

Visioconférence Endocrinologie-Diabétologie
Inter-région Est
14 novembre 2013



Les pseudo- hypoparathyroïdies



Laura Glasser
Interne
Strasbourg

Définition

- Très rares (0,79 pour 100 000)
- Souvent familiales
- Premiers cas décrits par Fuller Albright en 1942
- Naissance du concept de « résistance hormonale »



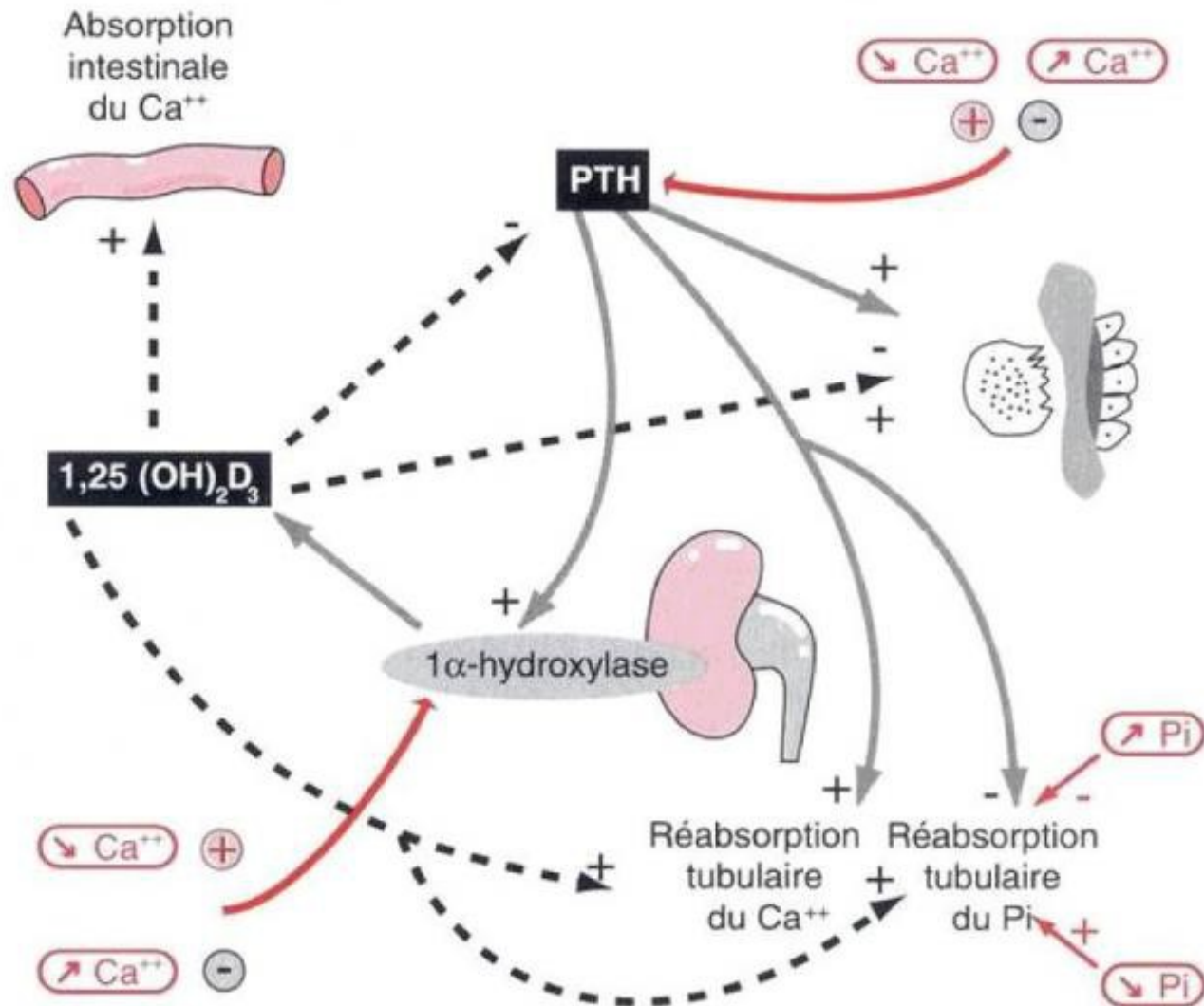
Définition

- **Biologie** : - hypocalcémie
 - hyperphosphorémie
 - PTH élevée

(25OH vitamine D , magnésémie et fonction rénale normales)

- **Résistance à la PTH au niveau des tissus cibles** secondaires à des anomalies dans la cascade de signalisation du récepteur de la PTH
- +/- Résistance à d'autres hormones (TSH, gonadotrophines...)

Le métabolisme phosphocalcique



Rôles de la vitamine D

- Absorption intestinale du calcium et du phosphore
- Réabsorption rénale du calcium et du phosphore

→ Hormone **hypercalcémiante** et **hyperphosphorémiante**

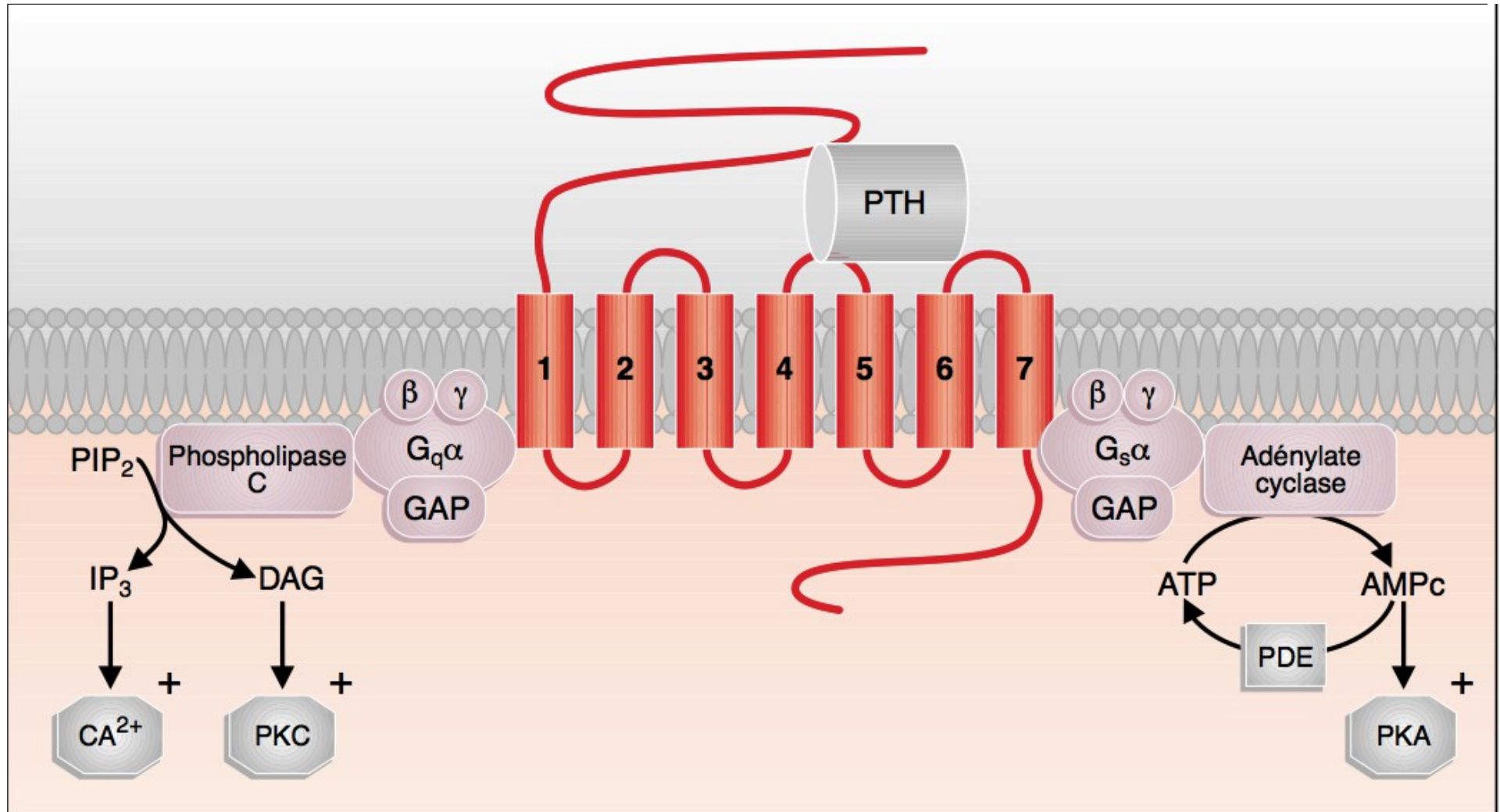
Rôles de la PTH

- Synthèse du calcitriol (vitamine D active) par stimulation de la 1α -hydroxylase rénale
- Réabsorption rénale du calcium / Inhibition de la réabsorption rénale du phosphore
- Stimulation de l'ostéolyse d'où libération du calcium de l'os

→ Hormone **hypercalcémiante** et **hypophosphorémiante**

Le récepteur de la PTH/PTHrp

ex: cellules tubulaires rénales...



En cas de résistance à la PTH...

- Au niveau rénal:
 - **tubule proximal** : inhibition de la réabsorption du phosphore et stimulation de la synthèse de vitD active absentes → **hyperphosphorémie et déficit en vitD active**
→ **hypocalcémie**
 - tubule distal** : conservation de la stimulation de la réabsorption du calcium → **pas d'hypercalciurie**
- Au niveau osseux:
semble **intacte**
- Hypothèse d'une empreinte parentale « cell-specific »

Signes cliniques

- **Hypocalcémie :**

- aiguë : hyperexcitabilité neuro-musculaire (tétanie, crise convulsive, agitation/cris/trémulations paroxystiques/laryngospasme/mort subite du nourrisson)

- chronique : crampes, paresthésies, signe de Chvosteck¹, signe de Trousseau², allongement QT, insuffisance cardiaque, dépression, anxiété, cataracte corticale, troubles des phanères (sécheresse peau et cheveux, ongles striés, émail dentaire dépoli, strié, érodé)

- **Ostéodystrophie d'Albright :**

- petite taille

- obésité

- faciès lunaire, cou court, nez aplati, hypoplasie dentaire

- brachymétopie (4ème et 5ème métacarpiens)

- genu valgum, radius curvus

- calcifications sous-cutanées, péri-articulaires, musculaires, des noyaux gris centraux (sd EP)

- anomalies oculaires : microphthalmie, anisocorie, strabisme, hypertélorisme, calcifications cristallin

- **Retard Mental** fréquent

(1) contracture brusque de l'hémiface par percussion des parties molles de la face

(2) reproduction de la main d'accoucheur par pose d'un appareil à tension gonflé au-dessus de la PA systolique pendant 3 min



Classification : 5 types

Les PHP de types Ia, Ib, Ic, II et la pseudopseudohypoparathyroïdie (PPHP) définies selon la présence ou non :

- Résistance à PTH (hypocalcémie, PTH élevée, test à PTH négatif)
- Ostéodystrophie d'Albright
- Résistance à d'autres hormones
- Défaut génétique sous-jacent

Test à la PTH : -injection IV PTH et mesure AMPc urinaire et phosphaturie

→ test **positif** = **normal** si élévation AMPc urinaire et phosphaturie

→ test **négatif** si absence d'élévation

Type	Hypocalcémie Elevation PTH	Ostéo- dystrophie d'Albright	Résistance hormonale multiple	Test PTH		Défaut génétique
				AMPc urines	Ph urines	
Ia	Oui	Oui	Oui (TSH, LH, FSH, GnRH, GHRH...)	-	-	GNAS codant Gsa ; empreinte génomique
PPHP	Non	Oui	Inconstante	Aug	Aug	
Ib	Oui	Non	Possible résistance à la TSH	-	-	<i>Anomalies régions régulatrices GNAS</i>
Ic	Oui	Oui	Oui (idem type Ia)	-	-	<i>Anomalie adénylate cyclase ? (Gsa normale)</i>
II	Oui	Inconstante	Non	Aug	-	<i>Anomalie en aval AMPc (PKA, PKC, PLC)?</i>

PHP Ia, la plus fréquente

-**Âge moyen au diagnostic** : 6 ans

-**Transmission** : 50 % AD maternelle/ 50 % mutation de novo

-**Tableau** : Ostéodystrophie d'Albright + résistance à PTH + résistance à d'autres hormones (TSH, LH, FSH, GnRH, GHRH, stimuli olfactifs...)

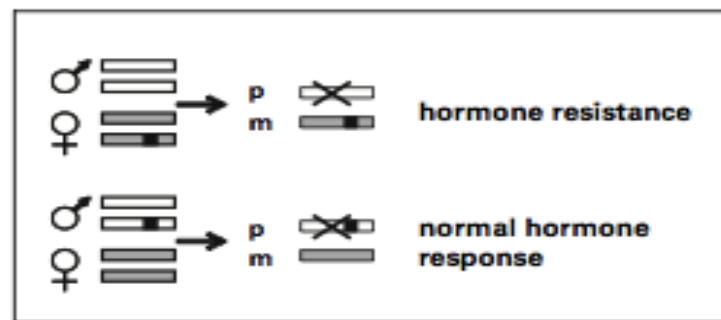
-**Clinique** : Retard mental léger à modéré, obésité précoce, possibles troubles de l'olfaction

-**Hormonal** :

- Résistance à la PTH d'installation progressive dans 1ères années de vie (hyperphosphorémie, élévation PTH puis hypocalcémie)
- Résistance à TSH dès enfance-adolescence mais parfois tableau d'hypothyroïdie néonatale sans goitre ni Ac. TSH souvent modérément augmentée avec des hormones libres normales ou discrètement diminuées
- Hypogonadisme : retard pubertaire +/- complet, infertilité
- Déficit fréquent en GH par résistance à la GHRH plus fréquent chez l'adulte que chez l'enfant

Génétique

- PTH 1a
 - mutation inactivatrice GNAS hétérozygote** → réduction de 50 % activité protéine Gsα
 - transmission AD maternelle**
 - nombreuses mutations décrites (liaison Gsα au R-PTH/PTHrp, à l'AC, activité GTPasique)
(*mutations activatrices de GNAS responsables du syndrome de Mc Cune-Albright*)
- PPHP
 - anomalie génétique identique au type 1a**
 - transmission AD paternelle**
 - empreinte parentale+++
- **Mutation GNAS héritée mère** → **PHP 1a**
Mutation GNAS héritée père → **PPHP**
→ coexistence possible dans même famille de PHP 1a et PPHP mais jamais dans même fratrie



Génétique

- PHP Ib
 - sporadique ou transmission AD maternelle**
 - anomalie localisée sur locus contenant GNAS mais pas du gène GNAS
 - régions régulatrices GNAS ?**
- PHP Ic
 - tableau clinico-biologique identique au type Ia
 - pas de déficit quantitatif ou qualitatif de $Gs\alpha$
 - anomalie adénylate cyclase ?**
- PHP II :
 - réponse conservée de la PTH sur l'AMPC urinaire**
 - anomalie second messenger ? Transmission ? Déficit acquis ?**

Tests diagnostiques

Analyse gène GNAS en France à :

- Paris
- Poissy
- Marseille



(Adresses sur Orphanet)

Traitement

- Identique à celui de l'hypoparathyroïdie
- **Hypocalcémie aiguë symptomatique:**
Calcium IV
- **Traitement de fond :**
 - supplémentation calcique per os (1 à 3 g/jour)
 - Dérivés **1 α hydroxylés** de la vitamine D3 :
Un-Alpha^R (1 α OH vitD3) , Rocaltrol^R (1,25(OH)₂ vitD3)
 - supplémentation hypomagnésémie
- **Objectifs :**
 - Normalisation de la calcémie entre 2,15 et 2,30 mM (basse)
 - Normalisation de la PTH (déminéralisation à long terme possible si PTH élevée ?)
 - Pas /peu de risque d'hypercalciurie : traitement plus agressif que dans l'hypoparathyroïdie



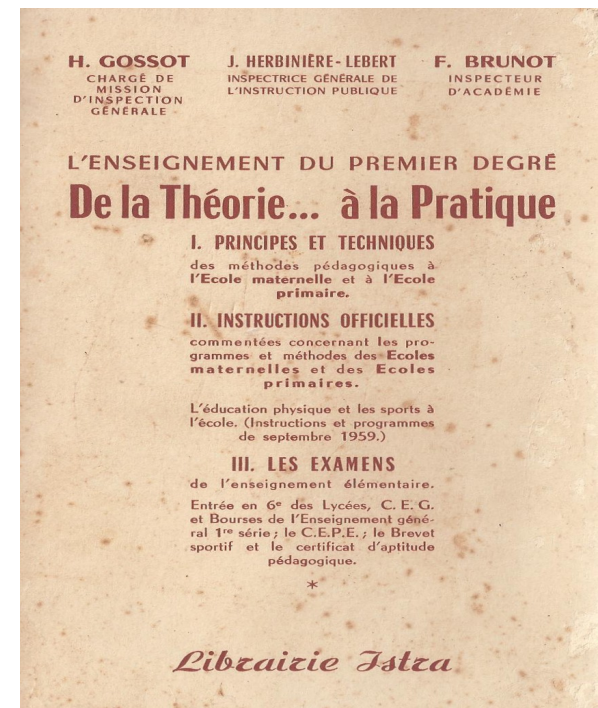
Traitement

- Prise en charge habituelle de :
 - l'**hypothyroïdie**
 - l'**hypogonadisme**
 - l'**obésité**

- Traitement des **déficits en GH ?**
(petite taille multifactorielle : soudure prématurée cartilages, déficit en GH...)
→ Essais en cours...

- **Ostéodystrophie :**
 - pas de traitement spécifique
 - résection chirurgicale des calcifications sc...

CAS CLINIQUE



- Laura C., née le 25/11/1991



- Naissance 1991:

A terme

43cm, 2150g, PC 32,5cm (-4DS)

→ RCIU idiopathique

2 ans et 2 mois : retard statural

- 80cm (-2DS), 10,9kg (-0,5DS)
- **ATCD fam** : père : sp
mère + grand-mère : DT2
fratrie : sp
parents non apparentés
père d'1m72 et mère d'1m70 (**TC 1m65**)
- **Clinique** : aspect boudiné et court des membres, dysmorphie faciale discrète
développement normal
pas d'autre anomalie
- NFS, ionogramme, bilan phospho-calcique, protidémie, fonction rénale et hépatique normaux
- **Test stimulation GH** normal
- **Âge osseux** de 18 mois, **Radio** squelette sp
- **Caryotype** normal

→ **retard statural dans contexte de RCIU avec rattrapage en cours**

→ indication d'une surveillance semestrielle

Perdue de vue pendant 12 ans...



Revue en 2006 (15 ans)



Depuis naissance :

taille oscillant entre -1 et -2DS et poids entre +1 et +2DS

1m48 (-2,5DS), 55kg (+0,5DS), IMC 25kg/m²
(TC 1m65)

-Examen physique :

- macrocra nie, visage arrondi, hypertélorisme, nez large, menton saillant, prognathisme modéré, aspect élargi thorax, membres longs sp, acromicrie mains et pieds, nette brachym tacarpie 4^e et 5^e méta, brachydactylie doigts et orteils
- S4P5A5R1, PR 13ans1/2 avec oligospaniom norrh e depuis, pas d'hyperandrogénie, ovaires et utérus sp
- pas de difficultés scolaires

-Biologie :

- Calcémie N (2 ,47mM), Phosphorémie N (1,19mM), 25OHD lim < N (21,4 µg/L), ** l vation modérée PTH (69,4 ng/L)**
- **TSH discrètement augmentée (5,60 mUI/L)**, T4L N (11,6 ng/L), T3L N (3,68 ng/L)
- LH 10 UI/L, FSH 9,32 UI/L

→  vocateur PHP Ia



-Génétique

- **Chez Laura**

- étude activité $Gs\alpha$: 56 % de la normale

- étude gène GNAS : mutation faux-sens codon 366 (Ala

- Thr) (mutation déjà décrite) → **Diagnostic de PHP Ia**

- **Chez ses parents**

- absence de mutation du codon 366 gène GNAS

- **Mutation de novo chez Laura**



- Bilan complémentaire :

- test duphaston : hémorragie de privation

- test LHRH non concluant :

Temps	t0	20min	40min	60min	90min
LH (UI/L)	10,6	21,1	23,3	20,8	17,5
FSH (UI/L)	9,53	11,4	12,9	13,5	13,0

En faveur puberté démarrée mais réponse faible

- prolactine 392 mU/L, IGF1 399 μ g/L, ACTH 20,2ng/L, cortisol 167 μ g/L

- ODM normale



→ Initiation d'un traitement par :

- **oestro-progestatif** (COP : Jasmine)
(régularisation des cycles, développement mammaire)
- **Levothyrox** 25 μ g/jour



2009 (18 ans)



- Réévaluation sous COP et Levothyrox 25
 - 61kg, 149cm, IMC 27, S5P5, cycles réguliers sous COP
 - ionogramme sp, PTH 52, **TSH 7,46**, T4L 12,1, LH<0,3, FSH 1,98 (sous Jasmine), GAJ et HGPO N, **TG 1,87g/L**, reste EAL N
 - écho pelvienne : sp
 - augmentation Levothyrox à 50µg/jour
 - poursuite COP
 - RHD pour surpoids et hypertriglycéridémie

2011-2013



- Transition 2011 (20 ans):
 - Terminale STAV (Sciences et Technologies de l'Agronomie et du Vivant)
 - Levothyrox 87,5, arrêt COP par patiente, Omacor pour HTG malgré RHD
 - 64kg, 1m49, IMC 29
 - bilan phospho-calcique normal, PTH 44 ng/L, euthyroïdie
 - hypogonadisme hypogonadotrope** avec oestradiol effondré, progestérone effondrée, LH basse 0,36 UI/L , FSH basse 1,0 UI/L
 - Traitement oestro-progestatif réintroduit, renforcement RHD
- 2013 : Bilan de réévaluation prévu

En résumé...

- PHP la typique :

- Syndrome dystrophique (petite taille, obésité, anomalies osseuses...)
- Résistance à TSH
- Hypogonadisme
- Mutation GNAS

- PHP la atypique :

- Résistance à la PTH très discrète sans hypocalcémie
- Absence de retard mental
- Résistance à GnRH ?

Conclusion



- Maladies très rares
- 50 ans après première description, encore beaucoup d'incertitudes sur physiopathologie
- Fonctionnement gène GNAS complexe (empreinte parentale, épissage...)
- Une meilleure compréhension amènera probablement une nouvelle classification
- Traitement symptomatique

Bibliographie

- Endocrinologie et Maladies Métaboliques, Le livre de l'interne, 3ème édition
- Pseudohypoparathyroidies : hétérogénéité clinique et moléculaire, Wémeau JL, Médecine/Sciences, 1999
- Récepteur PTH/PTHrp et maladies génétiques, Silve C, Médecine/Sciences, 1999
- Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism, Maeda S, Arq Bras Endocrinol Metab, 2006
- Pseudohypoparathyroidism : Diagnostic and Treatment, Mantovani G, JCEM, 2011
- An update on the clinical and molecular characteristics of pseudohypoparathyroidism, Levine M, Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2012
- GNAS Locus and Pseudohypoparathyroidism, Bastepe M, Hormone Research, 2005