HYPERPARATHYROIDIES ET PATHOLOGIES TUMORALES DES PARATHYROIDES

CENTRE DE REFERENCE DES MALADIES RARES DU CALCIUM
(Normandie)

27 septembre 2022

Dr Lucile MOREAU-GRANGE, PH Endocrinologie-Diabétologie

3 TYPES d'HYPERPARATHYROIDIE

HPT = hypersecrétion de PTH

PRIMAIRE

= lésion parathyroïdienne initiale

↓

↑ synthèse et secrétion de PTH 1–84

↓

Hypercalcémie, hypophosphorémie

SECONDAIRE

= réactionnelle à :

Hypocalcémie, hyperphosphorémie

Carence en vitamine D

Nombreuses causes :

1) Transitoires et résolutives :
- Déficit en vitamine D < 20 ng/ml (50 nmol/l)
- Maladie Coeliaque/chir bariatrique (bypass)
- Très faibles apports calciques ou protidiques alimentaires
- Carence importante en magnésium, dénutrition
- Prise récente de biphosphonates
- Prise d'anticonvulsivants (pouvant induire carence en vitD)

2) Chroniques :
- Insuffisance rénale chronique modérée (DFG < 60 ml/min)
- Pseudo-hypoparathyroïdie (=résistance à la PTH)
- Fuite rénale de calcium

TERTIAIRE

= autonomie du fonctionnement des glandes parathyroïdiennes

↓

Hyperproduction permanente de PTH 1–84

↓

Hypercalcémie, hypophosphorémie

3 TYPES d'HYPERPARATHYROIDIE

PRIMAIRE

= lésion parathyroïdienne initiale

Calcémie CORRIGEE > 2.62 mmol/l
Phosphorémie < 0.8 mmol/l
PAL élevés
Acidose hyperchlorémique
PTH 1-84 élevée ou anormalement N
Hypercalciurie > 0.1 mmol/kg/24h

Retentissements : ostéoporose, lithiases rénales récidivantes, néphrocalcinose, chondrocalcinose, UGD ou pancréatite

Formes asymptomatiques les + fréquentes (80%)

Déficit en vitamine D = phénotype + sévère d'HPP

SECONDAIRE

= réactionnelle

Hypocalcémie, hyperphosphorémie
Carence en vitamine D (25 OHD < 30 ng/ml)

Valeurs cibles des taux plasmatiques de PTH

	PTH (pg/ml)
Sujets sans Ins Rénale	10-60
IRC terminale	2 à 9 fois la limite sup de la normale

KDIGO 2009

TERTIAIRE

= autonomie du fonctionnement des glandes parathyroïdiennes

Calcémie corrigée élevée
Hypophosphorémie
PTH 1-84 très élevée

Insuffisance rénale chronique IV-V

SE MEFIER DES DOSAGES DE PTH

HPT le + souvent asymptomatique

Attention aux profils biologiques atypiques = à confronter à la clinique +++

Confirmation diagnostique d'HPT sur
- calcémies matin à jeun corrigées (albumine)

et taux de PTH mesurés sur le même prélèvement sanguin +/- à 3 reprises
+/- calcium ionisé ++
- Fonction rénale : urémie, créatininémie
- Vitamine D : 25-OH vitamine D
- Calciurie des 24h en évaluant les apports calciques du patient (site GRIO) + natriurèse des 24h + urée urinaire des 24h

GRIO http://www.grio.org/calcul-apport-calcique-quotidien.php

PTH augmentée isolément sans dosage de calcémie = aucune valeur ++

Dosages de la PTH 1-84

Dosage de 25-OHvit D doit être > à 50 nmol/l pour évoquer la diagnostic d'HPP

→ corriger le déficit (> 30 ng/ml) + donner du calcium si apports alimentaires < 1g, puis recontrôler la calcémie et la PTH

Eliminer les causes d'HPT secondaires + diagnostics différentiels de l'HPT primaire (cf)
→ Si doute : test de charge calcique (orale ou IV)

HYPERPARATHYROIDIES PRIMAIRES SANS HYPERCALCÉMIE

- Pancréatite aigue
- Fausses normocalcémies (hypoalbuminémie, acidose)
- Insuffisance rénale chronique
- Carence en vitamine D ou en Mg
- HPT primaires normocalcémiques
- Très faibles apports alimentaires en protides
- Diurétiques de l'anse
- Prises biphosphonates

HYPERPARATHYROIDIES PRIMAIRES SANS HYPERCALCIURIE

- 50 à 60% des HPT1
- Ethnie (+ basse chez africains)
- Insuffisance rénale chronique stades IV-V
- Carence en vitamine D
- Diurétiques thiazidiques
- Prise chronique de lithium (résistance du récept du Ca)
- Hypercalcémie familiale hypocalciurique = syndrome de Marx et Aurbach

Hypercalcémie tumorale maligne (sécrétion PTHrp) : PTH_{1-84} effondrée

CAUSES DES HYPERPARATHYROIDIES PRIMAIRES

I. FORMES SPORADIQUES = 90 à 95% des cas

- **Adénome parathyroïdien unique** *(prolifération ordinairement monoclonale de cellules principales)* :

90% des HPT1 sporadiques, habituellement sur une des 2 parathyroïdes inférieures.

Tableau typique : **femme > 50 ans (3 F pour 1 H, pic fréquence 60 ans)**

- **Double adénomes** : *5%* des HPT1 sporadiques
- **Hyperplasie diffuse** : *5%* des HPT1 sporadiques

Echographie-scintigraphie MIBI des parathyroïdes

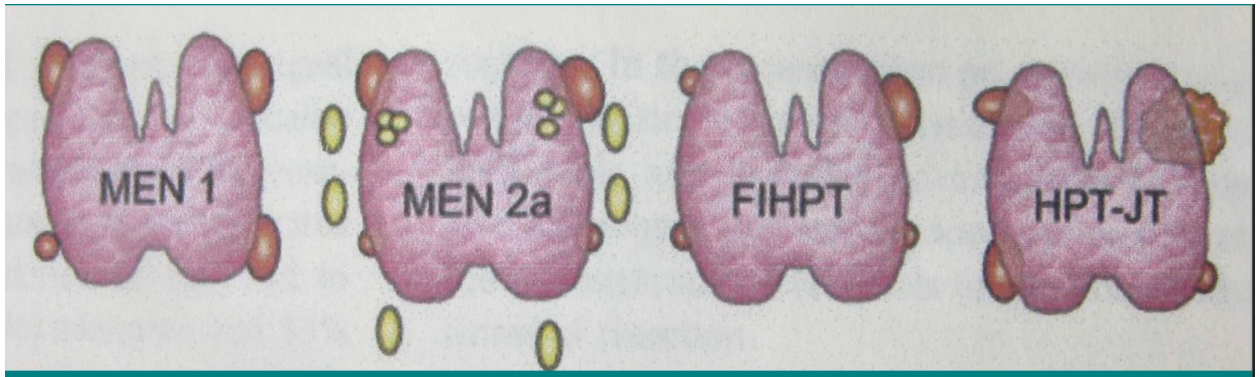
- **Cancer parathyroïdien** : exceptionnel (< 1%)

CAUSES DES HYPERPARATHYROIDIES PRIMAIRES

II. FORMES FAMILIALES = 5 à 10% des cas

- **Pluriadénomatose endocrinienne** (adénome ou hyperplasie diffuse) : **le + souvent < 45 ans**

→ HPT génétiquement déterminée : NEM-1 (ménine), NEM-2A (RET), HPT-JT (HRPT2), GCM2



Précoce	Rare et tardif	Exceptionnel	Très rare
Hyperplasie pluriglandulaire	Surtout adénome	Uni- ou pluriglandulaire	Uni- ou plurigland. Adénome kystique Carcinome
Gène de la ménine (11q3)	Gène *Ret* (10q21)	Gène *HRPT1*	Gène *HRPT2* (parafibromine)

Starker Horm Canc 2012

45 ans ?

Début hyperPTH :

- NEM1 : 25 - 45 ans

- HRPT2 : 32 ans

SYNDROMES PREDISPOSITION HPT

syndromique

isolé

Disorder	Gene
Syndromic HPT	
Multiple Endocrine Neoplasia (MEN)	
MEN Type 1	*MEN1*
MEN Type 2A	*RET*
MEN Type 4	*CDKN1B*
Hyperparathyroidism-Jaw Tumor Syndrome (HPT-JT)	*CDC73 (formerly HRPT2)*
Isolated HPT	
Familial Hypocalciuric hypercalcemia (FHH)	
FHH type 1	*CASR*
FHH type 2	*GNA11*
FHH type 3	*AP2S1*
Neonatal Severe Primary Hyperparathyroidism (NSHPT)	*CASR*
Familial isolated hyperparathyroidism (FIHP)	
GCM2	*GCM2*

2 oncogènes

Autres hyperparathyroïdies primaires familiales :
mutations des gènes codant des inhibiteurs de kinases cycline-dépendantes (CDKN1A, CDKN2B, et CDKN2C), codant respectivement les protéines p21, p15 et p18

HPT NEM 1

= Syndrome de Werner
autosomique dominant, pénétrance complète
mutation du gène *MEN1* (codant pour la ménine), localisé en 11q13.1 (1000 mutations décrites)

Association :

- Hyperparathyroïdie primaire (90 à 100%, précoce, souvent révélatrice de la maladie)
- Tumeurs endocriniennes pancréatiques tels l'insulinome ou le gastrinome (Zollinger Ellison)(50-70%), ou non secrétantes mais potentiellement malignes
- Tumeurs hypophysaires (adénome à prolactine…)(20-40%), précocement volumineux
- Atteintes endocrines moins fréquentes (surrénales, bronches, thymus, SNC)
- Tumeurs thymiques
- Atteintes cutanées (collagénomes, angiofibromes) ou dans les téguments (lipomes)

- Hyperplasie parathyroïdienne diffuse
- Risque récurrence +++ (fréquente en cas de résection partielle)
- Chir : parathyroïdectomie subtotale (moignon parathyroidien < 60mg laissé en place in situ)

Ou parathyroïdectomie totale ac auto-transplantation immédiate de fragments parathyroidiens

+/- thymectomie (glandes surnuméraires)

HPT NEM-2A

= Syndrome de Sipple
95% NEM 2
autosomique dominant
mutation du proto-oncogène *RET (codant pour récept tyrosine kinase),* localisé en 10q11.21

Association :

- **Hyperparathyroïdie primaire** (inconstante) : 10-20% des cas (à partir âge 8 ans)
- **Cancer médullaire de la thyroïde** : 90% (1ère manifestation entre 5 et 25 ans)
- **Phéochromocytome** : 40-50% des cas (à partir âge 8 ans)

- Toujours rechercher et traiter avant toute chir un éventuel phéochromocytome ++
- HPT moins agressive que dans NEM-1
- Adénome le plus souvent
- Principal risque chirurgical : hypoparathyroïdisme consécutif à la thyroïdectomie totale réalisée pour le CMT (même temps opératoire)
- Résection des seules glandes augmentées de volume

HPT NEM 4 (CDKN1B)

Autosomique dominant
Phénotype identique à NEM1
Mutation inactivatrice du gène CDKN1B, localisé en 12p13
16 mutations décrites
30 cas dans la littérature

Association :

- Hyperparathyroïdie primaire
- Adénome hypophysaire
- TNE carcinoïde bronchique ou gastrique ou intestin grêle
- TNE thymique
- Atteintes surrénaliennes :Cushing, HAP

Étude des patients pris en charge en France pour Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 4 (NEM4)

Projet NEM4
Réseaux GTE/TENGEN

Étude nationale rétrospective multicentrique

Frederiksen et al, JCEM 2019

HPT : HPT-JT

Mutations inactivatrices CDC 73/HRPT2

→ *Hyperparathyroidism jaw tumor syndrome* (HPT-JT)
→ Pathologie syndromique
→ Transmission AD
→ 75% = mutations germinales (décalage du cadre de lecture ou non sens → protéine tronquée → perte de fonction)
→ Pénétrance incomplète, pas de corrélation génotype-phénotype
→ À rechercher si carcinome parathyroïdien

CDC 73 = HRPT2:

- code pour la parafibromine

(= protéine nucléaire de 531 aa qui appartient à un grand complexe transcriptionnel PAF-1, rôle dans la régulation de la prolifération cellulaire)

- Gène suppresseur de tumeur (1q13)

✓ Lésions fibro-osseuses mandibulaires et maxilllaires
✓ Tumeurs utérines bénignes ou malignes
✓ Tumeurs rénales

HPT : atteinte la plus fréquente (95%)(adénome parathyroïdien kystique unique, adénome atypique)

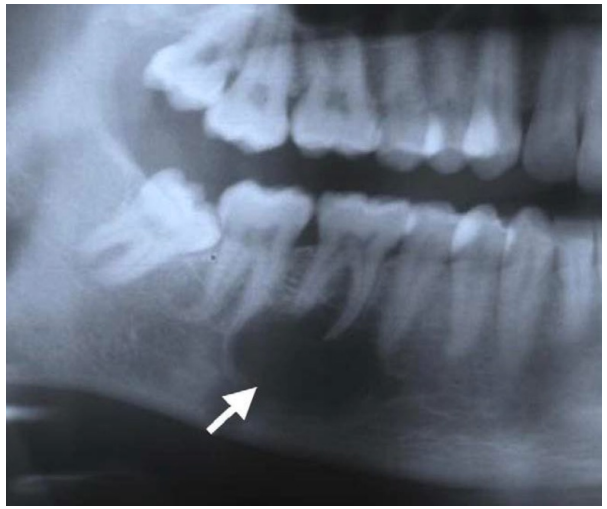
Carcinome parathyroïdien ds 10 à 20% des cas d'HPT-JT

Suspicion d'HPT-JT :

➢ Bilan de HPT
➢ Echographie abdominopelvienne
➢ Radio de la mâchoire ou TDM mandibulaire

Torresan F et al, Int J Endocrinol 2019 ; Masi G et al, Endocr Relat Cancer 2008

HPT-JT : tumeurs de la mâchoire



Fibrome ossifiant du maxillaire

1/3 des cas

→ fibromes ossifiants de la mandibule et des maxillaires
Multiples, bilatéraux et/ou récidivants
Dysplasie fibreuse possible

3ème décade de la vie

Tumeurs bénignes mais **indications opératoires car retentissement fonctionnel** (développement de la dentition)

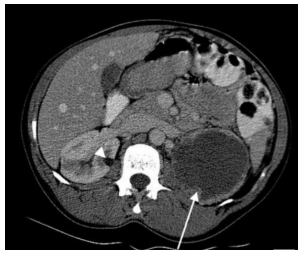
Van Der Tuin K et al, J Clin Endocrinol Metab 2017 ; Du Preez H et al , Insights Imaging 2016

HPT-JT : autres tumeurs

TUMEURS RENALES

15% des cas

→ Kystiques dans la majorité des cas
→ + rarement hamartomes ou tumeurs de Wilm's
→ Cancers à cellules claires décrits (rares)



Teh B et al, J Clin Endocrinol Metab 1996
Bradley K et al, J Intern Med 2005
Torresan F et al, Int J Endocrinol 2019

TUMEURS UTERINES

Fréquentes : > 50% à 75 % des femmes ac HPT-JT

Ménorragies avt 35 ans +++ évocateur
Fort risque de FCS, infertilité
Le + souvent bénignes

AUTRES (cas décrits dans la littérature, relation incertaine) :

- Cancer de la thyroïde
- Cancer du colon
- Hyperthyroïdie
- Cholangiocarcinome
- Leucémie lymphoïde chronique
- ADK du pancréas
- Kystes de l'hypophyse

HPT-JT : quelle surveillance ?

Pas de consensus établi

Table 5. HPT-JT-suggested guidelines for screening patients; asymptomatic mutation carriers; and first- and second-degree relatives in families without identified germline *HRPT2* mutations

Tumour[a]	Test[b]	Frequency[c]
Parathyroid	Serum Ca^{2+}, PTH	6–12 months
Ossifying jaw fibromas	Panoramic jaw X-rays with neck shielding[d]	5 years
Renal	Abdominal MRI[d,e]	5 years
Uterine	Ultrasound (transvaginal or transabdominal), and additional imaging ± D&C if indicated[f]	Annual

Bradley K, Hobbs M, Buley ID, Carpten J, Cavaco B et al (2005) Uterine tumours are a phenotypic manifestation of the hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome. J Intern Med 257:18–26

CARCINOME PARATHYROIDIEN

Très rare : 0.005% de tous les cancers

0.5 à 5% des HPT 1ère , pas de sex-ratio

Facteur pronostique majeur : chir carcinologique complète

→ **À évoquer en cas :**

- *HPT sévère avec forte hypercalcémie > 3 mmol/l,*
- *PTH très élevée,*
- *masse cervicale palpable (30 à 60% des cas),*
- *lésion parathyroïdienne > 3cm*
- *Complications rénales et osseuses (40% des cas au diag)*

Carcinomes parathyroïdiens non secrétants ds < 10% cas : mauvais pronostic

Croissance lente, suivi prolongé

Récidives locales : 50% des patients

Métastases à distance : 30% des patients

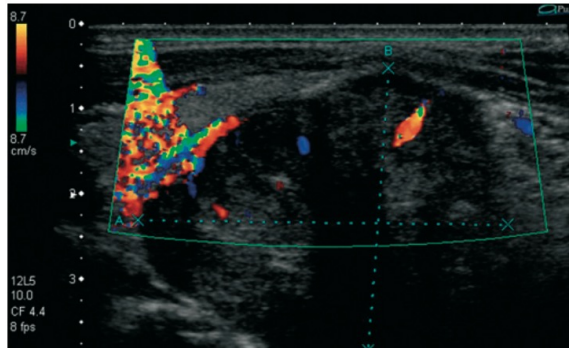
- Pour confirmer/infirmer l'hypothèse en préop :

➢ Faire rapport PTH 3ème génération/PTH 2ème génération : carcinome si > 1 (Sens 75-80%, Spe 97-98%) = surproduction d'amino-PTH

(Cavalier et al JCEM 2014)

➢ Taux élevé d'hCG urinaires ou de PAL osseuses

➢ Infiltrations et/ou calcifications à l'échographie



CARCINOME PARATHYROIDIEN

FACTEURS DE RISQUE :

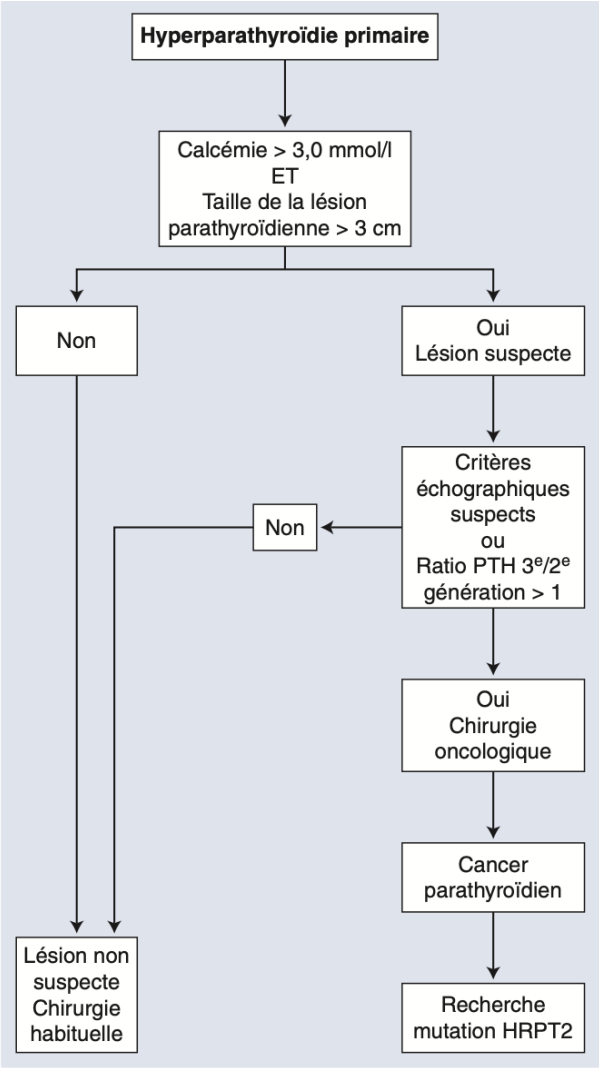
- ATCD de cancer thyroïdien
- ATCD d'irradiation cervicale
- Insuffisance rénale terminale ac une HPT 2 ou 3.

- **Carcinome parathyroïdien isolé**

→ 25% des cas : mutation germinale HRPT2

→ 40-75% des cas : mutation somatique HRPT2

= rechercher mutation chez tous les carcinomes parathyroïdiens (même non secrétants)



Schulte KM et al, Nat Rev Endocrinol 2012

CARCINOME PARATHYROIDIEN

Per-opératoire : tumeur extrêmement ferme, adhérences étroites, invasion structures de voisinage

Diagnostic sur examen histologique définitif (souvent difficile)

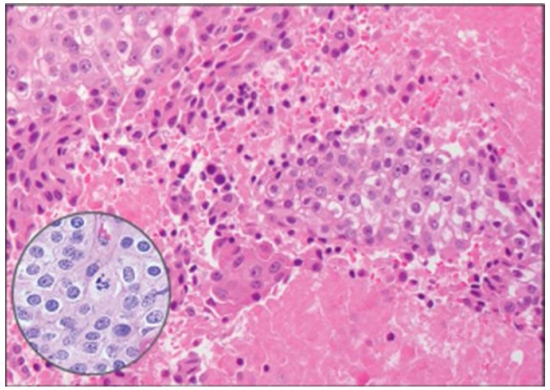
Développement de récidives locales ou à distance confirme la malignité

T		
T1	localisé	Parathyroïde, extension limitée aux tissus mous
T2	envahissant	thyroïde
T3	envahissant	Nerf récurrent, œsophage, trachée Muscle, ganglions lymphatiques adjacents, thymus
T4	envahissant	Gros vaisseaux, rachis
N, M	Idem cancer thyroïdien	

WHO Classification of Tumours Pathology and Genetics. Tumours of Endocrine Organs 2017
Williams MD et al, Hum Pathol, 2021

Table II: Diagnostic features of parathyroid carcinoma

Diagnostic histopathological features (if ≥ 1 feature is present)	
Unequivocal vascular invasion	
Perineural invasion	
Gross invasion into adjacent anatomic structures	
Metastasis	
Worrisome histopathological features (non-diagnostic)	
Necrosis*	
Increased mitotic activity (>5/50 HPF)*	
Macronucleoli*	
Atypical mitoses	
Nuclear atypia	
Solid growth pattern	
Broad fibrous bands	
Ancillary biomarkers (to support a diagnosis of carcinoma in borderline cases)	
Parafibromin (-) **	PGP9.5 (+)
Rb (-)	Galectin-3 (+)
p27 (-)	p53 (+)
Bcl-2a (-)	MIB-1 (Ki67) >5%
APC (-)	
mdm2 (-)	



Triade évocatrice = nécrose + index mitotique élevé + gros nucléole

Erovic BM et al, Biomarkers of parathyroid carcinoma. Endocr Pathol. 2012

Grading pronostique : standardisation du CRH anatomopathologique +++

	adénome	Adénome atypique	carcinome
Sexe ratio F/H	3-4/1		1/1
Age moyen	6ème décennie		5ème décennie
Signes rénaux et osseux	rares		fréquents
Tumeurs palpables	non		possible
↑calcémie	modérée		> 3 à 3.5 mmol/l
↑PTH	modérée		3-15 N
HCG urinaire	normale		Normale ou augmentée
Echo/scanner	Forme ovalaire, contours réguliers, contraste +		Forme arrondie, contours lobulés, infiltration péri-tumorale, calcifications
Scinti MIBI	Fixation +		Fixation intense, prolongée
aspect	Petite taille, ovalaire, ferme, brun-rouge	Adhérente, invasion capsulaire, bandes fibreuses, mitoses **PAS D'INVASION DES TISSUS ADJACENTS et D'EMBOLES TUMORAUX**	> 3cm, capsule fibreuse, adhérente, dure, blanchâtre-gris, mitoses ++
immunohistochimie	Ki67 bas, galectine 3, parafibromine +		↑Ki67, galectine 3+, parafibromine -

CARCINOME PARATHYROIDIEN

- **Chirurgie = seul traitement potentiellement curatif**

→ CENTRE RÉFÉRENT, imagerie pré-opératoire ++

→ Résection en bloc, carcinologique (emportant la tumeur, le lobe thyroïdien, la glande parathyroïde homolatérale, le tissu cellulo-ganglionnaire). Si nerf récurrent envahi : doit être réséqué.

→ Curage ganglionnaire prophylactique non recommandé

→ Rechute 8% vs 51% si parathyroïdectomie simple

- Pas de bénéfice de la radiothérapie adjuvante

Machens A et al, Horm Metab Res 2017
Limberg J, et al, Ann Surg Oncol 2021

Contrôle de l'hypercalcémie ++

Biphosphonates, dénosumab ou calcimimétiques

Surveillance prolongée :

Biologie : Ca, PTH postop puis

- tous les 6 mois pdt 5 ans si faible risque de récidive (classification de Schulte)
- tous les 3 mois pdt 10 ans puis ts les 6 mois si fort risque de récidive

Si rechute (ou si non secrétant) :

- échographie cervicale + MIBI spect-CT,
- TDM, IRM,
- TEP-FDG (pronostique)/TEP-choline/Tep-Gallium

CARCINOME PARATHYROIDIEN : DONNEES PRONOSTIQUES/SURVIE GLOBALE

- **FACTEURS FAVORABLES**

✓ Femme
✓ Jeune âge
✓ M0
✓ Diagnostic précoce
✓ Exérèse complète

- **FACTEURS DEFAVORABLES**

➢ Sexe M
➢ T > 3 cm
➢ N1
➢ Rupture capsulaire
➢ M1 (os)
➢ Hypercalcémie maligne
➢ PTH > 700 pg/ml
➢ Nombre de rechutes, rechutes rapprochées
➢ Mutation somatique CDC73/parafibromine-

Rechutes :

30% des cas
Délai médian : 2-5 ans, possible > 10 ans

Ganglionnaire cervicale
Métastases : médiastin 30%, poumon 40%, os et foie (10%)

Survie à 5 ans : 82-94 %
Survie à 10 ans : 66-72 %

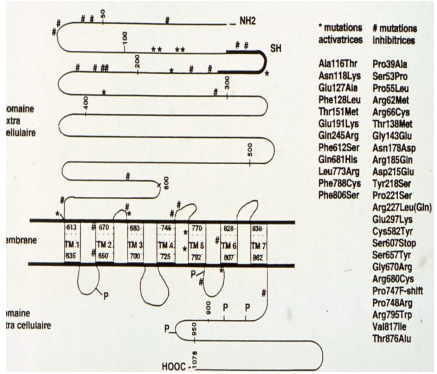
→ SUIVI A VIE +++

Asare EA et al, Ann Surg Oncol 2019
Young S et al, Ann Surg Oncol 2016
Lo WM et al, Ann Surg Oncol 2018

DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS d'HPT

- **HYPERCALCEMIE HYPOCALCIURIQUE FAMILIALE BENIGNE**

= mutation inactivatrice du gène du récepteur sensible au calcium au niv parathyroïdien et rénal (90 %)
Autosomique dominante
Rare (1 cas sur 78 000, mais sous estimé car sous diagnostiqué), M=F



Hypercalcémie modérée (3 mmol/l max), hypermagnésémie modérée
PTH normale (ou haute, rare)
Hypocalciurie relative : ratio excrétion calciurie/créatininurie (CCCR) < 0.01
(= excrétion fractionnelle du calcium)

Type 1 : le plus fréquent

Familial Hypocalciuric hypercalcemia (FHH)		
FHH type 1	*CASR*	3q13.3 - q21.1
FHH type 2	*GNA11*	19p13.3
FHH type 3	*AP2S1*	19q13.32

Evolution bénigne, le plus souvent **asymptomatique**
Pas de ttt (sauf calcimimétiques si hyperca importante)

→ Diagnostic à rechercher au moindre doute (test génétique NGS) pour éviter chirurgie inutile +++

Lee et al, Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2018 ; Marx SJ, JCEM 2017

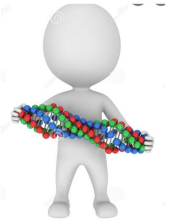
- **PRISE DE MEDICAMENTS**

➢ thiazidiques
➢ prise chronique de lithium
➢ biphosphonates

Hypercalcémie des cancers :
PTH basse
➢ Hypercalcémie humorale maligne (myélome multiple)
➢ Métastases (**sein, poumon, rein, thyroïde, testicules)**

Parfois PTHrp élevé (sd paranéoplasique du carcinome pulmonaire à petites cellules, du lymphome non hodgkinien, du myélome, etc)

TESTS GENETIQUES



QUAND FAIRE LES ANALYSES GENETIQUES :

- HPT du sujet jeune < 40 ans
- Hypercalcémie sévère
- Hypocalciurie
- ATCD familiaux → arbre généalogique ++
- Forme syndromique
- Atteinte pluriglandulaire
- Hyperplasie
- Adénome kystique
- Carcinome parathyroïdien
- HPT persistant ou récidivant après chirurgie

POURQUOI ?

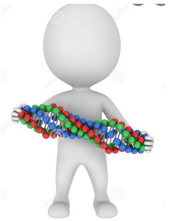
- 5 à 10% des HPT d'origine génétique

Newey et al, Endocrinol Metab Clin North Am 2021

- Diagnostic différentiel
- Dépistage présymptomatique, dépistage familial
- Suivi et traitement autres lésions/tumeurs associées
- Traitement adaptée
- Planifier le suivi
- Eviter les formes graves, évaluer le risque de malignité (HRPT2)
- Eviter le stade tardif
- Eviter la chirurgie (CaSR)

Puce ADN NGS (*next generation sequencing)* (11 gènes) (prescrire « dépistage HPT familiale »)

TESTS GENETIQUES



QUELS GENES ?

- HPT du sujet jeune < 40 ans → NEM1, CaSR, HRPT2
- Hypercalcémie sévère → HRPT2
- Hypocalciurie → CaSR
- ATCD familiaux → NEM1, CaSR, HRPT2, NEM2A
- Forme syndromique → NEM1, HRPT2, NEM2A, NEM4
- Adénomes multiples → NEM1, NEM4, HRPT2
- Hyperplasie pluriglandulaire → NEM1, NEM2A, NEM4, GCM2, HRPT2, CaSR, GNA11, AP2S1
- Carcinome parathyroïdien → HRPT2

LABORATOIRES :

- Lille
- Cochin
- Lyon
- Marseille

CONCLUSION

- Formes sporadiques le plus souvent et adénome unique (90 à 95%)
- Rechercher les causes génétiques (puce NGS) en cas de :

  Age < 45 ans
  Formes familiales
  Formes syndromiques
  Multiglandulaire/hyperplasique
  Hypercalcémie sévère
  Carcinome

→Module la prise en charge thérapeutique ++

- Principal diagnostic différentiel : hypercalcémie hypocalciurie familiale
- Hypercalcémie sévère > 3.5 mmol/l, PTH > 3N, lésion parathyr > 3 cm = suspecter carcinome parathyroïdien