

## Dyspnée aigue du nourrisson. Quel est votre diagnostic ?

### Acute dyspnea in a child. What is your diagnosis?

**Beji. M** <sup>(1,2)</sup>, **Jouili. M** <sup>(1,2)</sup>, **Jammeli. N** <sup>(1,2)</sup>, **Ben Wanness. S** <sup>(1,2)</sup>, **Ouederni. M** <sup>(3,4)</sup>,  
**Mahjoub. B** <sup>(1,2)</sup>

<sup>(1)</sup> Service de pédiatrie, Hôpital Taher Sfar, Mahdia, Tunisie

<sup>(2)</sup> Université de Monastir, Faculté de Médecine de Monastir, Monastir, Tunisie.

<sup>(3)</sup> Centre national de greffe de la moelle osseuse de Tunis.

<sup>(4)</sup> Université de Tunis, El Manar, Faculté de Médecine de Tunis, Tunis, Tunisie.

Aoues M. âgé de 3 mois est issu d'un mariage consanguin de 3ème degré. Il est né à terme par voie basse sans incidents, poids de naissance à 3300g. Il a un bon développement psychomoteur et il a reçu sa vitamine D sous forme d'une ampoule d'Auxeryl D3 à 200000 UI à l'âge de 15 jours. Il n'a aucun antécédent pathologique familial connu. Il a consulté pour une fièvre aigue à 38.5°C associée à une dyspnée expiratoire.

A l'examen :

- Subfébrile à 38°C
- Poids : 6 kg (prise pondérale de 30g/jour)
- Taille : 60 cm (moyenne)
- Périmètre crânien : 42.5 cm (+1 ; +2DS)
- Dysmorphie faciale avec un front bombant large, un micrognathisme et une fontanelle antérieure fermée avec un bombement osseux en regard
- Légèrement polypnéique à 44 cycles/ min, Saturation en oxygène à l'air ambiant : 98%, discret tirage intercostal et des râles ronflants à l'auscultation pulmonaire
- Abdomen souple et dépressible, hépatomégalie avec flèche hépatique à 12 cm, splénomégalie à 4 cm du rebord costal
- Examen neurologique normal
- Reste de l'examen sans anomalies

Le bilan biologique a montré :

NFS : GB : 18920/mm<sup>3</sup> ; PNN : 7040/mm<sup>3</sup> ; Lym : 7320/mm<sup>3</sup> ; Hb : 8.9 g/dl ; VGM 84 fL ; TCMH: 25 pg ; Réticulocytes : 527000/mm<sup>3</sup> ; Plaquettes : 135000/mm<sup>3</sup>, TCD négatif, Frottis sanguin normal  
CRP: 7.49 mg/l ; Ca: 1.55 mmol/l ; ph: 1.14 mmol/l ; Mg: 0.82 mmol/l ; PAL: 727 UI/l; PTH: 215 pg/ml; TSH : 4.57 mUI/l ; ASAT UI/l: 77 ; ALAT: 40 UI/l ; TP : 95%

Bilan tubulaire sur urines des 24 heures : normal

Les examens radiologiques ont montré :

- Radiographie de thorax (figure 1) : élargissement des jonctions chondrocostales, cal osseux en regard d'une fracture claviculaire et un aspect hyperdense des côtes et des humérus



**Figure 1:** Radiographie de thorax

- Radiographie du crâne (figure 2) : condensation massive de la base du crâne, des rebords orbitaires et des maxillaires supérieurs

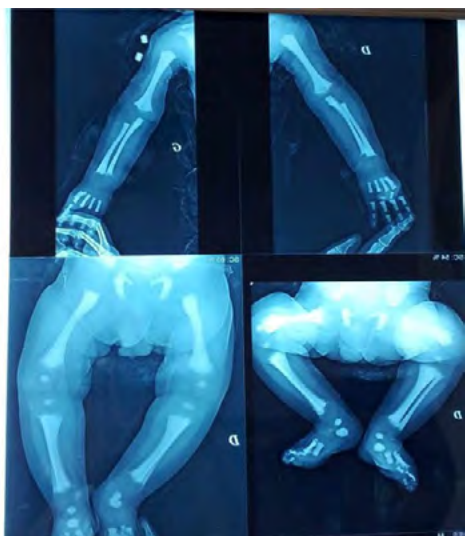


**Figure 2:** Radiographie crâne

Auteur de la correspondance :

**Dr Nesrine Jammeli** : Service de Pédiatrie, Hôpital Taher Sfar, Mahdia  
Email : Nesrine.jammeli@gmail.com

- Radiographie des os longs et du bassin (figure 3) : os uniformément denses, sclérotiques et radio-opaques avec comblement des canaux médullaires



**Figure 3:** Radiographie des os longs

- Echographie abdominale : hépatosplénomégalie homogène et modérée

- IRM cérébrale : une atrophie cérébrale cortico sous corticale

Les examens neurophysiologiques : PEA, PEV et EEG sans anomalies

### Question :

Quel est votre diagnostic ?

### Discussion

Devant l'atteinte osseuse hypercondensante, l'hépatosplénomégalie et l'atteinte hématologique, nous avons évoqué le diagnostic d'ostéopétrose dans sa forme maligne à révélation précoce. Ce diagnostic a été confirmé par l'étude génétique qui a révélé la présence d'un variant pathogène à l'état homozygote du gène *TCIRG1* situé sur l'exon 5. Cette mutation a été rapportée dans l'étude de Pangrazio et al. Publiée en 2012 comme nouvelle mutation impliquée dans la survenue de cette pathologie [1].

L'ostéopétrose est une maladie héréditaire rare caractérisée par un défaut de la résorption osseuse par les ostéoclastes. L'évolution et le pronostic de cette maladie sont variables, allant de la forme bénigne asymptomatique de l'adulte, à la forme dite infantile maligne du nourrisson, qui est le plus souvent létale. Cette forme maligne se transmet selon le mode autosomique récessif. Sa prévalence dans le monde est estimée à 1/250000 naissances [2]. Dans la plupart des cas, elle est diagnostiquée précocement dans l'enfance, en raison de ses manifestations cliniques, biologiques et radiologiques caractéristiques.

L'ostéopétrose maligne infantile se distingue par une densification osseuse due à un défaut de la différenciation ou un dysfonctionnement des ostéoclastes, qui sont des cellules d'origine hématopoïétique. En effet, leurs précurseurs appartiennent à la lignée

myéloïde et dérivent des promonocytes qui peuvent se différencier en monocytes ou macrophages, en cellules dendritiques ou en ostéoclastes, en fonction de facteurs régulateurs présents. La différenciation des promonocytes en précurseurs ostéoclastiques se déroule dans la moelle osseuse sous contrôle de 3 facteurs principaux : macrophage colony stimulating factor (M-CSF), Receptor activator of NF-kappa B ligand (RANKL) et l'ostéoprotégérine. Une fois mures, ces cellules migrent vers la surface osseuse, où elles se fixent et fusionnent de manière asynchrone formant ainsi des ostéoclastes multinuclés. Ces ostéoclastes jouent un rôle clé dans la résorption de la matrice osseuse, facilitant ainsi la croissance des os et leur consolidation après fracture [3].

Dans plus de 50% des cas, l'ostéopétrose maligne infantile résulte de mutations du gène *TCIRG1* comme celle retrouvée chez notre patient et dans 10% des cas de mutations du gène *CLNC7*. Un nombre restreint de patients présente des mutations du gène *OSTM1*, et dans des cas plus rares (<1%), des mutations du gène *RANKL* [1, 4, 5].

Le tableau clinique associe des signes morphologiques, squelettiques, hématologiques et neurologiques. L'architecture osseuse trop dense cache une fragilité structurelle et une prédisposition aux fractures et à l'ostéomyélite [6, 7]. Les nourrissons présentent souvent un faciès caractéristique avec macrocéphalie, bosses frontales et hypertrophie gingivale [3]. La perturbation du remodelage osseux peut entraîner des déformations squelettiques, un retard de la croissance staturale et des anomalies dentaires [8].

En outre, l'expansion de l'os dans la cavité médullaire et dans les foramens de la base du crâne peut compromettre les fonctions hématologiques et neurologiques. La première peut se manifester par une pancytopenie profonde, des hémorragies, des infections récidivantes et une hépatosplénomégalie résultant d'une hématopoïèse extra médullaire compensatrice. La seconde peut entraîner une compression des nerfs crâniens notamment des nerfs optiques à l'origine d'une cécité irréversible [8]. Plus rarement, une surdité progressive ou un dysfonctionnement sévère du système nerveux central avec un retard psychomoteur, des troubles mentaux ou des convulsions peuvent être observés [9]. Le dysfonctionnement ostéoclastique entraîne aussi une perturbation du bilan phosphocalcique avec une hypocalcémie souvent profonde, qui peut être responsable des convulsions tétaniques, d'une hyperparathyroïdie secondaire ou d'un rachitisme [3].

Sur le plan radiologique, l'imagerie joue un rôle clé dans le diagnostic initial de l'ostéopétrose ainsi que dans l'évaluation de ses complications. Les signes classiques comprennent une sclérose diffuse du squelette, une densification généralisée des os, avec un élargissement des métaphyses en « flore d'Erlenmeyer », une condensation axiale avec des vertèbres en « Sandwich » et une densification de la base du crâne réalisant l'aspect très caractéristique

du « loup de carnaval » [10, 11].

Le traitement de l'ostéopétrose infantile maligne comporte un volet symptomatique et un volet curatif. Le traitement de soutien inclut souvent des transfusions sanguines, un traitement des infections intercurrentes, une supplémentation phosphocalcique et une prise en charge des fractures. L'interféron gamma a été rapporté dans certaines études comme un traitement qui aide à améliorer la résorption osseuse, l'hématopoïèse et la fonction leucocytaire [8]. Le traitement spécifique est basé sur la transplantation des cellules souches hématopoïétiques qui fournit aux patients atteints une source de population d'ostéoclastes sains permettant ainsi un arrêt de la progression de la maladie et une survie plus longue. Cette transplantation doit être réalisée le plus précocement possible, avant la survenue des complications neurosensorielles. Elle doit également prendre en considération l'état clinique de l'enfant ainsi que les éventuelles contre-indications de la greffe. En effet, certaines formes génétiques (anomalies de OSTM1, RANKL et certaines mutations de CLCN7) donnent des atteintes neurodégénératives sévères qui peuvent survenir ou persister même après la greffe de la moelle osseuse et y constituent ainsi une contre-indication [3]. La corticothérapie peut être envisagée comme un traitement de seconde ligne en cas d'ostéopétrose infantile sévère pour lesquels la greffe de cellules souches hématopoïétiques est contre-indiquée ou jugée inefficace [8].

En l'absence du traitement spécifique, cette affection est généralement létale au cours de 10 premières années de la vie [12]. Bien que la mortalité soit élevée dans l'ostéopétrose autosomique récessive, il existe également un risque important de mortalité associée aux complications de la greffe de la moelle osseuse d'où les recherches sont en cours afin d'optimiser les protocoles de cette greffe et d'améliorer l'immunosuppression utilisée pour prévenir la maladie de greffon contre l'hôte [13]. En outre, les efforts actuels visent à développer la thérapie génique qui peut être une alternative thérapeutique prometteuse dans la prise en charge de l'ostéopétrose [14].

## Conclusion :

L'ostéopétrose maligne infantile est une maladie héréditaire rare et génétiquement hétérogène, dont le diagnostic repose principalement sur un ensemble de signes cliniques, biologiques et radiologiques. L'enquête génétique permet de confirmer le diagnostic et de poser l'indication de la greffe de cellules souches hématopoïétiques qui peut atténuer les symptômes de la maladie et améliorer son pronostic. Elle trouve aussi toute son importance dans le conseil génétique et dans la perspective de la thérapie ciblée.

## Références

[1] Pangrazio A, Caldana ME, Lo lacono N, Mantero S, Vezzoni P, Villa A, et al. Autosomal recessive osteopetrosis: report of 41 novel mutations in

the TCIRG1 gene and diagnostic implications. *Osteoporos Int.* 2012;23(11):2713-8.

- [2] Bailey JR, Tapscott DC. Osteopetrosis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
- [3] Ledemazel J, Plantaz D, Pagnier A, Girard P, Lasfargue M, Hullo E, et al. [Malignant infantile osteopetrosis: Case report of a 5-month-old boy]. *Arch Pediatr.* 2016;23(4):389-93.
- [4] Bonapace G, Moricca MT, Talarico V, Graziano F, Pensabene L, Miniero R. Identification of two novel mutations on CLCN7 gene in a patient with malignant osteopetrosis. *Ital J Pediatr.* 2014;40:90.
- [5] Sobacchi C, Pangrazio A, Lopez AG, Gomez DP, Caldana ME, Susani L, et al. As little as needed: the extraordinary case of a mild recessive osteopetrosis owing to a novel splicing hypomorphic mutation in the TCIRG1 gene. *J Bone Miner Res.* 2014;29(7):1646-50.
- [6] Machado Cde V, da Rocha MC, Telles PD. Infantile osteopetrosis associated with osteomyelitis. *BMJ Case Rep.* 2015;2015.
- [7] Christodoulou EF, Nistikoulis G, Deftereos SP. Button Sequestrum Sign Due to Osteomyelitis of the Mandible Secondary to Malignant Infantile Osteopetrosis. *Maedica (Bucur).* 2021;16(3):531-3.
- [8] Wu CC, Econs MJ, DiMeglio LA, Insogna KL, Levine MA, Orchard PJ, et al. Diagnosis and Management of Osteopetrosis: Consensus Guidelines From the Osteopetrosis Working Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(9):3111-23.
- [9] Steward CG. Neurological aspects of osteopetrosis. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2003;29(2):87-97.
- [10] Calder AD, Arulkumaran S, D'Arco F. Imaging in osteopetrosis. *Bone.* 2022;165:116560.
- [11] McLuckey MN, Imel EA, Forbes-Amrhein MM. Osteopetrosis in the pediatric patient: what the radiologist needs to know. *Pediatr Radiol.* 2024;54(7):1105-15.
- [12] Pillai NR, Aggarwal A, Orchard P. Phenotype-autosomal recessive osteopetrosis. *Bone.* 2022;165:116577.
- [13] Wagh H, Arif A, Reddy AJ, Tabaie E, Shekhar A, Min M, et al. Assessing the Efficacy of Alkylating Agent Regimens in the Treatment of Infantile Malignant Osteopetrosis: Cyclophosphamide, Busulfan, or Thiotepa. *Cureus.* 2022;14(7):e26600.
- [14] Moscatelli I, Almarza E, Schambach A, Ricks D, Schulz A, Herzog CD, et al. Gene therapy for infantile malignant osteopetrosis: review of pre-clinical research and proof-of-concept for phenotypic reversal. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2021;20:389-97.