Pseudohypoparathyroidies ou iPPSD (inactivating PTH/PTHrp Signaling Disorders)

Dr Mireille CASTANET
Pédiatrie médicale
CHU Charles Nicolle, ROUEN
Mireille.castanet@chu-rouen.fr

3e Journée régionale du centre de référence Normand des pathologies rares du calcium et du phosphore- le Havre-sept 2022

Cas clinique:

Batiste, 5 ans ½

amené aux urgences pour crise convulsive hyperthermique

ATCD perso

- Né à 36SA avec PN=2760g, TN=48cm, PC=34cm, Apgar 10
- hospitalisé à 1 mois de vie pour bronchiolite sevère a VRS
  - Bilan sanguin NL, calcémie 2,72mmol/l
- **Multiples CCHs sur pyelonephrites** (1 hospit à 20 mois pour 2 crises à 2h d intervalle, **7 episodes entre 20 mois et 5 ans** , ttt par MICROPAKINE et)
- **RVU bilateral grade II-III à dte et V à gauche**, reimplantation aextra vésicale et posthectomie à l'age de 3 ans
- Troubles du sommeil et de l'endormissements suivis
- Difficultés scolaires modérées

ATCD fam: 1 grand frère ainé de 2 an en BS

Cas clinique:

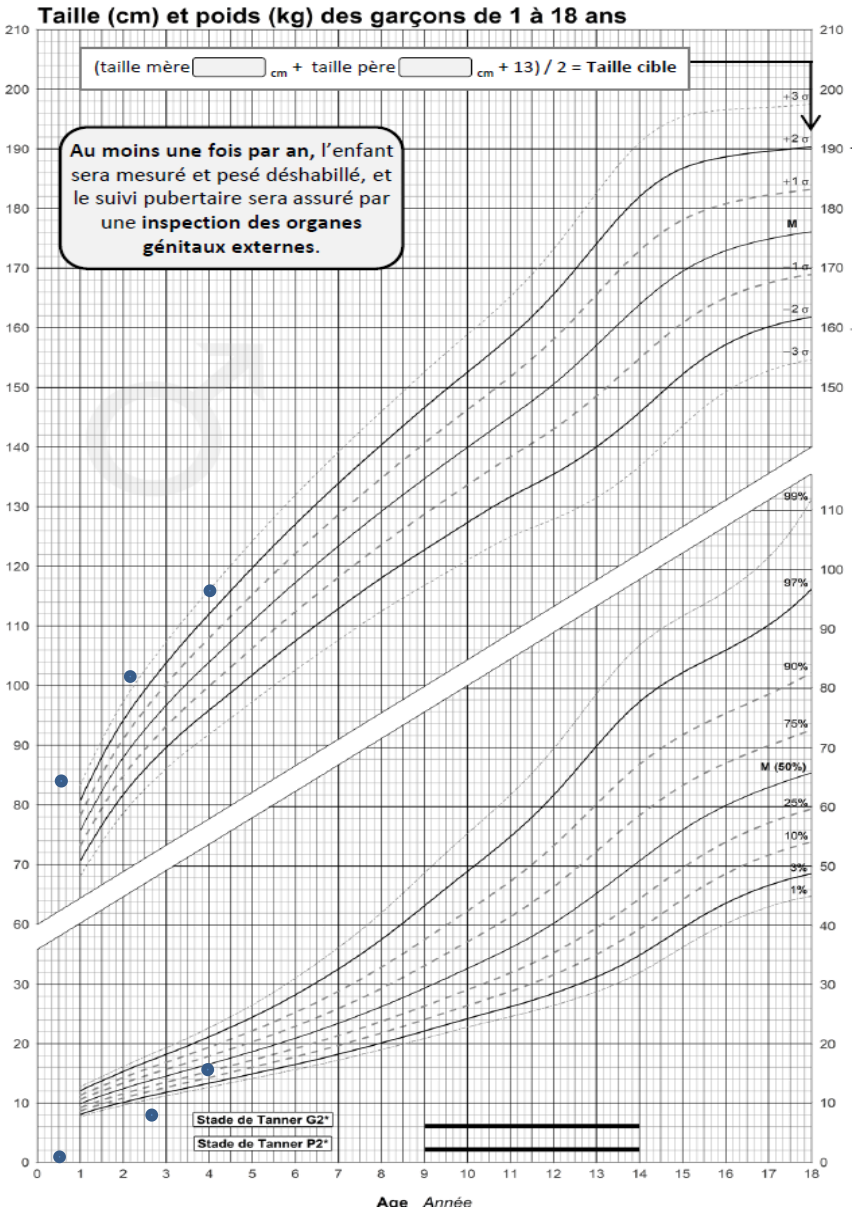
Batiste, 5 ans ½, suite

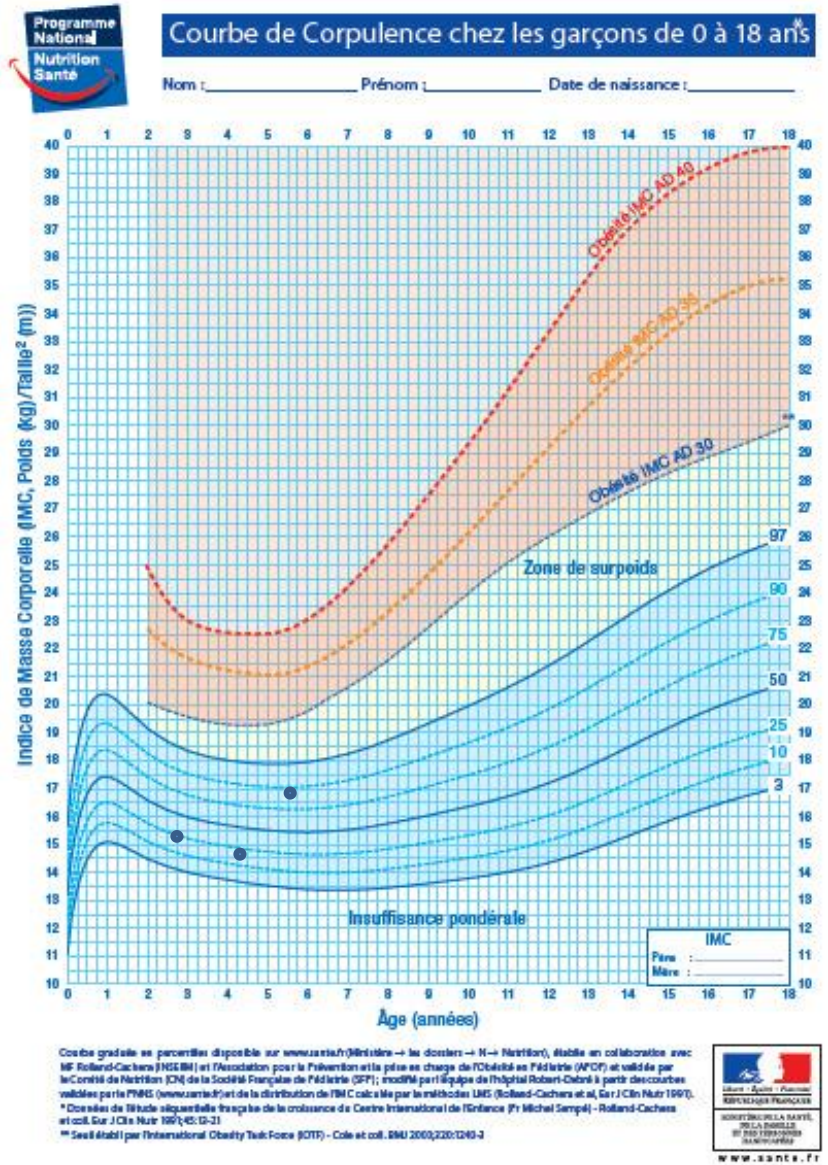
Examen clinique

- T 39°C Sat 02 96%
- 25 kg
- Eveillé, conscience nle
- Ex clinique nl sauf angine EP

- CAT:
  - BU leuco et nitrites neg
  - Bilan sanguin:
    - NFS: hyperleucocytose
    - CRP, iono sanguin (urée, creat, prot, Na, K+) Nl

Autres Elements?


Taille (cm) et poids (kg) des garçons de 1 à 18 ans
(taille mère ____ cm + taille père ____ cm + 13) / 2 = Taille cible
Au moins une fois par an, l'enfant sera mesuré et pesé déshabillé, et le suivi pubertaire sera assuré par une inspection des organes génitaux externes.
Stade de Tanner G2*
Stade de Tanner P2*
Age Année


Programme National Nutrition Santé
Courbe de Corpulence chez les garçons de 0 à 18 ans
Nom : Prénom : Date de naissance :
Obésité IMC AD 40
Obésité IMC AD 35
Obésité IMC AD 30
Zone de surpoids
Insuffisance pondérale
Indice de Masse Corporelle (IMC, Poids (kg)/Taille² (m))
Âge (années)
IMC
Père :
Mère :
www.santé.fr

Cas clinique : evolution

- Osteochondrite de hanche
- + RVU
- + convulsions
- +decalage des acquisitons
- + surpoids modéré malgré efforts ++

→ adressé à la cs de génétique

IRM cérébrale Nle

Calcémie

EXAMENS	/07/15 12:50	28/07/15 07:30	02/09/15 11:25	27/11/15 09:00	28/11/15 08:10	26/03/18 19:45	05/03/20 11:11
HCO3							
Urée	3,1	1,6	2,6	2,4	1,5	2,6	
Créatinine	17	19	17	19	14	26	
Ac. Urique							
Glycémie (g/L)				0,7	0,7	1,2	
Sodium	135	140	134	137	136	136	139
Potassium	émolysé	4,6	3,6	4,3	4,3	3,5	4,4
Chlore	100	101	99	99	97	96	102
Rés. alcaline	17	20	17	19	26	20	20
Protides	71	73	67	65	67	68	70
Calcium				1,95			1,86
Phosphore							2,40

Quel Bilan demandez-vous ?
Quelle est votre hypothèse diagnostique ?

- Bio
  - **PTH 602 ng/ml (N 15-68.3)**
  - Vit D 25 OH 27,2 ng/ml (N 30-60)
  - 1-25 OH D 47 ng/ml (N 20-60) ou 113 pmol/l (N 4-192)
  - T4 11,5 pmol/l (N 8.7-19.1) TSH 6,9 mU/l (N < 4,9)
  - Ca/ creat U: < 10 mg/l / 997 mg/l
- Radio :

Dg= Pseudohypoparathyroidie

Pseudohypoparathyroidie

Les pseudohypoparathyroïdies correspondent à une **résistance des organes cibles** (os, rein, intestin...) à la PTH

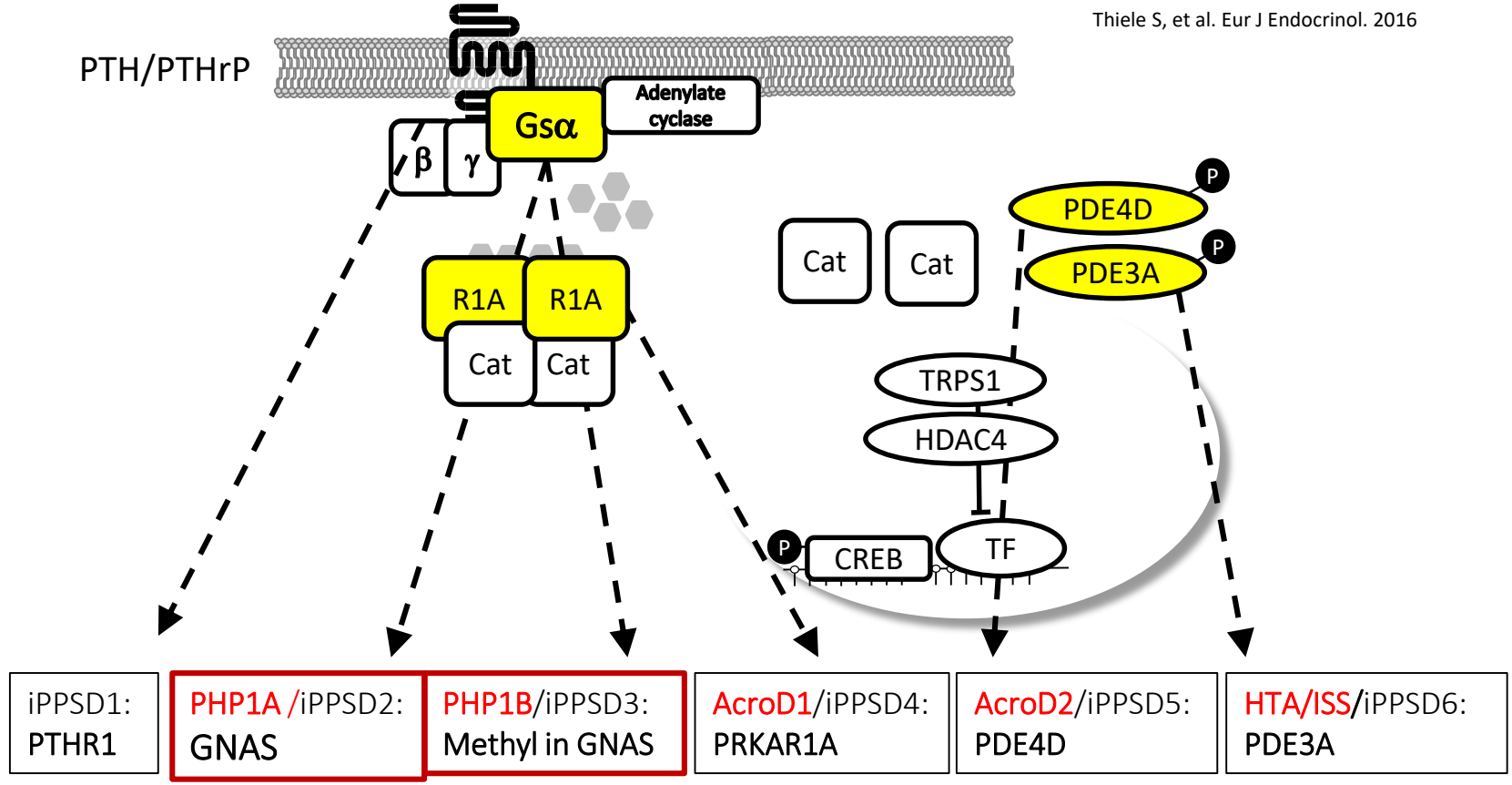
due à une mutation unique du gène GNAS qui empêche le fonctionnement optimal de la protéine Gs-alpha

fréquence 1/20 000 naissances ?
40 à 50 nouveaux patients en France

Physiopathologie

spectre de pathologies dont le défaut moléculaire est un élément de la voie de signalisation du récepteur de la parathormone (PTH/PTHrP).

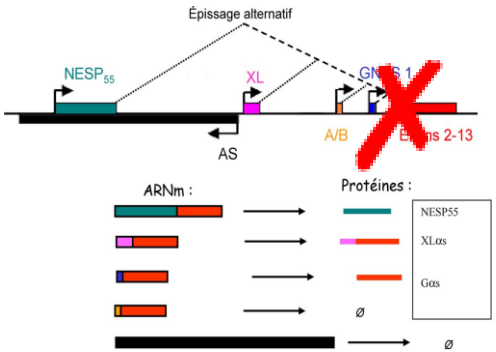
Thiele S, et al. Eur J Endocrinol. 2016



PHP= 3 types principaux (ancienne classification)

PHP1A

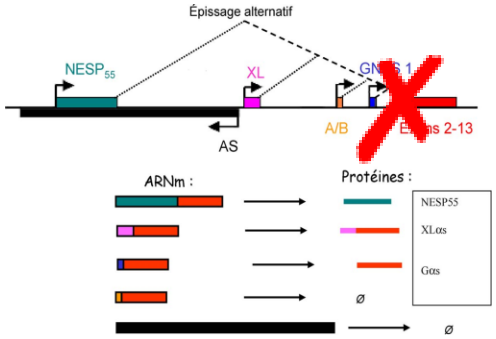
Phénotype OHA
Hypocalcémie
Hyperphosphatémie
Résistances hormonales multiples



«perte de fonction»
de Gsα maternelle

PPHP/POH

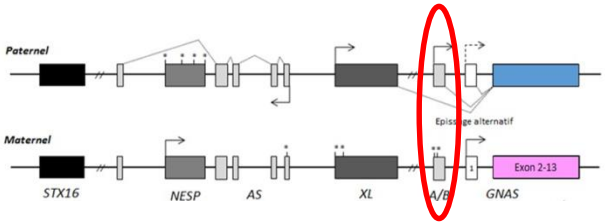
Phénotype OHA
Pas d'anomalie biologique



«perte de fonction»
de Gsα paternelle

PHP1B

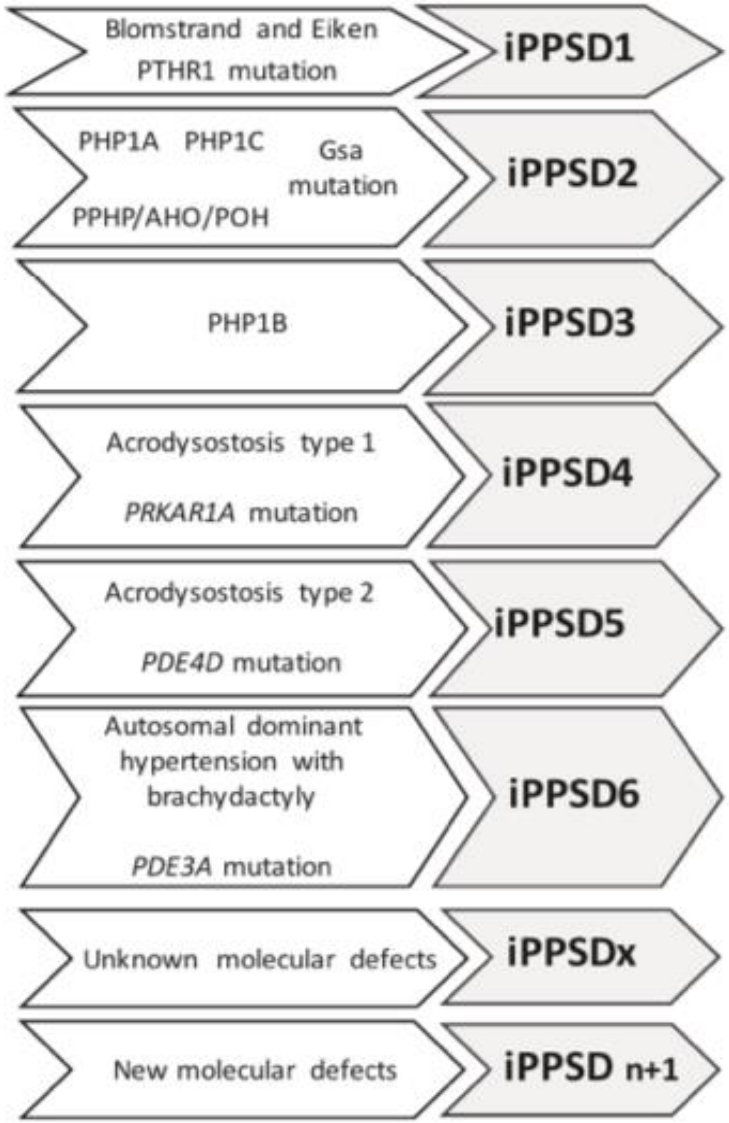
Hypocalcémie
Hyperphosphatémie
Résistance hormonale PTH +/- TSH



Expression de A/B = perte d'expression de Gsα

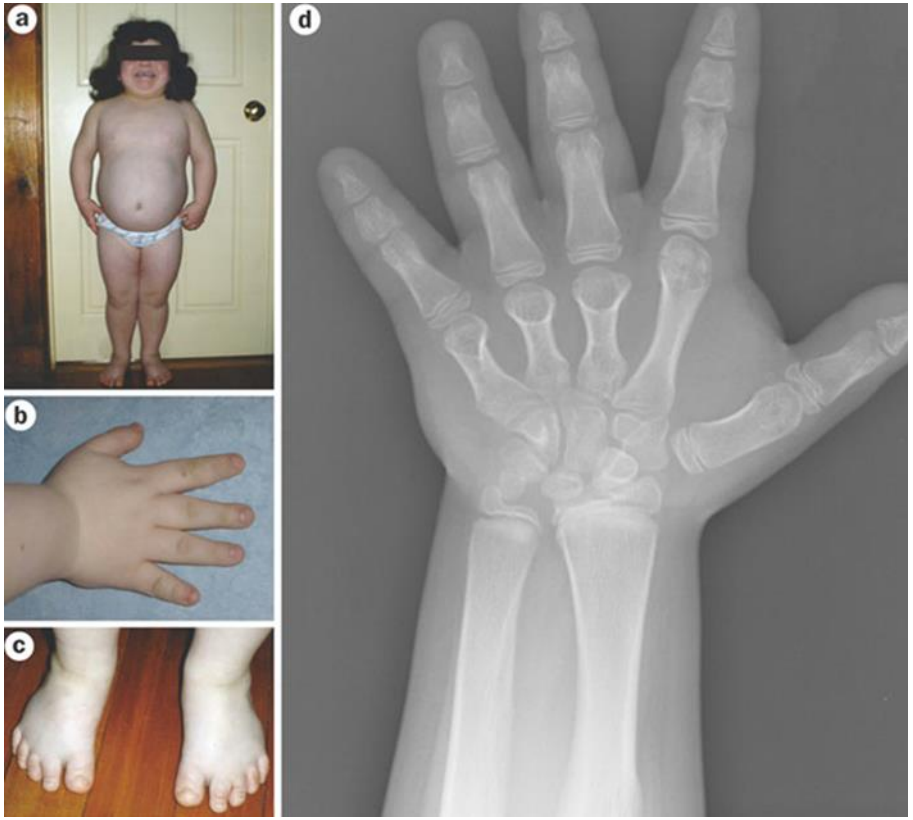
«Perte d'expression»
de Gsα

Nouvelle classification



Signes clinico-radiologiques

- Maladie decrite par Albright en 1942
- Phénotype clinique d'OHA (Ostéodystrophie héréditaire d'Albright)



- Petite taille
- Obésité
- Faciès lunaire

+/- Déficience intellectuelle

- Brachymétacarpie
- Brachymétatarsie des IVème et Vème rayons

Ossifications extra-squelettiques

Autres manifestations clinico-radiologiques

GH deficiency

Dental anomalies

Brachydactyly

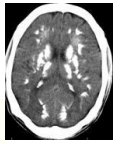
Obesity

Cognitive delay

Sleep apnoea

Craniosynostosis

TSH resistance



PTH resistance

Short stature

ossifications ectopiques sous-cutanées pathognomoniques des mutations de GNAS1.

Diversité clinico-radiologique

Diagnostic biologique

Mime une hypoparathyroïdie :

- **hypocalcémie, hyperphosphatémie**
- **augmentation de la réabsorption tubulaire du phosphate**.

Mais PTH élevée ou non freinée *(toujours à doser en parallèle de la viTD25OH)*

test à la+/- PTH : absence de réponse à l'injection de PTH exogène :

- absence d'élévation de la phosphaturie
- absence d'élévation de l'AMP cyclique (AMPc) urinaire, produit de l'activation du récepteur de la PTH *(2-4).*

Diagnostic génétique

C.H.U. DE CAEN - POLE DE BIOLOGIE - SERVICE DE GENETIQUE

Chef de Service : Dr. Nicolas Gruchy

Hôpital Clemenceau Avenue Georges Clemenceau CS 30001 14033 CAEN cedex 9

Tél. secrétariat : 02 31 06 50 97 - Fax : 02 31 06 35 52

Centre de référence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphore

Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs

Filière Santé Maladies Rares - Os-Calcium/Cartilage-Rein - Anomalies du développement déficience intellectuelle de causes rares

N° IEP : NOM DU PATIENT : Nom de Naissance : Prénom : Date de Naissance : Sexe : ☐ M ☐ F Adresse : N° S.S. : Nom de l'Assuré : Adresse de la Caisse :	PRESCRIPTEUR	SIGNATURE
	Service : UF demandeur : Hôpital : Tél :	

PRELEVEMENT

1 tube sur EDTA (tubes à bouchon violet)
- 5 mL de sang
- étiquetter chacun des tubes
- bien agiter après le prélèvement

Conserver à température ambiante
Envoi à température ambiante, en début de semaine
Délai d'acheminement : 72 heures maximum

Date de prélèvement : *Heure :* *Préleveur :* *Lieu :*

Nature du prélèvement : *Nature de l'échantillon envoyé (si autre que sang total) :*

Remarque(s) :

Réception du prélèvement dans le laboratoire le : __ / __ / ____ à __ h __ min

DEMANDE D'ANALYSE EN GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE

Formulaire à joindre à tout prélèvement, obligatoirement accompagné du consentement du patient et d'une copie de l'attestation de consultation.
L'analyse ne pourra être réalisée sans ces documents.
Merci de remplir le questionnaire au verso et/ou d'adresser des photographies, des copies des courriers de consultation et des résultats des examens complémentaires, éléments nécessaires à une bonne interprétation des variants géniques identifiés.

☐ **Etude du locus *FMR1*** (X fragile) XFRA ☐ **Etude du gène *CFTR*** MUCO ☐ **Etude du gène *HFE*** (Hémochromatose) HEMO

☐ **Hypersensibilité à la vitamine D d'origine génétique et diagnostics différentiels (HVD)** PHOSCA
CYP24A1 (déficit en vitamine D 24-hydroxylase), *SLC34A1*, *SLC34A3* (défaut des transporteurs de phosphate NPT2a et c), diagnostics différentiels : *CLCN5*, *OCRL1* (maladie de Dent), *CLDN16*, *CLDN19* (hypomagnésémie) (*SLC34A2*, *SLC9A3R1*)

☐ **Rachitismes vitamino-résistants et diagnostics différentiels (RVR)** PHOSCA
PHEX, *FGF23*, *DMP1* (à FGF23 élevé), *CYP2R1*, *CYP27B1*, *VDR*, *CYP3A4*, (rachitismes pseudocarentiels), *SLC34A3* (rachitisme hypophosphatémique autosomique récessif), *diagnostics différentiels : ENPP1*, *COL10A1* (dysplasie métaphysaire de Schmid), *MMP9*, *MMP13* (dysplasie métaphysaire de Spahr, anadysplasie métaphysaire), *PTH1R* (dysplasie métaphysaire type Jansen)

☐ **Pseudohypoparathyroïdies et autres brachymétacarpies syndromiques (BMC)** PHOSCA
GNAS (pseudohypoparathyroïdies et pseudo-pseudohypoparathyroïdie), *PTHLH* (brachydactylie type E), *PDE4D*, *PRKAR1A* (acrodysostose de type 1 et 2), *HDAC4* (syndrome brachymétacarpie-déficience intellectuelle), *PDE3A* (syndrome brachymétacarpie-hypertension), *IHH* (syndrome acro-capito-fémoral), (*NPR2*)

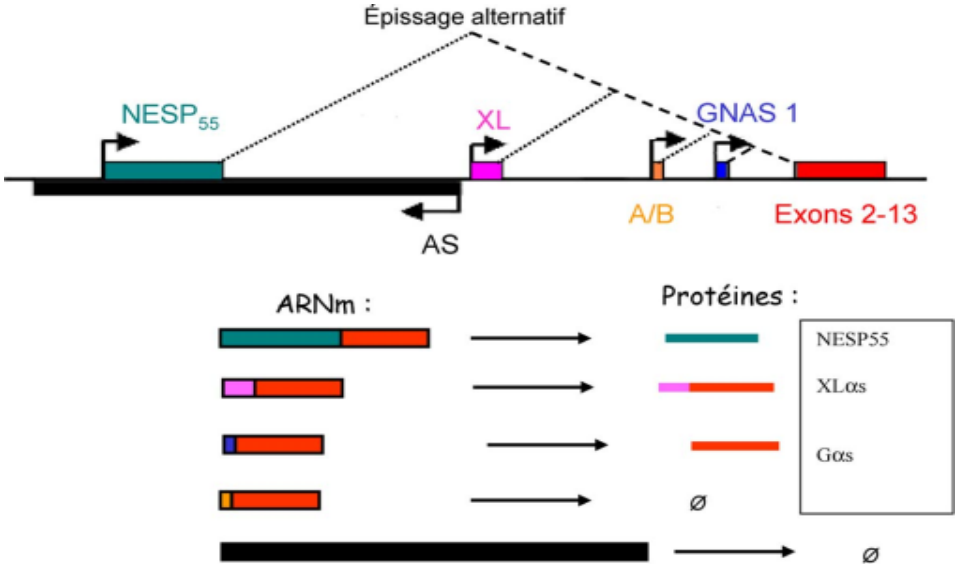
☐ **Calcifications et ossifications ectopiques (CAE)** PHOSCA
GNAS (hétéroplasie osseuse progressive), *FGF23*, *GALNT3*, *KL* (calcinose tumorale hyperphosphatémique), *SAMD9* (calcinose tumorale normophosphatémique), *ENPP1*, *ABCC6* (maladie des calcifications artérielles infantiles), *NT5E* (syndrome de calcification artérielle et articulaire)

☐ **Hypoparathyroïdies isolées et syndromiques (hypoPTH)** PHOSCA

Cas clinique: Baptiste

→ étude génétique du gene GNAS

profil anormal de méthylation du locus GNAS par disomie uniparentale paternelle du chromosome 20



«perte de fonction»
de Gsα maternelle

PHP1A /iPPSD2

Prise en charge

Objectif = maintenir une **calcémie dans les valeurs normales basses (2,00 à 2,40 mmol/l)** pour prévenir les symptômes d'hypocalcémie, d'éviter une hypercalciurie (chez l'enfant > 6 mg/kg/j) et de limiter l'hyper-résorption osseuse secondaire aux taux élevés de PTH

Ttt=

- dérivé actif de la vitamine D, l'alfacalcidol ou le calcitriol (doses augmentées lors des phases de croissance rapide petite enfance et puberté) +/- vitamine D
- Suppléments calciques sont donnés pendant l'année qui suit le diagnostic si les apports en calcium alimentaire sont insuffisants.

ajusté 1x/3 mois à la calcémie, taux de PTH, calciurie
échographie rénale 1x/an

- LT4 si résistance à la TSH

- prise en charge de l'obésité précoce et multidisciplinaire.(diététicienne, psychologue, médecin).

Prise en charge multidisciplinaire

- Pédiatres
- **Endocrinologues** et pédiatres endocrinologues
- Médecins généralistes
- **Néphrologue**s et pédiatres néphrologues
- Médecins urgentistes confrontés à un symptôme révélateur de la maladie
- **Chirurgiens** (en particulier orthopédistes, neurochirurgiens)

- **Dentistes, stomatologistes**
- Psychologues, neuropsychologues
- Diététicienne
- Kinésithérapeute
- Psychomotricien
- Ergothérapeute

Place du ttt par GH en cas de petite taille

(PTH1A)

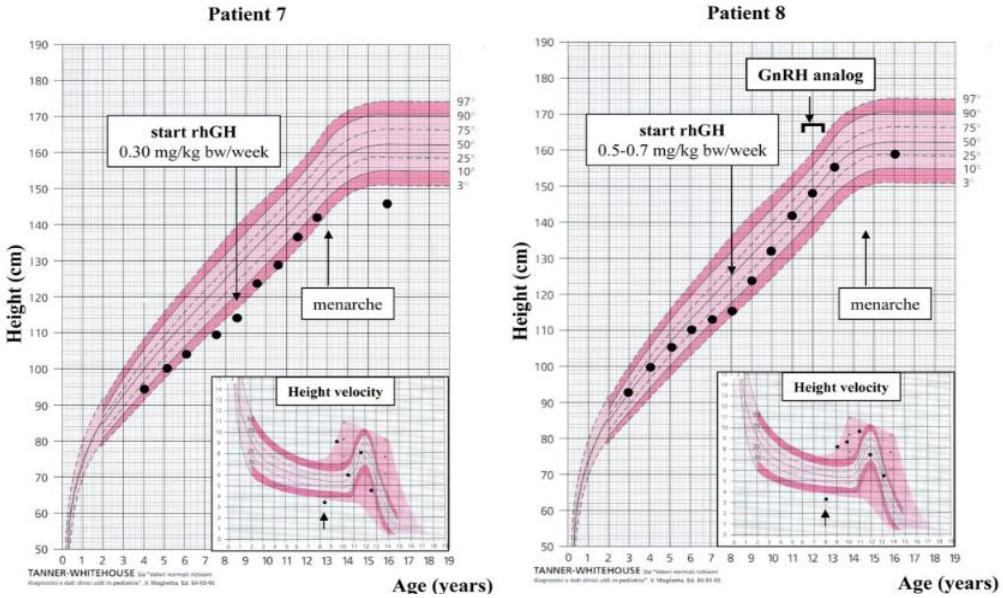
J Clin Endocrinol Metab 95: 5011–5017, 2010)

ORIGINAL ARTICLE

Endocrine Care

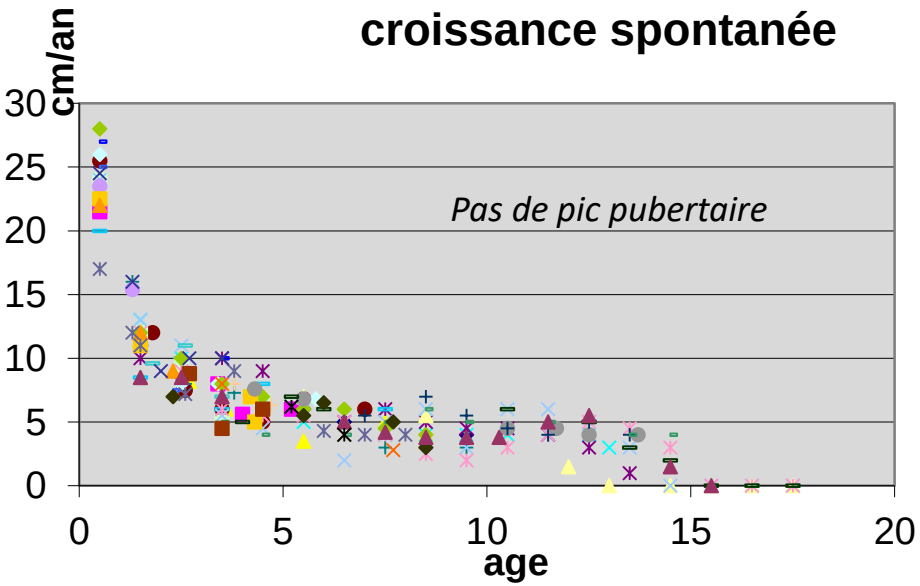
Recombinant Human GH Replacement Therapy in Children with Pseudohypoparathyroidism Type Ia: First Study on the Effect on Growth

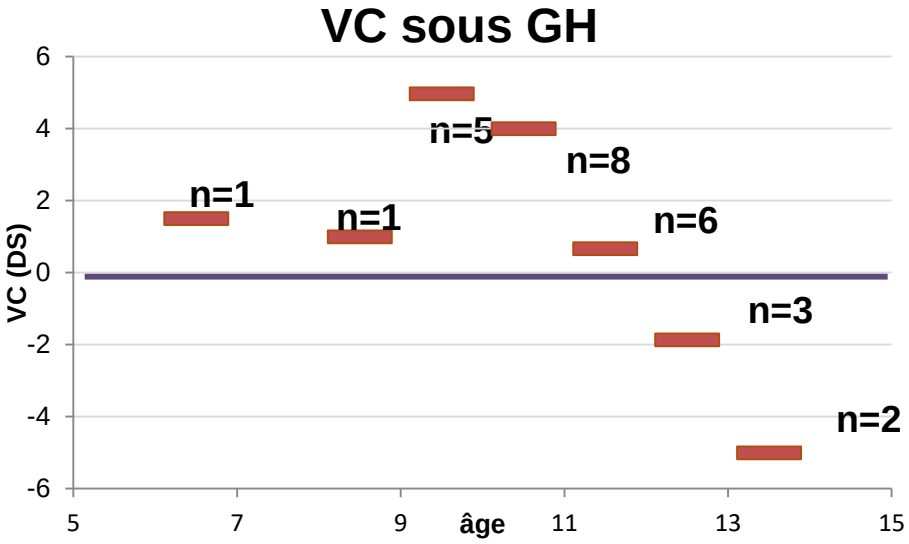
Giovanna Mantovani, Emanuele Ferrante, Claudia Giavoli, Agnes Linglart, Marco Cappa, Mariangela Cisternino, Mohamad Maghnie, Lucia Ghizzoni, Luisa de Sanctis, Andrea G. Lania, Paolo Beck-Peccoz, and Anna Spada



Étude de L Catoire et A Linglart, bicretre (1999-2015)

- 32 patients inclus
- 10 traités, 22 non traités
- Age moyen de début de traitement: 8 ans 10 mois
- Ratio F/H: 1,6
- Durée moyenne de traitement : 2 ans et 9 mois
- Posologie GH moyenne : 56 microG/kg/jour
- + GnRHa dès les 1ers signes pubertaires





Conclusion

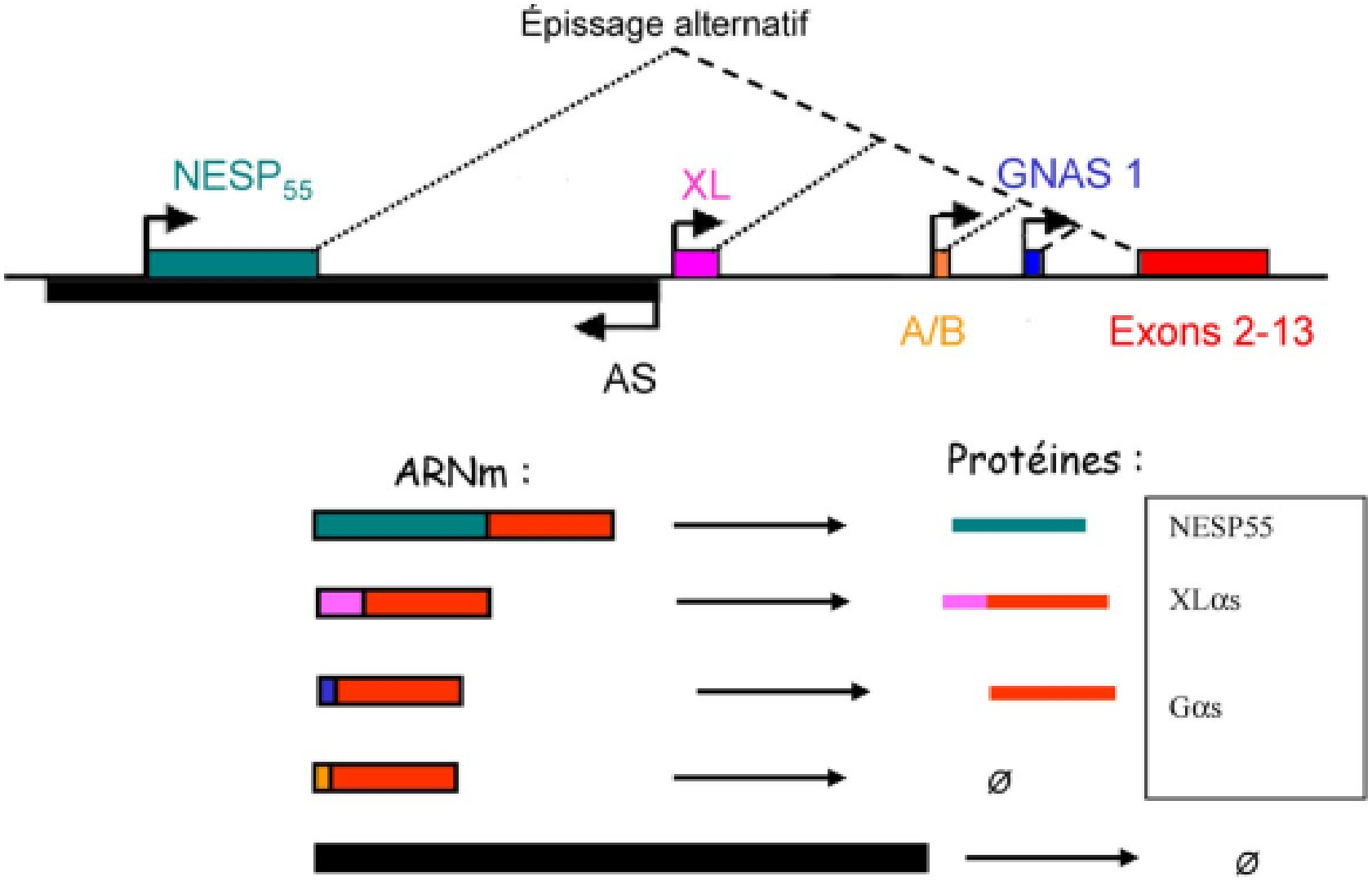
- L ’association de plusieurs résistances à des hormones dont les récepteurs sont couplés aux protéines G (RCPG) doit faire évoquer une anomalie de la voie de signalisation RCPG/Gsa/AMPc/PKA.
- Toute obésité syndromique avec retard des acquisitions et petite taille doit faire évoquer une pseudo hypoparathyroïdie
- Objectif= normaliser la calcémie à la limite basse, apports en vitamine D suffisants

ASSOCIATION DES MALADIES DE
L'EMPREINTE DU CHROMOSOME 20

Qui sommes-nous ?

L'association K20 est une association loi 1901 créée en 2015 par les parents d'un enfant malade et qui s'est donné pour but de lutter contre les maladies de l'empreinte du chromosome 20. **K20 comprend ainsi 5 maladies qui se rejoignent sur leurs mécanismes sous-jacents et sur les projets de recherche médicale :**

- La Pseudohypoparathyroidie **(PHP) 1a, 1c *ainsi que*** la Pseudopseudohypoparathyroidie **(PPHP)** et l'Hétéroplasie Osseuse Progressive **(HOP) *(ou IPPSD2)***
- **La Pseudohypoparathyroidie 1b *(ou IPPSD3)***


Épissage alternatif
NESP55
XL
GNAS 1
A/B
Exons 2-13
AS
ARNm :
Protéines :
NESP55
XLαs
Gαs
∅
∅