

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

Soraya Sakhi<sup>1</sup>, Samuel Wehbi<sup>2</sup>, Bertrand Isidor<sup>3</sup>, Nikolett Szabo<sup>1</sup>, Sandrine Vuillaumier-Barrot<sup>1</sup>, Thierry Dupré<sup>1</sup>, Sophie Cholet<sup>4</sup>, Nathalie Seta<sup>1</sup>, François Fenaille<sup>4</sup>, Christine Muti<sup>5</sup>, Arnaud Bruneel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>AP-HP, Biochimie Métabolique et Cellulaire, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris, France

<sup>2</sup>Service de Pédiatrie, Centre hospitalier de Versailles, Le Chesnay, France

<sup>3</sup>Service de génétique médicale, Centre Hospitalier, Université de Nantes, Nantes, France.

<sup>4</sup>CEA, UMR 0496, Laboratoire d'Etude du Métabolisme des Médicaments, MetaboHUB-Paris, Université Paris Saclay, Gif-sur-Yvette cedex, France

<sup>5</sup>Unité 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.

## Matériel et Méthodes

- Un garçon de 5 ans (Pt1), une fille de 4 ans (Pt2)
- Suspicion de MAN1B1-CDG après séquençage exomique (déficience intellectuelle inexplicquée)
- 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).

## 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, <b>bavage occasionnel</b>           | Epicanthus, hypertelorisme, taches café au lait sur le flanc droit | <b>Plagiocéphalie</b> , 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, <b>bavage important et continu du à une hypotonie bucco-faciale</b> | Exophtalmie, oreilles larges                                       | <b>Plagiocéphalie postérieure</b> , hyperlaxité articulaire, pectus excavatum | Pas de surpoids (IMC = 15,9 à 3,5 ans)                 | Non disponible    | Normale |

Pt1



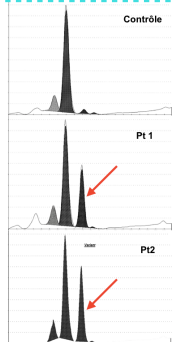
### Génétique

- 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

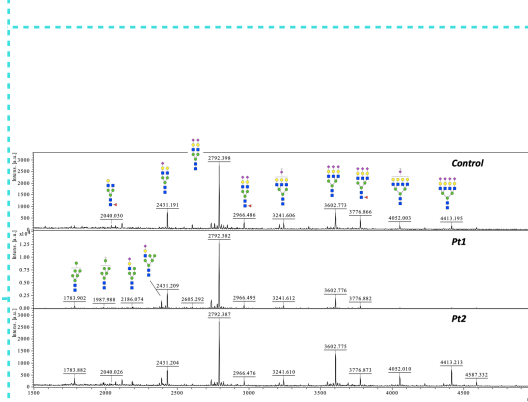


#### Augmentation isolée de la fraction tri-sialylée

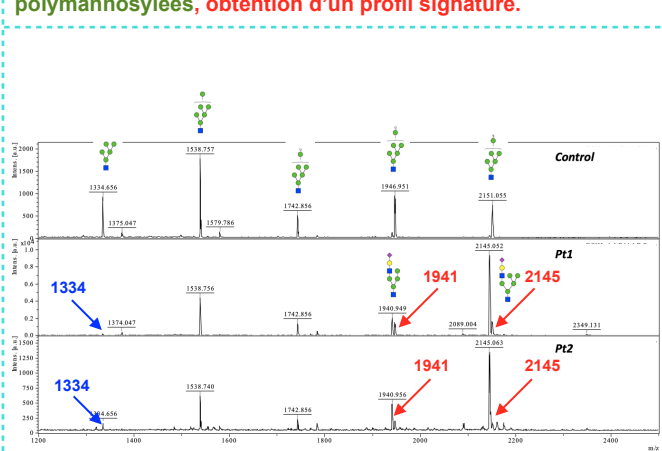
- Profil atypique pour un CDG
- Confusion possible avec un variant protéique
- Pas d'anomalie notée après étude des autres glycoprotéines

#### 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.



## Conclusion

En raison de l'absence de spécificité de ses signes cliniques, le MAN1B1-CDG doit être systématiquement envisagé devant une DI inexplicquée. 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.