

## Retard de croissance précoce et sévère : Quel est votre diagnostic ?

**Kebaili. R** <sup>(1, 2, 3)</sup>, **Ghorbel. S** <sup>(1, 2, 3)</sup>, **Ben Belgacem. H** <sup>(1, 2, 3)</sup>, **Attig. A** <sup>(2, 3)</sup>,  
**Abdelbari. M** <sup>(1, 2, 3)</sup>, **Tej. A** <sup>(1, 2, 3)</sup>, **Tilouche. S** <sup>(1, 2, 3)</sup>, **Soyah. N** <sup>(1, 2, 3)</sup>, **Bouguila. J** <sup>(1, 2, 3)</sup>,  
**Boughamoura. L** <sup>(1, 2, 3)</sup>

<sup>(1)</sup> Service de Pédiatrie CHU Farhat Hached Sousse

<sup>(2)</sup> Faculté de Médecine Ibn el Jazzar Sousse

<sup>(3)</sup> Université de Sousse Tunisie

Le retard de croissance staturo-pondéral est un motif de consultation fréquent en pédiatrie. Ses causes étant multiples, la démarche diagnostique doit être rigoureuse.

Nous rapportons l'observation d'un nourrisson de sexe masculin, hospitalisé dans notre service à l'âge de 2 mois pour prise en charge d'une dyspnée aigue. Il était le premier bébé d'un couple consanguin de 2ème degré, avec des parents en bon état de santé et notion de petite taille chez un oncle et une cousine. Le père âgé de 27 ans avait une taille à 173 cm, et la mère âgée de 21 ans mesurait 169 cm (taille cible = 177,5cm).

La grossesse était suivie par un gynécologue avec constatation d'un retard de croissance intra-utérin sans mise en évidence d'une cause maternelle ou placentaire. L'accouchement était à terme par voie basse sans incidents avec comme mensurations néonatales : Poids =2,800 Kg, Taille=42cm et PC=32cm.

Il était hospitalisé en néonatalogie pendant 10 jours pour une infection materno-foetale, sans notion d'ictère, ni d'hypoglycémie ni de micropénis.

L'examen à l'âge de 2 mois a révélé : un poids à 3kg (<3<sup>ème</sup> percentile), une taille à 48cm (< 3<sup>ème</sup> percentile), un PC à 40 cm (85<sup>ème</sup> percentile) et une dysmorphie faciale avec un front large bombant et un hypertélorisme. Par ailleurs, il avait une dyspnée obstructive en rapport avec une bronchiolite dont l'évolution était rapidement favorable. Le reste de l'examen était sans particularités.

Devant le RCIU inexpliqué et le retard de croissance post natal, le nourrisson était suivi et exploré en ambulatoire. Une embryofœtopathie était suspectée mais la sérologie TORSCH, l'examen ophtalmologique et l'échographie abdominale étaient normaux. L'échographie cardiaque a révélé un canal artériel en voie de fermeture.

La numération formule sanguine, la fonction rénale, l'ionogramme sanguin et le multistix étaient sans anomalies. Le bilan thyroïdien était normal (T4 =11pmol/L, TSH=1,85mUI/L) et l'IGF1 à 165 µg/L (normal). Le caryotype était masculin 46XY. Devant la persistance du retard staturo-pondéral au cours du suivi, nous avons également complété par une sérologie cœliaque ainsi qu'une IRM cérébrale, les deux revenants sans anomalies.

A l'âge de 18mois, le garçon avait un bon état général, un développement psychomoteur correct et un retard staturo-pondéral sévère avec une taille à 67cm (-6 DS), un poids à 8kg (<3<sup>ème</sup> percentile); et un PC à 48 cm.

Il avait une dysmorphie faciale avec un front bombant, des sourcils fournis, un nez retroussé, et un petit menton pointu (figure 1).



**Figure 1 :** Dysmorphie faciale

L'examen des membres a révélé une hyperlaxité ligamentaire et des talons proéminents (figure 2).

Auteur correspondant :

**Dr.GHORBEL Sameh**

**E-mail : ghorbelsame7@gmail.com**



**Figure 2 :** Talon proéminent

Des radiographies du squelette étaient réalisées à la recherche de signes en faveur d'une maladie osseuse constitutionnelle notamment une achondroplasie (figure 3).



**Figure 3 :** Radiographie du squelette

L'âge osseux était conforme à l'âge chronologique.  
A votre avis, quel est l'étiologie de ce retard de croissance ?

# Syndrome de 3M révélé par un retard de croissance sévère et précoce

## 3M Syndrome Revealed by severe and early growth retardation

**Kebaili. R** <sup>(1, 2, 3)</sup>, **Ghorbel. S** <sup>(1, 2, 3)</sup>, **Ben Belgacem. H** <sup>(1, 2, 3)</sup>, **Attig. A** <sup>(2, 3)</sup>,  
**Abdelbari. M** <sup>(1, 2, 3)</sup>, **Tej. A** <sup>(1, 2, 3)</sup>, **Tilouche. S** <sup>(1, 2, 3)</sup>, **Soyah. N** <sup>(1, 2, 3)</sup>, **Boughuila. J** <sup>(1, 2, 3)</sup>,  
**Boughamoura . L** <sup>(1, 2, 3)</sup>

<sup>(1)</sup> Service de Pédiatrie CHU Farhat Hached Sousse

<sup>(2)</sup> Faculté de Médecine Ibn el Jazzar Sousse

<sup>(3)</sup> Université de Sousse Tunisie

### OBSERVATION :

Nous rapportons l'observation d'un nourrisson de sexe masculin, issu de parents consanguins, né à terme avec un RCIU inexpliqué, qui présente un retard de croissance postnatal sévère. Les mensurations à l'âge de 2 mois: poids à 3kg (< 3ème percentile), taille à 48cm (< 3ème percentile) et PC à 40 cm (85ème-percentile). Il avait une dysmorphie faciale associée avec un front large bombant et un hypertélorisme. L'évolution à l'âge de 18mois a révélé une persistance du retard staturo-pondéral sévère, de la dysmorphie faciale avec une hyper laxité ligamentaire au niveau des membres avec des talons proéminents.

Notre patient présente plusieurs éléments en faveur d'une maladie osseuse constitutionnelle héréditaire: le RCIU inexpliqué ; la notion de petite taille chez la cousine, le retard statural précoce et sévère non expliqué par une pathologie générale ou endocrinienne et la dysmorphie faciale. Dans ce genre de situation, les radiographies du squelette doivent être analysées avec beaucoup d'attention afin de déceler des anomalies osseuses –parfois minimes– pouvant orienter vers le diagnostic. Dans le cas présent, la lecture initiale des radiographies du squelette n'était pas concluante. Cependant, en reprenant l'analyse des clichés, nous avons objectivé des os longs fins et minces, un élargissement des métaphyses, et des corps vertébraux plus hauts que larges. Ces anomalies nous ont orientés vers le syndrome des 3M, une maladie osseuse constitutionnelle peu connue. Nous avons convoqué sa cousine M., âgée de 17 ans, ayant un retard statural inexpliqué. A l'examen, celle-ci avait une taille à 137cm soit -4,5 DS, une hyper lordose avec une forte ressemblance avec notre cas index. Les radiographies osseuses de M. ont montré les mêmes anomalies retrouvées chez le cousin. (Figures 1).



Figure 1

Ainsi, nous avons pu conclure que notre patient ainsi que sa cousine étaient porteurs du syndrome de 3M.

### DISCUSSION :

Décrit pour la première fois en 1975 par Miller et al, (d'ailleurs la dénomination 3M fait référence aux 3 premiers auteurs : Miller, McKusick et Malvaux), le syndrome des 3M est une pathologie autosomique récessive caractérisée par un retard de croissance sévère pré et post natal, une dysmorphie faciale, des lésions squelettiques incluant des os longs fins et des corps vertébraux longs [1]. Le retard de croissance intra-utérin, inexpliqué par une pathologie maternelle ou placentaire, contraste avec un périmètre crânien normal. Les mensurations moyennes pour une naissance à terme sont : une taille à 41 cm (40–46 cm), un poids de 2200 g (2000–3050 g) et un tour de tête de 36 cm (32–37 cm) [2]. La dysmorphie faciale est caractéristique (figures 2) avec un visage triangulaire, des bosses frontales, des sourcils fournis, un étage moyen de la face hypoplasique, une pointe nasale large avec des narines antéversées, des lèvres charnues et un menton pointu [2-3].

Auteur correspondant :

**Dr.GHORBEL Sameh**

**E-mail : ghorbelsame7@gmail.com**



Figure 2

Ces caractéristiques s'atténuent souvent avec l'âge. Il existe une hyperlaxité ligamentaire généralisée ou limitée à certaines articulations (figure 3) avec un risque accru de dislocation congénitale de la hanche [4].

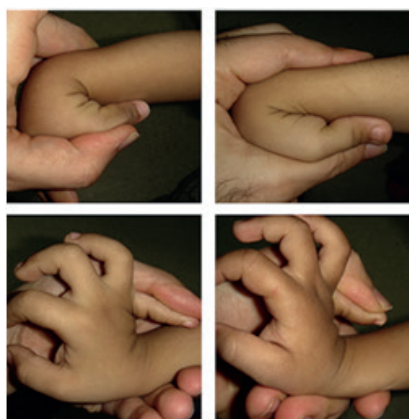


Figure 3

Certains enfants présentent également un cou court, un thorax court et large, des trapèzes proéminents, des omoplates décollées, des épaules carrées, des omoplates ailées [5], une hyper lordose, un ratio segment supérieur/segment inférieur légèrement augmenté, une brachydactylie et une clinodactylie du cinquième doigt [6]. La présence de talons charnus proéminents constitue une caractéristique quasi-constante [7]. L'intelligence est normale [3]. Sur le plan radiologique, les radiographies du squelette sont généralement normales à la naissance, à l'exception d'un thorax large et des côtes fines. Avec le temps, les anomalies osseuses deviennent plus évidentes : les os longs deviennent minces avec une constriction diaphysaire et des métaphyses gravelées (figure4).



Figure 4

Les corps vertébraux (figure5) ont un diamètre antéro-postérieur augmenté et transversal réduit, un calage antérieur des corps vertébraux thoraciques, avec des plaques terminales supérieure et inférieure irrégulières [2].



Figure 5

Bien que les traits morphologiques du syndrome de 3M soient très caractéristiques, un bilan biologique et endocrinien de base garde sa place pour l'exploration du retard statural, notamment en l'absence d'antécédents familiaux de syndrome des 3M [8]. Le bilan endocrinien est normal, en particulier il n'y a pas d'anomalie de l'hormone de croissance. Les niveaux d'IGF-1 sont normaux ainsi que la fonction thyroïdienne [8].

Toutefois, Miller et al [1] ont rapporté un patient porteur du syndrome de 3M avec déficit partiel en GH. Le diagnostic différentiel principal est le syndrome de Silver-Russel, également caractérisé par une petite taille et un périmètre crânien normal. Les principales caractéristiques discriminantes sont les traits du visage et l'absence d'asymétrie de longueur des membres, avec la présence de traits squelettiques dans le syndrome des 3M. D'autres diagnostics différentiels ont été discutés dans la littérature, tel que le syndrome de Dubowitz, le nanisme Mulibrey, le syndrome de syndrome de Bloom, le syndrome de Seckle et le syndrome d'alcoolisation fœtale [9]. Le mécanisme moléculaire sous-jacent au syndrome 3M a été révélé pour la première fois en 2005 lorsque des mutations pathologiques du gène CUL7 (6p21.1) ont été identifiées [10].

Sa transmission est autosomique récessive. Par la suite, des mutations du gène OBSL1 (2q35) [11,12] et plus récemment du gène CCDC8 (2q35) [13] ont été identifiées. Cependant, CUL7 reste le gène majeur responsable de ce trouble et incriminé dans plus de 70% des cas [14,15].

Concernant la prise en charge du syndrome de 3M, certains auteurs ont rapporté le recours à l'hor-

monie de croissance mais sans preuve évidente de son efficacité [5,7].

Toutefois, vu que le profil de l'axe GH-IGF1 de certains patients suggère une résistance à la GH, Clayton et al, recommandent de tenter le traitement par GH chez tous patients [15]. Des mesures de physiothérapie et de kinésithérapie sont parfois indispensables, ainsi qu'une recherche de luxation de la hanche chez le nourrisson.

## CONCLUSION :

Le syndrome des 3 M est une cause à la fois facilement identifiable et sous-diagnostiquée de retard statural. Un diagnostic précoce est important pour le conseil génétique dans ce syndrome, en particulier dans notre pays où les mariages consanguins sont fréquents. Ces troubles génétiques récessifs entraînant une petite taille grave doivent être gardés à l'esprit. Il faut sensibiliser davantage les pédiatres et les endocrinologues à ce syndrome pour éviter une exploration coûteuse et inutile [12].

## RÉFÉRENCES :

- [1] Miller JD, McKusick VA, Malvaux P, Temtamy S, Salinas C. The 3-M syndrome: a heritable low birthweight dwarfism. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1975;11(5):39-47.
- [2] Huber C, Munnich A, Cormier-Daire V. The 3M syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb;25(1):143-51.
- [3] Güven A, Cebeci AN. 3M syndrome: a report of four cases in two families. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011;3(3):154-9.
- [4] Van Goethem H, Malvaux P. The 3-M syndrome. A heritable low birthweight dwarfism. *Helv Paediatr Acta.* 1987 Oct;42(2-3):159-65.
- [5] Hennekam RC, Bijlsma JB, Spranger J. Further delineation of the 3-M syndrome with review of the literature. *Am J Med Genet.* 1987 Sep;28(1):195-209.
- [6] Spranger J, Opitz JM, Nourmand A. A new familial intrauterine growth retardation syndrome the "3-M syndrome". *Eur J Pediatr.* 1976 Sep 1;123(2):115-24.
- [7] Cantú JM, García-Cruz D, Sánchez-Corona J, Fragoso R, Hernández A, Nazarà-Cazorla Z. 3-M slender-boned nanism. An intrauterine growth retardation syndrome. *Am J Dis Child.* 1981 Oct;135(10):905-8.
- [8] Al-Dosari MS, Al-Shammari M, Shaheen R, Faqeih E, Alghofely MA, Boukai A, Alkuraya FS. 3M syndrome: an easily recognizable yet underdiagnosed cause of proportionate short stature. *J Pediatr.* 2012 Jul;161(1):139-45.
- [9] Karlberg N, Jalanko H, Perheentupa J, Lipsanen-Nyman M. Mulibrey nanism: clinical features and diagnostic criteria. *J Med Genet.* 2004 Feb;41(2):92-8.
- [10] Huber C, Dias-Santagata D, Glaser A, O'Sullivan J, Brauner R, Wu K, et al. Identification of mutations in CUL7 in 3-M syndrome. *Nat Genet.* 2005;37:1119-24.
- [11] Hanson D, Murray PG, Sud A, Temtamy SA, Aglan M, Superti-Furga A, et al. The primordial growth disorder 3-M syndrome connects ubiquitination to the cytoskeletal adaptor OBSL1. *Am J Hum Genet.* 2009;84: 801-6.
- [12] Huber C, Fradin M, Edouard T, Le Merrer M, Alanay Y, Da Silva DB, et al. OBSL1 mutations in 3-M syndrome are associated with a modulation of IGFBP2 and IGFBP5 expression levels. *Hum Mutat.* 2010;31:20-6.
- [13] Hanson D, Murray PG, O'Sullivan J, Urquhart J, Daly S, Bhaskar SS, et al. Exome sequencing identifies CCDC8 mutations in 3-M syndrome, suggesting that CCDC8 contributes in a pathway with CUL7 and OBSL1 to control human growth. *Am J Hum Genet.* 2011;89:148-53.
- [14] Al-Dosari MS, Al-Shammari M, Shaheen R, Faqeih E, Alghofely MA, Boukai A, Alkuraya FS. 3M syndrome: an easily recognizable yet underdiagnosed cause of proportionate short stature. *J Pediatr.* 2012 Jul;161(1):139-45.e1.
- [15] Clayton PE, et al. Exploring the spectrum of 3-M syndrome, a primordial short stature disorder of disrupted ubiquitination. *Clin Endocrinol.* (2012) 77, 335-342.