

Generalized arterial calcification of infant

 Fatma Dursun

Department of Pediatric Endocrinology, University of Health Sciences, Ümraniye Training and Research Hospital, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

Generalized arterial calcification of infancy (GACI) is a rare and often fatal disease, most commonly caused by loss-of-function mutations in the *ENPP1* gene. The disease typically presents in early infancy with cardiovascular complications such as myocardial infarction, heart failure, and systemic hypertension. Survivors may later develop hypophosphatemic rickets (ARHR2) and widespread ectopic calcifications. Diagnosis is based on clinical, biochemical, radiologic, and genetic findings. Imaging modalities including computed tomography, echocardiography, and Doppler ultrasonography play a crucial role. Treatment options include phosphate and active vitamin D supplementation, bisphosphonates in selected cases, and experimental recombinant *ENPP1* therapy. *ENPP1* deficiency is frequently underdiagnosed or misdiagnosed as other forms of rickets. Genetic confirmation is essential to ensure accurate diagnosis and to provide access to emerging therapies.

Keywords: Arterial calcification; *ENPP1* deficiency; GACI; hypophosphatemic rickets.

Cite this article as: Dursun F. Generalized arterial calcification of infant. Jour Umraniye Pediatr 2025;5(1):1–4.

Received (Başvuru): 22.05.2025 **Revised (Revizyon):** 28.05.2025 **Accepted (Kabul):** 17.06.2025 **Online (Online yayınlanma):** 14.07.2025

Correspondence (İletişim): Dr. Fatma Dursun. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye.

Phone (Tel): +90 505 267 14 03 **e-mail (e-posta):** fatmadursun54@yahoo.com

© Copyright 2025 by Istanbul Provincial Directorate of Health - Available online at www.umraniyepediatric.com

Yenidoğanın yaygın arteriyel kalsifikasyonu

ÖZET

Yenidoğanın yaygın arteriyel kalsifikasyonu (GACI), sıklıkla *ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1* (ENPP1) genindeki mutasyonlara bağlı gelişen, nadir ve ölümcül seyirli bir hastalıktır. Hastalık genellikle erken bebeklik döneminde arterlerde yaygın kalsifikasyon, miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler komplikasyonlarla ortaya çıkar. Hayatta kalan hastalarda zamanla hipofosfatemik raşitizm (ARHR2) gelişebilir. Tanı; klinik, biyokimyasal, radyolojik ve genetik bulgularla konur. Görüntülemeye bilgisayarlı tomografi, ekokardiyografi ve vasküler ultrasonografi önemli rol oynar. Tedavide fosfat ve aktif D vitamini desteği, bazı olgularda bifosfonatlar ve deneysel olarak rekombinant ENPP1 kullanımı söz konusudur. ENPP1 eksikliği sıklıkla tanınmaz ya da başka raşitizm nedenleriyle karıştırılır; bu nedenle genetik doğrulama hem doğru tanı hem de yeni tedavi olanaklarına erişim açısından kritik önemdedir.

Anahtar Kelimeler: Arteriyel kalsifikasyon; ENPP1 eksikliği; GACI; hipofosfatemik rikets.

ORCID ID

FD: 0000-0003-4880-8175

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ

Bebekliğin yaygın arteriyel kalsifikasyonu (GACI), çok nadir görülen, otozomal resesif geçişli, çoğu zaman erken bebeklik döneminde mortalite ile sonuçlanan bir vasküler kalsifikasyon hastalığıdır. Hastalık, sıklıkla *ENPP1* (*ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1*) (Tip 1 GACI) veya daha nadiren *ABCC6* genlerindeki (Tip 2 GACI) biallelik fonksiyon kaybettiiren mutasyonlarıyla ilişkilidir (1–7). *ENPP1* eksikliği ayrıca otozomal resesif hipofosfatemik raşitizm tip 2 (ARHR2) ile de ilişkilidir ve bu iki tablo aynı hastalık spektrumunun farklı uçlarını temsil eder (4, 5, 8). *ABCC6* mutasyonunda ise sadece GACI gelişirken hipofosfatemik rikets bildirilmemiştir.

Patofizyoloji

ENPP1 enzimi, ATP'yi AMP ve pirofosfata (PPi) yıkan, mineralizasyonu engelleyen bir moleküldür. PPi, doku dışı alanlarda kalsifikasyonu baskılayarak, AMP ise damar içi intimal proliferasyonu baskılayarak damar lümenini korur (1, 2, 9). *ENPP1* eksikliği hem PPi hem AMP düzeylerini azaltarak vasküler ve ekstrasvasküler kalsifikasyonlara yol açar. Bu hastalarda artmış fibroblast growth faktör 23 (FGF23) düzeyleri renal fosfat kaybına, hipofosfatemiyeye ve kemik mineralizasyon bozukluklarına (raşitizm/osteomalazi) neden olur (1, 4). *ABCC6* mutasyonları da benzer klinik görünüme neden olabilir ancak moleküler düzeyde farklı mekanizmalarla etki gösterir. *ABCC6* proteini, ATP'nin ekstraselüler alana taşınmasından sorumludur. ATP'nin *ENPP1* aracılığıyla yıkılamaması PPi eksikliğine neden olur. *ABCC6* mutasyonları-na bağlı GACI daha nadir görülür (2, 7).

Klinik

GACI'de mortaliteyi artıran en önemli kalsifikasyon, koroner arterlerin kalsifikasyonudur. Koroner arter tutulumu varsa, çoğu hasta bir yaşından önce miyokard enfarktüsü, konjestif kalp

yetmezliği, arteriyel hipertansiyon nedeniyle exitus olmaktadır. Kardiyovasküler tutulum değişkenlik de gösterebilir; aynı mutasyonu taşıyan Tayvanlı kardeşlerden biri 6 haftalıkken kalp yetmezliği, ciddi kalsifikasyon ve hipertansiyon nedeniyle ölümkene, diğer kardeşte komplike bir klinik seyir görülmemiştir (8). Rutsch ve ark.'larının (9) 55 hastadan oluşan çalışmasında ise mortalite oranı %55 olarak verilmiştir.

Prenatal ve Yenidoğan Bulguları: GACI'nin %50'ye yakını prenatal dönemde tespit edilir. Polihidramnios, fetal distres, hidrops fetalis, prenatal ultrasonografi ile vasküler kalsifikasyonlar görülebilir. En sık etkilenmiş arterler aort, hepatik, pulmoner ve koroner arterlerdir (1, 2).

Erken Bebeklik: Doğumdan sonra solunum güçlüğü, kardiyomegali, hipertansiyon, kalp yetersizliği, çoklu organ disfonksiyonu izlenebilir. İlk 6 ay içinde mortalite %50 civarındadır (3, 5).

Çocukluk ve Ergenlik: Hayatta kalan bireylerde şu bulgular gözlenebilir:

- ARHR2: Hipofosfatemiyeye, raşitizm, kısa boy, bacak deformiteleri
- Ekstrasvasküler kalsifikasyon: Eklem, deri bulguları (psödok-santoma elastikum benzeri), kulak loblarında kalsifikasyon
- Diş patolojileri: Süt dişlerinin tutulması, ortodontik sorunlar
- Diğerleri: Servikal vertebra füzyonu, işitme kaybı (4)

Tanı

Tanı; klinik, biyokimyasal, radyolojik ve moleküler bulgularla konur:

- **Şüphe Uyandıran Bulgular:** GACI tanısı için henüz yayımlanmış bir uluslararası klinik tanı kriteri bulunmamaktadır. Ancak aşağıdaki bulguların bir arada görülmesi tanı şüphesini kuvvetlendirir (10):

- Kalp yetmezliği, solunum sıkıntısı, ödem, siyanoz, hipertansiyon ve/veya kardiyomegali gibi tipik kardiyovasküler bulgular
- Yaygın arteriyel kalsifikasyon ve/veya büyük ve orta çaplı damarlarda daralmaya ait karakteristik görüntüleme bulguları
- Fundoskopide anjioid çizgiler ve/veya psödoksantoma elastikum (PXE) ile uyumlu tipik klinik ve histolojik deri bulguları
- Bebeklik döneminden sonra gelişen hipofosfatemik raşitizm
- **Biyokimya:** ARHR2 geliştiğinde hipofosfatemi, yüksek alkalen fosfataz, normal kalsiyum, normal PTH, düşük $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, azalmış TRP bulunur.
- **FGF23:** Artmış olarak bulunabilir.
- **Genetik analiz:** *ENPP1/ABCC6* mutasyonlarının varlığı tanıyı doğrular (3, 4, 6).
- **Görüntüleme (10):**
- **Bilgisayarlı Tomografi (BT):** Arteriyel duvar kalsifikasyonlarını en iyi gösteren görüntüleme yöntemidir. Multidedektör BT, arter duvarında kalsifikasyonun yanı sıra intimal kalınlaşma ve lümen daralmasını da saptayabilir.
- **Ekokardiyografi:** Kalbe yakın büyük damarların (aort, pulmoner arter, koroner arterler) duvarlarında artmış ekobrightness; sol ventrikül hipertrofisi ve perikardiyal efüzyon saptanabilir.
- **Abdominal ve kraniyal ultrasonografi:** Eko-parlak damarlar tespit edilebilir.
- **Düz grafiler:** Özellikle tanı konduktan sonra yeniden incelendiğinde vasküler kalsifikasyonlar saptanabilir, ancak sensitivitesi düşüktür.
- **Manyetik rezonans ve anjiyografi:** Kalsifikasyonu değil, lümen daralmalarını gösterebilir; bazı olgularda koroner anjiyografi normal bulunabilir.

Tedavi

1. **Fosfat + D vitamini analogları:** ARHR2'de klasik tedavi, fosfat ve aktif D vitamini takviyesi ile yapılır. Ancak nefrokalsinosis riski vardır ve düzenli takibi gerekir (2, 4).
2. **Bifosfonatlar:** Özellikle etidronat, PPI analogu olarak yeni kalsifikasyonların önlenmesi için kullanılmıştır. Ancak son yayınlar, erken başlansa bile mortaliteyi azaltmadığını ortaya koymuştur (3).
3. **Burosumab:** Anti-FGF23 monoklonal antikordur. XLH tedavisinde etkindir. Ancak GACI hastalarında FGF23 artışının vasküler kalsifikasyonlara karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle kullanımı önerilmez (1, 4).
4. **Rekombinant ENPP1 (INZ-701):** Fare modellerinde PPI düzeyini düzenlemiş, kalsifikasyonu ve osteomalaziye azaltmıştır. Faz 1/2 insan çalışmalarında güvenli bulunmuştur (1, 5). Bu sonuçlar, çalışmaların GACI'li bebekler (ClinicalTrials.gov. NCT05734196) ve raşitizmlili hastalar (ClinicalTrials.gov. NCT06046820) ile genişletilmesini mümkün kılmıştır. Bu çalışmalar devam etmektedir.

Prognoz

İlk 6 ay içinde ölümler yoğun olmakla birlikte, bu dönemi geçen hastalarda yaşam beklentisi artar. *ENPP1* mutasyonu taşıyan bireylerde hem rikets hem vasküler kalsifikasyonlar daha belirginken, *ABCC6* mutasyonları daha az letal seyirlidir (3, 6, 11). Ayrıca bazı olgularda fenotipik heterojenlik ve aynı mutasyonun farklı bireylerde farklı klinik seyirlere yol açtığı da bildirilmiştir (10–12). 55 çocukluk olgusunun incelendiği bir seride, yoğun tedaviye rağmen altı aylık yaştaki mortalite oranı 55 kişiden 30'unda (%55) olarak bildirilmiştir (9). Altı aydan sonra sadece bir birey yaşamını yitirmiştir; dolayısıyla yaşamın ilk birkaç ayını atlatanlarda mortalite oranı belirgin şekilde azalmaktadır. Ölüm nedenleri arasında miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, persistan arteriyel hipertansiyon veya çoklu organ yetmezliği yer almaktadır. *ENPP1* eksikliği ile rapor edilen en yaşlı birey, 62 yaşındaki bir kadındır (13).

SONUÇ

ENPP1 eksikliği, genellikle yeterince tanınmayan bir hastalıktır ve çok çeşitli semptomlarla kendini gösterir; bu da erken bebeklik döneminde yaygın arteriyel kalsifikasyonlara bağlı olarak yüksek mortalite oranına sahip, ilerleyici ve ciddi bir hastalığa yol açar. Hayatta kalan bireyler, yenidoğan dönemindeki kardiyovasküler komplikasyonlarla yaşamlarını sürdürürken raşitizm ve ektopik kalsifikasyonlar geliştirir. Klinik belirtilerin geniş yelpazesi nedeniyle *ENPP1* eksikliği çoğu zaman tanı alamamakta veya başka raşitizm nedenleriyle karıştırılmaktadır. Genetik doğrulama, hastaların uygun tedavi alabilmesi ya da yeni enzim rekombinant tedavilerin güvenlik ve etkinliğini değerlendiren klinik çalışmalara katılabilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Mali Destek: Bu çalışma için herhangi bir kuruluştan maddi destek alınmamıştır.

Yazma Yardımı için Yapay Zeka Kullanımı: Beyan edilmedi.

Hakemli inceleme: Harici olarak hakemli.

Conflict of Interest: The author declare that there is no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received from any organization for this study.

Use of AI for Writing Assistance: Not declared.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

KAYNAKLAR

1. Boyce AM, Gafni RI, Ferreira CR. Generalized arterial calcification of infancy: New insights, controversies, and approach to management. *Curr Osteoporos Rep* 2020;18:232–41.
2. Kawai K, Sato Y, Kawakami R, Sakamoto A, Cornelissen A, Mori M, et al. Generalized Arterial Calcification of Infancy (GACI): Optimizing care with a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc* 2022;15:1261–76.
3. Ferreira CR, Kintzinger K, Hackbarth ME, Botschen U, Nitschke Y, Mughal MZ, et al. Ectopic calcification and hypophosphatemic rickets: Natural history of *ENPP1* and *ABCC6* deficiencies. *J Bone Miner Res* 2021;36:2193–202.

4. Edouard T, Linglart A. Autosomal recessive hypophosphatemic rickets type 2 due to ENPP1 deficiency (ARHR2). *Arch Pediatr* 2024;31:4S27–32.
5. Ferreira CR, Hackbarth ME, Nitschke Y, Botschen U, Gafni RI, Mughal MZ, et al. Phenotypic characterization of ENPP1 deficiency: Generalized arterial calcification of infancy and autosomal recessive hypophosphatemic rickets type 2. *JBM Plus* 2025;9:ziaf019.
6. Rutsch F, Ruf N, Vaingankar S, Toliat MR, Suk A, Höhne W, et al. Mutations in ENPP1 are associated with 'idiopathic' infantile arterial calcification. *Nat Genet* 2003;34:379–81.
7. Nitschke Y, Baujat G, Botschen U, Wittkamp T, du Moulin M, Stella J, et al. Generalized arterial calcification of infancy and pseudoxanthoma elasticum can be caused by mutations in either ENPP1 or ABCC6. *Am J Hum Genet* 2012;90:25–39.
8. Cheng KS, Chen MR, Ruf N, Lin SP, Rutsch F. Generalized arterial calcification of infancy: Different clinical courses in two affected siblings. *Am J Med Genet A* 2005;136:210–3.
9. Rutsch F, Böyer P, Nitschke Y, Ruf N, Lorenz-Depierieux B, Wittkamp T, et al. Hypophosphatemia, hyperphosphaturia, and bisphosphonate treatment are associated with survival beyond infancy in generalized arterial calcification of infancy. *Circ Cardiovasc Genet* 2008;1:133–40.
10. Ziegler SG, Gahl WA, Ferreira CR. Generalized arterial calcification of infancy. University of Washington, Seattle: GeneReviews®; 2020.
11. Ferreira CR, Carpenter TO, Braddock DT. ENPP1 in blood and bone: Skeletal and soft tissue diseases induced by ENPP1 deficiency. *Annu Rev Pathol* 2024;19:507–40.
12. Lomashvili KA, Narisawa S, Millán JL, O'Neill WC. Vascular calcification is dependent on plasma levels of pyrophosphate. *Kidney Int* 2014;85:1351–6.
13. Saito T, Shimizu Y, Hori M, Taguchi M, Igarashi T, Fukumoto S, et al. A patient with hypophosphatemic rickets and ossification of posterior longitudinal ligament caused by a novel homozygous mutation in ENPP1 gene. *Bone* 2011;49:913–6.