





# SLC34A1 Genindeki Homozigot Mutasyona Bağlı Gelişen İdiyopatik İnfantil Hiperkalsemili Olgu Sunumu

## Case Report of Idiopathic Infantile Hypercalcemia Due to Homozygous Mutation in SLC34A1 Gene

 Yeşim Küçükkağnıcı<sup>1</sup>,  Beray Selver Eklioğlu<sup>1</sup>,  Mehmet Emre Atabek<sup>1</sup>,  Serdar Ceylaner<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı Konya, Türkiye

<sup>2</sup>İntergen Genetik Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

### Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Recived: 20 Ocak 2022

Kabul Tarihi/Accepted: 12 Mart 2022

Yayın Tarihi/Published Online:

12 Ağustos 2022

### Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Yeşim Küçükkağnıcı,  
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı Konya, Türkiye

e mail: onenyeshim@hotmail.com

**Açıklama/Disclosure:** Yazarların hiçbiri, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

### ÖZET

İdiyopatik infantil hiperkalsemi (IHH); hiperkalseminin nadir sebeplerindedir. Dehidrasyon, kusma ve gelişememe ile karakterize en sık 24-hidroksilazdaki (CYP24A1) mutasyonlardan kaynaklanan bir hastalıktır. Son zamanlarda, böbrekte eksprese edilen sodyum fosfat kotransporter'da (SLC34A1) mutasyonlar, idiyopatik infantil hiperkalseminin ek bir nedeni olarak keşfedildi. Bu yazıda SLC34A1 geninde homozigot mutasyon saptanan bilateral nefrokalsinozis saptanan idiyopatik infantil hiperkalsemi tanılı bir olgu sunulmuştur. Artmış nefrokalsinoz ve böbrek yetmezliği riskleri nedeni ile özellikle ailede nefrolithiazis öyküsü olan ve akraba evliliği olan hastalarda akılda tutulması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Hiperkalsemi, nefrolithiazis, infant

### ABSTRACT

Idiopathic infantile hypercalcemia (IHH) is a rare cause of hypercalcemia. It is a disease characterized by dehydration, vomiting and failure to thrive, most commonly caused by mutations in 24-hydroxylase (CYP24A1). Recently, mutations in the sodium phosphate cotransporter (SLC34A1) expressed in the kidney were discovered as an additional cause of idiopathic infantile hypercalcemia. In this article, a case of idiopathic infantile hypercalcemia with bilateral nephrocalcinosis with homozygous mutation in the SLC34A1 gene is presented. Due to the increased risk of nephrocalcinosis and kidney failure, it should be kept in mind especially in patients with a family history of nephrolithiasis and consanguineous marriages.

**Key words:** Hypercalcemia, nephrolithiasis, infant



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Küçükkağnıcı Y, Eklioğlu BS, Atabek ME, Ceylaner S. SLC34A1 Genindeki Homozigot Mutasyona Bağlı Gelişen İdiyopatik İnfantil Hiperkalsemili Olgu Sunumu. Mev Med Sci. 2022;2(2): 75-77

"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

## GİRİŞ

Hiperkalsemi renal, gastrointestinal, nörolojik bozukluklarla ortaya çıkan; nadir görülen bir bozukluktur. Bilinçsiz D vitamini kullanımı sonucu görülebildiği gibi, hiperparatiroidizm, kalsiyum sensor reseptör mutasyonu sonucu, malign granümatöz hastalıklar ile birlikte ve idiyopatik olarak görülebilmektedir. Nadir sebeplerden olan idiyopatik infantil hiperkalsemi (IHH); hiperkalsemi, dehidrasyon, kusma ve gelişememe ile karakterize en sık 24-hidroksilazdaki (CYP24A1) mutasyonlardan kaynaklanan bir hastalıktır (1). Son zamanlarda, böbrekte ekspres edilen sodyum fosfat kotransporter'da (SLC34A1) mutasyonlar, idiyopatik infantil hiperkalseminin ek bir nedeni olarak keşfedildi. IHH'de şiddetli hiperkalsemi, hiperkalsiüri, düşük paratiroid hormon seviyesi, nefrolitiazis ve böbrek yetmezliği görülebilir. Bu yazıda SLC34A1 geninde homozigot mutasyon saptanan bilateral nefrokalsinozis saptanan idiyopatik infantil hiperkalsemi tanılı bir olgu sunulmuştur.

## OLGU

Üç yaş 1 aylık kız hasta kardeşinde nefrolitiazis öyküsü olması nedeni ile tarafımıza başvurmuştu. Aralarında akraba evliliği olan baba ile annenin 2. gebelik 2. canlı doğumu olarak doğmuştur. Fizik muayenesinde ağırlığı 13,5kg (-0,37sd), boyu 95,7 cm (0,23 sd) olan hastanın sistemik muayenesi tamamen doğal olup, puberte muayenesi tanner evre 1 ile uyumluydu. Laboratuvar tetkiklerinde; kalsiyum:10,8 mg/dl (8,4-10,2 mg/dl), fosfor:4,5 mg/dl, ALP:305 U/L, D vit:25 ng/ml, PTH:29,2 ng/L, idrar Ca/kreatinin:0,19 saptanması üzerine yapılan üriner ultrasonografide bilateral nefrolitiazis saptanmıştır. İki kardeşte de bilateral nefrolitiazis saptandığı için yapılan moleküler analizde; hastamızda SLC34A1 geninde homozigot mutasyon (c.1438\_1440delTTC) tespit edilmiştir. Bu nedenle genetik analiz yapılan aile bireylerinden anne ve babada da aynı gende heterozigot mutasyon saptanmış; nefrolitiazisli diğer kardeşte ise aynı gende homozigot mutasyon gözlenmiştir.

## TARTIŞMA

Kalsiyum ve fosfor, böbrek tarafından oldukça dar sınırlar içerisinde tutularak, kemik mineralizasyonunu ve hücrel aktiviteleri gerçekleştirir (2). 25-OH-D3 ve 1,25-OH-D3'ün degradasyonunu sağlayan 24- hidroksilaz enzimini kodlayan CYP24A1 genindeki mutasyonlar infantil hiperkalsemiye

sebepler olur. Son zamanlarda, Na-PO<sub>4</sub> (sodyum-fosfat) kotransporter 2a (NPT2a)'yı kodlayan SLC34A1 genindeki mutasyonların da hiperkalsemi, hiperkalsiüri, hipofosfatem ve 1,25-OH-D3 birikimine yol açtığı saptandı. NPT2a ve NPT2c böbrekte SLC34A3 tarafından ekspres edilir ve fosfat geri emilir (1). D vitamini, PTH ve fibroblast growth faktör 23 (FGF23), kalsiyum ve fosfor kontrolünü sağlar. FGF23, NPT2a yoluyla fosfatın renal reabsorbsiyonunu kısıtlayan bir fosfatondur. Ayrıca FGF23, 24 hidroksilazı aktive, 1 α hidroksilaz'ı inhibe eder ve 1,25-OH-D3 düzeyini azaltır (3). SLC34A1 geninde mutasyon olduğunda, renal fosfat reabsorbsiyonu azalır. Hipofosfatem, FGF23 üretimini artırır ve 1 α hidroksilaz aktive olur. 1,25-OH-D3 düzeyinin artmasıyla da hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve nefrokalsinozis gelişir (4).

İnfantil hiperkalsemi klinik olarak kusma, poliüri, dehidratasyon, nefrokalsinozis, dehidratasyon, hipotoni, büyüme gelişme geriliği ile prezente olur (2). Ronnefarth ve arkadaşları çalışmalarında hiperkalsiüri ile nefrokalsinozisi ilişkili bulmuşlardır (5). NPT2a mutasyonuna bağlı idiyopatik infantil hiperkalsemili hastalarda nefrokalsinozis prevalansı bildirilmemiştir. Ancak literatürde SLC34A1 geninde mutasyon olan hastalarda nefrokalsinozis saptanmıştır (3,6,7).

Bizim hastamızda ve kardeşinde bilateral nefrolitiazis olması nedeniyle yapılan moleküler incelemede, vakamızda SLC34A1 geninde homozigot mutasyon (c.1438\_1440delTTC) tespit edilmiştir. Aile bireylerinden anne ve babada da aynı gende heterozigot mutasyon saptanmış; nefrolitiazisli diğer kardeşte ise aynı gende homozigot mutasyon gözlenmiştir. Hastamızda hiperkalsemi vardı, ancak biliyoruz ki normokalsemik fazda olan hastalarda bile, anlamlı hiperkalsiüri ve yüksek 25(OH)D3 düzeylerine bağlı idiyopatik infantil hiperkalsemi görülen vakalar görülmüştür (8,9). Ayrıca tablo 1'de literatürde nefrokalsinozisle başvuran iki vakanın serum kalsiyum ve idrar kalsiyum/kreatinin değerleri gösterilmiştir (10,11). Nefrokalsinozis ve nefrolitiazis, CYP24A1 ve SLC34A1 mutasyonlarının tipik sonucudur, etkilenen hemen hemen tüm bireylerde saptanır (1,3,12,13).

Sonuç olarak, IHH erken dönemde tanı alabildiği gibi yetişkinlik döneminde de prezente olabilen bir hastalıktır. Artmış nefrokalsinoz ve böbrek yetmezliği riskleri nedeni ile özellikle ailede nefrolitiazis öyküsü olan, akraba evliliği olan

**Tablo 1.** Erkek ve kadın bireyler için sağ-sol kadans P değerleri.

Referanslar	Yaş, yıl/cinsiyet	Bulgu	Serum Kalsiyumu	İdrar Kalsiyum/kreatinin
Hastamız	3 yaş 1 aylık, K	Bilateral Nefrolitiazis	10,8 mg/dl	0,19
Kang SJ, et al. (10)	28 günlük, K	Bilateral Nefrokalsinozis	12,8 mg/dl	2,81
Kurnaz E, et al. (11)	7 aylık, K	Bilateral nefrokalsinozis	14,5 mg/dl	0,8

hastalarda akılda tutulması gerekmektedir. Moleküler tanı, IIH tanısında önemli bir yer tutar ve etkilenen kardeşlerde D vitamini uygulanmasını önlemek için genetik danışmanlık önerilmelidir.

**Çıkar Çatışması:** Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

**Finansal Çıkar Çatışması:** Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

**Sorumlu Yazar:** Yeşim Küçükkağnıcı, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı Konya, Türkiye

**e-mail:** onenyessim@hotmail.com

#### KAYNAKLAR

- Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, et al. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med* 2011;365:410-21.
- Prie D, Friedlander G. Genetic disorders of renal phosphate transport. *N Engl J Med* 2010;362:2399-409.
- Wagner CA, Hernando N, Forster IC, et al. The SLC34 family of sodium-dependent phosphate transporters. *Pflugers Arch* 2014;466:139-53.
- Schlingmann KP, Ruminska J, Kaufmann M, et al. Autosomal-recessive mutations in SLC34A1 encoding sodium-phosphate cotransporter 2A cause idiopathic infantile hypercalcemia. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:604-14.
- Perwad F, Azam N, Zhang MY, et al. Dietary and serum phosphorus regulate fibroblast growth factor 23 expression and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in mice. *Endocrinology* 2005;146:5358-64.
- Ronnefarth G, Misselwitz J. Nephrocalcinosis in children: A retrospective survey. Members of the Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Nephrologie. *Pediatr Nephrol* 2000;14:1016-21.
- Rajagopal A, Braslavsky D, Lu JT, et al. Exome sequencing identifies a novel homozygous mutation in the phosphate transporter SLC34A1 in hypophosphatemia and nephrocalcinosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E2451-6.
- Halbritter J, Baum M, Hynes AM, et al. Fourteen monogenic genes account for 15% of nephrolithiasis/nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:543-51.
- Pronicka E, Rowińska E, Kulczycka H, et al. Persistent hypercalciuria and elevated 25-hydroxyvitamin D3 in children with infantile hypercalcaemia. *Pediatr Nephrol* 1997;11:2-6.
- Kang SJ, Lee R, Kim HS. Infantile hypercalcemia with novel compound heterozygous mutation in SLC34A1 encoding renal sodium-phosphate cotransporter 2a: A case report. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2019;64-7.
- Kurnaz E, Savaş Erdeve Ş, Çetinkaya S, et al. Rare Cause of Infantile Hypercalcemia: A Novel Mutation in the SLC34A1 Gene. *Horm Res Paediatr* 2019; 91:278-84.
- Meusburger E, Mündlein A, Zitt E, et al. Medullary nephrocalcinosis in an adult patient with idiopathic infantile hypercalcaemia and a novel CYP24A1 mutation. *Clin Kidney J* 2013;6:211-5.
- Nesterova G, Malicdan MC, Yasuda K. et al. 1,25-(OH)2D-24-hydroxylase (CYP24A1) deficiency as a cause of nephrolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:649-57.