

Références ANPGM

ANPGM_108_hypoPTH.doc // 12 mars 2012

Date de création : Janvier 2012

Date de validation en assemblée plénière: 12 mars 2012

Date de la remise à jour : 06 juin 2016

Motifs :

- Évolution NGS / RIHN
- Création de la filière santé maladies rares OSCAR, maladies rares de l'os, du calcium et du cartilage

Contributeurs

Rédacteur(s)

Janvier 2012

Dr Caroline Silve, Hôpital Cochin
Pr Agnès Linglart, Hôpital Bicêtre

Rédacteur(s)

Mise à jour Juin 2016

Dr Caroline Silve, Hôpital Cochin
Pr Pascal Houillier, Hôpital HEGP
Dr Gérard Maruani, Hôpital HEGP
Dr Anya Rothenbulher, Hôpital Bicêtre

Vérificateur(s)

Juillet 2016

Groupe de Travail N°2 - Filière OSCAR
Ce document a été approuvé par le comité de Direction
et le Comité Représentatif de la Filière.

Approbateur(s)

Bureau ANPGM

Sommaire

RAPPELS SUR LA PATHOLOGIE	2
CONTEXTES CLINIQUES POUR L'ANALYSE GÉNÉTIQUE	7
A. CAS INDEX	
B. EXPLORATION DES APPARENTÉS D'UN SUJET ATTEINT	
C. DIAGNOSTIC PRÉNATAL	
ARBRE DÉCISIONNEL	8
ANNEXE : LISTE DES LABORATOIRES	9

Hypoparathyroïdie

RAPPELS SUR LA PATHOLOGIE (1/5)

1.1 Contexte

Nous invitons les lecteurs à consulter trois articles de synthèse parus dans le « J. Clin. Endocrinol. Metab. » en juin 2016 : « Presentation of Hypoparathyroidism: Etiologies and Clinical Features (1); Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism (2); Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines (3) ».

L'hypoparathyroïdie est une maladie rare pouvant toucher l'adulte et l'enfant dès la période néonatale. Elle est caractérisée par un défaut de sécrétion d'hormone parathyroïdienne (PTH) à l'origine d'une hypocalcémie, d'une hyperphosphatémie et d'une concentration anormalement basse de PTH avec diminution des concentrations circulantes de 1,25(OH)₂ vitamine D, observées en l'absence d'insuffisance rénale. Elle peut être isolée ou syndromique. Chez l'adulte, l'hypoparathyroïdie est le plus souvent la complication d'une chirurgie cervicale. Plus rarement, ou chez l'enfant, l'hypoparathyroïdie peut être la conséquence d'une anomalie de l'embryogenèse des parathyroïdes, ou d'un défaut de synthèse ou de sécrétion de PTH, secondaire à un défaut génétique. La cause de la majorité des hypoparathyroïdies isolées non chirurgicales, en particulier sporadique, reste inconnue.

Les symptômes de l'hypoparathyroïdie sont ceux de l'hypocalcémie et étroitement liés à la concentration de calcium ionisé. Ils peuvent apparaître dès une concentration de calcium ionisé < 1,15 mmol/l et seront d'autant plus francs que l'hypocalcémie sera sévère et d'installation brutale.

Biologiquement, l'hypoparathyroïdie se traduit par une hypocalcémie (calcémie totale < 2.2 mmol/l ou calcium ionisé < 1,15 mmol/l) et une hyperphosphatémie (phosphatémie > 1.5 mmol/l chez l'adulte). La concentration de PTH (basse ou normale) est inappropriée à l'hypocalcémie et le plus souvent <15 pg/ml. Au moment du diagnostic, en cas d'hypocalcémie non traitée, l'excrétion urinaire du calcium est le plus souvent nulle ou très

basse. Une calciurie dans des valeurs normales voire élevées au moment du diagnostic et avant traitement évoque le diagnostic d'hypocalcémie-hypercalciurie par mutation activatrice du récepteur sensible au calcium (CaSR) ou de la protéine Galpha11.

1.2 Etiologies (Voir tableau)

Les hypoparathyroïdies génétiques peuvent être divisées en deux groupes : non syndromiques et syndromiques.

1.2.1. Hypoparathyroïdies génétiques non-syndromiques

1.2.1.1. Hypocalcémie autosomique dominante et voie de signalisation du CaSR (gènes *CASR* et *GNA11*)

Les hypocalcémies autosomiques dominantes (hypocalcémie AD ou ADH) sont dues à une activation de la voie de signalisation du CaSR causées par des mutations du *CASR* (ADH1) qui code le récepteur sensible au calcium, récepteur transmembranaire couplé aux protéines G, ou de *GNA11* (ADH2) qui code la protéine Galpha 11 impliquée dans la voie de signalisation du CaSR au niveau des cellules parathyroïdiennes et rénales. Il s'agit de pathologies rares, miroirs des hypercalcémies hypocalciuriques de type 1 et 2, caractérisées par une hypocalcémie de degré variable associée à des concentrations de PTH anormalement basses et à une hypercalciurie, ou une « hypercalciurie relative » (chiffres de calciurie inadaptés à l'hypocalcémie signifie que l'hypercalciurie « absolue » n'est pas toujours observée). L'expression clinique et l'âge de début sont variables (selon le degré d'hypocalcémie). Une hyperphosphatémie est aussi fréquente, une hypomagnésémie peut être observée. Une néphrocalcinose et une insuffisance rénale ont été rapportées, mais sont inconstantes.

L'ADH de type 1, causée par des mutations activatrices du gène *CASR* est la forme la plus fréquente des formes isolées d'hypoPTH génétique. A ce jour, environ 100 mutations activatrices du gène ont été caractérisées

Hypoparathyroïdie

RAPPELS SUR LA PATHOLOGIE (2/5)

(répertoriées sur le site <http://www.casrdb.mcgill.ca/>). Ces mutations gain-de-fonction augmentent la sensibilité du CaSR en particulier des cellules parathyroïdiennes et rénales aux concentrations de calcium (une hypocalcémie est alors perçue comme normale). Environ 10% des patients présentent une hypercalciurie relative au moment du diagnostic. Chez les patients porteurs d'une mutation activatrice du CaSR, une normalisation de la calcémie par supplémentation calcique et dérivés 1 alpha hydroxylés de la vitamine D entraîne une hypercalciurie, avec risque de néphrolithiase, néphrocalcinose, voire d'insuffisance rénale chronique. Les indications thérapeutiques doivent être discutées, et le traitement suivi et adapté en fonction de la calciurie. Un conseil génétique peut être proposé aux patients. Ces derniers doivent être informés de la grande variabilité du tableau clinique, et du risque de décompensation. Le dosage de la calcémie suffit souvent au diagnostic lors d'un dépistage familial. L'association d'une hypocalcémie AD à un Syndrome de Bartter (défini de type 5) est due à des mutations spécifiques fortement activatrices du gène *CASR* (L125P, C131W, A843E et K29E). Le tableau clinique est généralement celui d'un tableau typique de syndrome de Bartter (alcalose métabolique, hypokaliémie, hyperaldostéronisme, hyperréninisme).

La ADH de type 2 est causée par des mutations du gène *GNA11*. Les mutations activatrices de ce gène ont été récemment identifiées comme une cause d'hypoparathyroïdie. Le profil clinique et biologique est extrêmement proche des patients présentant une mutation de *CASR*. Le profil urinaire, en particulier la présence d'une hypercalciurie, reste à étudier.

1.2.1.2 Hypoparathyroïdie isolée et mutation du gène *GCMB*

La formation des glandes parathyroïdiennes, et plus spécifiquement le maintien de leur survie et différenciation, est sous la dépendance du facteur de transcription

GCMB codé par un gène du même nom, et exprimé spécifiquement dans les cellules parathyroïdiennes. Des mutations homozygotes perte-de-fonction et des mutations hétérozygotes à effet dominant négatif du gène *GCMB* ont été identifiées chez des patients présentant une hypoparathyroïdie isolée familiale de transmission récessive et dominante respectivement. Certaines mutations ont une pénétrance variable avec un phénotype observé à l'état homozygote et hétérozygote. L'hypoparathyroïdie, en particulier dans les formes récessives, peut se manifester en période néonatale. Le diagnostic peut aussi se révéler tardivement, en particulier lors d'une décompensation causée par un stress ou une grossesse.

1.2.1.3 Hypoparathyroïdie et mutation du gène *PTH*

La PTH est synthétisée sous forme de préproPTH avant d'être sécrétée sous forme mature de 84 acides aminés. Des mutations homozygotes à transmission récessive et hétérozygotes à transmission dominante du gène *PTH* codant la PTH ont été identifiées dans des formes familiales d'hypoparathyroïdie isolée. Elles sont extrêmement rares (6 mutations, 5 familles à ce jour, sachant que le gène de la PTH a été identifié en 1986). Ces mutations affectent le trafic intracellulaire de la PTH, et dans un cas son activité biologique.

1.2.2 Hypoparathyroïdies génétiques syndromiques

1.2.2.1 Le syndrome de DiGeorge

Le syndrome de DiGeorge ou syndrome vélo-cardio-facial est un syndrome plurimalformatif lié à une anomalie du développement des troisièmes et quatrièmes arcs branchiaux d'où sont issus les gros vaisseaux du cœur, du thymus et des parathyroïdes. C'est un syndrome fréquent (1/4000-5000 naissances), et la cause la plus fréquente d'hypoparathyroïdie due à une anomalie de l'embryogenèse. Le syndrome de DiGeorge pouvant se présenter comme une hypoparathyroïdie isolée (non

Hypoparathyroïdie

RAPPELS SUR LA PATHOLOGIE (3/5)

syndromique), et du fait de sa fréquence, il est indiqué de réaliser une analyse chromosomique avec une Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) 22q11.2 voire une CGH-array chez tous les patients hypoPTH, quels que soient les antécédents, vu la grande variabilité d'expression de cette maladie. 80-98 % des patients sont porteurs d'une délétion hétérozygote de la partie proximale du bras long du chromosome 22 (del22q11.2 de 3 Mb couvrant ~40 gènes) et pouvant survenir *de novo* ou plus rarement être transmise par un des deux parents. Le diagnostic se fait classiquement par FISH, ou depuis plus récemment par Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA). L'expression clinique est très variable en dépit d'une délétion commune à la majorité des patients. Elle associe une dysmorphie faciale, une insuffisance vélopharyngée (fente palatine), une agénésie ou une hypoplasie du thymus et des parathyroïdes, des malformations cardiaques conotruncales (tétralogie de Fallot, interruption de l'arc aortique), et des problèmes comportementaux. L'hypoparathyroïdie peut se révéler à n'importe quel âge.

Chez certains patients avec un phénotype typique, sans délétion 22q11 des anomalies isolées du gène *TBX1*, un des gènes inclus dans la délétion 22q11, ont été identifiées, démontrant le rôle majeur de ce facteur de transcription dans le développement du syndrome de DiGeorge. Le séquençage de ce gène est alors indiqué en l'absence de délétion 22q11. Plus rarement, des anomalies cytogénétiques de la région 10p13-p12 impliquant le gène *NEBL* ont été trouvées chez des patients ayant des anomalies cliniques similaires à celles du syndrome de DiGeorge (syndrome de DiGeorge de type 2)

1.2.2.2 Syndrome HDR et mutation du gène *GATA3*

Le facteur de transcription *GATA3* (Zn finger Transcription facteur *GATA* binding protein 3) appartient à la famille des protéines *GATA* et est indispensable au développement des parathyroïdes, du rein et de la vésicule otique. Il a été montré en 2001 que l'haploinsuffisance

du gène *GATA3* est à l'origine du syndrome HDR (Hypoparathyroidism, Deafness, Renal diseases). Celle-ci peut être de transmission autosomique dominante (large délétion de la région (10p14-10pter) ou due à une mutation ponctuelle perte de fonction du gène). Des duplications du gène *GATA3* ont également été mises en évidence, soulignant un effet gène dose pour la fonction de *GATA3*. Le syndrome HDR se manifeste dans 90% des cas par une hypoparathyroïdie et une surdité (d'intensité variable), et dans 80% des cas une néphropathie. L'hypocalcémie peut se manifester à tous les âges de la vie et par des signes variables.

1.2.2.3 Syndrome HRD et mutation du gène *TBCE*

Le syndrome HRD (HypoPTH, Retard de croissance, Retard mental, Dysmorphie faciale) est une forme rare d'hypoparathyroïdie autosomique récessive englobant deux syndromes : le syndrome de Sanjad-Sakati et le syndrome de Kenny-Caffey (de type 1) (KCS1) tous deux dus à des anomalies du gène *TBCE* codant une protéine chaperonne (Tubulin specific Chaperone E) (11-14). Cette protéine permet l'hétérodimérisation des sous unités α et β tubuline indispensables à la formation intracellulaire des microtubules. Le syndrome de Sanjad-Sakati associe une agénésie-hypoplasie des parathyroïdes se manifestant par une hypocalcémie néonatale, un retard de croissance majeur anté- et post-natal, un retard des acquisitions, une microphthalmie, une microcéphalie, des mains et des pieds courts, des anomalies du développement dentaire, une dysimmunité et une insuffisance ventilatoire centrale. Le syndrome de Kenny-Caffey est caractérisé par une hypoparathyroïdie, un retard de croissance, une sténose médullaire des os longs avec ostéopétrose et une microphthalmie. Plus récemment (2013), des mutations hétérozygotes du gène *FAM111A* codant une protéine homologue des « trypsine-like » peptidases ont été mises en évidence comme une autre cause de syndrome de Kenny-Caffey (de type 2) (KCS2). Le phénotype quasi simi-

Hypoparathyroïdie

RAPPELS SUR LA PATHOLOGIE (4/5)

laire des mutations de ces deux gènes (retard de croissance avec des os courts et denses et hypoparathyroïdie) suggère que *FAM111A* et *TBCE* sont impliqués dans des processus moléculaires communs de signalisation.

1.2.2.4 Hypoparathyroïdie et pathologies mitochondriales

Le syndrome de Kearns-Sayre est la pathologie mitochondriale la plus fréquemment associée à une hypoparathyroïdie. Elle est caractérisée par l'apparition avant l'âge adulte d'une ophtalmoplégie, d'un ptosis, et d'une rétinite pigmentaire. Le syndrome de Kearns-Sayre, en général sporadique, est causé par une délétion de grande taille de l'ADN mitochondrial. L'hypoparathyroïdie dans ce cas serait liée à un défaut de synthèse de PTH secondaire au déficit énergétique de la cellule. Une anomalie de l'ADN mitochondrial peut se voir également dans le syndrome MELAS (Mitochondrial myopathy Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes) ou le syndrome Mitochondrial Trifunctional Protein Deficiency (MTPDS).

1.2.2.5 Syndrome Polyglandulaire Autoimmun

Le syndrome APECED (Autoimmune Polyendocrinopathy, Candidiasis, Ectodermal Dystrophy) aussi appelé polyendocrinopathie de type 1 ou Auto-immune Polyglandular Syndrome type 1 (APS-1), est une pathologie auto-immune rare (1/80 000, sauf en Finlande, Sardaigne, et Iran où sa fréquence est 1/10 000), monogénique, de transmission autosomique récessive liée à des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites du gène *AIRE* (auto-immune regulator gene).

Le gène *AIRE*, identifié en 1997, localisé en 21q22.3, code un facteur de transcription exprimé dans les tissus

immunocompétents (thymus, rate, ganglions), régulateur de l'autoimmunité. Plus de 60 mutations ont été répertoriées (<http://bioinf.uta.fi/AIRE>; <http://structure.bmc.lu.se/idbase/AIREbase/>). Le diagnostic APECED est porté sur la présence de trois signes cardinaux (hypoPTH, candidose cutanéomuqueuse, insuffisance surrénalienne) associés à un nombre variable et progressif d'autres manifestations autoimmunes (thyroïdite, T1D diabète de type 1, insuffisance ovarienne, alopecie, hépatite). L'hypoparathyroïdie est le symptôme le plus fréquent, généralement précoce (enfance) et révélateur du syndrome. Comme l'hypoparathyroïdie peut être révélatrice et isolée, nous conseillons de réaliser initialement la recherche de mutation du gène *AIRE* dans le contexte d'une hypoparathyroïdie isolée. Des titres élevés d'auto-anticorps contre NALP5, antigène exprimé de façon quasi exclusive par les glandes parathyroïdiennes, sont détectés chez la moitié des patients environ. Ils sont fortement corrélés à l'hypoparathyroïdie, et considérés comme la cause de l'hypoparathyroïdie de ce syndrome.

1.2.2.6 Hypoparathyroïdie autosomique récessive liée à l'X et mutation du gène *SOX3*

L'hypoparathyroïdie autosomique récessive liée à l'X a été décrite chez des patients d'une même famille originaire du Missouri, Etats Unis. Seuls les garçons étaient atteints d'une hypoparathyroïdie de révélation néonatale avec absence de développement des parathyroïdes. Une délétion-insertion de 67 kb modifiant l'expression du gène *SOX3* est impliquée dans la maladie. Les modèles animaux ont démontré le rôle de *SOX3* dans l'embryogenèse des glandes parathyroïdiennes.

Références

1. Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, Dempster D, Dralle H, Khan AA, Peacock M, Raffaelli M, Silva BC, Thakker RV, Vokes T, Bouillon R 2016 Presentation of Hypoparathyroidism: Etiologies and Clinical Features. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 101:2300-2312
2. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Juppner H, Lakatos P, Levine MA, Mannstadt MM, Bilezikian JP, Romanischen AF, Thakker RV 2016 Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 101:2284-2299
3. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke BL, Thakker RV, Khan AA, Potts JT, Jr. 2016 Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 101:2273-2283

Hypoparathyroïdie

RAPPELS SUR LA PATHOLOGIE (5/5)

Hypoparathyroïdies génétiques

	Pathologies / Syndromes		Transmission	Gènes		Chromosome	Laboratoire de Dg moléculaire (Filière OSCAR)
	Abréviation	Nom		Abréviation	Nom		
Non Syndromique	ADH 1	Hypocalcémie autosomique dominante 1 (ADH) (Familial Isolated Hypoparathyroidism)	AD	CASR	Calcium-sensing receptor	3q13.3-21	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7
	ADH 2	Hypocalcémie autosomique dominante 2 (Familial Isolated Hypoparathyroidism)	AD	GNA11	Guanine nucléotide-binding protein, alpha 11	19p13.3	2, 3, 5, 6
		Hypoparathyroïdie isolée	AD / AR	GCMB	Glial cell missing B	6p24.2	4, 5, 6
		Hypoparathyroïdie isolée	AD / AR	PTH	Parathyroid hormone	11p15.3-p15.1	5, 6
Syndromique	APECED	Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy	AR	AIRE	AutoImmune transcriptionnal Regulator	21q22.3	Rouen
	HDR	Hypoparathyroidism, Deafness, Renal dysplasia (surdité neuro-sensorielle et dysplasie rénale)	AD	GATA3	Zn finger Transcription facteur GATA binding protein 3	10p15	4
	HRD / Sanjad Sakati	- HypoPTH - Retard de croissance - Retard mental - Dysmorphie faciale	AR	TBCE	Tubulin Binding chaperone E	1q42-43	
	HRD / Kenny-Caffey 1 (KCS1)	- HypoPTH - Retard de croissance - Dysmorphie faciale - Ostéopétrose - Microphthalmie	AR	TBCE	Tubulin Binding chaperone E	1q42-43	
	Kenny-Caffey 2 (KCS2)	- HypoPTH - Retard de croissance - Retard mental - Dysmorphie faciale - Os courts et denses	AD	FAM111A	Family with sequence similarity 111, member A homology to trypsin-like peptidases	11q12	
	DiGeorge	DiGeorge: Syndrome malformatif à large spectre clinique avec défaut de développement du thymus et malformations cardiovasculaires	Sporadique (Haploinsuffisance)	TBX1	T-box gene family of transcription factors	22q11.2	
		Agénésie isolée des glandes PTH		SOX3	SRY-related HMG-box 3 (SRY: facteur de détermination du sexe; HMG: high mobility group)	Xp27.1	

Hypoparathyroïdie

CONTEXTES CLINIQUES POUR L'ANALYSE GÉNÉTIQUE

A. CAS INDEX

L'analyse génétique est guidée par l'exploration clinique et le caractère syndromique ou non de l'hypoparathyroïdie. Elle est indiquée, quel que soit l'âge, devant une hypoparathyroïdie caractérisée au plan clinique, confirmée sur le plan biologique, et non liée à un geste chirurgical.

En fonction de l'anamnèse du patient et de sa famille, et du contexte clinique seront explorés les gènes non syndromiques (*CASR*, *GNA11*, *GCMB*, *PTH*) ou syndromiques (*AIRE*, *GATA3*, *del22q11.2/TBCE*, *FAM111A*, *TBX1*, *SOX3*). Vu la grande variabilité d'expression du syndrome de DiGeorge qui peut se présenter comme une hypoparathyroïdie isolée, et du fait de la fréquence des anomalies génétiques causales, une analyse chromosomique avec FISH 22q11.2 voire une CGH-array chez tous les patients avec hypoparathyroïdie, quels que soient les antécédents, serait indiquée.

Selon les laboratoires, il est possible de proposer l'analyse des gènes en un panel ciblé pour les gènes non syndromiques (*CASR*, *GNA11*, *GCMB*, *PTH*) (forfait RIHN NGS < 20kb). La recherche du syndrome de DiGeorge est réalisée par différentes techniques de cytogénétique : FISH, Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (CGH-Array ou ACPA), MLPA.

B. EXPLORATION DES APPARENTÉS D'UN SUJET ATTEINT Apparentés (parents, frères et soeurs)

L'analyse génétique est indiquée en cas d'identification d'une mutation dans un gène candidat.

C. DIAGNOSTIC PRÉNATAL

Pour les hypoparathyroïdies isolées, il n'y a pas d'indication au diagnostic prénatal.

Pour les hypoparathyroïdies associées à un syndrome, il n'y a pas de consensus.

Hypoparathyroïdie

ARBRE DÉCISIONNEL

Patient avec hypoparathyroïdie primaire (hypoPTH)¹

Avec Syndrome associé
Analyse du gène correspondant



Sans syndrome associé
Hypoparathyroïdie isolée²

Syndrome DiGeorge: délétion 22q11.2 / gène *TBX1*

- T-Box gene family of transcription factors
- Haploinsuffisance / sporadique
- Fréquent (analyse FISH 22q11.2 voire CGH-array chez tous les patients hypoPTH)
- Large spectre clinique
- Plurimalformations (glande PTH, thymus, gros vaisseaux)

Syndrome Polyglandulaire Autoimmun: gène *AIRE*

- Autoimmune transcriptionnel REgulator
- Rare / AR / enquête familiale +++
- APECED (Autoimmune Polyendocrinopathy, Candidiasis, Ectodermal Dystrophy) (polyendocrinopathie de type 1)
- Triade : hypoPTH, candidose cutanéomuqueuse, insuffisance surrénalienne) +/- autres manifestations autoimmunes (thyroïdite, T1D, insuffisance ovarienne, alopecie, hépatite)
- hypoPTH: fréquente, précoce, révélatrice, isolée

Syndrome HypoPTH, Deafness, Renal diseases (HDR) : gène *GATA3*

- Zn finger Transcription facteur GATA binding protein 3
- Rare / Haploinsuffisance / AD
- HypoPTH et surdité (90% des cas)
- Néphropathie (80% des cas)

HypoPTH, Retard de croissance, Retard mental, Dymorphie faciale (HRD) : gène *TBCE*

- Tubulin Binding Chaperone E
- Rare / AR
- Syndrome de Sanjad-Sakati (hypocalcémie néonatale, retard de croissance ++ et des acquisitions, microphthalmie, microcéphalie, mains et pieds courts, anomalies du développement dentaire, dysimmunité, insuffisance ventilatoire centrale)

Kenny-Caffey type 1 (KCS1) : gène *TBCE*

- Tubulin Binding chaperone E
- Rare / AR
- HypoPTH, retard de croissance, ostéopétrose, microphthalmie

Kenny-Caffey type 2 (KCS2) : gène *FAM111A*

- Family with sequence similarity 111 member
- Rare / AD
- HypoPTH, retard de croissance, os courts et denses

Cytopathies mitochondriales : ADN mitochondrial

- Syndrome de Kearns-Sayre (hypoPTH, ophtalmoplégie, ptosis, rétinite pigmentaire)
- Syndrome MELAS (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes)

Agénésie isolée des glandes PTH : gène *SOX3*

- SRY-related HMG-box 3 (SRY: facteur de détermination du sexe; HMG: high mobility group)
- Récessif liée à l'X

- Absence de signes en faveur d'un syndrome
- Enquête familiale à la recherche d'apparentés du premier degré atteints

Caryotype (FISH 22q11)

délétion 22q11.2 / gène *TBX1*



Analyse des gènes³

- CASR**
 - Récepteur sensible au calcium
 - AD
- GCMB (GCM2)**
 - Glial Cell Missing B
 - AD/AR
- GNA11**
 - G protein subunit alpha 11
 - AD
- AIRE**
 - Autoimmune regulator
 - AR
- PTH**
 - Hormone parathyroïdienne
 - AD/AR

NOTES

1. Liste des abréviations et compléments d'information: voir texte et tableau accompagnant
2. Hors d'un contexte familial identifié. Le cas échéant, analyse du gène approprié
3. Présentés par ordre de fréquence des mutations

Hypoparathyroïdie

ANNEXE : LISTE DES LABORATOIRES DE DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE ET CONTACTS MÉDECINS

Laboratoires de diagnostic génétique rattachés à la filière OSCAR

Laboratoire	Responsables de la pathologie	Gènes
Laboratoire de biologie moléculaire Hôpital de la conception, AP-HM Marseille	Anne Barlier anne.barlier@ap-hm.fr Pauline Romanet pauline.romanet@ap-hm.fr	CASR
Laboratoire de génétique moléculaire Hôpital Georges Pompidou, Paris	Rosa Vargas-Poussou rosa.vargas@egp.aphp.fr	CASR, GNA11
Laboratoire de génétique moléculaire et de cytogénétique, service de génétique Hôpital Clémenceau, CHU Caen	Marie Laure Kottler kottler-ml@chu-caen.fr Arnaud Molin molin-a@chu-caen.fr Nicolas Richard richard-n@chu-caen.fr	CASR, AP2S1, GNA11, TBCE, PTH
Laboratoire de biochimie, génétique moléculaire CHU Limoges	Corinne Magdelaine corinne.magdelaine87@gmail.com	CASR, GCMB, GATA3, 22q11 / TBX1
Laboratoire de biologie pathologie génétique CHRU Lille	Nicole Porchet / Marie-Françoise Odou marie-francoise.odou@chru-lille.fr Fabienne Escande/Marie-Françoise Odou fabienne.escande@chru-lille.fr	CASR, PTH, GCM2, GNA11
Service de biochimie et génétique moléculaires Hôpital Cochin, Paris	Caroline Silve caroline.silve@inserm.fr	CASR, GCM2, PTH, GNA11
Laboratoire de génétique moléculaire, pharmacogénétique et hormonologie, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre	Anne Guiochon-Mantel anne.mantel@aphp.fr Jérôme Bouligand jerome.bouligand@aphp.fr Bruno Francou bruno.francou@aphp.fr	Panel hypoparathyroïdie CASR, GNA11 GCMB, PTH, TBCE, AIRE, TBX1, GATA3, FAM111A, SOX3

ARBRE DÉCISIONNEL

Patient avec hypoparathyroïdie primaire (hypoPTH)¹

Avec Syndrome associé
Analyse du gène correspondant



Sans syndrome associé
Hypoparathyroïdie isolée²

Syndrome DiGeorge: délétion 22q11.2 / gène *TBX1*

- T-Box gene family of transcription factors
- Haploinsuffisance / sporadique
- Fréquent (analyse FISH 22q11.2 voire CGH-array chez tous les patients hypoPTH)
- Large spectre clinique
- Plurimalformations (glande PTH, thymus, gros vaisseaux)

Syndrome Polyglandulaire Autoimmun: gène *AIRE*

- Autoimmune transcriptionnal REgulator
- Rare / AR / enquête familiale +++
- APECED (Autoimmune Polyendocrinopathy, Candidiasis, Ectodermal Dystrophy) (polyendocrinopathie de type 1)
- Triade : hypoPTH, candidose cutanéomuqueuse, insuffisance surrénalienne) +/- autres manifestations autoimmunes (thyroïdite, T1D, insuffisance ovarienne, alopecie, hépatite)
- hypoPTH: fréquente, précoce, révélatrice, isolée

Syndrome HypoPTH, Deafness, Renal diseases (HDR) : gène *GATA3*

- Zn finger Transcription facteur GATA binding protein 3
- Rare / Haploinsuffisance / AD
- HypoPTH et surdité (90% des cas)
- Néphropathie (80% des cas)

HypoPTH, Retard de croissance, Retard mental, Dymorphie faciale (HRD) : gène *TBCE*

- Tubulin Binding Chaperone E
- Rare / AR
- Syndrome de Sanjad-Sakati (hypocalcémie néonatale, retard de croissance ++ et des acquisitions, microphthalmie, microcéphalie, mains et pieds courts, anomalies du développement dentaire, dysimmunité, insuffisance ventilatoire centrale)

Kenny-Caffey type 1 (KCS1) : gène *TBCE*

- Tubulin Binding chaperone E
- Rare / AR
- HypoPTH, retard de croissance, ostéopétrose, microphthalmie

Kenny-Caffey type 2 (KCS2) : gène *FAM111A*

- Family with sequence similarity 111 member
- Rare / AD
- HypoPTH, retard de croissance, os courts et denses

Cytopathies mitochondriales : ADN mitochondrial

- Syndrome de Kearns-Sayre (hypoPTH, ophtalmoplégie, ptosis, rétinite pigmentaire)
- Syndrome MELAS (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes)

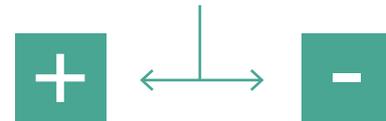
Agénésie isolée des glandes PTH : gène *SOX3*

- SRY-related HMG-box 3 (SRY: facteur de détermination du sexe; HMG: high mobility group)
- Récessif liée à l'X

- Absence de signes en faveur d'un syndrome
- Enquête familiale à la recherche d'apparentés du premier degré atteints

Caryotype (FISH 22q11)

délétion 22q11.2 / gène *TBX1*



Analyse des gènes³

- CASR**
 - Récepteur sensible au calcium
 - AD
- GCMB (GCM2)**
 - Glial Cell Missing B
 - AD/AR
- GNA11**
 - G protein subunit alpha 11
 - AD
- AIRE**
 - Autoimmune regulator
 - AR
- PTH**
 - Hormone parathyroïdienne
 - AD/AR

NOTES

1. Liste des abréviations et compléments d'information: voir texte et tableau accompagnant
2. Hors d'un contexte familial identifié. Le cas échéant, analyse du gène approprié
3. Présentés par ordre de fréquence des mutations

Hypoparathyroïdie

Classification des hypoparathyroïdies génétiques

	Pathologies / Syndromes		Transmission	Gènes		Chromosome	Laboratoire de Dg moléculaire (Filière OSCAR)
	Abréviation	Nom		Abréviation	Nom		
Non Syndromique	ADH 1	Hypocalcémie autosomique dominante 1 (ADH) (Familial Isolated Hypoparathyroidism)	AD	<i>CASR</i>	Calcium-sensing receptor	3q13.3-21	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7
	ADH 2	Hypocalcémie autosomique dominante 2 (Familial Isolated Hypoparathyroidism)	AD	<i>GNA11</i>	Guanine nucléotide-binding protein, alpha 11	19p13.3	2, 3, 5, 6
		Hypoparathyroïdie isolée	AD / AR	<i>GCMB</i>	Glial cell missing B	6p24.2	4, 5, 6
		Hypoparathyroïdie isolée	AD / AR	<i>PTH</i>	Parathyroid hormone	11p15.3-p15.1	5, 6
Syndromique	APECED	Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy	AR	<i>AIRE</i>	Autoimmune transcriptional Regulator	21q22.3	Rouen
	HDR	Hypoparathyroidism, Deafness, Renal dysplasia (surdité neuro-sensorielle et dysplasie rénale)	AD	<i>GATA3</i>	Zn finger Transcription facteur GATA binding protein 3	10p15	4
	HRD / Sanjad Sakati	- HypoPTH - Retard de croissance - Retard mental - Dysmorphie faciale	AR	<i>TBCE</i>	Tubulin Binding chaperone E	1q42-43	
	HRD / Kenny-Caffey 1 (KCS1)	- HypoPTH - Retard de croissance - Dysmorphie faciale - Ostéopétrose - Microphthalmie	AR	<i>TBCE</i>	Tubulin Binding chaperone E	1q42-43	
	Kenny-Caffey 2 (KCS2)	- HypoPTH - Retard avec croissance - Retard mental - Dysmorphie faciale - Os courts et denses	AD	<i>FAM111A</i>	Family with sequence similarity 111, member A homology to trypsin-like peptidases	11q12	
	DiGeorge	DiGeorge: Syndrome malformatif à large spectre clinique avec défaut de développement du thymus et malformations cardiovasculaires	Sporadique (Haploinsuffisance)	<i>TBX1</i>	T-box gene family of transcription factors	22q11.2	
		Agénésie isolée des glandes PTH		<i>SOX3</i>	SRY-related HMG-box 3 (SRY: facteur de détermination du sexe; HMG: high mobility group)	Xp27.1	