

Une suspicion hâtive et potentiellement fatale d'anomalie congénitale de la glycosylation (CDG) : quand la génétique permet d'éviter une erreur diagnostique

Élodie Lebredonchel¹, Alexandre Raynor², François Labarthe³, Arnaud Bruneel^{1,2}, Violette Goetz³

¹ AP-HP, Biochimie Métabolique et Cellulaire, Hôpital Bichat, F-75018, Paris, France.

² INSERM UMR1193, Faculté de Pharmacie, Université Paris-Saclay, bâtiment Henri Moissan, 91400 Orsay, France.

³ Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme ToTeM, Service de Médecine Pédiatrique, Hôpital Clocheville, Tours, France
elodie.lebredonchel@aphp.fr

Introduction

1) Observation

Nous rapportons le cas d'un nouveau-né de sexe masculin, issu de parents consanguins d'origine afghane. L'enfant sort de la maternité au 3ème jour de vie, recevant une alimentation mixte exclusivement composée de lait maternel et de lait en poudre. Au 11ème jour de vie, il est réadmis pour des symptômes incluant des vomissements, une jaunisse, une hypotonie et une hydrocéphalie obstructive attribuée à une hémorragie cérébelleuse bilatérale d'origine inconnue. À l'âge d'un mois, le nourrisson développe une hépatite fulminante, accompagnée d'une hyperammoniémie, d'une hyperlactatémie et d'une acidose métabolique.

2) Résultats biologiques à l'admission

Le dépistage néonatal de maladies métaboliques, les analyses infectiologiques et l'évaluation neurologique se sont avérés normaux. Les analyses biochimiques ont révélé une hépatite fulminante sans cholestase caractérisée par :

- Aspartate transaminases (AST) à 4199 UI/L (N<40)
- Alanine transaminases (ALT) à 2991 UI/L (N<40)
- Hyperammoniémie à 179 µmol/L (N<60)
- Acidose métabolique (pH 7,06) avec \uparrow du trou anionique
- Hyperlactatémie à 10,1 mmol/L (N<2).

Des perturbations de l'hémostase ont également été observées :

- Temps de prothrombine (TP) à 57 % (N>65 %)
- Facteur V < 5 % (N>60 %)
- Facteur II à 57 % (N>60 %)
- Facteur XI à 17 % (N>50 %)
- Facteur XIII à 27 % (N>60 %)
- Fibrinogène à 0,84 g/L (N : 1,6-4 g/L)

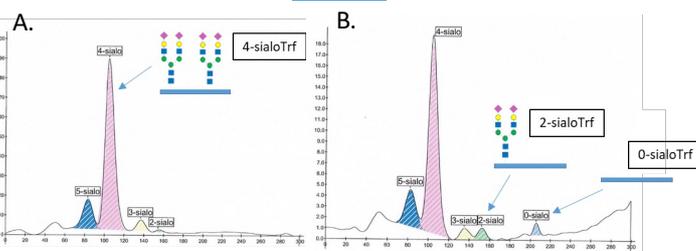
➔ Insuffisant pour expliquer les hémorragies spontanées

Une enquête approfondie de l'hémostase a révélé d'autres anomalies, notamment :

- Facteur XI à 33 %
- Antithrombine III à 28 % (N>70 %)
- Protéine C à 14 % (N >30 %)

➔ Une étude de la glycosylation est demandée

Dépistage des anomalies de glycosylation par électrophorèse capillaire



➔ Profil évocateur d'un CDG de type 1

Étude des anomalies de glycosylation par Western Blot

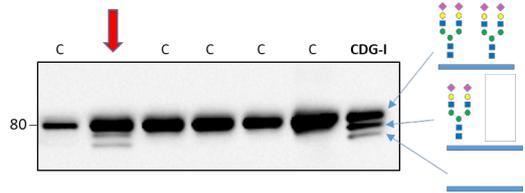


Figure 2. Western-blot de la transferrine du sérum contrôle (C), du patient (flèche) et d'un CDG-I (extrémité droite). Les profils du patient et du contrôle positif présentent deux bandes additionnelles indiquant la présence de glycoformes ayant perdu une ou deux chaînes N-glycanniques complètes.

➔ Confirme le résultat de l'électrophorèse capillaire

Analyse génétique

Parmi les CDG, une déficience en mannose-phosphate isomérase (MPI-CDG ou CDG-Ib) peut se manifester par une hépatite fulminante, des troubles digestifs sévères, un retard de développement et une coagulopathie.

Cependant, le séquençage génomique complet de l'enfant (WES) a révélé un variant pathogène homozygote dans le gène *ALDOB*, responsable de l'intolérance héréditaire au fructose (HFI ou fructosémie), un trouble métabolique héréditaire avec un pronostic favorable lorsqu'il est géré avec un régime sans fructose.

Habituellement, aucun signe clinique n'apparaît avant la diversification alimentaire de l'enfant.

Conclusion

L'intolérance héréditaire au fructose (HFI) n'avait pas été évoquée précédemment en raison de l'absence supposée de diversification alimentaire, mais une enquête ultérieure a révélé qu'au domicile, les parents ajoutaient systématiquement du sucre blanc au lait de l'enfant, ce qui a entraîné des décompensations anormalement précoces, répétées et potentiellement mortelles de l'HFI.

Discussion

Ce cas met en évidence l'importance cruciale d'une collaboration étroite entre cliniciens, biochimistes et généticiens lorsqu'ils sont confrontés à des présentations sévères et atypiques de maladies métaboliques. Dans ce cas précis, les phénotypes cliniques et biologiques semblaient indiquer un diagnostic de CDG. Sans un séquençage précoce, un diagnostic erroné aurait été posé.

References

- [1] N. Seta, A. Barnier, F. Hochedez, M.A. Besnard, G. Durand, Diagnostic value of Western blotting in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome, *Clin Chim Acta*, 254 (1996) 131–140. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(96\)06379-6](https://doi.org/10.1016/0009-8981(96)06379-6).
- [2] F. Parente, N. Abi-Mew, J. Jacken, B.M. Gilfix, A new capillary zone electrophoresis method for the screening of congenital disorders of glycosylation (CDG), *Clin Chim Acta*, 411 (2010) 64–66. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2009.10.004>.
- [3] A. Cechová, R. Altassan, D. Borgel, A. Brunel, J. Correia, M. Girard, A. Harroche, B. Kiec-Wilk, K. Mohnike, T. Pascreau, L. Pawliński, S. Radenkovic, S. Vuillamier-Barrot, L. Aldamiz-Echevarria, M.L. Couce, E.G. Martins, D. Quelhas, E. Morava, P. de Lonlay, P. Witters, T. Honzik, Consensus guideline for the diagnosis and management of mannose phosphate isomerase-congenital disorder of glycosylation, *J Inher Metab Dis*, 43 (2020) 671–693. <https://doi.org/10.1002/jimd.12241>.
- [4] M. Tang, X. Chen, Q. Ni, Y. Lu, B. Wu, H. Wang, Z. Yin, W. Zhou, X. Dong, Estimation of hereditary fructose intolerance prevalence in the Chinese population, *Orphanet J Rare Dis*, 17 (2022) 326. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02487-3>.
- [5] A. Davit-Spraul, C. Costa, M. Zater, D. Habes, J. Berthelot, P. Broué, F. Feillet, O. Bernard, P. Labrune, C. Baussan, Hereditary fructose intolerance: frequency and spectrum mutations of the aldolase B gene in a large patients cohort from France—identification of eight new mutations, *Mol Genet Metab*, 94 (2008) 443–447. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2008.05.003>.
- [6] S. Bijarnia-Mahay, S. Movva, N. Gupta, D. Sharma, R.D. Puri, U. Kotcha, R. Saxena, M. Kabra, N. Mohan, I.C. Verma, Molecular Diagnosis of Hereditary Fructose Intolerance: Founder Mutation in a Community from India, *JIMD Rep*, 19 (2015) 85–93. https://doi.org/10.1007/978-94-007-1219-4_7.
- [7] M. Gunduz, O. Unal-Uzun, N. Koc, S. Ceylaner, E. Özyayli, C.S. Kasapçakar, Molecular and clinical findings of Turkish patients with hereditary fructose intolerance, *J Pediatr Endocrinol Metab*, 34 (2021) 1017–1022. <https://doi.org/10.1515/jpem-2021-0303>.
- [8] M. Ali, P. Rellos, T.M. Cox, Hereditary fructose intolerance, *J Med Genet*, 35 (1998) 353–365. <https://doi.org/10.1136/jmg.35.5.353>.
- [9] T.M. Cox, Aldolase B and fructose intolerance, *FASEB J*, 8 (1994) 62–71. <https://doi.org/10.1096/faseb.8.1.8299892>.
- [10] B. Giguet, A. Brunel, S. Vuillamier-Barrot, R. Morand, E. Bardot-Jacquet, Increased carbohydrate deficient transferrin: Whisky or candy?, *JHEP Rep*, 4 (2022) 100494. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.100494>.
- [11] E. Quintana, L. Sturiale, R. Montero, F. Andrade, C. Fernandez, M.L. Couce, R. Barone, L. Aldamiz-Echevarria, A. Ribes, R. Artuch, P. Briões, Secondary disorders of glycosylation in inborn errors of fructose metabolism, *J Inher Metab Dis*, 32 Suppl 1 (2009) S273–278. <https://doi.org/10.1007/s10545-009-1219-4>.
- [12] C. Wikker, C.-J. Roux, L. Goujon, Y. de Ferandy, M. Hallé, A. Brassier, C.-M. Béral, N. Chemaly, A. Wiedemann, L. Damaj, M.-T. Abu-Warde, D. Dabbolere, A. Roubertie, A. Cato, A. Arion, A. Kaminska, S. Da Costa, A. Brunel, S. Vuillamier-Barrot, N. Bodkader, T. Pascreau, D. Borgel, M. Kossoroff, A. Harroche, P. de Lonlay, Association between acute complications in PMM2-CDG patients and haemostasis anomalies: Data from a multicentre study and suggestions for acute management, *Mol Genet Metab*, 140 (2023) 107674. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.107674>.
- [13] T. Pascreau, C. Audeaud, D. Borgel, Hemostatic defects in congenital disorders of glycosylation, *Res Pract Thromb Haemost*, 7 (2023) 100142. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.100142>.