptanırken, eklem ağrısı tüm hastalarda mevcuttu. Kamptodaktili (Şekil 1a-d, Şekil 2a-c) ilk bir yaş içerisinde belirgin hale gelmişti ve ilk ortaya çıkan semptomdu. Eklem tutulumu genellikle 6 yaş civarında başlamış olup; ilk etkilenen eklemler sıklıkla el bileği ve dirseklerdi (Şekil 1e-h). On yaşından sonra büyük eklemlerde kontraktürlerin artmasına paralel olarak ağrı şiddetinde belirgin artış ve yürüme bozuklukları gözlemlendi. H3 (16 yaş) ve H2 (12 yaş)'de ise eklem tutulumu diğer olgulara kıyasla daha hafif seyretti. Üç hastada (H1; 10 yaş, H4; 18 yaş, H5; 11 yaş) spinal iskeletin ilerleyici tutulumuna bağlı klasik fleksiyon postürü geliştiği saptandı (Şekil 1f-g). H3, H4 ve H5'in başlangıçta RF negatif poliartiküler JİA tanısı ile uzun süre takip

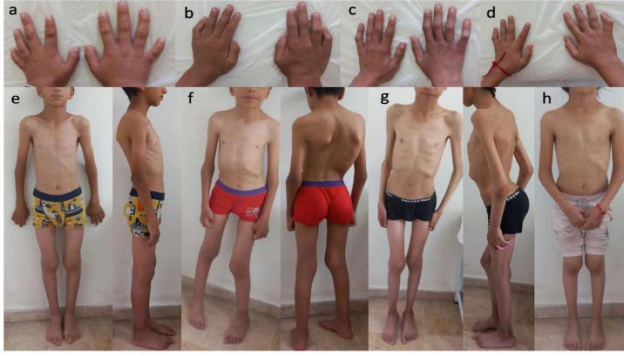
edildikleri, yaklaşık üç yıl boyunca metotreksat, steroid ve antiinflamatuvar tedavi aldıkları; ancak bu tedavilere yanıtın yetersiz olduğu öğrenildi. Ekokardiyografik değerlendirmede yalnızca H4'te mitral kapak prolapsusu ve mitral yetmezlik saptanırken, diğer hastaların ekokardiyografi bulguları normaldi. Tüm hastalarda ortak olarak gözlenen direkt radyografi bulguları arasında; osteopeni, geniş ve yassı femur başı ile birlikte kısa femur boynu, küçük iliak kanatlar, asetabular eklem

aralığında daralma ve hafif-orta derecede koksa vara deformitesi yer almaktaydı (Şekil 2f-g). H3, H4 ve H5'e uygulanan diz manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG), intraartiküler sıvı artışı ile birlikte sinovyumda belirgin kontrast tutulumu (sinovit) saptandı (Şekil 2i-j). Proband (H1) ve etkilenmiş diğer dört aile bireyine ait soy ağacı ile birlikte klinik ve radyolojik bulgular, Şekil 1 (a-h), Şekil 2 (a-i) ve Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1: Çalışmamızda yer alan CACP sendromlu hastaların demografik, klinik ve radyolojik özellikleri

Hasta	Cinsiyet	Tanı anındaki yaş (yıl)	Tanı boy SDS	Tanı ağırlık SDS	Klinik bulgular	Radyolojik bulgular	Tedavi
H1	E	10.1	-0.1	-0.9	Sabah katılığı, artralji, pençe el deformitesi (şiddetli kamptodaktili), eklem kontraktürleri, karakteristik fleksiyon postürü	Osteopeni, kısa femur boynu, kifoskolyoz, asetabular aralıkta azalma, koksa vara	Fizik tedavi
H2	E	7.9	-1.4	-2.0	Artralji, kamptodaktili, yaygın eklem tutulumu	Osteopeni, geniş femoral epifiz, kısa femur boynu, koksa vara	Fizik tedavi
H3	K	12.1	-1.3	-1.4	Artralji, kamptodaktili (hafif), eklem tutulumu (dirsek ve PİF)	Asetabular aralıkta daralma ve şiddetli koksa vara deformitesi, osteopeni, sinovit	Fizik tedavi/immunosupresif ve antiinflamatuvar ajanlar (>3 yıl)
H4	E	13.1	-1.4	-5.8	Sabah katılığı, artralji, yaygın eklem tutulumu, klasik fleksiyon postürü, MVP, MY	Asetabular aralıkta daralma ve şiddetli koksa vara deformitesi, osteopeni, sinovit	Fizik tedavi/immunosupresif ve antiinflamatuvar ajanlar (>3 yıl)
H5	K	6.5	-1.8	-2.6	Sabah katılığı, artralji klasik fleksiyon postürü, yaygın eklem tutulumu	Hafif asetabular düzensizlik, kısa femur boynu, koksa vara, sinovit	Fizik tedavi/immunosupresif ve antiinflamatuvar ajanlar (>3 yıl)

Kısaltmalar: CACP: Kamptodaktili-artropati-koksa vara-perikardit, MVP: mitral valv prolapsus, MY: mitral yetmezlik, PİF: Proksimal interfalangeal, SDS: standart sapma skoru

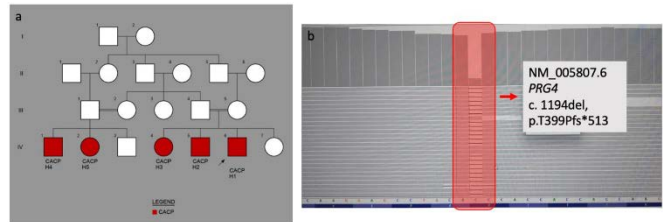


Şekil 1: Hastaların klinik bulguları: H3 (16 yaş) (a), H2 (12 yaş) (b, e), H1 (10 yaş) (f), H4 (18 yaş) (c, g), H5 (11 yaş) (d, h). H3 ve H5'te özellikle beşinci parmaklarda belirgin kamptodaktili izlenmektedir (a, d). H2'de başparmak ile dördüncü ve beşinci parmaklarda kamptodaktili mevcuttur (b). H4'te ikinci ila beşinci parmaklarda fleksiyon deformiteleri gözlenmiştir (c). H2 ve H5'te her iki dirsek ekleminde fleksiyon kısıtlılığına eşlik eden büyük eklem genişlemeleri dikkat çekmektedir. Ayrıca H2'de ayak bileği tutulumu da izlenmektedir (e, h). H1 ve H4'te ise belirgin kifoskolyoz, şiddetli eklem kontraktürleri ve spinal tutuluma bağlı karakteristik fleksiyon postürü mevcuttur (f, g).



Şekil 2: Şekil 2. Çalışmadaki hastalara ait el, kalça ve diz radyolojik görüntüleme bulguları. H1'in (5 yaş) sol elinde kamptodaktili, sağ ele kıyasla daha belirgindir (a). H3'te {16 yaş} kamptodaktili, 5 yaşındaki kardeşi H1'e göre daha hafif seyretmektedir (b). H4'te {18 yaş} kamptodaktili bulunmakla birlikte, deformite direkt grafilerde her zaman belirgin olmayabilir (c). Metakarp ve falankslarda karelenme her üç hastada da gözlenmektedir (a-c). H1 {10 yaş} (d), H5 {11 yaş} (e), H2 {12 yaş} (f), H3 {16 yaş} (g) ve H4 {18 yaş} (h) grafilerinde, tüm hastalarda geniş kapital femoral epifizler, kısa femur boynu ile birlikte koksa vara deformitesi izlenmektedir (d-h). H5'te hafif asetabular düzensizlik dikkati çekmektedir (e). H3 ve H4'te, yaşla birlikte asetabular aralıkta daralma ve koksa vara deformitesinde artış belirgindir (g, h). H3'ün diz MRG görüntülerinde, kontrastlı T1A görüntüsünde sinoviyumda belirgin kontrast tutulumu (sinovit) (kırmızı ok) (i) ve T2A görüntüsünde suprapatellar resese kadar uzanan belirgin eklem efüzyonu (kırmızı ok) (j) izlenmektedir.

Tüm etkilenmiş bireylerde *PRG4* geninin 7. ekzonunda biallelik 1 baz çifti delesyonuna neden olan NM_005807.6: c.1194del, p.T399Pfs*513 varyantı tespit edildi (Şekil 3b). Saptanan varyant, ACMG 2015 kılavuzundaki PVS1, PM2, PM3 ve PP5 kriterleri baz alınarak patojenik olarak değerlendirildi. REVEL, MutationTaster, PolyPhen-2 ve SIFT gibi in siliko analiz araçlarında, varyantın hastalık yapıcı etkisine ilişkin herhangi bir veri bulunmadı. NMD tahmin aracı (<https://nmdprediction.shinyapps.io/nmdescpredictor/>) kullanılarak yapılan analizde nonsense aracılı yıkımı (NMD) destekleyen güvenilir bir öngörü elde edilemedi. Bununla birlikte, ClinVar veritabanında söz konusu varyantın daha önce CACP sendromlu hastalarda patojenik olarak rapor edildiği görüldü³. Etkilenen diğer dört bireyin tamamında bu delesyon homozigot olarak, hastaların ebeveynlerinde ise heterozigot taşıyıcılık şeklinde tespit edildi.



Şekil 3: Şekil 3 a) Proband {H1} ve etkilenmiş diğer bireyleri gösteren soy ağacı. b) Proband H1'de *PRG4* geninde saptanan NM_005807.6: c.1194del (p.T399Pfs*S13) patojen varyantına ait Integrative Genomics Viewer {IGV} görüntüsü.

TARTIŞMA

Kamptodaktili-artropati-koksa vara-perikardit (CACP) sendromu, *PRG4* geninde meydana gelen mutasyonlar sonucunda ortaya çıkan nadir görülen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. İlk kez 1986 yılında Bulutlar ve ark. tarafından, kamptodaktili, artropati, koksa vara ve perikardit bulgularının birlikte görüldüğü ayrı bir sendrom olarak tanımlanmıştır¹⁰. Hastalığın moleküler etiyolojisi, Marcelino ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptığı çalışmada

PRG4 geninde homozigot varyantların tanımlanmasıyla ortaya konmuştur¹¹. *PRG4* geni, sinovyal eklemlerde kayganlık sağlayarak sürtünmeyi azaltan bir glikoprotein olan lubrikin (*PRG4* proteini) sentezinden sorumludur¹². Lubrikinin sinovyal sıvıdaki rolünü inceleyen bir çalışmada, CACP sendromlu hastalarda lubrikin eksikliği bulunan eklem sıvısının işlevini yerine getiremediği gösterilmiştir¹³. *PRG4* proteini perikard dokusunda da yüksek oranda bulunur ve bu durum, CACP sendromunda perikard tutulumunun patogeneğinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir⁴.

Kamptodaktili, parmakların proksimal interfalangeal (PİF) eklemlerinde gelişen fleksiyon deformitesi olarak tanımlanır ve hastaların yaklaşık %70'inde görülür. Genellikle yaşamın ilk aylarında fark edilir ve çoğu olguda ilk klinik bulgudur. Erken çocukluk döneminde eklem tutulumu genellikle el bileklerinde başlar, zamanla diğer eklemlere yayılır. Hastaların büyük çoğunluğunda yaygın eklem tutulumu gelişir ve bu durum, şişlik, hareket kısıtlılığı ve fleksiyon kontraktürlerine yol açan bilateral artropati ile karakterizedir. Dirsek, el bileği ve diz eklemleri tüm olgularda etkilenirken, ayak bileği tutulumu bazı hastalarda görülür^{4,10}. Non-inflamatuar perikardit, hastalarda %6-30 oranında bildirilen ve sıklığı açısından belirgin değişkenlik gösteren bir bulgudur^{7,14}. Genellikle hafif seyirli olup kendiliğinden sınırlanır; ancak nadiren cerrahi müdahale gerektiren ciddi restriktif perikardit şeklinde de görülebilir. Koksa vara deformitesi ise olguların %50-100'ünde mevcut olup genellikle progresif seyir izler¹⁵. Çalışmamızda yer alan tüm hastalarda kamptodaktili ile birlikte değişen şiddette simetrik büyük eklem artropatisi mevcuttu. Eklem deformiteleri ve fleksiyon kontraktürlerinin şiddetinin yaş ilerledikçe arttığı gözlemlendi. Ancak kohortun ikinci en büyük bireyi olan H3 (16 yaş) ve kardeşi H2, diğer

hastalara kıyasla daha hafif eklem tutulumu sergiledi. Özellikle H3'te diz eklemlerinin minimal düzeyde etkilenmiş olması ve tutulumun yalnızca dirsek ve PİF eklemlerle sınırlı kalması dikkat çekiciydi. Literatürde perikardiyal tutulumun CACP sendromlu hastaların %6-30'unda görüldüğü bildirilmiş olmasına karşın, çalışmamızda perikardit saptanmadı. Ancak H4 olgusunda mitral kapak prolapsusu ve buna eşlik eden mitral yetmezlik mevcuttu. Bu bulgular, kardiyak tutulumun hastalığın seyrinde farklı formlarda ortaya çıkabileceğini göstermekte olup, tüm hastaların takiplerinde düzenli kardiyak değerlendirme ve ekokardiyografik inceleme yapılmasının önemini vurgulamaktadır.

Hastalarda görülen erken başlangıçlı, progresif artrit ve çoklu eklem tutulumu nedeniyle CACP sendromunun sıklıkla yanlışlıkla inflamatuvar artrit olarak tanı aldığı ve bu nedenle antiinflamatuvar tedavi başlandığı literatürde bildirilmiştir. Ancak bu tedavi, uzun vadede klinik fayda sağlamamaktadır¹⁶. Bu nedenle, gereksiz tedavilerden kaçınmak ve aileleri hastalığın seyri, prognozu ve tedavi seçenekleri konusunda doğru ve kapsamlı şekilde bilgilendirebilmek için CACP sendromu ile JİA'nın klinik olarak ayırt edilmesi büyük önem taşır. Osteopeni tedavisinde kalsiyum ve D vitamini takviyeleri yararlı olabilir. Fizyoterapi ve cerrahi tedavi, eklem deformitelerine yönelik olarak uygulanabilir; bu yaklaşımlar, ağrının hafiflemesine ve fonksiyonel iyileşmeye katkı sağlayabilir^{17,18}. Çalışmamızda yer alan üç hastaya (H3, H4, H5), ilk başvurularında RF negatif poliartiküler JİA tanısı konulmuş ve bu hastalar uzun süre (≥ 3 yıl) antiinflamatuvar ve immünosupresif ajanlarla tedavi edilmiştir. Ancak, klinik yanıtın yetersiz kalması ile laboratuvar ve radyolojik bulguların inflamasyonla uyumlu olmaması, alternatif tanıların değerlendirilmesine yol açmıştır. Nihai olarak yapılan genetik analizler sonucunda CACP sendromu tanısı doğrulanmıştır. Bu

bulgu, CACP sendromunun JİA ile klinik olarak karışabileceğini ve özellikle inflamatuvar belirtiçlerin normal olduğu, tedaviye yanıtızsız hastalarda ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmesi gerektiğini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Hastalığın ayırıcı tanısında laboratuvar tetkikleri ve radyolojik görüntüleme kritik öneme sahiptir. İnflamatuvar bulguların (ısı artışı, kızarıklık, şişlik, ağrı ve hareket kısıtlılığı) bulunmaması, inflamatuvar parametrelerin (ESR, CRP, tam kan sayımı) normal sınırlarda seyretmesi, sinovyumda inflamatuvar değişiklik izlenmemesi tanıda önemli ipuçları sunar. CACP sendromuna özgü ayırt edici radyolojik özellikler arasında eroziv olmayan artropati, büyük eklem efüzyonları, koksa vara deformitesi, osteopeni, eklem aralığında artış ile geniş ve kısa femur boynu yer alır. Eklemle devamlılık gösteren eklem kapsülü uzanımı, kontrastlı MRG’de kapsülde kontrast tutulumu izlenmesine karşın eklem sıvısında kontrast tutulumu olmamasıyla karakterizedir. Pelvis bölgesinde görülen büyük asetabular kistler, uygun klinik bağlamda değerlendirildiğinde CACP sendromu için patognomoniktir. Ayrıca servikal omurga tutulumu izlenmemesi de ayırıcı tanıya katkı sağlar. Son olarak, CACP sendromunda belirgin sinovyal kalınlaşma (pannus oluşumu) tipik bir bulgu değildir. Çalışmamızda yer alan hastalara ait radyolojik bulgular, literatürde tanımlanan CACP sendromu ile uyumluluk göstermekteydi. Tüm olgularda metakarp ve falankslarda karelenme, asetabular aralıkta daralma ve femur başında düzensizlik gibi karakteristik bulgular saptandı. Yaşın ilerlemesiyle birlikte asetabular düzensizlik ve asetabular aralıkta daralmanın belirginleştiği, koksa vara deformitesinin şiddetinin arttığı ve hareket kısıtlılığına bağlı olarak osteopeni bulgularının daha belirgin hale geldiği gözlemlendi. Bu bulgular, CACP sendromunda eklem ve iskelet sistemi tutulumunun yaşla birlikte ilerleyici özellik gösterdiğini, bu nedenle erken tanı konulan

hastalarda düzenli ortopedik ve rehabilitasyon programlarının başlatılmasının fonksiyonel kayıpların önlenmesinde gerekli olduğunu göstermektedir.

Literatürde tanımlandığı üzere, CACP sendromu hem aile içi (intrafamilial) hem de aileler arası (interfamilial) belirgin klinik değişkenlik gösterebilen bir hastalıktır. Yapılan önceki çalışmalarda etkilenen bireylerde kamptodaktili ve noninflamatuvar poliartiküler artropatiler tutarlı bulgular olarak görülürken, seröz tutulumun sayısı, niteliği ve şiddeti hastalar arasında belirgin şekilde farklılık göstermiştir¹⁹. Bir başka çalışmada, aile içi klinik değişkenliğin temel belirleyicisinin hastanın yaşı olduğu bildirilmiştir. Bu durumun, zamanla biriken mekanik yüke bağlı olabileceği öne sürülmektedir. Hastalığın şiddeti yaşla birlikte arttığından, CACP sendromuna ait klinik özellikler değerlendirilirken hastanın çalışmaya alındığı yaştaki durumunun raporlanması önerilmektedir. Bizim çalışmamızda da aynı mutasyonu taşıyan beş hastada gözlemlenen bulgular bu değişkenliği destekler niteliktedir. Kamptodaktili ve noninflamatuvar artropati tüm hastalarda izlenmiş olmakla birlikte, bulguların şiddeti ve tutulum bölgeleri arasında belirgin farklılıklar gözlenmiştir. Yaş olarak en küçük birey olan H1’de, her iki diz, dirsek ve el bileğinde belirgin eklem genişlemeleriyle birlikte en ağır fenotipik tablo izlenmiştir. Buna karşılık en büyük kardeşi olan H3’te yalnızca dirsek ve el bileğinde sınırlı tutulum saptanmış, klinik tablo daha hafif seyretmiştir. H3’ün daha uzun süre fizik tedavi almış olması, fonksiyonel iyilik hâlinin korunmasında erken destekleyici müdahalelerin etkili olabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan H1 ve H4’te belirgin kifoskolyoz, eklem kontraktürleri ve öne eğik postür varlığı, spinal tutulumun yaşla birlikte daha belirgin hale geldiğini ve lomber lordoza yol açtığını göstermektedir. Her bir hastada semptomların farklı yaş aralıklarında başlaması, klinik şiddetinin değişkenlik

göstermesi ve eklem tutulum bölgelerinin çeşitlilik arz etmesi, CACP sendromunun aynı genetik temele sahip bireylerde dahi yaş ve çevresel faktörlere bağlı olarak fenotipik heterojenlik gösterebildiğini ortaya koymaktadır. Bulgularımız, hastalığın yaşla birlikte mekanik yük birikimine bağlı olarak progresyon gösterebileceğini bildiren literatürle uyumludur. Bu nedenle CACP sendromunun klinik değerlendirmesinde bireylerin yaşlarının ve fonksiyonel durumlarının dikkate alınması büyük önem taşımaktadır³.

Sonuç olarak, CACP sendromu, JİA ile benzer klinik bulgular gösterebilmekte ve bu durum tanıda gecikmeye ve gereksiz tedavilere yol açabilmektedir. Bu nedenle, inflamatuvar bulguların yokluğu ve tipik radyolojik özellikler göz önünde bulundurularak ayırıcı tanının dikkatle yapılması büyük önem taşımaktadır. Moleküler genetik tanı, hem kesin tanının doğrulanması hem de etkilenen ailelere genetik danışmanlık sunulabilmesi açısından kritik bir araçtır. Ayrıca, CACP sendromunda gözlenen yaşa bağlı progresyon ve aile içi klinik değişkenlik nedeniyle benzer semptomlara sahip bireylerin dikkatle sorgulanması, altta yatan genetik etiolojinin ortaya konması açısından önem taşımaktadır.

Etik Kurul Kararı: Bu çalışma 2008 Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür ve çalışma için etik onay Yerel Etik Komite'den alınmıştır (onay tarihi/numarası: 13 Eylül 2024/171).

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Çalışma için herhangi bir kurumdan finansal destek alınmamıştır.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declared No conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received from any institution for the study.

KAYNAKLAR

1. Laxer RM, Cameron BJ, Chaisson D, Smith CR, Stein LD. The camptodactyly-arthropathy-pericarditis syndrome: Case report and literature review. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1986;29:439-44.
2. Offiah AC, Woo P, Prieur A-M, Hasson N, Hall CM. Camptodactyly-arthropathy-coxa vara-pericarditis syndrome versus juvenile idiopathic arthropathy. *American Journal of Roentgenology*. 2005;185:522-9.
3. Yilmaz S, Uludağ Alkaya D, Kasapçopur Ö, et al. Genotype-phenotype investigation of 35 patients from 11 unrelated families with camptodactyly-arthropathy-coxa vara-pericarditis (CACP) syndrome. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2018;6:230-48.
4. Alazami AM, Al-Mayouf SM, Wyngaard CA, Meyer B. Novel PRG4 mutations underlie CACP in Saudi families. *Human Mutation*. 2006;27:213-.
5. Jay GD, Britt DE, Cha CJ. Lubricin is a product of megakaryocyte stimulating factor gene expression by human synovial fibroblasts. *The Journal of rheumatology*. 2000;27:594-600.
6. Karamanlioglu DS. Awareness of osteoporosis, osteoporosis knowledge levels, and associated factors in individuals with Rheumatoid Arthritis. *Dicle Medical Journal*. 2025;52:17-29.
7. Johnson N, Chaudhary H, Kumrah R, et al. Syndrome of progressive deforming non-inflammatory arthritis of childhood: two patients of camptodactyly-arthropathy-coxa vara-pericarditis syndrome. *Rheumatology International*. 2021;41:1875-82.
8. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, et al. Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in Turkish children. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2015;7:280.
9. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics

and the Association for Molecular Pathology. Genetics in medicine. 2015;17:405-23.

10. Bulutlar G, Yazici H, Özdoğan H, Schreuder I. A familial syndrome of pericarditis, arthritis, camptodactyly, and coxa vara. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 1986;29:436-8.

11. Marcelino J, Carpten JD, Suwairi WM, et al. CACP, encoding a secreted proteoglycan, is mutated in camptodactyly-arthropathy-coxa vara-pericarditis syndrome. Nature genetics. 1999;23:319-22.

12. Rhee DK, Marcelino J, Baker M, et al. The secreted glycoprotein lubricin protects cartilage surfaces and inhibits synovial cell overgrowth. The Journal of clinical investigation. 2005;115:622-31.

13. Jay G, Torres J, Warman M, Laderer M, Breuer K. The role of lubricin in the mechanical behavior of synovial fluid. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2007;104:6194-9.

14. Patil DV, Phadke MS, Pahwa JS, Dalal AB. Brothers with constrictive pericarditis-A novel mutation in a rare disease. indian heart journal. 2016;68:S284-S7.

15. Albuhairan I, Al-Mayouf SM: Camptodactyly-arthropathy-coxavara-pericarditis syndrome in Saudi Arabia: clinical and molecular genetic findings in 22 patients. In: Seminars in arthritis and rheumatism: 2013: Elsevier; 2013: 292-6.

16. Bağrul İ, Ceylaner S, Yildiz YT, et al. A novel mutation in the proteoglycan 4 gene causing CACP syndrome: two sisters report. Pediatric Rheumatology. 2023;21:8.

17. Shaw NJ. Management of osteoporosis in children. European Journal of Endocrinology. 2008;159:S33-S9.

18. Murphy JM, Vanderhave KL, Urquhart AG. Total hip arthroplasty in adolescents with severe hip arthropathy and dysplasia associated with camptodactyly-arthropathy-coxa vara-pericarditis syndrome. The Journal of Arthroplasty. 2012;27:1581. e5-. e8.

19. Faivre L, Prieur AM, Le Merrer M, et al. Clinical variability and genetic homogeneity of the camptodactyly-arthropathy-coxa vara-pericarditis syndrome. American journal of medical genetics. 2000;95:233-6.