

# Hypercalcémies d'origines génétiques – Cas cliniques

Pont-l'Evêque, le 1er juin 2021

Arnaud Molin, MCUPH Service de Génétique



FILIÈRE  
SANTÉ  
MALADIES  
RARES



UNIVERSITÉ  
CAEN  
NORMANDIE

# Cas cliniques

**Garçon, 2 mois**  
hypercalcémie à 3,34 mmol/L

né à terme  
2 PNA à 15j et 3 mois

revu à 13 mois :  
néphrocalcinose à 1 an  
développement OK

**Garçon, 2 mois**  
hypercalcémie à 2,78 mmol/L

né à terme  
diagnostic anténatal de reins  
hyperéchogènes  
parents cousins germains

**Garçon, 8 ans**  
GEA avec déshydratation et  
hypercalcémie 2,99 mmol/L

35 SA :  
2710 g (73<sup>e</sup>) 46 cm (48<sup>e</sup>) PC=32  
cm (36<sup>e</sup>)  
hypercalcémie néonatale 2,79  
mmol/L (J1) et 2,84 mmol/L (J3)

développement :  
marche 16 mois, croissance OK

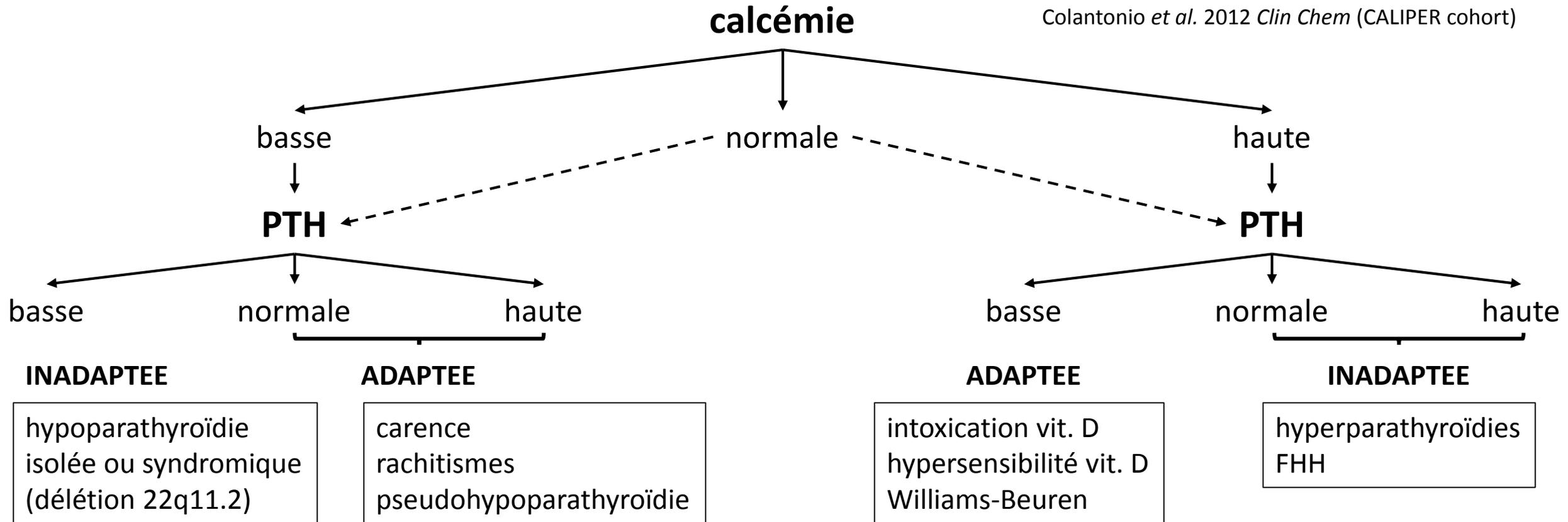
→ hyperhydratation, LASILIX,  
bisphosphonates

# Anomalies de la calcémie

## orientation diagnostique

Limite (mmol/L)	inf.	sup.
<1 an	2,1-2,2	2,7-2,8
1-19 ans	2,3	2,6-2,7

Colantonio *et al.* 2012 *Clin Chem* (CALIPER cohort)



# Bilan phosphocalcique sanguin

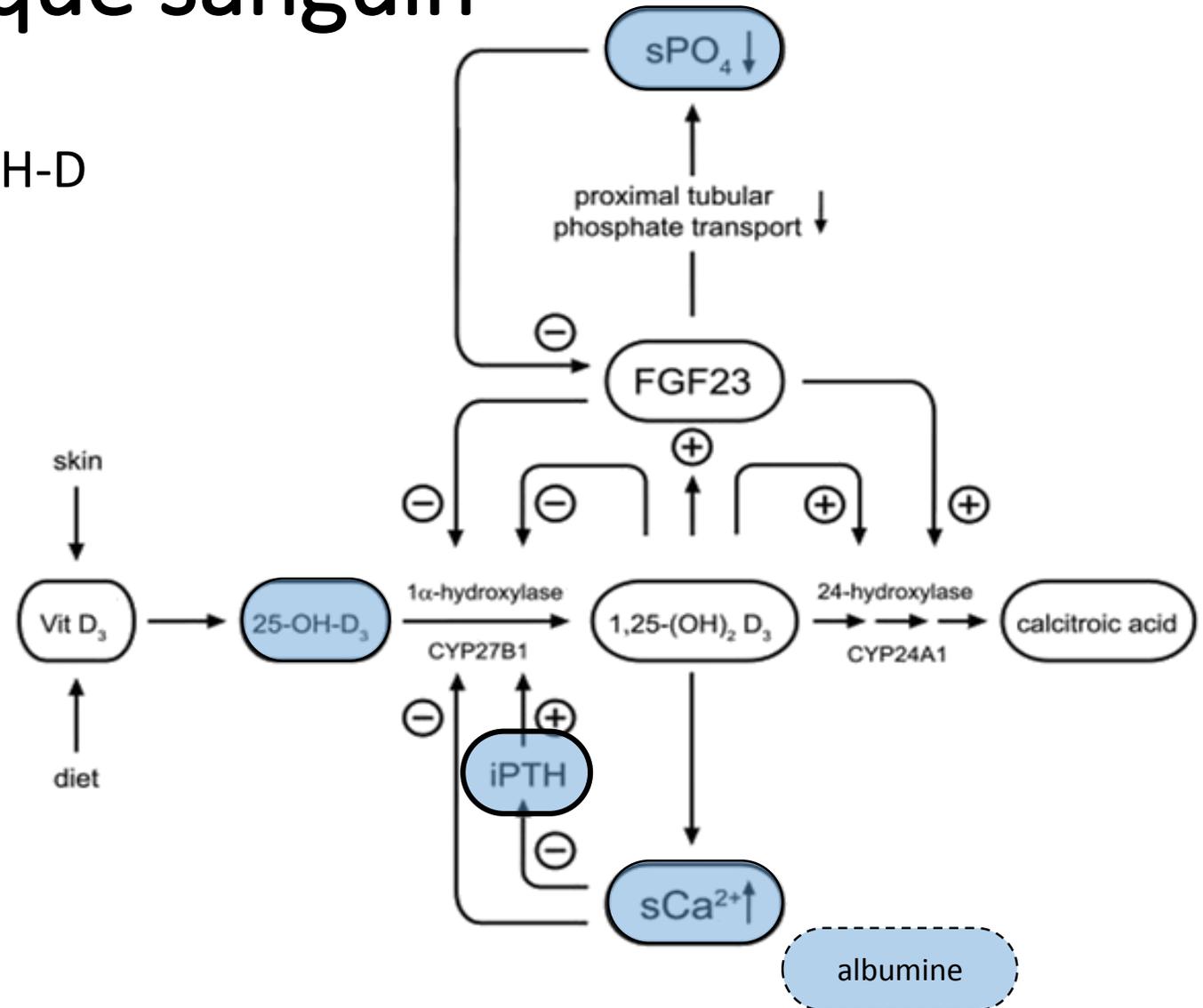
- calcium (albumine) → PTH → 25-OH-D
- phosphate

## calcémie normale et PTH anormale

- atteinte précoce (rachitisme, pseudohypoparathyroïdie)
- phase « équilibrée »
- phénotype classique (FHH)

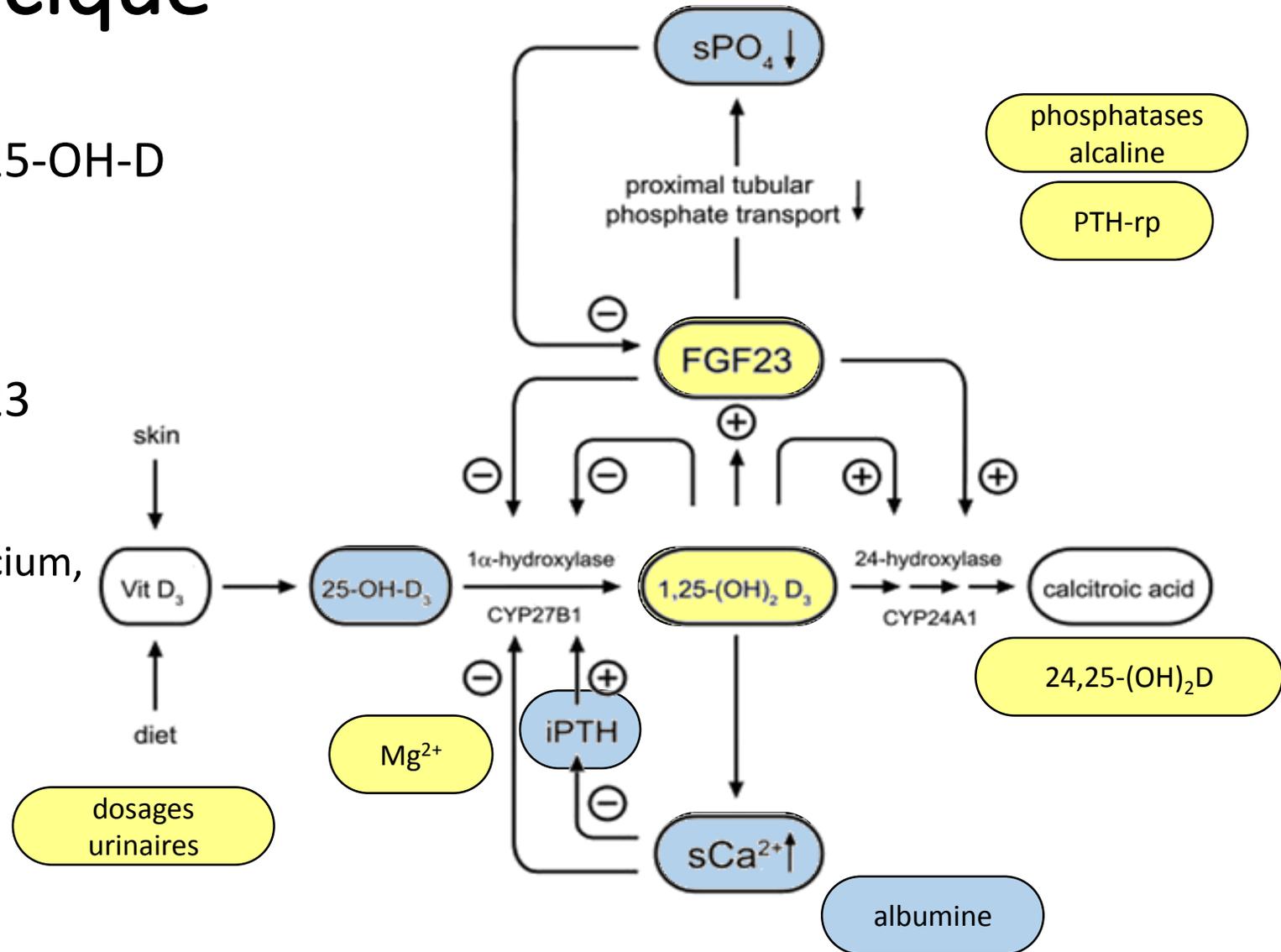
## hyperparathyroïdie secondaire

- calcémie normale
- vitamine D basse
- PTH élevée



# Bilan phosphocalcique

- calcium (albumine) → PTH → 25-OH-D
- phosphate
- PAL, PTHrp, magnésium, FGF23
- 1,25-(OH)<sub>2</sub>D et 24,25-(OH)<sub>2</sub>D
- bilan urinaire : ionogramme, calcium, phosphate, créatinine, protéinurie
- bilans parentaux
- génétique



# Cas cliniques

## Garçon, 2 mois

hypercalcémie à 3,34 mmol/L

né à terme

2 PNA à 15j et 3 mois  
néphrocalcinose à 1 an  
développement OK

à 13 mois :

calcium (mmol/L)	2,67
phosphate (mmol/L)	1,74 <sup>-0,4</sup>
PTH (pg/mL)(12-88)	<7
25-OH-D (nmol/L)	129,8

## Garçon, 2 mois

hypercalcémie à 2,78 mmol/L

né à terme

diagnostic anténatal de reins  
hyperéchogènes  
parents cousins germains

à 13 jours :

calcium (mmol/L)	2,83
phosphate (mmol/L)	1,71 <sup>-2,2</sup>
PTH (pg/mL)(12-88)	1,1
25-OH-D (nmol/L)	-

## Garçon, 8 ans

GEA avec déshydratation et  
hypercalcémie 2,99 mmol/L

calcium (mmol/L)	2,82
phosphate (mmol/L)	1,32 <sup>-2,2</sup>
PTH (pg/mL)(12-88)	17
25-OH-D (nmol/L)	76,6

# Cas cliniques

## Garçon, 2 mois

hypercalcémie à 3,34 mmol/L

né à terme

2 PNA à 15j et 3 mois  
néphrocalcinose à 1 an  
développement OK

à 13 mois :

calcium (mmol/L)	2,67
phosphate (mmol/L)	1,74 <sup>-0,4</sup>
PTH (pg/mL)(12-88)	<7
25-OH-D (nmol/L)	129,8

## Garçon, 2 mois

hypercalcémie à 2,78 mmol/L

né à terme

diagnostic anténatal de reins  
hyperéchogènes  
parents cousins germains

à 13 jours :

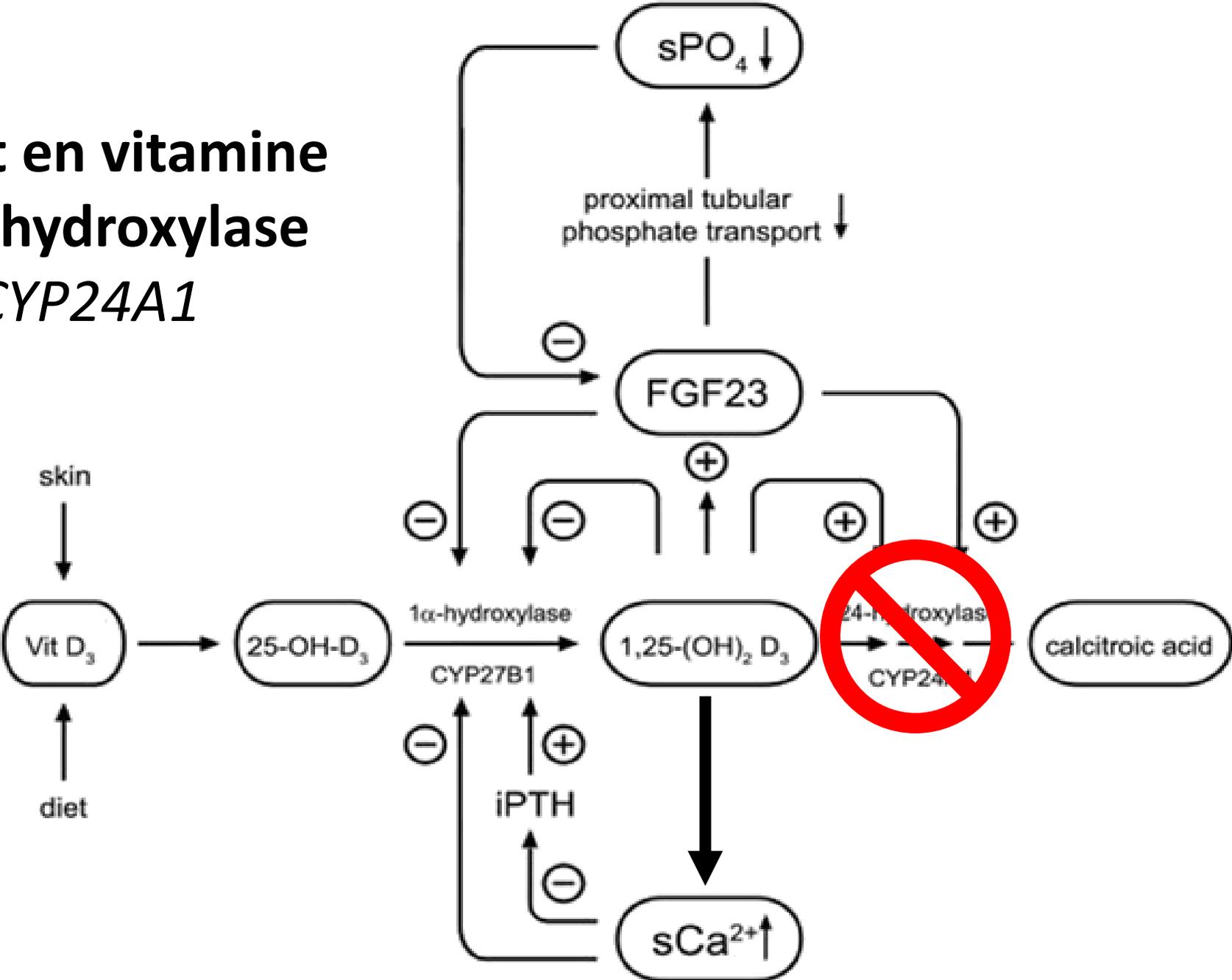
calcium (mmol/L)	2,83
phosphate (mmol/L)	1,71 <sup>-2,2</sup>
PTH (pg/mL)(12-88)	1,1
25-OH-D (nmol/L)	-

## Garçon, 8 ans

GEA avec déshydratation et  
hypercalcémie 2,99 mmol/L

calcium (mmol/L)	2,82
phosphate (mmol/L)	1,32 <sup>-2,2</sup>
PTH (pg/mL)(12-88)	17
25-OH-D (nmol/L)	76,6

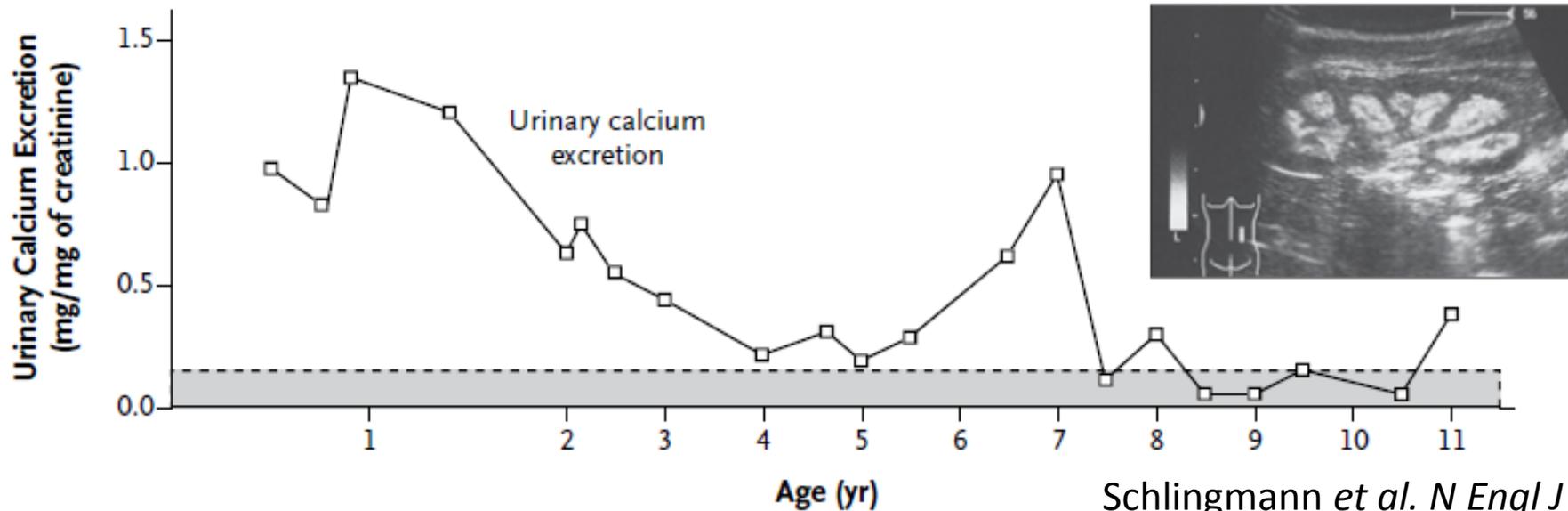
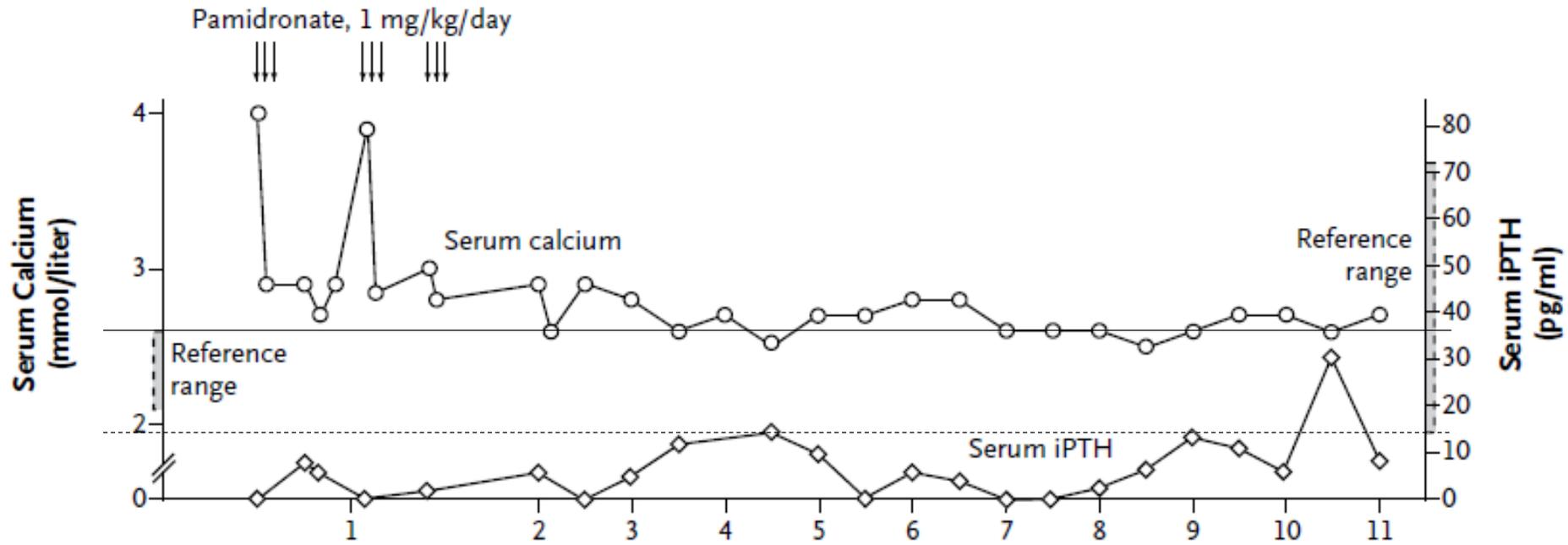
déficit en vitamine  
D 24-hydroxylase  
*CYP24A1*



	Hypercalcémie infantile idiopathique ?						Intoxication vit. D ?					
	Patient 1.1		Patient 2.1		Patient 3.1		Patient 4.1		Patient 5.1		Patient 7.1	
Age au diagnostic	6 mois		6 mois		8 mois		11 mois		7 mois		7 sem	
<b>Symptomatologie</b>												
Perte poids / retard croissance	oui		oui		oui		oui		non		non	
Polyurie / déshydratation	oui		non		oui		oui		oui		oui	
Hypotonie / léthargie	oui		non		oui		oui		oui		non	
Hypercalciurie / néphrocalcinose	oui		oui		oui		oui		oui		oui	
<b>Biologie initiale / suivi</b>												
Calcémie (mmol/L)	4,0	2,7	4,2	2,7	4,3	2,3	4,3	2,8	3,5	2,4	4,1	2,5
PTH intacte (pg/mL) (14-72)	<1,0	8	5	11	<1,0	5,2	2	8,9	-	12	-	28
25-OH-D <sub>3</sub> (ng/mL) (10-65)	50	7	27	21	64	33	68	31	176	15	178	30
1,25-(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> (pg/mL) (17-74)	65	37	57	65	79	34	-	54	129	63	-	27
<b>Génotype CYP24A1</b>	A475fsX490 homozygote		E143del E151X		L409S R396W		E143del R159Q		E322K R396W		R396W homozygote	

d'après Schlingmann *et al.* *N Engl J Med* 2011;365:410-21

### Laboratory Values for Patient 1.1

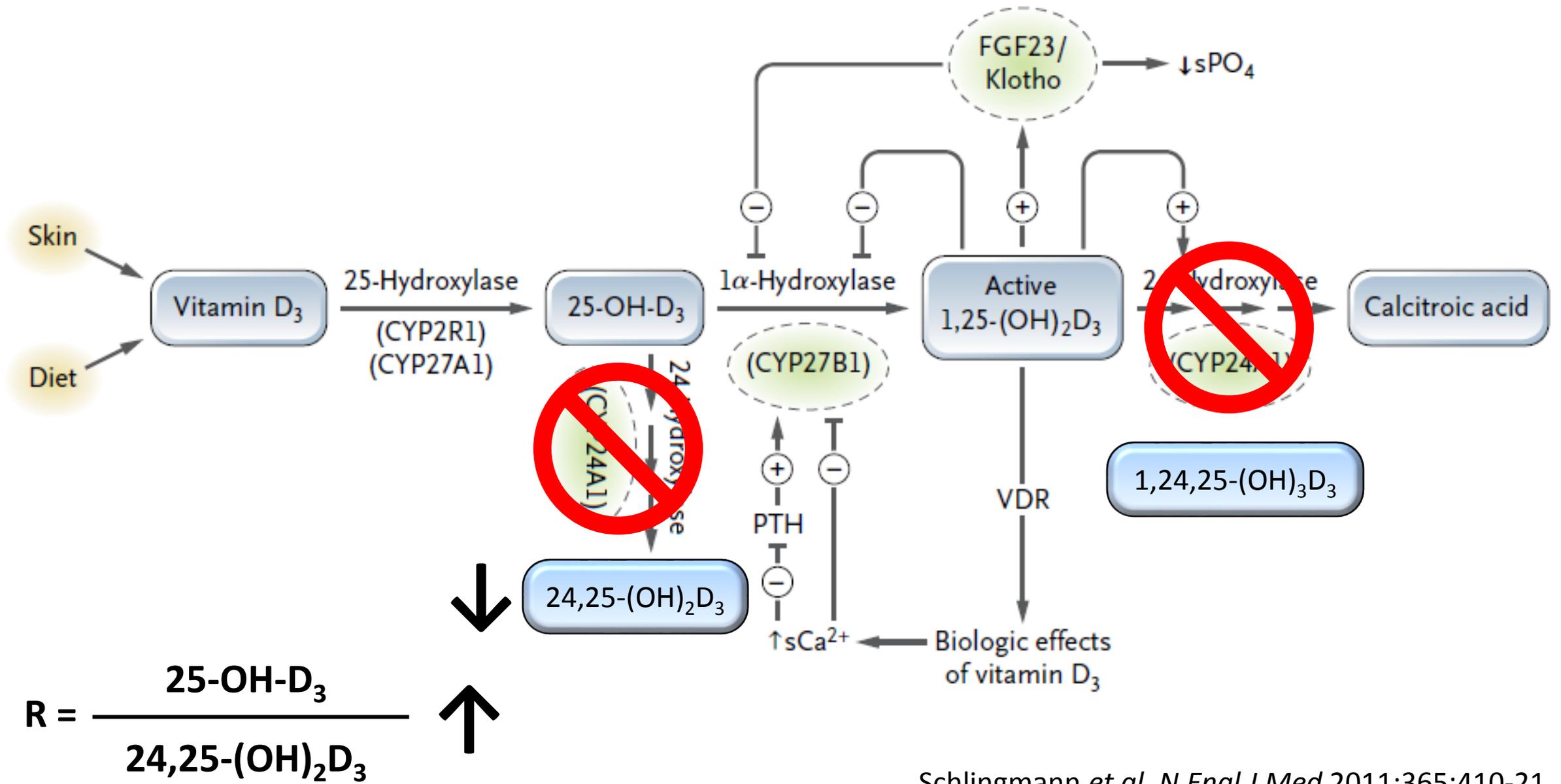


	Hypercalcémie infantile idiopathique ?								Intoxication vit. D ?			
	Patient 1.1		Patient 2.1		Patient 3.1		Patient 4.1		Patient 5.1		Patient 7.1	
Age au diagnostic	6 mois		6 mois		8 mois		11 mois		7 mois		7 sem	
<b>Symptomatologie</b>												
Perte poids / retard croissance	oui		oui		oui		oui		non		non	
Polyurie / déshydratation	oui		non		oui		oui		oui		oui	
Hypotonie / léthargie	oui		non		oui		oui		oui		non	
Hypercalciurie / néphrocalcinose	oui		oui		oui		oui		oui		oui	
<b>Biologie initiale / suivi</b>												
Calcémie (mmol/L)	4,0	2,7	4,2	2,7	4,3	2,3	4,3	2,8	3,5	2,4	4,1	2,5
PTH intacte (pg/mL) (14-72)	<1,0	8	5	11	<1,0	5,2	2	8,9	-	12	-	28
25-OH-D <sub>3</sub> (ng/mL) (10-65)	50	7	27	21	64	33	68	31	176	15	178	30
1,25-(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> (pg/mL) (17-74)	65	37	57	65	79	34	-	54	129	63	-	27
<b>Génotype CYP24A1</b>	A475fsX490 homozygote		E143del E151X		L409S R396W		E143del R159Q		E322K R396W		R396W homozygote	

d'après Schlingmann *et al.* *N Engl J Med* 2011;365:410-21

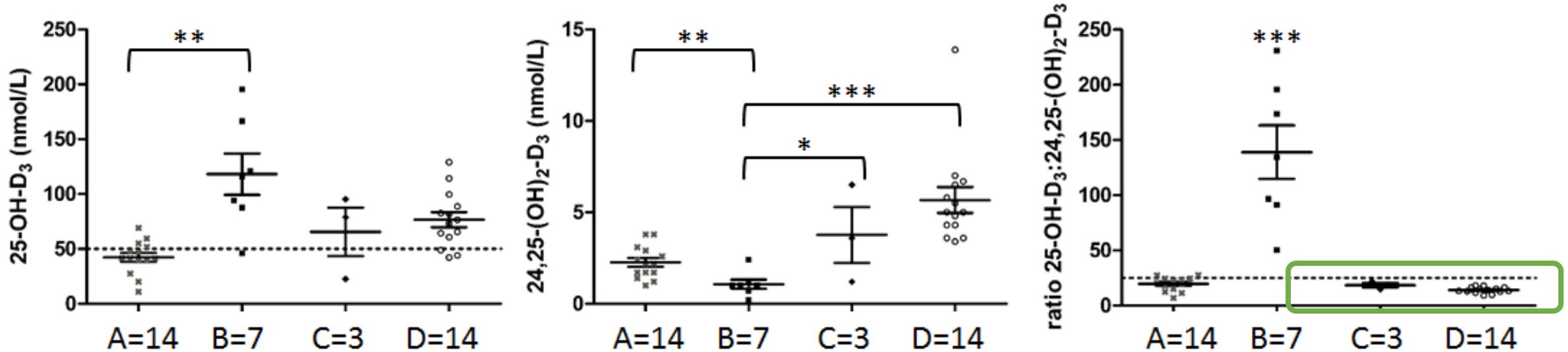
	Hypercalcémie infantile idiopathique ?								Intoxication vit. D ?			
	Patient 1.1		Patient 2.1		Patient 3.1		Patient 4.1		Patient 5.1		Patient 7.1	
Age au diagnostic	6 mois		6 mois		8 mois		11 mois		7 mois		7 sem	
<b>Symptomatologie</b>												
Perte poids / retard croissance	oui		oui		oui		oui		non		non	
Polyurie / déshydratation	oui		non		oui		oui		oui		oui	
Hypotonie / léthargie	oui		non		oui		oui		oui		non	
Hypercalciurie / néphrocalcinose	oui		oui		oui		oui		oui		oui	
<b>Biologie initiale / suivi</b>												
Calcémie (mmol/L)	4,0	2,7	4,2	2,7	4,3	2,3	4,3	2,8	3,5	2,4	4,1	2,5
PTH intacte (pg/mL) (14-72)	<1,0	8	5	11	<1,0	5,2	2	8,9	-	12	-	28
25-OH-D <sub>3</sub> (ng/mL) (10-65)	50	7	27	21	64	33	68	31	176	15	178	30
1,25-(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> (pg/mL) (17-74)	65	37	57	65	79	34	-	54	129	63	-	27
<b>Génotype CYP24A1</b>	A475fsX490 homozygote		E143del E151X		L409S R396W		E143del R159Q		E322K R396W		R396W homozygote	

d'après Schlingmann *et al.* *N Engl J Med* 2011;365:410-21



# CYP24A1 Mutations in a Cohort of Hypercalcemic Patients: Evidence for a Recessive Trait

cohorte de 72 patients calcémie >2,6 mmol/L PTH <20 pg/mL



**A= malades sans mutation**

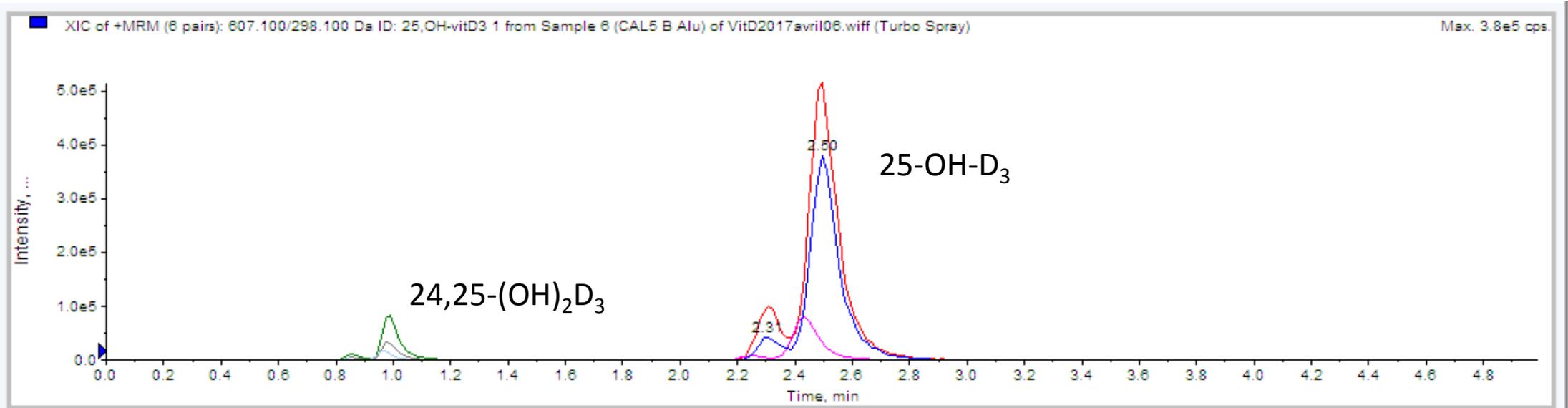
**B= malades avec mutation biallélique *CYP24A1***

**C= malades hétérozygotes *CYP24A1***

**D= apparentés hétérozygotes *CYP24A1* non malades**

# Ratio 25OH-D<sub>3</sub> / 24,25(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> (HPLC-MS/MS)

Test disponible en diagnostic



Valeurs normales déterminées sur sérothèque  
**25-OH-D<sub>3</sub>** : 23,1 – 138,5 nmol/L  
**24,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>** : 1,3 – 13,4 nmol/L

**< 22**  
**non en faveur**  
d'un déficit en vitamine D-24-hydroxylase

**> 37**  
**en faveur**  
d'un déficit en vitamine D-24-hydroxylase



# Ratio 25OH-D<sub>3</sub> / 24,25(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>

## Test disponible en diagnostic

- 500 µL de sérum (tube sec sans gel) acheminé à -20°C, abris de la lumière
- cotation : BHN 240 (64,80 €)
- délai de rendu < 3 mois
- prélèvements à adresser à :

Dr Marie NOWOCZYN

Laboratoire de Biochimie – Secteur métabolisme

CHU Caen Côte de Nacre – CS 30001 – 14 033 Caen cedex 9

Sec : 02 31 06 48 72 - [nowoczyn-m@chu-caen.fr](mailto:nowoczyn-m@chu-caen.fr)

[molin-a@chu-caen.fr](mailto:molin-a@chu-caen.fr)

# Cas cliniques

**Garçon, 2 mois**  
hypercalcémie à 3,34 mmol/L

né à terme  
2 PNA à 15j et 3 mois  
néphrocalcinose à 1 an  
développement OK

à 13 mois :

calcium (mmol/L)	2,67
phosphate (mmol/L)	1,74 <sup>-0,4</sup>
PTH (pg/mL)(12-88)	<7
25-OH-D (nmol/L)	129,8

**Garçon, 2 mois**  
hypercalcémie à 2,78 mmol/L

né à terme  
diagnostic anténatal de reins  
hyperéchogènes  
parents cousins germains

à 13 jours :

calcium (mmol/L)	2,83
phosphate (mmol/L)	1,71 <sup>-2,2</sup>
PTH (pg/mL)(12-88)	1,1
25-OH-D (nmol/L)	-

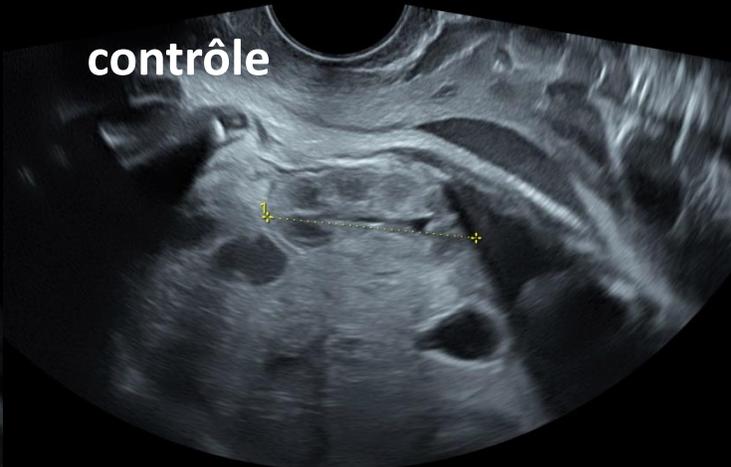
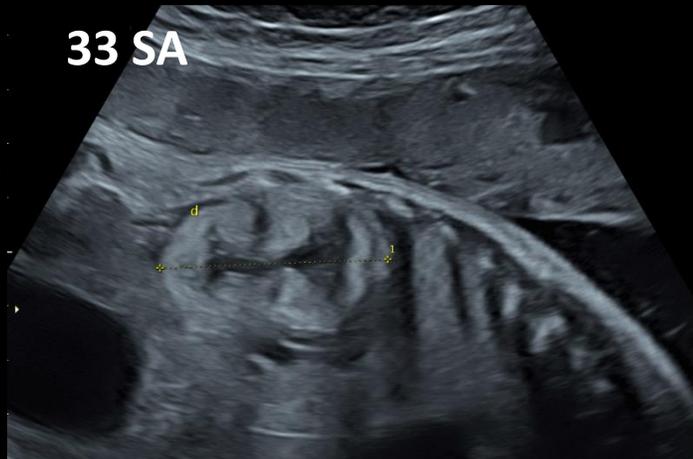
**Garçon, 8 ans**  
GEA avec déshydratation et  
hypercalcémie 2,99 mmol/L

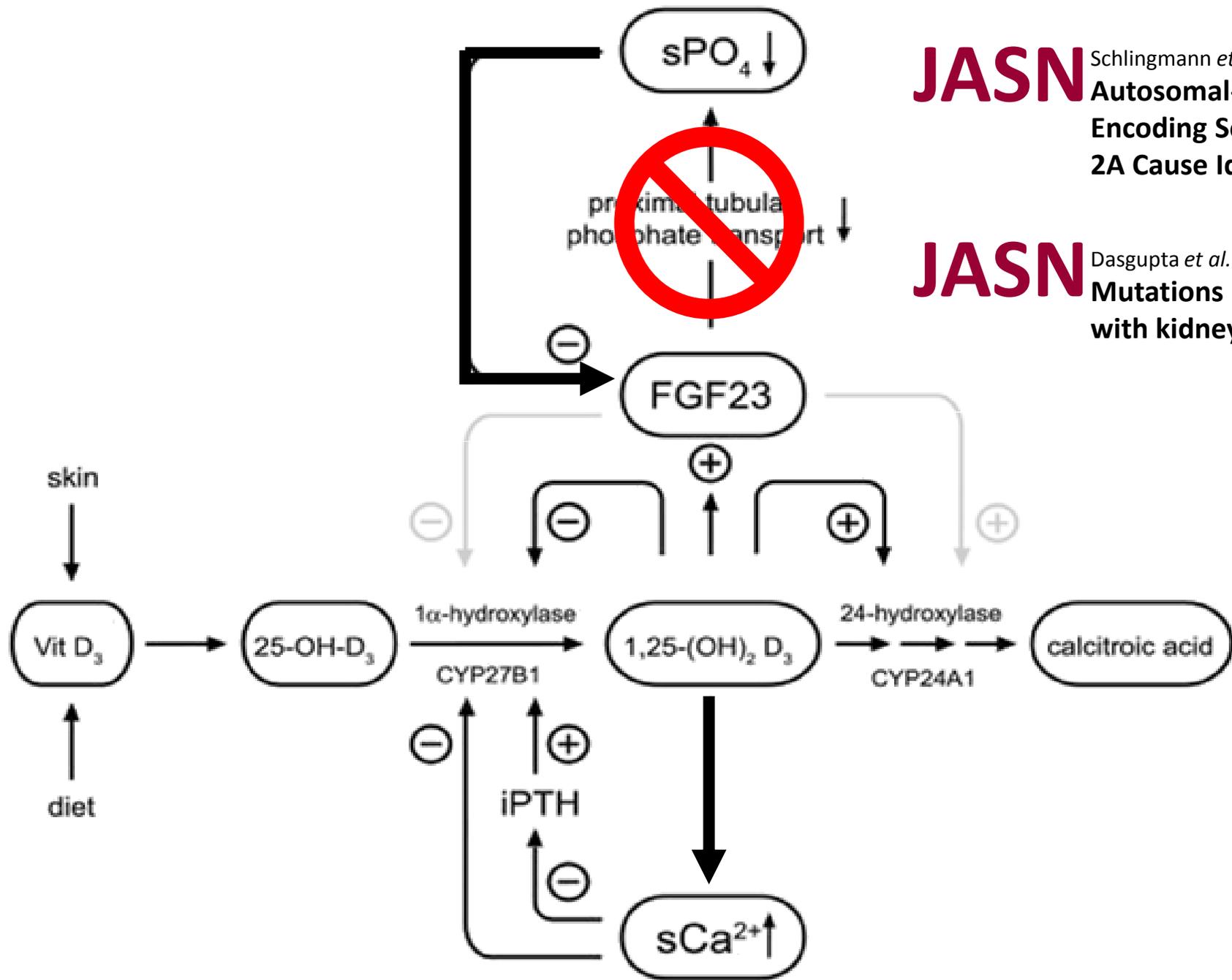
calcium (mmol/L)	2,82
phosphate (mmol/L)	1,32 <sup>-2,2</sup>
PTH (pg/mL)(12-88)	17
25-OH-D (nmol/L)	76,6

# Phénotype associé à *SLC34A1* hyperéchogénicité rénale anténatale



échographie du 2<sup>ème</sup> trimestre



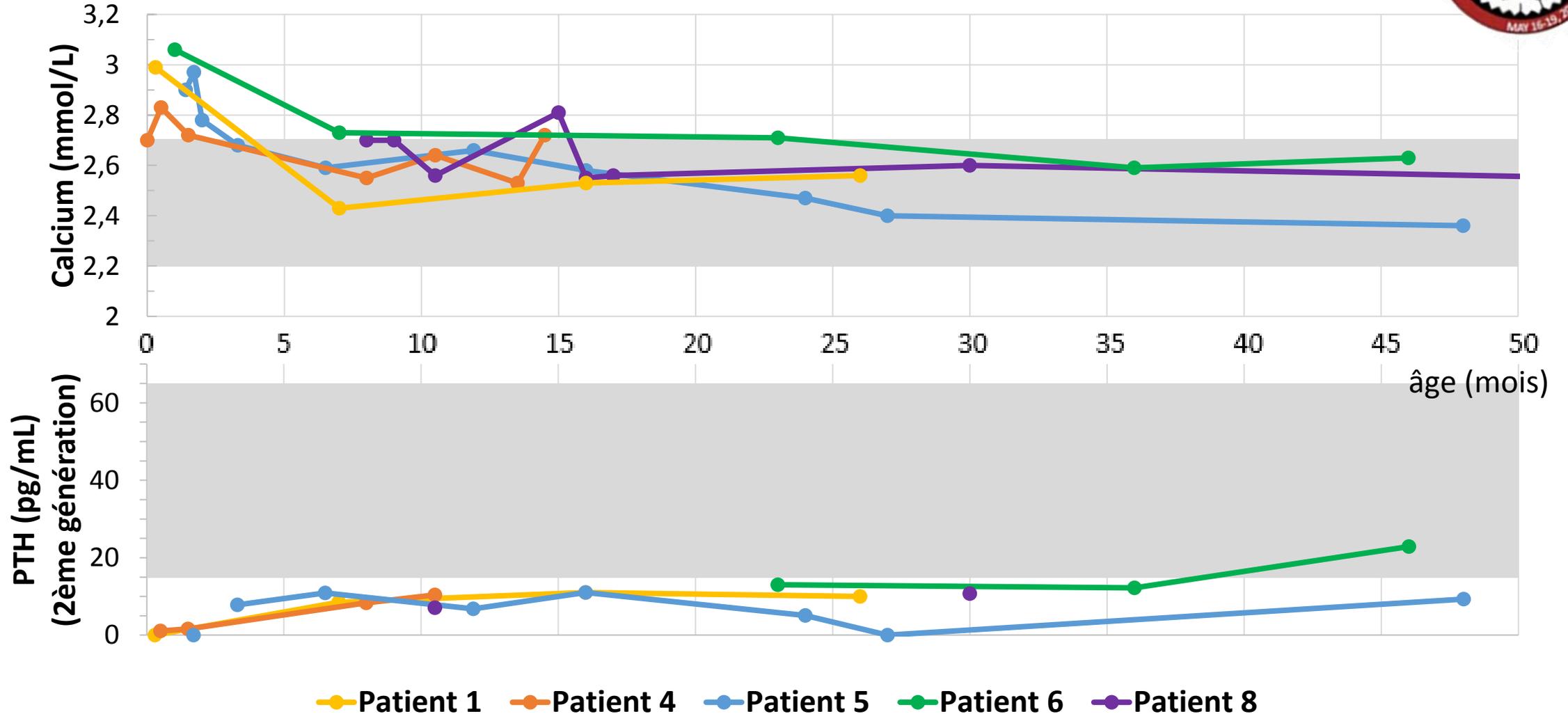


**JASN** Schlingmann *et al. J Am Soc Nephrol* 2016 Feb;27(2):604-14  
**Autosomal-Recessive Mutations in *SLC34A1* Encoding Sodium-Phosphate Cotransporter 2A Cause Idiopathic Infantile Hypercalcemia**

**JASN** Dasgupta *et al. J Am Soc Nephrol* 2014 Oct;25(10):2366-75  
**Mutations in *SLC34A3/NPT2c* are associated with kidney stones and nephrocalcinosis**

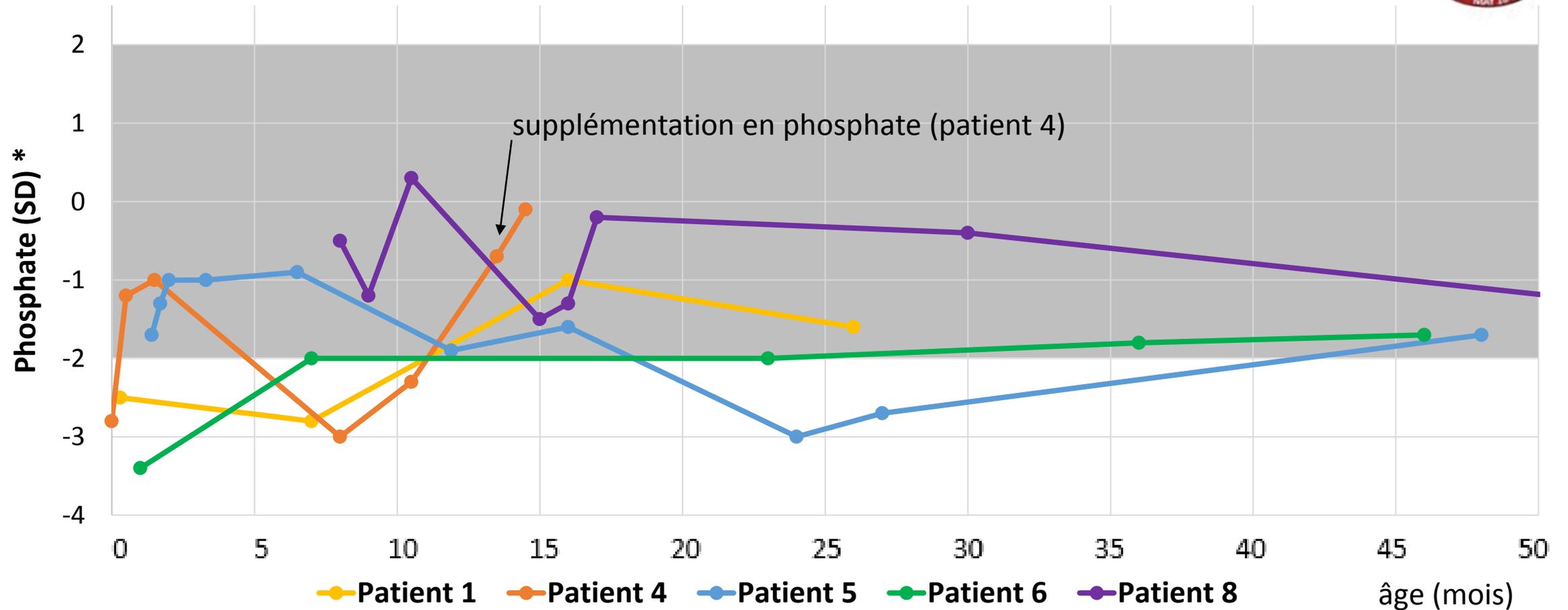
# Phénotype associé à *SLC34A1*

Evolution dans le temps



# Phénotype associé à *SLC34A1*

## Evolution dans le temps



\* Colantonio *et al.* 2012 *Clin Chem* (CALIPER cohort)

# Cas cliniques

**Garçon, 2 mois**  
hypercalcémie à 3,34 mmol/L

né à terme  
2 PNA à 15j et 3 mois  
néphrocalcinose à 1 an  
développement OK

à 13 mois :

calcium (mmol/L)	2,67
phosphate (mmol/L)	1,74 <sup>-0,4</sup>
PTH (pg/mL)(12-88)	<7
25-OH-D (nmol/L)	129,8

**Garçon, 2 mois**  
hypercalcémie à 2,78 mmol/L

né à terme  
diagnostic anténatal de reins  
hyperéchogènes  
parents cousins germains

à 13 jours :

calcium (mmol/L)	2,83
phosphate (mmol/L)	1,71 <sup>-2,2</sup>
PTH (pg/mL)(12-88)	1,1
25-OH-D (nmol/L)	-

**Garçon, 8 ans**  
GEA avec déshydratation et  
hypercalcémie 2,99 mmol/L

calcium (mmol/L)	2,82
phosphate (mmol/L)	1,32 <sup>-2,2</sup>
PTH (pg/mL)(12-88)	17
25-OH-D (nmol/L)	76,6

# Cas cliniques

**Garçon, 2 mois**  
hypercalcémie à 3,34 mmol/L

né à terme  
2 PNA à 15j et 3 mois  
néphrocalcinose à 1 an  
développement OK

à 13 mois :

calcium (mmol/L)	2,67
phosphate (mmol/L)	1,74 <sup>-0,4</sup>
PTH (pg/mL)(12-88)	<7
25-OH-D (nmol/L)	129,8

**Garçon, 2 mois**  
hypercalcémie à 2,78 mmol/L

né à terme  
diagnostic anténatal de reins  
hyperéchogènes  
parents cousins germains

à 13 jours :

calcium (mmol/L)	2,83
phosphate (mmol/L)	1,71 <sup>-2,2</sup>
PTH (pg/mL)(12-88)	1,1
25-OH-D (nmol/L)	-

**Garçon, 8 ans**

GEA avec déshydratation et  
hypercalcémie 2,99 mmol/L

calcium (mmol/L)	2,82
phosphate (mmol/L)	1,32 <sup>-2,2</sup>
PTH (pg/mL)(12-88)	17
25-OH-D (nmol/L)	76,6

père et grand père :

calcium (mmol/L)	3	2,9
PTH (pg/mL)(12-88)	58	57

# Cas clinique 4

antécédents / HDLM

- 2<sup>ème</sup> enfant couple non apparenté bien portant
- Césarienne PAG doppler utérin pathologique 37 SA oligoamnios 46 cm (13<sup>e</sup>), 2315 g (5<sup>e</sup>), PC=32 cm (11<sup>e</sup>), Apgar 10/10
- Bilan bio contrôle plaquettes (?) : hypercalcémie 3,85 mmol/L max → hospitalisation, arrêt vitamine D, hyperhydratation+Lasilix, bisphosphonate puis phosphate *per os* (hypophosphatémie), échographie rénale normale
- Contrôle calcémie à 1 mois = 3 mmol/L
- Famille : 1 sœur bien portante 2015, père : FA

# Bilans biologiques

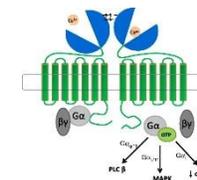
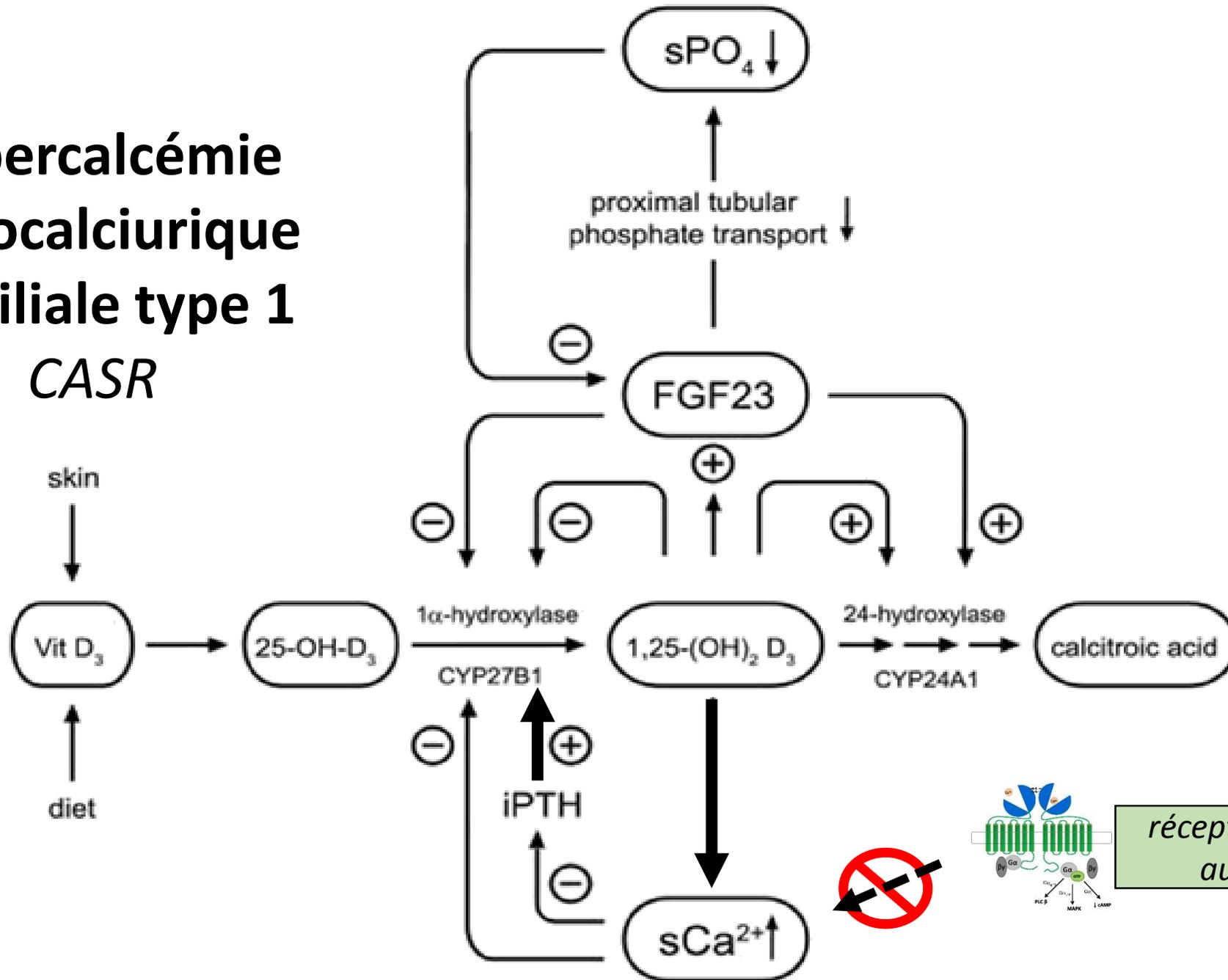
Date (âge)	16/05/2019 (1 mois)	18/05/2019 (1 mois)	22/05/2020 (1 mois)	23/07/2019 (3 mois)	27/03/2020 (11 mois)	19/06/20 (1 an 2 mois)
<b>Calcium</b> (mmol/L)	2,99	2,5	2,74	2,84	2,65 (2,78)	2,63 (2,83)
<b>Phosphate</b> (mmol/L <sup>SD</sup> )	1,0 <sup>-3,6</sup>	1,6 <sup>-1,6</sup>	2,4 <sup>1</sup>	1,03 <sup>-3,5</sup>	1,65 <sup>-1,5</sup>	1,65 <sup>-0,8</sup>
<b>Magnésium</b> (mmol/L)						
<b>Créatinine</b> (µmol/L)	15	19	19	13	15	18
<b>PTH</b> (pg/mL) (15-65)	<1			24,5	36	38
<b>PAL</b> (UI/L)	778			616	400	430
<b>25-OH D</b> (mmol/L)	60,9			97,1	56,9	53,7
<b>1,25-(OH)<sub>2</sub>D</b> (pmol/L)	288					

<b>Calcium</b> (mmol/L)	2,6	<0,5		0,6	0,8	< 0,5
<b>Créatinine</b> (mmol/L)	0,4	0,4		1,2	1,42	0,89
<b>Ratio</b> (mmol/mmol)	6,5			0,5	0,56	

# Génétique

- Variation exon 5 *CASR* c.1594\_1597del / p.(Gly532Serfs\*104)  
hétérozygote héritée de la mère
- Rendue pathogène classe 5 en faveur FHH type 1

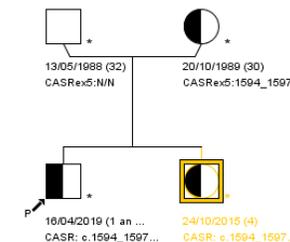
# Hypercalcémie Hypocalciurique Familiale type 1 *CASR*



récepteur sensible  
au calcium

(CASR)

# Bilans biologiques



Apparenté (âge)	Père (32 ans)		Mère (31 ans)			Sœur (4 ans 8 mois)
Calcium (mmol/L)	2,4	2,42	2,59	2,58	2,59	2,63
Phosphate (mmol/L <sup>SD</sup> )	0,97	1,19	1,01	1,11	0,94	1,21 <sup>-2,83</sup>
Magnésium (mmol/L)			0,91			0,93
Créatinine (μmol/L)			54			27
PTH (pg/mL) (15-65)	54,4	59,3	22,4	25,2	15,1	32,8
PAL (UI/L)						
25-OH D (mmol/L)	49,4	64,9	71,1	62,9	37,7	110,1
1,25-(OH) <sub>2</sub> D (pmol/L)						
Calcium (mmol/L)			1,7			1,3
Créatinine (mmol/L)			12			5,7
Ratio (mmol/mmol)			0,14			0,23

# Cas cliniques

**Garçon, 2 mois**  
hypercalcémie à 3,34 mmol/L

=

**déficit en vitamine D 24-  
hydroxylase**  
mutation LOF de *CYP24A1*

autosomique récessive  
contre-indication vitamine D

**Garçon, 2 mois**  
hypercalcémie à 2,78 mmol/L

=

**défaut du transporteur sodium-  
phosphate NaPilla**  
mutation LOF de *SLC34A1*

autosomique récessive  
contre-indication vitamine D ?  
maladie de l'enfant ?

**Garçon, 8 ans**  
GEA avec déshydratation et  
hypercalcémie 2,99 mmol/L

=

**Hypercalcémie Hypocalciurique  
Familiale de type 1**  
mutation LOF de *CASR*

autosomique dominant  
bénin ++

# Conclusion

- Bilan phosphocalcique
  - base : calcium, phosphate, PTH, 25-OH-D
  - contrôle (répété, évolution) ± complément avant génétique (évolution)
  - bilan parental (les deux parents)
- Complémentarité avec l'analyse génétique
  - guide la génétique + interprétation
- Intérêt du dosage de la 24,25-(OH)<sub>2</sub>-D

# Remerciements



## Génétique

H Mittre  
N Richard  
N Coudray



## Biochimie

M Nowoczyn  
S Allouche  
A Cesbron



## CRMR Maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphate

J Bacchetta, Lyon  
M Castanet, Rouen  
A Linglart, Paris  
JP Salles, Toulouse



Queen's  
UNIVERSITY

## Biomedical & Molecular Sciences, Kingston

G Jones  
M Kaufmann

