L'hypoparathyroidie chez l'enfant : Etude de huit observations

Hypoparathyroidism in children: a study of eight cases

Ines Maaloul[1], Hajer Aloulou[1], Sana Kmiha[1], Yassine Belfitouri[1], Hassen Kamoun[2], Faiza Fakhfakh[3], Imen Chabchoub[1], Thouraya Kammoun[1], Mongia Hachicha[1]

1-Service de pédiatrie CHU Hedi CHAKER / faculté de médecine de sfax
2-Service de génétique CHU Hedi CHAKER / Faculté de médecine de Sfax
3-Laboratoire de biologie moléculaire humain / faculté de médecine de Sfax

RÉSUMÉ

Introduction : l'hypoparathyroïdie représente une affection rare chez l'enfant. Elle résulte soit d'une absence de sécrétion de la parathormone (hypoparathyroïdie vraie) soit d'une résistance des tissus cibles à l'action de cette hormone.
But : Décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, étiologiques, thérapeutiques et évolutifs de l'hypoparathyroïdie.
Méthodes : Etude rétrospective de huit observations d'hypoparathyroïdie vraie colligées durant une période de 20 ans (1994-2013).
Résultats : il s'agissait de cinq filles et trois garçons soit un sex-ratio de 0,6. L'âge moyen d'apparition des symptômes était de 17,5 mois avec des extrêmes de 15 jours et 5 ans 10 mois. Les convulsions ont constitué la principale circonstance de découverte; elles étaient révélatrices dans 7 cas. Sur le plan étiologique, nous avons recensé un syndrome de Di-georges dans 1 cas, un syndrome de Sanjad Sakati dans trois cas, polyendocrinopathie autoimmune dans 1 cas, syndrome de Kearns Sayre dans 1cas, hypoparathyroidie idiopathique dans 2 cas. Le traitement chez nos patients reposait sur la supplémentation calcique et la prise de vitamine D. Le recul moyen était de 5 ans. Une néphrocalcinose était observée chez 2 patients et 5 patients sont décédés.
Conclusion : le diagnostic de l'hypoparathyroidie est facile devant l'association hypocalcémie- hyperphosphorémie. Le diagnostic étiologique repose surtout sur la biologie moléculaire. Le traitement par les dérivés de la vitamine D doit être ajusté afin d'éviter les complications rénales; il s'agit d'un double compromis entre symptomatologie clinique (convulsions) et iatrogénicité avec atteinte rénale secondaire à l'hypercalciurie responsable de néphrocalcinose et d'insuffisance rénale.

Mots-clés
hypoparathyroidie ; hypocalcémie ; vitamine D ; enfant

SUMMARY

Background: Hypoparathyroidism is a rare pediatric endocrine disease, which is caused by low circulating levels of PTH or insensitivity to its action in the target tissues.
Aim: To report the clinical and biochemical characteristics and theoutcome of 8 patients with hypoparathyroidism.
Methods: We analyzed retrospectively the results of clinical, biochemical, radiological findings of patients with hypoparathyroidism diagnosed in pediatric department of Hedi Chaker Hospital during the period 1994-2013.
Results: Eight patients (5 females and 3 males) were diagnosed with hypoparathyroidism during 20 years's period. The median age at the onset of first symptoms was 17,5 months (15 days- 5 years and 10 months).
Seizures were the most commonly presenting symptom and were seen in seven cases. Eight patients were diagnosed with hypoparathyroidism (Di-Georges syndrome: one case, Sanjad Sakati syndrome: 3 case, kearns sayre syndrome: 1 case, autoimmune polyendocrinopathy candidiasis- ectodermal dystrophy: one case, idiopathic hypoparathyroidism: two cases. Conventional treatment was based on calcium and vitamin D analogs. The average of follow up was 5 years. Nephrocalcinosis was noted in two patients. The death occurred in five patients; it was related to hypocalcaemia in one patient.
Conclusion: The diagnosis of hyperparathyroidism is easy; it's established on the association of hypocalcaemia and hyperphosphatemia. Etiologic approach is based on molecular findings. Vitamin D analog treatment of hypoparathyroidism in children involves the challenge, of adjusting treatment dosage to minimize both symptomatic hypocalcemia and asymptomatic, but potentially kidney-damaging, hypercalciuria causing nephrocalcinosis and renal insufficiency.

Key-words
hypoparathyroidism; hypocalcaemia; vitamin D; child

L'hypoparathyroïdie (HPT) est une affection rare chez l'enfant; la symptomatologie clinique est celle de l'hypocalcémie. Le syndrome d'hypoparathyroïdie regroupe toute une variété d'affections qui se distinguent par leur physiopathologie et leur présentation clinique et biologique. Elles doivent être distinguées en 2 groupes : les HPT vraies qui résultent de l'absence ou de l'insuffisance de sécrétion de la parathormone (PTH) et les pseudohypoparathyroïdies qui résultent d'une résistance des tissus cibles à l'action de la PTH [1]. Les causes d'HPT sont multiples; le plus souvent d'origine génétique. L'objectif de ce travail était d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs de l'HPT vraie.

MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective de huit observations d'HPT colligées au service de pédiatrie de Sfax durant une période de 20 ans (Janvier 1994- Décembre 2013).
Nous avons inclus dans ce travail les enfants âgés de moins de 14 ans et ayant un syndrome biologique d'hypoparathyroidie (hypocalcémie, hyperphosphorémie) avec une PTH effondrée.
Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux. Celles-ci concernaient les données épidémiologiques (âge, sexe, antécédents familiaux de cas similaires ou d'endocrinopathie, antécédents périnataux, prise de vitamine D), les données cliniques (la croissance staturo-pondérale, dysmorphie faciale, anomalies squelettiques, signes d'hyper-exitabilité neuro-musculaire), les données biologiques (bilan phosphocalcique, dosage de la PTH), l'évolution et les complications. L'hypocalcémie était définie par une calcémie inférieure à 1,8mmol/l chez le nouveau- né et inférieure à 2 mmol/l chez le nourrisson et le grand enfant. L'hyperphosphorémie était définie par un taux supérieur à 2 mmol/l. Les valeurs normales de PTH étaient comprises entre 11 et 65 ng/l. L'étude génétique n'a comporté que la recherche de la micro délétion 22q11 et l'étude de l'ADN mitochondrial.

RÉSULTATS

Données épidémiologiques :
Nos patients étaient répartis en 5 filles et 3 garçons soit un sex-ratio de 0,6. L'âge moyen d'apparition des symptômes de l'HPT était de 17,5 mois avec des extrêmes de 15 jours et 5 ans 10 mois; 6 enfants étaient âgés de moins 2 mois. Une consanguinité parentale était retrouvée dans tous les cas. Un seul enfant avait des antécédents familiaux d'hypoparathyroidie; il s'agissait d'un nourrisson âgé de 4 mois ayant une sœur ainée suivie pour un syndrome de Sanjad Sakati.

Sur le plan clinique :
Les circonstances de découverte étaient dominées par les convulsions hypocalcémiques qui ont révélé la maladie chez 7 patients. Une seule patiente a présenté des contractures musculaires comme signes révélateurs de l'affection. L'examen clinique a objectivé un retard statural à début anténatal dans 3 cas. Une dysmorphie faciale a été constatée chez 4 patients ; celle-ci était en faveur d'un syndrome de Di Georges dans 1 cas (figure 1), un syndrome de Sanjad Sakati avec une énophtalmie, micrognatisme dans 3 cas (figure 2). Des anomalies de l'émail dentaire étaient observées chez un enfant. Un seul enfant avait une cataracte au moment du diagnostic.

Figure 1: Syndrome de Di Georges: dysmorphie faciale caractéristique

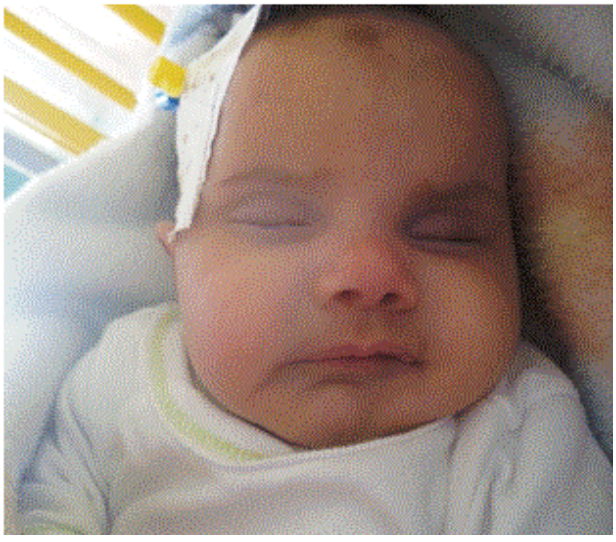

Figure 2 : Syndrome de Sanjad Sakati : énophtalmie, rétrognatisme

Examens complémentaires :
Le diagnostic d'hypoparathyroidie était facile devant l'association d'une hypocalcémie et d'une hyperphosphorémie en dehors de toute insuffisance rénale ou hypoprotidémie. La calcémie était inférieure à 2 mmol/l dans tous les cas. L'hypocalcémie était profonde (<1,5 mmol/l) chez 2 patients. Elle était constamment associée à une hyperphosphorémie supérieure à 2 mmol/l. Le taux de PTH était bas voir indétectable dans tous les cas. Le scanner cérébral, réalisé chez 7 malades, était sans anomalie.

Au terme d'une enquête étiologique,
Nous avons relevé huit cas d'HPT vraie : syndrome de Di Georges avec mise en évidence de la microdélétion 22q11 dans un cas, un syndrome de Sanjad Sakati dans trois cas, une polyendocrinopathie auto-immune de type 1 ou syndrome APECED (autoimmune poly-endocrinopathy- candidasis -ectodermal dystrophy) dans un cas, un syndrome de Kearns Sayre avec mise en évidence de 2 nouvelles délétions 9.768 and 7.253 kb au niveau de l'ADN mitochondrial dans 1 cas et une HPT idiopathique dans 2 cas.

Sur le plan thérapeutique
La prise en charge a reposé sur la correction de l'hypocalcémie symptomatique au moyen d'une perfusion intraveineuse de gluconate de calcium à la dose de 1g/m^2/j jusqu'à ce que la calcémie s'élève au-dessus de 2 mmol/l, relayée ensuite par un traitement vitamino-calcique associant le calcium par voie orale à la dose de 40mg/kg/j et les dérivés 1 alpha hydroxylé de la vitamine D: Un alpha ® à des doses qui varient entre 1 et 3 µg/j.

Sur le plan évolutif
Le suivi était régulier, tous les 3 mois durant la première année puis semestriel. Cette surveillance était clinique, biologique (bilan phosphocalcique, calciurie de 24 heures ou rapport calciurie sur créatinurie sur échantillon) et radiologique (une échographie rénale demandée de façon annuelle).Le recul moyen était de 5 ans. Le patient ayant le syndrome APECED a présenté une anémie de Biermer à l'âge de 10 ans 7 mois et un diabète à l'âge de 15 ans. Il a été confié aux endocrinologues d'adultes à l'âge de 16 ans. Deux patients ont développé une néphrocalcinose. L'enfant qui a le syndrome APECED a développé un néphrocalcinose à l'âge de 9 ans alors qu'il recevait le Un alpha ® à la dose de 2 µg/j, le rapport calciurie sur créatinurie était élevé à 3, d'où réduction progressive des doses de Un alpha ® à 1,5 puis à 1µg/j. Une patiente suivie pour un syndrome de Sanjad Sakati a développé une hypercalcémie iatrogène avec un rapport calciurie sur créatinurie élevé à 13,2 et une néphrocalcinose à l'âge de 10 mois, d'où réduction des doses de 2 à 1 µg/j.
Cinq patients sont décédés. La cause du décès était liée à une éventuelle hypocalcémie responsable d'un laryngospasme chez un seul malade, à une fausse route dans 1 cas, à un sepsis sévère dans 1 cas et à une bronchiolite sévère dans un cas. La patiente ayant le syndrome de Kearns Sayre est décédée suite à la décompensation de sa maladie.
Le tableau 1 résume les données épidémiologiques, cliniques, para-cliniques, diagnostiques et évolutives de nos patients.

Tableau 1 : Données épidémiologiques, cliniques, biologiques et évolutives des patients

Année	sexe	Age	Signes révélateurs	Autres anomalies	Ca/ph mmol/l	PTH ng/l	Diagnostic	Evolution
1994	M	5 ans 10 mois	conv	candidose buccale, dystrophie dentaire	1.6/3.2	0.8	APECED (HPT,diabète anémie de Biermer,Addisson)	Recul: 10 ans néphrocalcinose
2000	F	15 j	conv	Dysmorpie faciale+RC	1.5/2.4	0	Sanjad Sakati	Dcd à l'âge de 4 mois (sepsis)
2002	F	5 ans 5 mois	contractures musculaires	Diabète, rétinite pigmentaire, atteinte neuro-musculaire	1.5/2.6	< 11	Kearns Sayre	Dcd à l'âge de 11 ans (décompensation de sa maladie)
2008	F	36 j	conv	Dysmorphie+CIA+Surdité	1.5/2.8	1.3	Di Georges	Recul 4 ans 4 mois , bon DPM
2009	M	30 j	conv	Surdité Cataracte,RC	1.7/2.9	5	HPT idiopathique	Dcd à l'âge de 3 mois (laryngospasme)
2011	M	37 j	conv	RC	1.6/3	0	HPT idiopathique	Dcd à l' âge de 3 mois (BA)
2012	F	41 j	conv	Dysmorphie faciale .+RC	1.4/3.2	< 1	Sanjad Sakati	Dcd à l' âge de 2 mois (fausse route)
2012	F	27 J	conv	Dysmorphie faciale .+RC	1.2/2.7	< 1	Sanjad Sakati	Recul: 1 an , RC sévère, cataracte,néphrocalcinose

Conv : convulsions, RC : retard de croissance, Dcd : décédé, DPM : développement psychomoteur, BA : bronchiolite

DISCUSSION

Notre étude rétrospective, à caractère longitudinal, a rapporté huit cas d'hypoparathyroidie chez l'enfant. Malgré la petite taille de l'échantillon, cette étude trouve son intérêt parce que la pathologie est rare chez l'enfant. En effet, l'HPT est considérée comme une maladie rare par le bureau des maladies rares, elle affecte moins de 200000 personnes de la population américaine. Son incidence est de 4 sur 100000 personnes [2]. L'HPT chez l'enfant est une affection rare, il n'ya pas de données tunisiennes sur la fréquence de la pathologie chez l'enfant. La plus grande série rapportée dans la littérature est celle de Lienhardt et al, qui, dans une étude multicentrique, ont colligé 49 enfants ayant une HPT [3].

Les mécanismes conduisant à une hypoparathyroidie sont multiples : atteinte de l'embryogenèse des glandes parathyroïdes tels que le syndrome de Di Georges et le syndrome de Sanjad Sankati [3].

Le syndrome de Sanjad Sakati, retrouvé chez 3 patients, est un syndrome rare, de transmission autosomique récessive, dû à des anomalies du gène TBCE localisé en 1q42-q43 [4,5]. Il correspond au variant arabe du syndrome de Kenny Caffey. Ses manifestations cliniques sont variables; il associe une hypoparathyroïdie, retrouvée dans 67% des cas, se révélant habituellement en période néonatale [6], un retard statural sévère et constant, à début anténatal dans 80% des cas et une dysmorphie faciale typique [5,6].

D'autres mécanismes peuvent être responsables d'une hyporparathyroïdie tel que le défaut de sécrétion ou de production de PTH, qui peut se voir dans l'hypocalcémie autosomique dominante (HAD) par anomalie du récepteur sensible au calcium (CaSR) et dans certaines maladies mitochondriales comme le syndrome de Kearns Sayre, observé chez une patiente de notre cohorte avec identification de deux nouvelles délétions 9.768 and 7.253 kb au niveau de l'ADN mitochondrial [7].

Le récepteur sensible au calcium est exprimé à la surface membranaire des cellules parathyroïdiennes et des cellules tubulaires rénales, il contrôle la synthèse du PTH ainsi que réabsorption urinaire de calcium. Une hypocalcémie entraine son activation d'où augmentation de la synthèse de la PTH et de la réabsorption du calcium urinaire [8]. L'hypocalcémie autosomique dominante (HAD) résulte d'une mutation activatrice du Ca SR, des calcémies basses sont alors reconnues comme normales n'entrainant ni la synthèse de PTH ni la réabsorption tubulaire de calcium [3,8].

Le syndrome de Kearns Sayre est une maladie mitochondriale, caractérisée par l'émergence avant l'âge de 20 ans d'une ophtalmoplégie externe, d'une rétinite pigmentaire, d'une atteinte neuro-musculaire, neurosensorielle et d'une atteinte endocrinienne [7]

L'hypoparathyroidie peut être acquise; c'est le cas du syndrome APECED ; elle est secondaire à une destruction auto-immune des glandes parathyroïdes. Il s'agit d'une maladie de transmission autosomique récessive due à une mutation du gène AIRE localisé en 21q22.3 [9]

Les HPT vraies et notamment celles par anomalies de l'embryogenèse des glandes parathyroïdes se révèlent le plus souvent dans les premiers mois de vie; toutefois une révélation plus tardive a été rapportée; en effet, dans la série de Brevière et al [10], colligeant 111 patients ayant un syndrome de Di Georges, l'âge au moment du diagnostic variait entre 0 et 45 ans. Dans la série de Winner et al, comportant 14 cas d'HPT, l'âge moyen au moment du diagnostic était de 5 ans avec des extrêmes de 1 jour et 14 ans [11].

Dans notre série, l'âge au moment du diagnostic pour les HPT était de 17,5 mois; six enfants étaient âgés de moins de deux mois.

La symptomatologie de l'HPT est celle de l'hypocalcémie; les manifestations les plus fréquemment observées sont les manifestations neuro-musculaires [12]. Dans notre étude, les convulsions étaient révélatrices de l'affection chez 7 patients.

L'HPT vraie est confirmée par l'association d'une hypocalcémie, hyperphosphorémie et un taux bas voir indétectable de PTH. La calciurie est effondrée en raison d'une diminution de la charge filtrée en calcium. Cependant, elle peut être normale ou élevée dans les hypocalcémies autosomiques dominantes par mutation activatrice du CaSR [3, 8,13]

La démarche diagnostique repose sur un interrogatoire minutieux (antécédents personnels, cas similaires), un examen clinique (dysmorphie faciale, croissance staturo-pondérale) et des examens complémentaires orientés. La biologie moléculaire constitue la pierre angulaire du diagnostic étiologique ; ainsi devant une hypoparathyroidie isolée et en dehors de toute orientation diagnostique, l'étude en première intention de deux anomalies génétiques est recommandée : la recherche de la microdélétion 22q11 et l'étude du gène du CaSR surtout s'il existe une hypercalciurie [14].

La fréquence des différentes étiologies d'hypoparathyroïdie chez l'enfant est difficile à estimer dans la littérature en raison du sous diagnostic de certaines étiologies du à leur faible expression notamment en cas d'hypoparathyroïdie autosomique dominante ou à un défaut d'étude génétique.

A partir d'une revue de la littérature, les différentes étiologies d'hypoparathyroïdie vraie retrouvées dans les différentes séries sont illustrées dans le tableau 2.

Le traitement de l'HPT vraie repose sur une calcithérapie par voie orale à la dose de 40 à 60 mg/kg/jour de calcium élément en 2 prises. Cet apport calcique par voie orale peut être proposé en début du traitement jusqu'à restauration du pool calcique soit 4 à 6 mois puis les apports alimentaires doivent suffire [6]. La calcithérapie

doit être accompagnée par une vitaminothérapie à base de dérivés 1alpha hydroxylés de la vitamine D; les doses initiales sont de l2 à 8 µg/j de Un alpha® en une à deux prises orales par jour jusqu'à obtention d'une calcémie supérieure à 2,2 mmol/l puis la posologie sera adaptée en fonction de la calcémie et la calciurie en réduisant la posologie par paliers de 30 à 50% pour trouver la dose efficace la plus faible possible afin de maintenir une calciurie inférieure à 5 mg/kg/j [3]. Certains auteurs ont préconisé l'utilisation de la PTH recombinante en 2 injections journalières ou en infusion continue ; celle-ci a l'avantage de maintenir une calcémie stable dans les limites normales avec une calciurie normale (< 5mg/kg/j) évitant le risque de néphrocalcinose et de lithiases [11, 15].

Tableau 2 : Les étiologies des hypoparathyroïdies vraies chez l'enfant selon les différentes séries de la littérature

	Markowitz 1982 (10 enfants) [16]	Winer 2008 (14 enfants) [11]	Lienardt 2009 (49 enfants) [3]	Notre série (8 enfants)
HAD (CaSR)	-	1	19 (39 %)	-
Délétion 22q11	-	-	13 (26 %)	1
APECED	-	5	7 (14 %)	1
Post chirurgical	1	1	1 (2 %)	-
Idiopathique	7	7	7 (14 %)	2
Autres	2	-	2 (4 %)	4

CONCLUSION

Le diagnostic positif d'hypoparathyroïdie est facile cependant le bilan étiologique repose essentiellement sur l'étude génétique. Un traitement substitutif par un dérivé 1α hydroxylé de la vitamine D est le traitement de choix, la posologie sera adaptée en fonction de la calcémie et de la calciurie, réduite progressivement pour trouver la dose efficace la plus faible possible ; il s'agit d'un compromis entre symptomatologie clinique (convulsions, paresthésies) et absence d'iatrogénicité, en particulier de néphrocalcinose.

REFERENCES

1. Essig M, Silve C. Hypoparathyroidies. Rev Rhum 2000; 67: 91- 94. Hypoparathyroidie : extrait du guide professionnel de maladies, Spinghouse, 2005, 8ème éd.
2. Lienhardt A, Garabedian M, Mallet E, Linglart A. Métabolisme phosphocalcique et osseux de l'enfant. Flammarion Médecine sciences, Paris, 2011, 2ème éd.
3. Naguib KK, Gouda SA, Elshafey A, et coll. Sanjad-Sakati syndrome/Kenny-Caffey syndrome type 1: a study of 21 cases in Kuwait. East Mediterr Health J. 2009; 15:345-52.
4. Kerkeni E, Sakka R, Sfar S et al. Sanjad Sakati syndrome in a tunisian child. Arch Pediatr 2015; 22:951-955.
5. Lienhardt-Roussie A, Linglart A, Garabédian M. Traitement des hypocalcémies chroniques. Arch Pediatr 2008; 15:650-652
6. Mkaouer-Rebai E, Chamkha I, Kammoun Th et al. A case of Kearns Sayre syndrome with two novel deletions (9,768 and 7253 Kb) of the mtDNA associated with the common deletion in blood leukocytes. Mitochondrion 2010; 10: 449-455.
7. Lazarus S, Pretorius SC, Khalfaji F et al. A novel mutation of the primary protein kinase C phosphorylation site in the calcium sensing receptor causes autosomal dominant hypocalcemia. Eur J Endocrinol 2011;164(3):429-35.
8. Meloni A, Willcox N, Meager A et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1. An extensive longitudinal study in sardinian patients. J Clin Endocrinol Métabol 2012 ;97 (4):1114-24
9. Breviere GM, Croquette MF, Delobel B, Pellerin P, Rey C. malformations cono-troncales et autres aspects cliniques secondaires à la microdélétion 22 q11. A propos d'une série de 111 patients. Arch Pédiatr 1999; 6 :305-307.
10. Winer KK, Sinaii N, Peterson D, Sainz B Jr, Cutler GB Jr. Effects of once versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 therapy in children with hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:3389-95.
11. Mallet E. Hypocalcémie : sémiologie et mécanismes de survenue. Arch Pediatr 2008; 15:642-44.
12. Lienhardt A, Bai M, Lagarde JP, et al. Activating mutations of the calcium-sensing receptor management of hypocalcemia. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86 :5313-23
13. Lienhardt A. Intérêt de la génétique au décours d'un diagnostic d'hypocalcémie. Ann Endocrinol 2005; 66: 207-215
14. Linglart A, Rothenbuhler A, Gueorgieva I, Lucchini P, Silve C, Bougnères P. Long-term results of continuous subcutaneous recombinant PTH (1-34) infusion in children with refractory hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab.2011; 96:3308-12.7
15. Markowitz ME, Rosen JF, Smith C, DeLuca HF. 1,25 dihydroxyvitamin D3 treated hypoparathyroidism: 35 patients years in 10 children. Clin Endocrinol Metab 1982; 55:727-33.