

Pseudohypoparathyroïdies

CYRIELLE CAUSSY Interne DES Endocrinologie

Pseudohypoparathyroïdies (PHP)

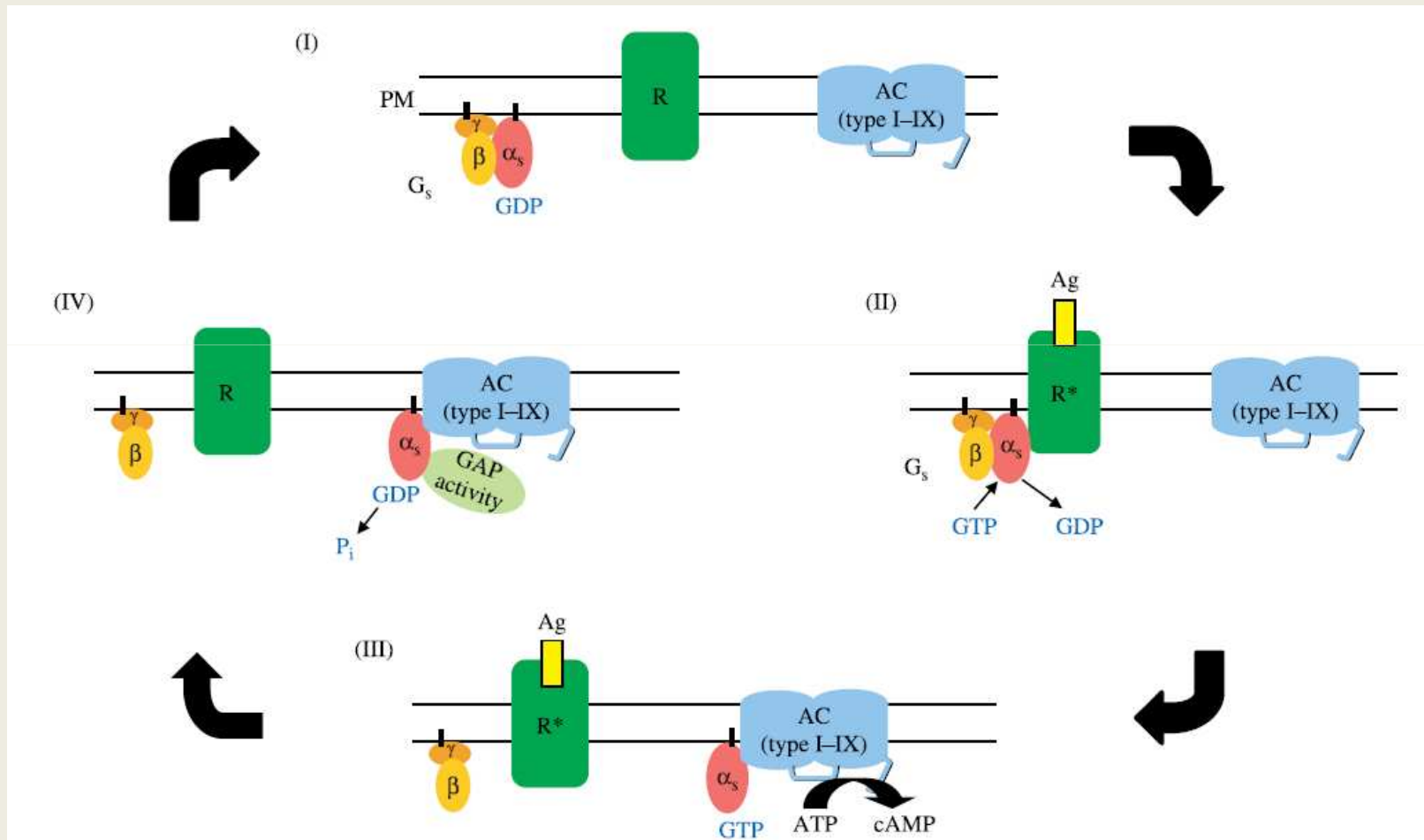
- Maladies **rare**s, prévalence mal connue
- Étude japonaise estime une prévalence de 3,4 par million (*Nakamura J epidemiol 2000*)
- Causées par **une mutation ou anomalie d'empreinte de protéine Gs** niveau de la SU alpha.
- Biologie :
 - **Hypocalcémie,**
 - **Hyperphosphorémie**
 - **et PTH élevée**
- Historiquement : chez ces patients, l'injection d'extrait de PTH n'induisait pas de correction de la calcémie ni d'augmentation d'excrétion d'AMPc urinaire de la phosphaturie

Classification nosologique

- *pseudohypoparathyroïdie* :

	<u>récepteur-PTH</u>	<u>protéine-Gs</u>	<u>AMPc urinaire</u>
type I-a	N	anormale	↓
Ostéodystrophie d'Albright; résistance généralisée en cas de mutation des protéines Gs (GNAS)			
type I-b	N	anormale	↓
type II	N	N	N
Pseudo-pseudo hypoparathyroïdie; pas d'ostéodystrophie d'Albright			

Protéine Gs

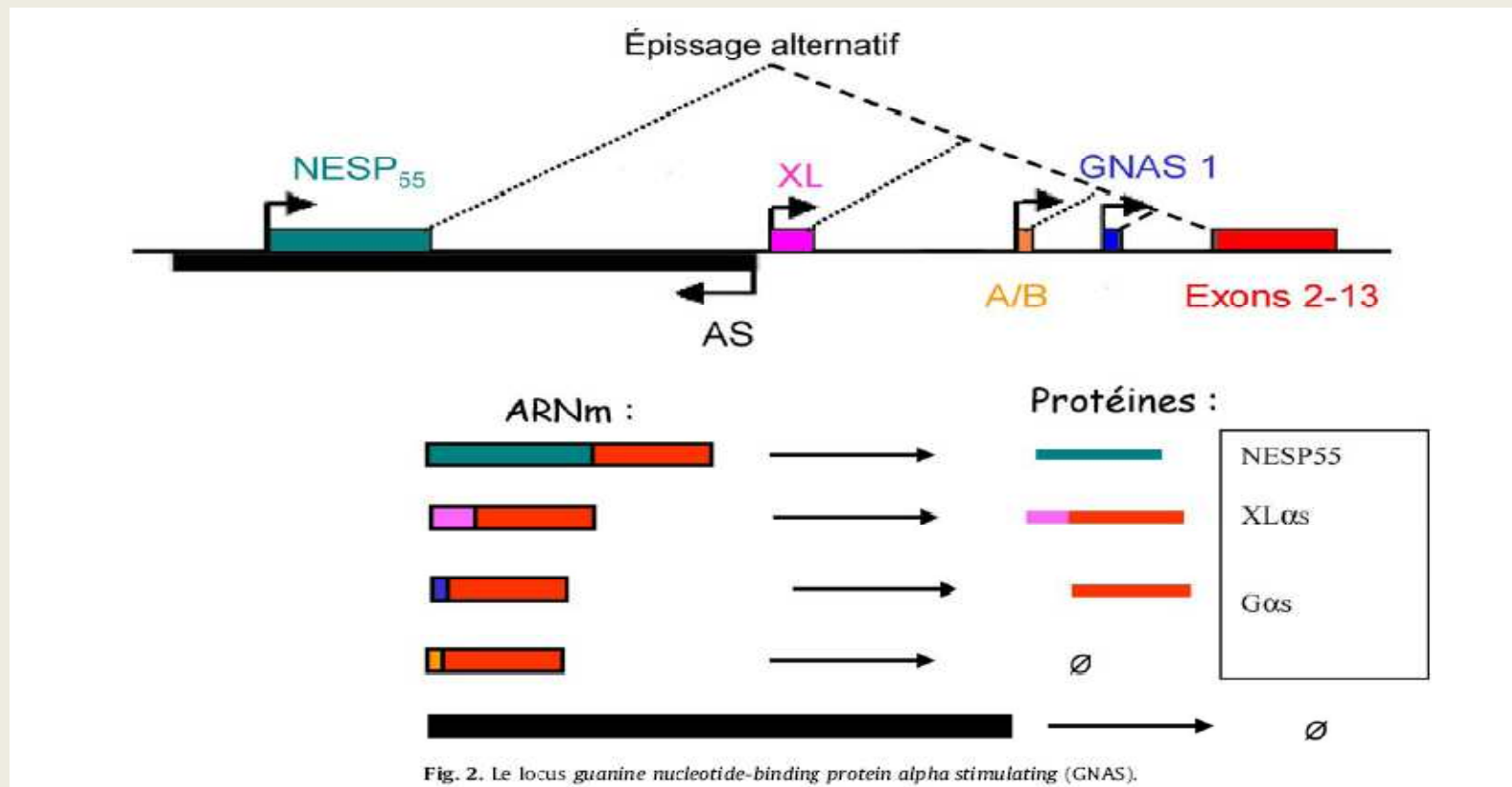


Protéine Gs

- Protéine **ubiquitaire**
- Voie de signalisation de nombreuses hormones et neurotransmetteurs
- Codée par le **gène GNAS** (*guanine nucleotide-binding protein alpha stimulating*) localisé chromosome 20 en position q13
- compris dans le **locus GNAS** complexe comprenant plusieurs gènes (200 kb)

Locus GNAS

- GNAS gène complexe codes pour plusieurs produits par épissage alternatif de 4 premiers codons



Pseudohypoparathyroïdie I-a

- **L'ostéodystrophie héréditaire d'Albright (OHA)** , syndrome autosomique dominant caractérisé par :
 - brachymétopie et/ou une brachymétopie essentiellement des 4ème et 5ème rayons,
 - un faciès lunaire,
 - une obésité,
 - un retard de croissance
 - des calcifications extra-squelettiques.
 - Un retard mental modéré est parfois associé.
- **Résistance PTH, TSH, Gonadotrophines et GH**

Caractéristiques



Ostéodystrophie d'Allbright



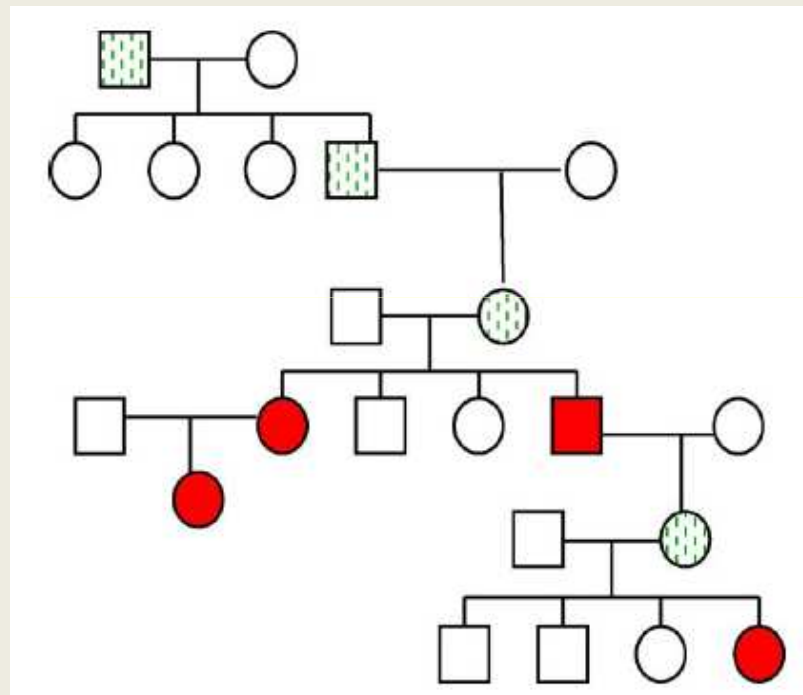
PHP I-a

- **L'activité de la protéine Gs α** est diminuée d'environ 50% dans les érythrocytes
- **Mutation hétérozygote de perte de fonction du gène GNAS** codant pour la SU α de Gs.
- Il s'agit d'une maladie de transmission **autosomique dominante** avec une pénétrance et une expressivité variable au sein de la même famille.
- L'expression de la maladie apparaît différente selon le sexe du parent transmetteur, ce qui suggère un mécanisme **d'empreinte parentale**.

Expression variable / Empreinte parentale

- Mutation **perte de fonction hétérozygote** de l'exon 1-13 Gs α hérité de la mère conduit à PHP I-a
- Transmission paternelle de la même mutation conduit à **une pseudo-PHP** avec les caractéristiques cliniques de OHA, baisse de l'activité de GS α **sans syndrome de résistance hormonale**

Transmission avec empreinte génomique



PHP I-a



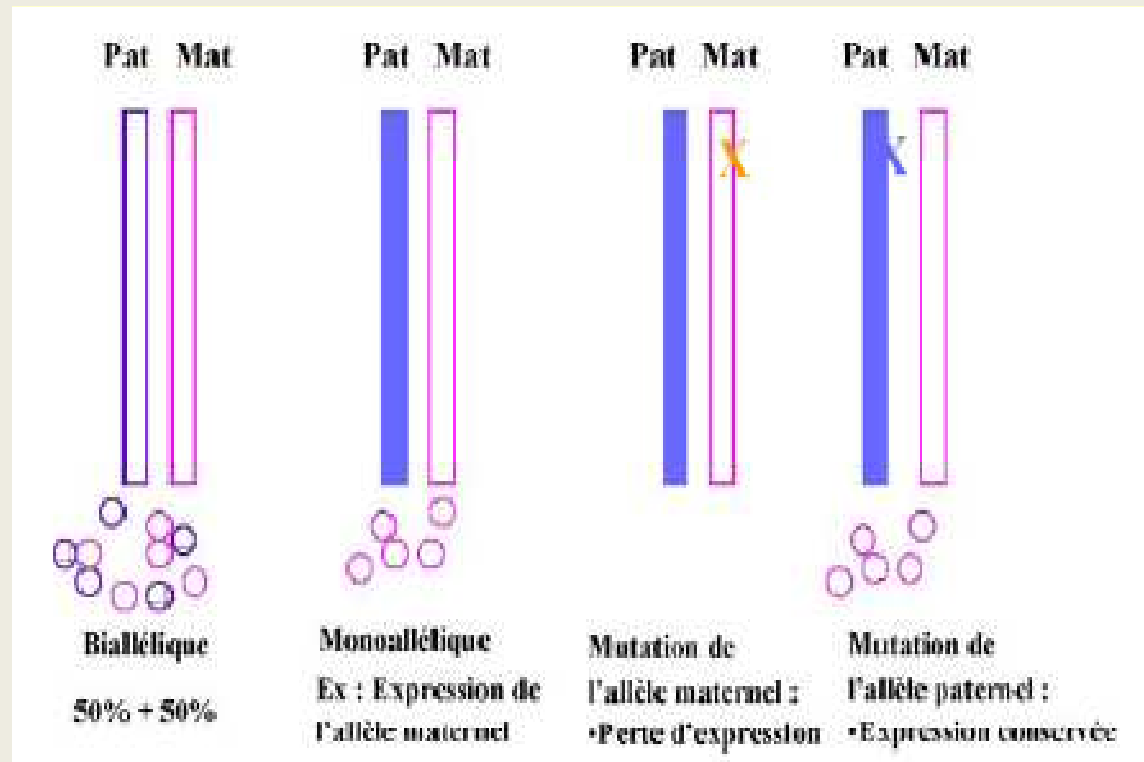
PPHP

Empreinte génomique

- L'empreinte génomique est une modification du génome de telle sorte **qu'un seul allèle** parental (au lieu des deux) soit exprimé.
- Mécanisme **épigénétique**
 - changement de la méthylation de l'ADN
 - ou modification des histones
- **Tissu spécifique** pour GS α

Empreinte parentale tissu spécifique

- Tissu d'expression **biallélique** mutation induite une baisse GS α de 50 % (ex érythrocytes) Haplo-insuffisance
- Tissu d'expression **monoallélique** mutation induit une absence de protéine (rein et thyroïde)



Empreinte parentale GNAS

- Promoteur du gène GNAS dans une région DMR (*Differentially Methylated Region*)
- Empreinte établie au cours de la gamétogénèse et maintenue au cours du développement
- Méthylation en fonction de l'origine parentale

Empreinte parentale GNAS

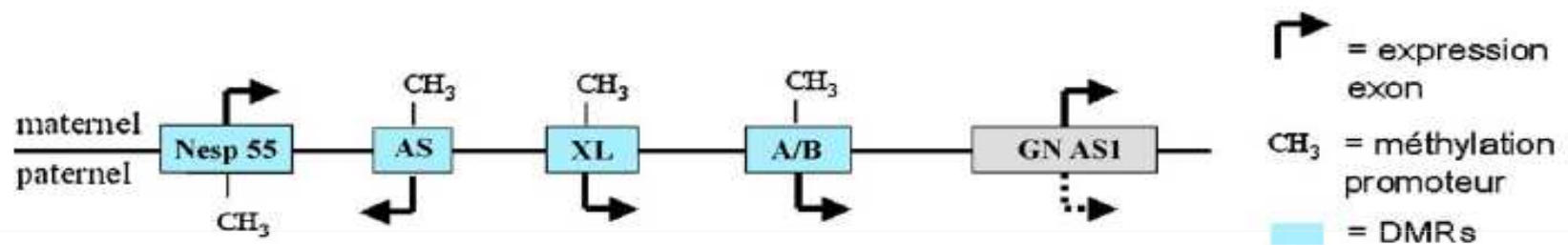


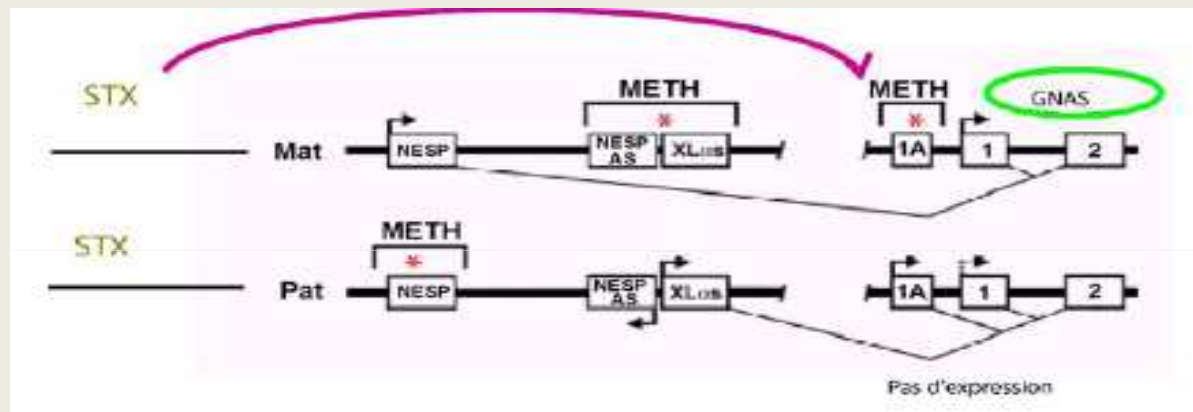
Fig. 4. Profil de méthylation du locus *guanine nucleotide-binding protein alpha stimulating* (GNAS) et expression des transcrits.

PHP I-b

- **Résistance de PTH**
- Souvent une résistance à la TSH
- **Pas de syndrome OHA**
- **Transmission autosomique dominante**
- **Expression de GS α dans les érythrocytes**
- **Signe d'hyperparathyroïdie osseuse hyper-remodelage osseux (ostéite fibro-kystique généralisée)**
- **Perte de méthylation de l'exon A/B en amont du promoteur de GS α**

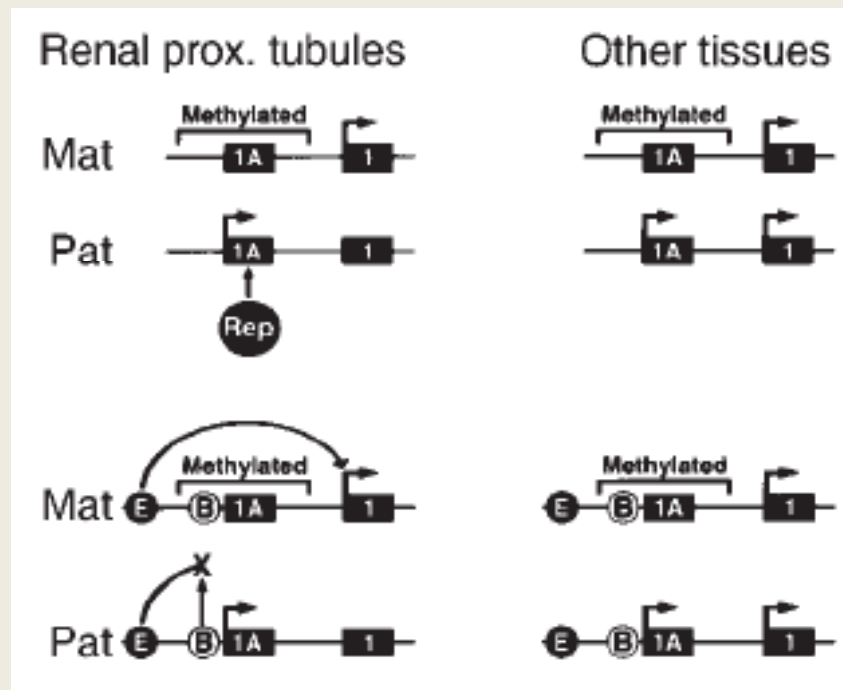
PHP I-b

- Microdélétion gène STX16 induisant perte d’empreinte de l’exon 1A (exonA/B)



- Perte de méthylation
 - Exon 1A (exon A/B)
 - Exon XL
 - Exon AS
- Gain de méthylation de NESP55

PHP I-b empreinte tissu- spécifique



- **Facteur répresseur** se liant sur exon 1A non méthylé
- Ou présence dans l'exon 1A d'**élément de liaison** qui bloque l'activation du promoteur $G\alpha$ inhibé par méthylation

Classification remise en cause...

TABLE 1. Clinical characteristics and molecular analysis of patients included in the present study

Pt	Sex	Age 1	Age 2	PTH (pg/ml)	TSH (mIU/liter)	Height (±SDS)	AHO features	Abnormal methylation	Methylation %			
									AB	NESP	AS	XL
1	F	9	12	795	6.2	148 (+0.2)	Br/RF	AB/NESP/AS/XL	9	87	5	12
2	M	22	8	380	7.1	113 (-3.1)	Br/SS/RF/Ob/SO/MR	AB/NESP/AS/XL	11	81	13	15
3	F	22	6	256	4.8	99 (-2.5)	Br/SS/RF/Ob/SO/MR	AB/NESP/AS/XL	5	95	8	7
4	F	18	8	401	12.3	111 (-2.6)	Br/SS/RF/Ob/SO/MR	AB/NESP/AS/XL	3	88	13	6
5	F	15	12	83	4.5	138 (-1.8)	Br/SS/RF/Ob/SO/MR	AB/NESP/AS/XL	12	90	9	10
6	F	4	8	391	6.6	112 (-2.0)	SS/RF/Ob/SO/MR	AB/NESP/AS/XL	8	86	12	18
7	M	3	4	90	20.5	92 (-2.2)	Br*/SS/RF/MR	AB/NESP/AS/XL	3	93	7	9
8	M	3	7	95	4.8	107 (-2.7)	Br/SS/RF/Ob/MR	AB/NESP/AS/XL	10	97	15	13
9	M	8	10	227	14	140 (+0.7)	Br/RF/Ob/SO/MR	AB/NESP/AS/XL	12	85	11	11
10	M	3	12	203	5.6	130 (-3.2)	SS/RF	AB/NESP/AS/XL	12	90	9	19
11	F	5	13	75	5.3	139 (-3.0)	Br/SS/RF	AB/NESP/AS/XL	4	96	6	7
12	F	2	10	312	16.2	122 (-2.5)	Br/SS	AB/NESP/AS/XL	5	89	8	9
13	F	8	12	260	25.6	157 (-0.5)	Br*/RF/Ob	AB/NESP/AS/XL	12	90	9	5
14	F	4	18	188	5.2	163 (+0.1)	Br/RF/Ob	AB/NESP/AS/XL	7	93	8	8
15	M	2	9	216	14.2	170 (+1.0)	Br/RF	AB/NESP/AS/XL	10	84	15	10
16	M	13	13	256	5.0	137 (-2.2)	Br/SS/RF/Ob/SO	AB/NESP/AS/XL	7	97	8	8
17	F ^a	15	22	315	2.2	166 (+0.5)	Br/RF/Ob/SO/MR	AB/NESP/AS/XL	9	88	11	13
18	M	19	21	468	1.9	178 (+0.3)	Br/RF/Ob	AB/NESP/AS/XL	8	92	9	12
19	F	13	13	135	1.7	138 (-2.8)	Br*/SS/RF/Ob/MR	AB/NESP/AS/XL	15	91	5	9
20	F	18	20	360	7.8	165 (-0.1)	Br/MR	AB/NESP/AS/XL	12	83	18	11
21	M	6	7	80	7.5	107 (-1.9)	Br/SS/RF/Ob	AB/NESP/AS/XL	3	98	5	6
22	F	5	6	107	9.2	102 (-1.7)	Br*/SS/RF/Ob/SO/MR	AB/NESP/AS/XL	9	91	6	15
23	F	14	14	182	2.1	143 (-3.5)	Br/SS/RF/Ob/SO/MR	AB/NESP/AS/XL	13	89	12	8
24	F	7	10	307	2.0	121 (-2.0)	Br/SS/RF/Ob	AB/NESP/AS/XL	8	92	10	7
25	F	13	15	90	15.3	146 (-2.3)	Br/SS/RF/Ob/MR	No	48	42	44	47
26	F	2	8	198	5.8	124 (+0.7)	Br/RF/SO	No	38	45	34	47
27	F	12	13	109	5.1	140 (-2.2)	Br/SS/RF/Ob/SO	No	47	40	42	39
28	M	5	5	130	7.5	113 (+1.3)	Br/RF/Ob/SO/MR	No	41	39	45	42
29	F	1	12	281	10.4	150 (+0.6)	Br/RF/Ob/SO	No	40	45	45	41
30	F	13	13	73	8.8	139 (-2.6)	Br*/SS/RF/Ob/SO	No	43	38	35	40
31	F	11	22	452	13.2	168 (-0.3)	RF/MR	No	45	42	44	37
32	F	15	15	105	50/88 ^b	161 (-0.1)	Br/RF	No	44	40	48	42
33	F	30	30	222	18.1	144 (-2.8)	Br*/SS/RF/Ob/SO/MR	No	43	42	40	44
34	F	10	13	256	6.0	143 (-2.1)	Br/SS/RF/Ob/SO	No	39	42	45	37
35	F	1	10	302	1.7	133 (+0.2)	Br/RF/SO	No	46	41	36	40
36	F	12	12	95	4.8	152 (+0.6)	Br/RF/SO	No	42	45	39	43
37	F ^a	12	30	375	2.5	170 (+1.5)	Br/RF	No	40	43	44	41
38	F	23	25	95	4.6	168 (+0.5)	Br/RF	No	46	47	45	48
39	M	10	12	111	2.0	134 (-2.0)	Br/SS/RF/Ob/MR	No	39	41	41	44
40	M	22	22	164	5.8	158 (-3.0)	Br/SS/MR	No	37	42	38	40

PHP de type 2

- Moins fréquent que PHP type I-a et I-b
- Excrétion **normale de AMPc urinaire**
- Réduction de excrétion du phosphore non corrigé par injection de PTH
- **Sans syndrome OHA**
- **Résistance à PTH**
- Familiale ou sporadique
- Physiopathologie non connue

Traitement des PHP

- Essentiellement correction de l'hypocalcémie
 - 1-25OH vitamine D
 - Si besoin sels de calcium (à éviter car risque de néphrocalcinose)
- Supplémentation hormonale si résistance multiples
- Surveillance :
 - Calcémie , calciurie
 - Echographie rénale (éliminer un néphrocalcinose)

Mlle J. née le 2/09/1994

- **ATCD personnel :**
 - Née à terme (grossesse sous cordarone pour TdR) PN 3.420kg taille 48 cm
 - Hypothyroïdie traitée depuis l'âge de 3 ans
 - Obésité majeure poids : 30kg (+7à 8DS) taille 105cm (-0.5 DS)
 - Brachymétopie + phalange surnuméraire des 4 derniers orteils
 - Retard psychomoteur
 - faciès lunaire
 - Métacarpes courts et trapus , coxa vara bilat et déformation des chevilles faisant évoquer une ostéodystrophie d'Albright
- **ATCD familiaux :** sans particularité
- **TTT :**
 - L-thyroxine

En 1999 (âgée de 5 ans)

- Adressée en Endocrinologie pédiatrique pour bilan d'une hypocalcémie :
 - **Hypocalcémie** 1.43 mmol/ L (N= 2.20-2.70)
 - Calciurie effondrée <0.5 mmo/L
 - **Hyperphorémie** 3.06 mmol/l (N= 1.30 -1.85)
 - 25 OH D normale
 - **PTH élevée** : 1277 (N <55)

Bilan complémentaire

- Densité urinaire N
- PEA normaux
- Caryotype N
- Transaminases N
- LDH élevé : 918
- FO N
- ODM : densité minérale osseuse normale
- **prot Gs taux abaissé à 61%**
- **test à la PTH** : pas d'élévation de l'AMPc plasmatique et faible élévation de AMPc urinaire (0.48 à 2.92 $\mu\text{mol/L}$)

Pseudohypoparathyroïdie type I-a

- **TTT médicamenteux :**
 - vitamine D (6 $\mu\text{g}/\text{J}$) puis une fois calcémie normalisé diminution des doses à 3 $\mu\text{g}/\text{j}$
 - Poursuite de L-thyroxine
- **Prise en charge orthopédique :**
 - Redressement de cheville par ostéosynthèse par plaque pour une épiphysiolyse
 - Fixation des 2 hanches pour épiphysiolyse bilatérale des hanches
 - Allongement du 4^e métatarsien pied D et pied G

Evolution

- Age des premières règles à 12 ans puis **aménorrhée secondaire** à 13 ans
TTT par DUPHASTON rétablissement des règles.
- **Traitement par GH** pour retard de croissance en 2007
- **Transition en endocrinologie adulte en 2009**
 - **Poids 85 kg taille 1.48m BMI : 39 kg/m²**
 - **Biologie :**
 - LH : 12,4 UI/L FSH 9,6 testostérone 0,84 nmol/l
 - Fonction cortico –surrénale N
 - IGF1 : 174 µg/L (N 233-624)
 - Vitamine D normale PTH 645 ng/L calcémie 1,91 mmol/L
 - TSH 11 MU/l T4 10,7 pmol/L inobservance traitement par L Thyroxine
 - **Ttt actuel :**
 - Clismaston 2/10mg 1 cp /j
 - LEVOTHYROX 150 µg/j
 - UNALFA 1µg: 1/j
- Recherche de mutation GNAS en cours

Bibliographie

- Liu et al., A *GNAS1* imprinting defect in pseudohypoparathyroidism type IB, *The Journal of Clinical Investigation* 2010
- Chillambhi et al. Deletion of the Noncoding *GNAS* Antisense Transcript Causes Pseudohypoparathyroidism Type Ib and Biparental Defects of *GNAS* Methylation *in cis*, *JCEM* 2010
- Mantovani et al. Pseudohypoparathyroidism and *GNAS* Epigenetic Defects: Clinical Evaluation of Albright hereditary Osteodystrophy and Molecular Analysis in 40 patients, *JCEM* 2010
- Shoback , Hypoparathyroidism, *N Engl J Med* 2008, Richard et al. *Pathologie Biologie* 2010
- Plagge et al. Physiological functions of the imprinted *Gnas* locus and its protein variants *Gas* and *XLas* in human and mouse. *Journal of Endocrinology* 2008
- Levine et al. Genetic deficiency of the α subunit of the guanine nucleotide-binding protein *Gs* as the molecular basis for Albright hereditary osteodystrophy, *Proc. Natl. Acad. Sci* 1988
- Fernandez-Rebollo et al. Intragenic *GNAS* Deletion Involving Exon A/B in Pseudohypoparathyroidism Type 1A Resulting in an Apparent Loss of Exon A/B Methylation: Potential for Misdiagnosis of Pseudohypoparathyroidism Type 1B. *JCEM* 2010