

Néphrolithiases récurrentes de brushite révélant une hyperparathyroïdie primaire

Recurrent episodes of brushite nephrolithiasis revealing primary hyperparathyroidism

I. Simon¹, T. Roumeguère², F. Devuyst³, F. Cotton⁴, B.-N.-T. Tang⁵, M. Cappello⁶, S. Corbetta⁷, M. Idrissi², A. Pozdzik¹ et J. Nortier¹

^{1,2,4}Centre de Diagnostic, Traitement et Prévention de la Néphrolithiase (¹Néphrologie, ²Urologie et ⁴Chimie Médicale), Hôpital Erasme, Services ³d'Endocrinologie, ⁵de Médecine Nucléaire et ⁶de Chirurgie thoracique, Hôpital Erasme, ULB, ⁷Endocrinology and Diabetology Unit, Dept. Biomedical Sciences for Health, University of Milan, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato M.se, Milan, Italie

RESUME

Introduction : La néphrolithiase est une pathologie fréquente affectant 1 à 20 % de la population générale. Cette affection prédomine chez les hommes (2:1) et est caractérisée par un taux élevé de récurrences (environ 50 %).

Cas clinique : Nous rapportons le cas d'un patient de 45 ans qui a présenté pendant une dizaine d'années des épisodes récurrents de coliques néphrétiques bilatérales liées à des lithiases de brushite. Ces lithiases ont été traitées par de multiples séances de lithotritie extracorporelle. Un syndrome de la jonction pyélo-urétérale droite prédisposant à la formation de volumineuses lithiases a été mis en évidence et a nécessité une pyéloplastie. Après plus de 10 ans d'activité de la maladie, un screening biochimique a conduit au diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire (HPTP). Le bilan radiologique a identifié un adénome parathyroïdien. La résection chirurgicale de cette lésion a été suivie d'une résolution de la formation de calculs rénaux symptomatiques.

Discussion : L'HPTP est associée à des lithiases rénales chez environ 20 % des patients. L'hypercalciurie est le principal facteur de risque mais d'autres facteurs prédisposants sont sans doute également impliqués. Les patients présentant un polymorphisme localisé au niveau de la séquence codante du gène du récepteur sensible au calcium ou au niveau d'une région régulatrice de ce gène, semblent être plus à risque de développer des lithiases urinaires.

Conclusion : Le cas décrit souligne l'importance d'une évaluation métabolique chez tout patient présentant des néphrolithiases récurrentes, surtout bilatérales.

Rev Med Brux 2015 ; 36 : 172-6

ABSTRACT

Introduction : Nephrolithiasis is a frequent disease observed in 1 to 20 % of the general population. This disease predominates in male patients (2:1) and is characterized by a high rate of recurrences (about 50 %).

Case report : We report the case of a 45-year old male patient who experienced during about ten years recurrent bilateral renal colic episodes due to brushite lithiasis. These stones were treated with multiple extracorporeal shock wave lithotripsy sessions. A pyeloureteral junction syndrome predisposing to bulky stones formation has been put in evidence and required a pyeloplasty. After more than ten years of disease activity, a biochemical screening diagnosed primary hyperparathyroidism (PHPT). Radiological assessment identified a parathyroid gland adenoma. Successful surgical removal of this lesion was followed by resolution of the symptomatic kidney stones formation.

Discussion : PHPT is associated with kidney stones in about 20 % of the patients. Hypercalciuria is the main risk factor of stones formation but other predisposing factors are also probably involved. Patients carrying a polymorphism located in the coding sequence of the calcium-sensing receptor gene or in the regulatory region of this gene seem to experience an increased occurrence of urinary lithiasis.

Conclusion : The present case stresses the importance of a metabolic assessment in all patients with recurrent nephrolithiasis, especially in case of bilateral episodes.

Rev Med Brux 2015 ; 36 : 172-6

Key words : calcium-sensing receptor, hypercalciuria, primary hyperparathyroidism, nephrolithiasis

INTRODUCTION

La néphrolithiase est une pathologie fréquente affectant 1 à 20 % de la population générale. Cette affection prédomine chez les hommes (2:1) et est caractérisée par un taux élevé de récurrences (environ 50 %)¹. Environ 80 % des calculs rénaux contiennent du calcium. La plupart d'entre eux sont majoritairement composés d'oxalate de calcium (weddellite ou whewellite) et seulement 5 % contiennent du phosphate de calcium (carbapatite, hydroxyapatite, brushite ou phosphate amorphe) comme composant principal. La formation de calculs résulte habituellement d'un déséquilibre entre les promoteurs de cristallisation (calcium, oxalates...) et les inhibiteurs de formation et de croissance des cristaux (citrate, magnésium...). De nombreux facteurs de risque ont été identifiés, parmi lesquels des anomalies anatomiques favorisant une stase urinaire (telles qu'une sténose urétérale, un rein en fer à cheval...), des anomalies métaboliques (hyperparathyroïdie primaire, hypocitraturie...), des maladies génétiques (hyperoxalurie primaire, syndrome de Bartter...), des facteurs environnementaux tels qu'un faible volume de boissons, un climat chaud (qui favorisent la concentration des urines), certains aliments...^{1,2}.

Nous rapportons un cas représentatif de néphrolithiases bilatérales récurrentes de brushite (phosphate acide de calcium dihydraté) traitées pendant plus de 10 ans par lithotritie extracorporelle (LEC). Un bilan métabolique tardif a permis de poser le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire liée à un adénome.

Ce cas souligne l'importance d'un bilan biologique comportant au minimum une détermination des taux sanguins de calcium et de parathormone (PTH) chez tout patient présentant des lithiases urinaires radio-opaques récurrentes, afin de rechercher une éventuelle anomalie métabolique.

CAS CLINIQUE

Un homme de 45 ans est hospitalisé dans notre établissement en décembre 2000 pour colique néphrétique droite. L'interrogatoire retrouve la notion de néphrolithiases symptomatiques récurrentes entre 1993 et 1999, prises en charge dans un autre établissement avec notamment de nombreuses séances de LEC. Aucun bilan métabolique n'a semblé-t-il été réalisé. Aucun antécédent familial lithiasique urinaire n'est rapporté. Parallèlement à un traitement antalgique, une séance de LEC est à nouveau réalisée avant le retour à domicile du patient. Ce dernier est toutefois réadmis 4 jours plus tard en raison d'une récurrence des douleurs. Le bilan biologique montre une fonction rénale satisfaisante avec une créatininémie à 1,1 mg/dl, soit une clairance de la créatinine calculée selon la formule de Cockcroft-Gault à 84 ml/min. La calcémie n'est pas déterminée. Le CT-scanner abdominal met en évidence des néphrolithiases bilatérales et une dilatation modérée de l'uretère droit sur lithiase obstructive de 4 mm de diamètre, localisée

au niveau de la jonction urétéro-vésicale. L'urographie intraveineuse révèle un syndrome de la jonction pyélo-urétérale droite avec dilatation pyélique modérée. L'imagerie par résonance magnétique nucléaire montre une compression de la portion proximale de l'uretère droit par une artère polaire inférieure. Trois séances de LEC sont à nouveau programmées.

En mai 2001, une pyéloplastie droite est réalisée et l'analyse par cristallographie aux rayons X de la lithiase recueillie dans le même temps montre une composition mixte, à savoir 75 % d'apatite (phosphate de calcium) et 25 % de weddellite (oxalate de calcium dihydraté). En mars 2002, une néphrolithiase symptomatique gauche est traitée par une séance de LEC. Une échographie de contrôle réalisée 2 semaines plus tard montre de multiples microlithiases au niveau du rein droit ainsi que 2 plus grosses lithiases (7 et 11 mm) au sein de la cavité pyélique droite associée à une urétéro-hydronephrose. 6 nouvelles séances de LEC sont programmées durant les 4 mois suivants. Malgré ce traitement, le patient va rester symptomatique avec persistance de douleurs lombaires droites.

Un uro-CT-scanner réalisé en septembre 2003, montre la persistance de multiples lithiases rénales bilatérales, la plus volumineuse mesurant 14 mm, d'une densité élevée de 1.700 UH et située au niveau du bassinot droit. 4 séances de LEC sont à nouveau réalisées. Un CT-scanner de contrôle réalisé 3 mois plus tard retrouve des néphrolithiases bilatérales mais aussi l'apparition d'un volumineux calcul coralliforme pyélique droit avec dilatation calicelle. L'urographie intraveineuse met en évidence une dilatation probablement séquellaire des cavités pyélocalicelles droites. Une pyélotomie est réalisée le 23 janvier 2004, permettant l'extraction du calcul coralliforme (12 mm x 25 mm). Malgré cette intervention chirurgicale, le patient rapporte toujours des douleurs lombaires bilatérales. Un contrôle de CT-scanner abdominal réalisé en juin 2004 montre la réapparition de 2 lithiases pyéliques droites (9,6 et 9 mm de diamètre), de densité comprise entre 1.000 et 1.500 UH. Une autre séance de LEC est réalisée.

Compte tenu de l'activité de la maladie lithiasique, le patient est référé dans notre Unité de Néphrolithiases en mai 2006 pour mise au point. Le bilan métabolique met en évidence une hypercalcémie (11,5 mg/dl) et une PTH sérique légèrement élevée (77 pg/ml, normale < 55 pg/ml) mais dans un contexte de carence en 25-OH vitamine D (13 ng/ml). Une hypercalciurie est également retrouvée (428 mg/24 h, soit environ 6 mg/kg/24 h). La revue du dossier médical du patient retrouve en fait une gazométrie artérielle réalisée en peropératoire en janvier 2004 révélant un calcium ionisé plasmatique élevé (1,43 mmol/l). Un contrôle de CT-scanner abdominal met en évidence de multiples lithiases calicelles bilatérales prédominant à droite, la plus grande étant mesurée à 7,7 mm de diamètre (figure 1). Une analyse morphologique du calcul extrait chirurgicalement en 2004 montre une

surface rugueuse brun clair avec un aspect en chou-fleur (figure 2A). La section beige montre une structure concentrique et radiale, suggestive de brushite (phosphate acide de calcium dihydraté) (figure 2B). L'analyse par spectrométrie infra-rouge va confirmer la composition prédominante (90 %) en brushite associée à 10 % de weddellite. Devant la suspicion d'HPTP, un complément d'imagerie est demandé. La scintigraphie au ^{99m}Tc sestamibi (figure 3A, B) et un PET-CT-scan à la ^{11}C méthionine (figure 3C) vont révéler un nodule hyperfonctionnel de 1 cm de diamètre, situé derrière le pôle inférieur du lobe gauche de la thyroïde. Parallèlement, l'évaluation en juillet 2006 de la densité minérale osseuse par absorptiométrie aux rayons X met en évidence une ostéoporose (T-score -2,57 au niveau de la colonne lombaire et -2,56 au niveau du col fémoral). La résection chirurgicale de l'adénome parathyroïdien (technique mini-invasive) est réalisée le 21 novembre 2006. En avril 2008, la calcémie et la calciurie sont normales. Une élévation modérée de la PTH est notée (120 pg/ml ; valeurs normales : 17-73) parallèlement à une carence persistante en 25-OH vitamine D (8 ng/ml). Un contrôle d'ostéodensitométrie réalisé en novembre 2008 montre un net gain de minéralisation avec un T-score à -1,5 au niveau de la colonne lombaire et à -1,6 au niveau du col fémoral. Compte tenu de la corrélation décrite dans la littérature entre le polymorphisme R990G du gène du récepteur sensible au calcium (RSCa) et l'hypercalciurie chez les patients présentant une HPTP, une recherche de ce polymorphisme a été réalisée chez notre patient. Celle-ci s'est avérée négative. Depuis la résection de l'adénome parathyroïdien, le patient est resté asymptomatique. Les contrôles de radiographies d'abdomen à blanc réalisées en mars 2012 et en mars 2013 n'ont pas mis en évidence d'images évocatrices de lithiases urinaires.

DISCUSSION

Notre patient a présenté des épisodes récurrents de coliques néphrétiques bilatérales pendant plus de 10 ans, traités par de multiples séances de LEC. Le syndrome de jonction pyélo-urétéral droit a été traité chirurgicalement (pyéloplastie). L'analyse morpho-

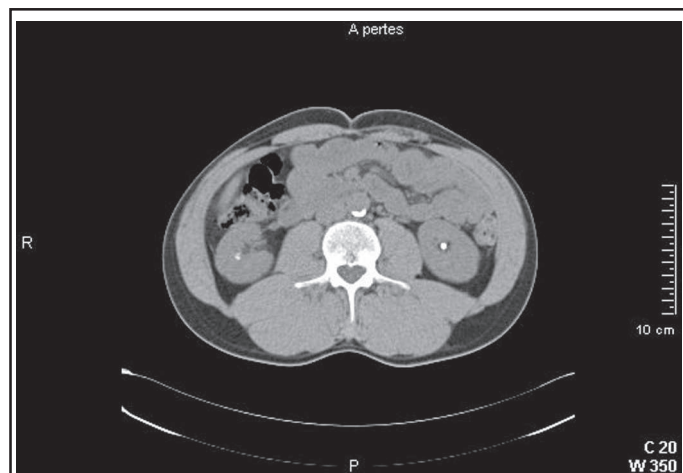


Figure 1 : CT-scanner abdominal mettant en évidence des lithiases rénales bilatérales.

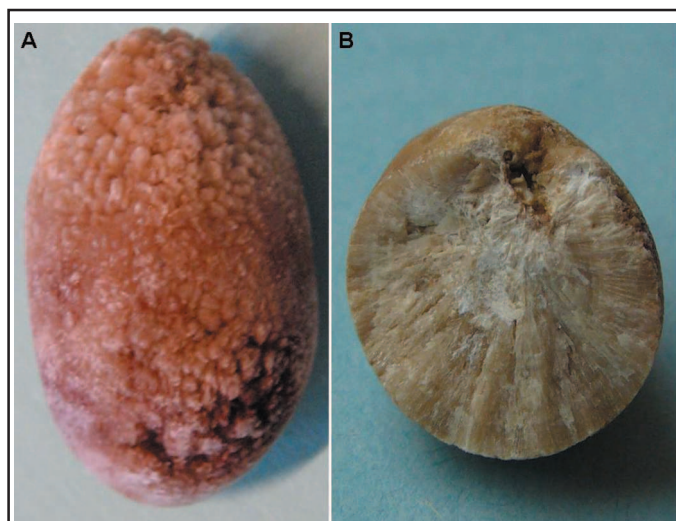


Figure 2 : Lithiase rénale de brushite (phosphate acide de calcium dihydraté). A : surface rugueuse présentant un aspect en chou-fleur ; B : section mettant en évidence une structure concentrique et radiale.

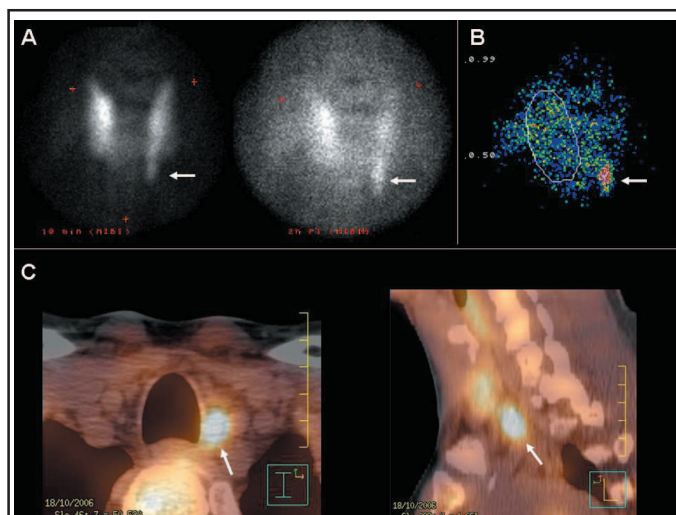


Figure 3 : Imagerie des parathyroïdes. A : scintigraphie au ^{99m}Tc sestamibi montrant une captation anormale de l'isotope par la glande parathyroïde inférieure gauche, 2 heures après l'injection ; B : image de soustraction (MIBI - ^{99m}Tc pertechnétate) permettant d'éliminer l'image thyroïdienne parasite et montrant une captation anormalement élevée de l'isotope par la glande parathyroïde inférieure gauche ; C : PET-CT-scan (Positron emission tomography - computed tomography) à la ^{11}C méthionine montrant une captation du radiotraceur liée à l'hyperactivité de l'adénome.

constitutionnelle d'une lithiase coralliforme extraite en peropératoire a mis en évidence une composition majoritaire de brushite. Le bilan métabolique a permis de mettre en évidence une HPTP. L'association de lithiases récidivantes et d'HPTP peut difficilement être considérée comme fortuite chez notre patient, au vu de la disparition des épisodes de colique néphrétique et de l'absence de formation de nouvelles lithiases durant plusieurs années (au moins 4 ans) après la résection de l'adénome parathyroïdien. Les séances de LEC se sont avérées peu efficaces chez notre patient en raison de la dureté et de la résistance connue de la brushite aux ondes de chocs. La maladie lithiasique ainsi que l'ostéoporose de notre patient ont justifié un traitement chirurgical de l'adénome. La normalisation de la

calcémie à distance de la chirurgie est un marqueur de guérison de l'HPTP, indépendamment du taux sérique de PTH³. Comme rapporté par Houiller et Maruani⁴, l'activité de la maladie lithiasique a nettement diminué chez notre patient après résection de l'adénome. Le contrôle de la densité minérale osseuse réalisé 2 ans après la chirurgie a montré un gain de minéralisation.

La plupart (80-89 %) des cas d'HPTP sont dus à une hypertrophie d'une seule glande parathyroïde³ qui survient avec un pic de fréquence entre 40 et 65 ans⁵. Chez notre patient, l'adénome parathyroïdien était localisé derrière le pôle inférieur du lobe gauche de la thyroïde. Selon Csupor *et al.*⁶, cette localisation semble être corrélée à la présence de lithiases urinaires chez les patients avec HPTP. Ces auteurs ont suggéré que chacune des 4 glandes parathyroïdes pourrait produire différents fragments biologiquement actifs⁶. Le diagnostic d'HPTP est le plus souvent évoqué en présence d'une hypercalcémie et d'un taux sérique élevé de PTH. Cependant, la calcémie peut rester normale, même chez les patients présentant des lithiases urinaires récidivantes⁷. Le diagnostic d'HPTP est également parfois difficile, compte tenu de la fluctuation possible du taux de PTH. Les facteurs qui déterminent le principal type de complications de l'HPTP (osseuses ou rénales) ne sont pas encore complètement élucidés. La prévalence de néphrolithiases symptomatiques chez les patients présentant une HPTP a chuté de > 50 % au début des années 80 à environ 15-20 %, probablement en raison de la détection plus précoce des HPTP sub-cliniques⁸. La néphrocalcinose est une autre complication rénale de l'HPTP dont la fréquence reste mal définie⁹. Les lithiases sont généralement composées d'oxalate de calcium et/ou de phosphate de calcium⁴. Les marqueurs biochimiques en général sont peu prédictifs du risque de lithiases rénales ou de néphrocalcinose chez les patients avec HPTP¹⁰. Chez les patients de plus de 50 ans qui présentent des néphrolithiases, une prédominance du sexe féminin est retrouvée⁴. Le principal facteur de risque semble être l'hypercalciurie qui est observée chez 40-50 % des patients^{4,11}. Elle a été attribuée à une hyperabsorption intestinale du calcium¹². La PTH stimule la synthèse de la 1 α , 25-dihydroxyvitamine D3 (calcitriol) qui augmente elle-même l'absorption intestinale du calcium¹³. Broadus *et al.* ont montré que chez les patients présentant une hyperparathyroïdie primaire, des taux sanguins circulants élevés de calcitriol jouaient un rôle important dans la pathogenèse de l'hypercalciurie et de la formation de lithiases¹⁴. La sévérité de la maladie lithiasique ne semblait pas influencée par le degré de l'hypercalcémie dans l'étude de Parks portant sur 48 patients avec hyperparathyroïdie primaire¹⁵.

Quelle que soit l'étiologie de la formation de lithiases urinaires en général, des mesures hygiéno-diététiques doivent être préconisées avec notamment la consommation de boissons abondantes, permettant de diluer les urines et d'abaisser par là-même le seuil de cristallisation. Dans le cas précis de l'HPTP, le RSCa semble également jouer un rôle important. C'est une

protéine de la membrane plasmique régulant la sécrétion de PTH par les cellules parathyroïdiennes et la réabsorption de Ca par les cellules tubulaires rénales. Il exerce son activité cellulaire en stimulant une protéine G par son extrémité intracellulaire, conduisant à l'inhibition de la production de PTH et de la réabsorption tubulaire du calcium¹⁶. Dans la population générale, plusieurs polymorphismes du gène du RSCa ont été rapportés. Trois polymorphismes d'un seul nucléotide (SNP) ont notamment été décrits au niveau de l'exon 7, codant pour le domaine intracellulaire du RSCa^{16,17}. En 2006, Corbetta *et al.* ont montré que les patients présentant une HPTP et l'allèle 990G avaient une excrétion urinaire accrue de calcium¹⁸. Nous n'avons pas retrouvé le variant R990G chez notre patient, malgré l'hypercalciurie. Selon Vezzoli *et al.*, l'existence d'un polymorphisme au niveau d'une des régions régulatrices du gène du RSCa pourrait également majorer la susceptibilité à former des néphrolithiases chez les patients présentant une HPTP^{19,20}.

Des études génétiques complémentaires portant sur de grandes populations pourraient permettre d'identifier le ou les polymorphismes à risque de développer des néphrolithiases chez les patients atteints d'HPTP.

CONCLUSION

Le caractère récurrent de lithiases urinaires doit conduire à la réalisation d'un bilan métabolique. Chez ce patient, le bilan a permis de poser le diagnostic d'HPTP et par là-même de mettre en œuvre un traitement curatif mettant un terme à sa symptomatologie. La spectrométrie infrarouge est une technique très utile pour définir avec précision la composition des lithiases.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Amaro CR, Goldberg J, Amaro JL, Padovani CR : Metabolic assessment in patients with urinary lithiasis. *Int Braz J Urol* 2005 ; 31 : 29-33
2. Heilberg IP, Schor N : Renal stone disease : causes, evaluation and medical treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006 ; 50 : 823-31
3. Suliburk JW, Perrier ND : Primary hyperparathyroidism. *Oncologist* 2007 ; 12 : 644-53
4. Houillier P, Maruani G : Primary hyperparathyroidism. *Rev Prat* 2007 ; 57 : 933-42
5. Chappard C, Roux C, Laugier P, Paillard M, Houiller P : Bone status in primary hyperparathyroidism assessed by regional bone mineral density from the whole body scan and QUS imaging at calcaneus. *Joint Bone Spine* 2006 ; 73 : 86-94
6. Csupor E, Toth E, Meszaros S *et al.* : Is there any connection between the presence of kidney stones in primary hyperparathyroidism and the location of an underlying adenoma ? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005 ; 113 : 257-61

7. Yang AH, Hsu CW, Chen JY, Tseng LM, Won GS, Lee CH : Normocalcemic primary hyperparathyroidism in patients with recurrent kidney stones : pathological analysis of parathyroid glands. *Virchows Arch* 2006 ; 449 : 62-8
8. Cooperberg MR, Duh QY, Stackhouse B, Stoller ML : Oral calcium supplementation associated with decreased likelihood of nephrolithiasis prior to surgery for hyperparathyroidism. *Int J Urol* 2007 ; 14 : 1113-5
9. Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ : Primary hyperparathyroidism : new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J Intern Med* 2005 ; 257 : 6-17
10. Starup-Linde J, Waldhauer E, Rolighed L, Mosekilde L, Vestergaard P : Renal stones and calcifications in patients with primary hyperparathyroidism : associations with biochemical variables. *Eur J Endocrinol* 2012 ; 166 : 1093-100
11. Corbetta S, Baccarelli A, Aroldi A *et al.* : Risk factors associated to kidney stones in primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2005 ; 28 : 122-8
12. Odvina CV, Sakhaee K, Heller HJ *et al.* : Biochemical characterization of primary hyperparathyroidism with and without kidney stones. *Urol Res* 2007 ; 35 : 123-8
13. Coe FL, Parks JH, Asplin JR : The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 1141-52
14. Broadus AE, Horst RL, Lang R, Littledike ET, Rasmussen H : The importance of circulating 1,25-dihydroxyvitamin D in the pathogenesis of hypercalciuria and renal-stone formation in primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 1980 ; 302 : 421-6
15. Parks J, Coe F, Favus M : Hyperparathyroidism in nephrolithiasis. *Arch Intern Med* 1980 ; 140 : 1479-81
16. Vezzoli G, Tanini A, Ferrucci L *et al.* : Influence of calcium-sensing receptor gene on urinary calcium excretion in stone-forming patients. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 2517-23
17. Scillitani A, Guarnieri V, De Geronimo S *et al.* : Blood ionized calcium is associated with clustered polymorphisms in the carboxyl-terminal tail of the calcium-sensing receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 5634-8
18. Corbetta S, Eller-Vainicher C, Filopanti M *et al.* : R990G polymorphism of the calcium-sensing receptor and renal calcium excretion in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2006 ; 155 : 687-92
19. Vezzoli G, Scillitani A, Corbetta S *et al.* : Polymorphisms at the regulatory regions of the CASR gene influence stone risk in primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2011 ; 164 : 421-7
20. Vezzoli G, Terranegra A, Rainone F *et al.* : Calcium-sensing receptor and calcium kidney stones. *J Transl Med* 2011 ; 9 : 201-9

Correspondance et tirés à part :

I. SIMON
 Hôpital Erasme
 Service de Néphrologie
 Route de Lennik 808
 1070 Bruxelles
 E-mail : isabelle.simon@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 10 février 2014 ; accepté dans sa version définitive le 19 août 2014.