

MAN1B1-CDG : un désordre congénital de la glycosylation de diagnostic difficile

Soraya Sakhi¹, Samuel Webbi², Bertrand Isidor³, Benjamin Cogne³, Detelf Trost⁴, Nikolett Szabo¹, Sandrine Vuillaume-Barrot¹, Thierry Dupré¹, Katell Peoc'h¹, Sophie Cholet⁵, François Fenaille⁶, Nathalie Seta¹, Christine Muti⁶, Arnaud Bruneel¹

¹AP-HP, Biochimie Métabolique et Cellulaire, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris, France
²Service de Pédiatrie, Centre Hospitalier de Versailles, Le Chesnay, France
³Service de génétique médicale, Centre Hospitalier, Université de Nantes, Nantes, France
⁴Laboratoire CERBA, Saint-Ouen-Toulon, France
⁵CEA, ICMR-ODS, Laboratoire d'Etude du Métabolisme des Médicaments, MetabolIB-Paris, Université Paris Saclay, Gif-sur-Yvette cedex, France
⁶Unité de Génétique Constitutionnelle, Service de Biologie, Centre Hospitalier de Versailles, Le Chesnay, France.

Introduction

Les désordres congénitaux de la glycosylation (CDG) sont un groupe de maladies génétiques rares liées à un déficit de la glycosylation des protéines et des lipides. Parmi les CDG, le MAN1B1-CDG (déficit en alpha-1,2 mannosidase) est relativement fréquent avec plus de 40 cas diagnostiqués dans le monde. On retrouve chez les MAN1B1-CDG un tableau clinique aspécifique à prédominance neurologique. Leur dépistage biochimique par les techniques usuelles est souvent difficile et peu contributif.

Résultats

● Clinique

	Symptômes neurologiques	Dysmorphies	Atteintes osseuses et articulaires	Surpoids/obésité	Biologie de base	IRM
Pt1	Déficience intellectuelle (QI non mesuré), retard global du développement (restrictions psychomotrices), hypotonie musculaire, ataxie, anxiété, et misophonie, bavage occasionnel	Epicanthus, hypertelorisme, taches café au lait sur le flanc droit	Plagiocéphalie , hyperlaxité articulaire, chevauchement des orteils	Obésité tronculaire et surpoids (IMC = 19,5 à 4,5 ans)	↑ isolée des ASAT	Normale
Pt2	Déficience intellectuelle (QI non mesuré), retard global du développement (restrictions psychomotrices), hypotonie musculaire, bavage important et continu du à une hypotonie bucco-faciale	Exophtalmie, oreilles larges	Plagiocéphalie postérieure , hyperlaxité articulaire, pectus excavatum	Pas de surpoids (IMC = 15,9 à 3,5 ans)	Non disponible	Normale



Patient 1

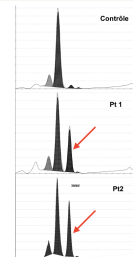
● Génétique

- Pt1 (parents consanguins) : c.1210G>A :p.(Glu404Lys) retrouvé à l'état homozygote
- Pt2 (parents non liés) : c.1581C>G :p.(Cys527Trp) hérité du père + c.244C>T :p.(Gln82*) de la mère

3 nouveaux variants sur le gène MAN1B1 n'ayant jamais été décrits, et n'étant pas répertoriés dans les bases de données SNP

● Biochimie

Électrophorèse capillaire de la transferrine

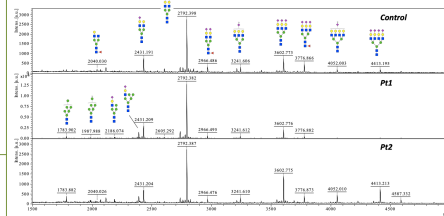


Augmentation isolée de la fraction tri-sialylée

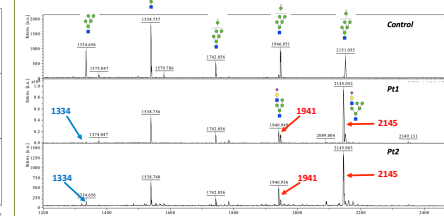
- Profil atypique pour un CDG
- Confusion possible avec un variant protéique
- Pas d'anomalie notée après étude des autres glycoprotéines

Étude par spectrométrie de masse des N-glycanes circulants libérés après digestion par la PNGase et l'endoH

Profil normal après digestion par la PNGase



Après digestion par l'endoH spécifique des espèces polymannosylées, obtention d'un profil signature.



Matériel et Méthodes

Un garçon de 5 ans (Pt1), une fille de 4 ans (Pt2) suspicion de MAN1B1-CDG après séquençage exomique (déficience intellectuelle inexpliquée) Analyse glycomique : Électrophorèse capillaire de la transferrine, électrophorèse 2D des glycoprotéines sériques et étude par spectrométrie de masse des N-glycanes circulants libérés après digestions enzymatiques (PNGase et Endo-H).

Conclusion

En raison de l'absence de spécificité de ses signes cliniques, le MAN1B1-CDG doit être systématiquement envisagé devant une DI inexpliquée. L'apport des différents laboratoires est majeur, que ce soit pour le dépistage (biochimie), pour la caractérisation des anomalies (SM), pour le diagnostic moléculaire (génétique), mais aussi pour le suivi des familles à risque. Un diagnostic prénatal a été réalisé pour la famille du Pt1. Le fœtus étant porteur homozygote de la mutation, une IMG a pu être proposée.