

Loyer C<sup>1</sup>, Leroy C<sup>1</sup>, Parent AS<sup>1</sup>, Kottler ML<sup>2</sup>, Vantyghem MC<sup>1</sup>

1) Endocrinologie et métabolisme CHU de Lille, 2) Génétique, CHU de Caen

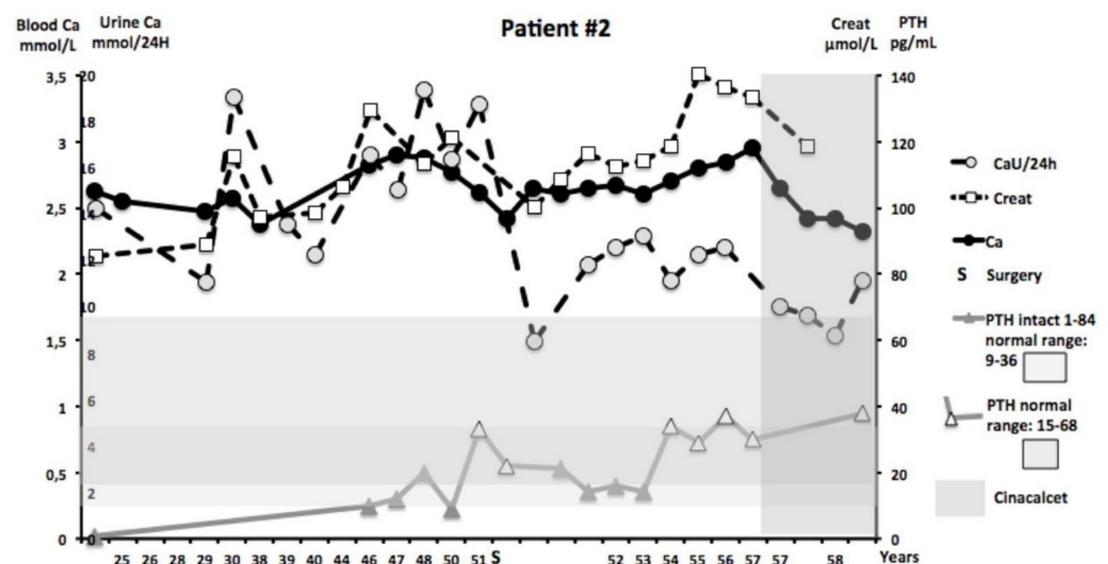
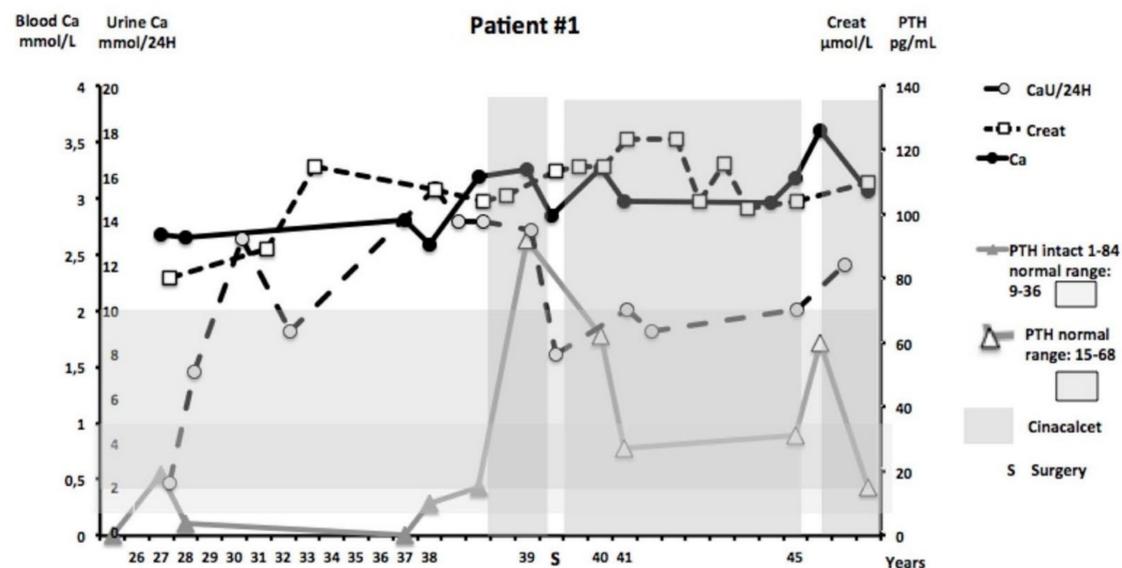
## INTRODUCTION

- L'hypercalcémie persiste ou récidive, dans 20% des hyperparathyroïdies opérées le plus souvent en cas de d'explorations morphologiques discordantes, d'atteinte multiglandulaires, de localisation ectopique, de parathyroïdomatose, de cancer parathyroïdien, de réimplantation de tissu parathyroïdien ectopique.
- Le gène *CYP24A1* :
  - Est localisé sur le chromosome 20q13.2,
  - Code pour la 25-OH-vitamine D (25-OHD) 24-hydroxylase, une enzyme clé dans la dégradation du calcitriol (1-25-(OH)<sub>2</sub>D).
- La diminution du taux d'inactivation de la 1-25-(OH)<sub>2</sub>D par un gène *CYP24A1* déficient entraîne :
  - élévation des taux sériques de 1-25-(OH)<sub>2</sub>D
  - augmentation de l'absorption intestinale de calcium,
  - rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de PTH.
- Le phénotype biologique est caractérisé par :
  - Hypercalcémie et hypercalciurie associées à une
  - PTH abaissée,
  - 25-OHD normale ou augmentée,
  - 1-25-(OH)<sub>2</sub>D élevée, et
  - 24-25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> abaissée.
- Ce phénotype est caractéristique des hypercalcémies infantiles idiopathiques, survenant plus particulièrement après une supplémentation prophylactique en vitamine D. Les formes de découverte tardive comprennent également des lithiases urinaires, une néphrocalcinose, une insuffisance rénale chronique et de l'hypertension artérielle.
- Le traitement consiste en une exclusion de la supplémentation en vitamine D, une éviction solaire, une hyperhydratation. Les corticoïdes sont inefficaces. Les diurétiques thiazidiques et le sodium cellulose phosphate (un inhibiteur de l'absorption digestive du calcium) peuvent diminuer l'excrétion urinaire de calcium. Le pamidronate peut s'avérer efficace. Le ketoconazole (inhibiteur de la 25-OHD-1-alpha-hydroxylase) peut normaliser les taux de calcémie, de 25-OHD et de PTH, au prix de la survenue d'une insuffisance surrénalienne.
- La transmission génétique se fait principalement sur le mode autosomique récessif, parfois dominant.
- L'évolution sur le long terme de ces patients mutés pour le *CYP24A1* n'est pas bien connue. Le phénotype de cette atteinte chez l'adulte n'a été décrit que dans 20 cas dans la littérature.
- L'objectif de ce travail est de rapporter deux cas d'adultes mutés présentant une forme atypique mimant une hyperparathyroïdie et traités par chirurgie et cinacalcet.

PATIENTS	Normal range Units	#1 Pre-surgery 1	#1 6 weeks post-surgery 1	#2 Pre-surgery	#2 4 years post-surgery
Gender	-	female		male	
Age at diagnosis	years	39	40	51	54
BMI	kg/m <sup>2</sup>	22	22	24	24
<b>PHENOTYPE</b>					
Nephrolithiasis		+		+	
Nephrocalcinosis		+		+	
Hypertension		+		+	
Enthesiitis		+		+	
T-score hip/spine		+1.20 / +0.4	not done	-1.7 / -1.1	-1.9 / -1.1
<b>BIOLOGY</b>					
<b>Blood</b>					
Calcium	2.15 - 2.55 mmol/L	3.47	3.27	2.62 to 2.87	2.42 to 2.90
Phosphate	0.81 - 1.45 mmol/L	0.90	0.70	0.80	0.80 to 0.90
Magnesium	0.75 - 1.2 mmol/L	0.78	0.69	-	0.82
Creatinine	53-106 μmol/L	105	114	124	123
FGR / MDRD	> 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	53	44	54	51
25-OHD	30-80 ng/mL	38	27	26	26
1-25-(OH) <sub>2</sub> D	18-70 ng/mL	120	68	56	52
25-OHD <sub>3</sub> / 24-25-(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	<25 (LC-MS/MS)	-	> 100	-	168
PTH	15-65 pg/mL	92	62	9, 22 then 27	34
FGF 23	36-96 RU/ml	206	358	-	436
Bone alkaline phosphatase	18-24 μg/L	10	8	-	8
Osteocalcin	8-39 ng/mL	36	26	-	29
Crosslaps	< 3250 F < 8600 M pmol/L	1705	6 646	-	3340
<b>Urine</b>					
Calcium	<7.5 mmol/24h	10.8	7.3	10 to 18.7	11
<b>PARATHYROID INVESTIGATION</b>					
- Cervical US		hypochoic 10x9x7 mm thyroid nodule left inferior 9x5 mm		right 12 mm parathyroid lesion right 12mm	right 13x8mm hyperplastic parathyroid possibly left superior
- Cervical CT scan	mm				
Parathyroid hypertrophy					
- MIBI scintigraphy		negative		right	negative
Parathyroid uptake					
- Choline PET/ CT scan; parathyroid uptake			negative		bilateral inferior
<b>GENETIC</b>					
<i>CYP24A1</i> gene				<i>p.Cys380Arg</i> <i>/p.Leu409Ser</i>	<i>p.Leu335</i> <i>Profs*11</i> <i>/p.Arg396Gln</i> <i>p.Gln1011Glu</i> <i>c.237+28 T&gt;C</i> polymorphism
<i>CASR</i> gene				no anomaly	
<i>HRPT2</i> gene				<i>c.1418-17C&gt;G</i> polymorphism	

## CAS CLINIQUES

- Patiente #1, 40 ans,**
  - Hospitalisée pour hypercalcémie (139mg/L ; N: 85-105) avec hyperparathormonémie (92pg/ml; N:15-68), hypercalciurie (434mg/24h; N: 60-300), 25-OH vitamine D normale (38ng/ml), 1-25-OHvitamine D élevée (120pg/mL; N: 18-70), créatininémie à 12 mg/L suggérant une hyperparathyroïdie. Le scanner parathyroïdien retrouve une hyperplasie inférieure gauche.
  - Après réhydratation et diphosphonates, normalisation de la calcémie par le cinacalcet mais médiocrement toléré (nausées), conduisant à une parathyroïdectomie subtotale. L'hypercalcémie persistant après chirurgie se stabilise sous cinacalcet (130 à 110mg/L).
  - Mutation *CYP24A1* hétérozygote composite *p.Cys380Arg* (non rapportée)/*p.Leu409Ser* identifiée.
- Patient #2 présente :**
  - A 21 ans, une hypercalcémie (104-114mg/L), hypercalciurie (400-750mg/l) et hyperparathormonémie (9-27pg/ml). Exérèse d'un adénome parathyroïdien droit détecté à l'échographie permettant une normalisation transitoire de la calcémie
  - A 54 ans, une hypercalcémie (112mg/l), hypercalciurie (488mg/24h). La 25-OH (30 ng/ml) et la PTH (29 ng/ml) sont normales
  - Le cinacalcet, bien toléré, a permis de normaliser la calcémie
  - Mutation *CASR* et *CYP24A1* hétérozygote composite *p.Leu335Profs\*11*(non décrite)/*p.Arg396Gln* identifiées.



## CONCLUSION

Chez ces 2 patients mutés *CYP24A1* présentant une hypercalcémie chronique récidivante après chirurgie parathyroïdienne (parathyroïdectomie subtotale dans le cas #1, exérèse d'un adénome dans le cas #2), le cinacalcet a permis d'abaisser la calcémie et la calciurie jusqu'à la normaliser pour l'un des deux patients.

Les mutations de *CYP24A1* pourrait être ajoutée à la liste des des formes génétiques d'hyperparathyroïdie (*MEN1*, *CDC73/HRPT2*, *CDKN1B*...), *RET* et *CASR*).