

Hypertriglycémie majeure révélant une glycogénose type I: A propos d'un cas

[Major hypertriglyceridemia revealing glycogen storage disease type I: A case report]

Zineb El Hamzaoui^{1,2}, D. Doss Bennani^{1,2}, Z. El Krimi^{2,3}, N. Mikou^{2,3}, A. Morjan^{1,2}, and N. Kamal^{1,2}

¹Laboratoire de biochimie, Hôpital Ibn Rochd, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Morocco

²Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Hassan II, Casablanca, Morocco

³Pédiatrie 5, Hôpital d'enfant El Harouchi, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Morocco

Copyright © 2021 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the **Creative Commons Attribution License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT: *Introduction:* Glycogen storage disease type I is a rare hereditary metabolic disorder, caused by a deficit of the glucose-6-phosphatase, an enzyme that catalyzes hydrolysis of glucose-6-phosphate to phosphate and glucose, inducing essentially hypoglycemia, hyperlactacidemia, hyperuricemia and hyperlipoproteinemia often at the expense of triglycerides. Hypertriglyceridemia is often moderate (<10 g / l) at the time of diagnosis, but in the long term, it can exceed 20g/l causing serious complications such as acute pancreatitis or hepatic adenoma. We report a case of glycogen storage disease type I revealed by major hypertriglyceridemia.

Case report: A 10-month-old infant girl, with a family history of storage disease type I (brother), admitted to the pediatric department for recurrent seizures due to hypoglycemia evolving for 2 months, and hepatomegaly. The blood tests made on admission revealed a hepatic cytolysis with a liver enzyme level 5 times upper the limit of normal, a major hypertriglyceridemia at 10 g / l (<1.5 g / l), and a correct glycemia and uricaemia. The infant was put on an adequate diet therapy. The evolution was marked by good clinical improvement.

Conclusion: Major hypertriglyceridemia is a metabolic abnormality often occurring during the course of glycogen storage disease type I, but sometimes it is discovered at the time of diagnosis requiring prompt management and strict monitoring to avoid complications.

KEYWORDS: Glycogen storage disease type I, glucose-6-phosphatase, hyperlipoproteinemia, hypertriglyceridemia, hypoglycemia.

RESUME: *Introduction:* La glycogénose de type I est une maladie métabolique héréditaire rare, due à un dysfonctionnement de l'activité glucose-6-phosphatase, une enzyme qui catalyse l'hydrolyse du G6P en phosphate et glucose induisant essentiellement une hypoglycémie, une hyperlactacidémie, une hyperuricémie et une hyperlipoprotéinémie souvent au dépend des triglycérides. Le taux de ces derniers est souvent modéré (<10 g/l) au moment du diagnostic, mais à long terme, la concentration des triglycérides peut dépasser 20g/l causant des complications graves telle la pancréatite aiguë ou l'adénome hépatique. Nous rapportons un cas de glycogénose type I révélée par une hypertriglycémie majeure.

Observation: Nourrisson âgé de 10 mois, ayant des antécédents familiaux (frère suivi pour glycogénose type I). Admis à l'hôpital d'enfant pour convulsions à répétition suite à des hypoglycémies évoluant depuis 2 mois et hépatomégalie. Le bilan biologique réalisé à l'admission a objectivé une cytolysé hépatique à 5 fois la normale, une hypertriglycémie majeure à 10 g/l (<1.5g/l), une glycémie et une uricémie normales. Le nourrisson a été mis sous régime diététique adéquat. L'évolution a été marquée par une bonne amélioration clinique.

Conclusion: L'hypertriglycémie majeure est une anomalie métabolique survenant souvent au cours de l'évolution des glycogénoses type I, mais parfois elle est découverte au moment du diagnostic. Elle nécessite une prise en charge rapide et une surveillance stricte afin d'éviter les complications.

MOTS-CLEFS: Glycogénose type I, glucose-6-phosphate, hyperlipoprotéinémie, hypertriglycémie, hypoglycémie.

1 INTRODUCTION

La glyco-génose de type I est une maladie métabolique héréditaire rare, de transmission autosomique récessive, faisant partie des glyco-génoses hépatiques.

Elle est due à un dysfonctionnement de l'activité enzymatique du glucose-6-phosphatase qui permet l'hydrolyse du glucose-6-phosphate (G6P) en phosphate et glucose; affectant ainsi les deux des principaux mécanismes de régulation de la glycémie au cours du jeûne: la glyco-génolyse et la néogluco-génèse.

L'enzyme est localisée dans les microsomes, et semble exiger pour fonctionner, outre la phosphohydrolase elle-même, l'activité de 3 translocases destinées à l'importation du glucose-6-phosphate et l'exportation du glucose. D'où l'existence supposée de plusieurs types de déficit: la dû au déficit de l'enzyme, lb, c, d provenant de l'absence d'une des translocases [1].

Ce déficit enzymatique explique le principal signe clinique présent chez les malades atteints de ce type de glyco-génose: le défaut de tolérance au jeûne court [2].

En plus, des anomalies biologiques dues au défaut du métabolisme des carbohydrates (notamment l'hypoglycémie, l'hyperlactacidémie), la glyco-génose type I est associée à une hyperlipoprotéïnémie de type mixte souvent au dépend des triglycérides, responsable d'une stéatose hépatique [3].

Au cours de l'évolution de cette pathologie, l'hypertriglycéridémie peut être majeure et causer des complications graves dominées par les pancréatites et les adénomes hépatiques [4]. Nous rapportons dans cet article, un cas de glyco-génose type I révélée par une hypertriglycéridémie majeure sans complications liée à celle-ci.

2 CAS CLINIQUE

Nous rapportons l'observation d'un nourrisson, de sexe féminin, âgée de 10 mois issue d'un mariage non consanguin, ayant comme antécédent un frère âgé de 9ans suivi pour glyco-génose type I diagnostiquée à l'âge de 9 mois.

Admise à l'hôpital d'enfant El Harouchi pour des convulsions à répétition sur hypoglycémies, évoluant depuis 2 mois.

L'examen clinique a objectivé un faciès poupin et une hépatomégalie à 4 travers de doigts.

Le bilan biologique réalisé à l'admission a objectivé une cytolysé hépatique avec des ASAT à 187 UI/l (<45UI/l) et des ALAT à 182 UI/l (<45UI/l), une hypertriglycéridémie majeure à 10 g/l (<1.5g/l), une cholestérolémie totale normale à 1.76g/l (1.5-2g/l), une glycémie normale à 1g/l (0.7-1.1g/l) et une uricémie normale à 37.2 mg/l (35-72mg/l). La ponction biopsie du foie pour une étude anatomopathologique n'a pas été réalisée par refus des parents.

Devant ce tableau clinico-biologique, le diagnostic de glyco-génose type I a été soulevé.

Le nourrisson a été mis sous régime diététique adéquat. L'évolution a été marquée par une bonne amélioration clinique.

3 DISCUSSION

L'hyperlipidémie est une anomalie métabolique décrite au cours des glyco-génoses type I dont la physiopathologie est partiellement connue [5].

Celle-ci est de type mixte mais généralement l'hypertriglycéridémie est plus marquée que l'hypercholestérolémie.

L'augmentation du cholestérol VLDL et LDL ne concerne pas uniquement leur taux mais aussi leur volume due à l'accumulation des triglycérides dans ces derniers [6].

En effet, le G6P en excès, par défaut de sa transformation en glucose, est utilisé dans d'autres voies métaboliques. La glycolyse est augmentée avec production accrue de lactate et formation d'acétyl-CoA en excès, ce qui stimule la lipogénèse *de novo* et la synthèse de cholestérol [3].

En plus, l'hypoinsulinisme contribue aussi à l'augmentation du taux des lipides en favorisant une lipolyse conduisant à la libération d'acides gras libres dans le plasma [5].

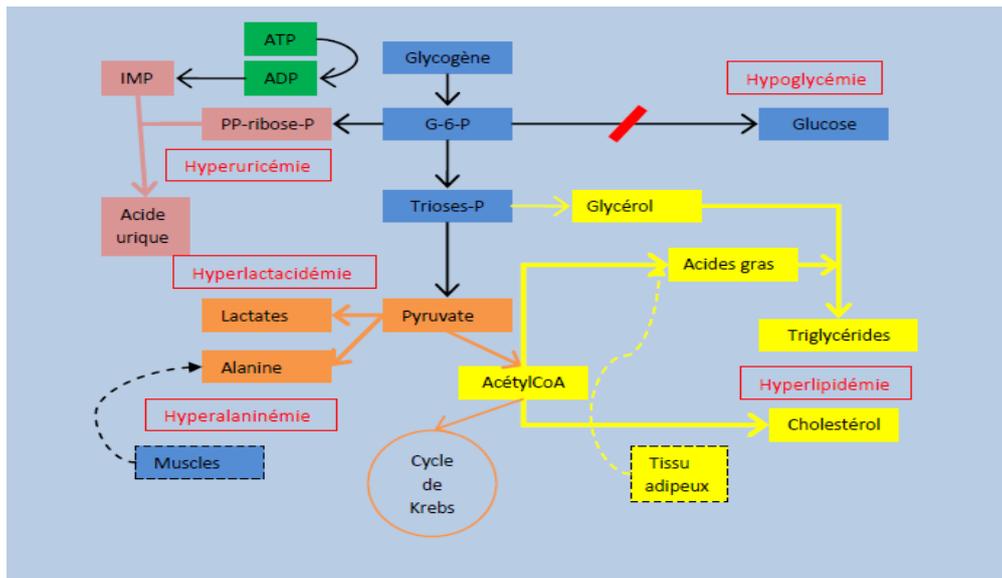


Fig. 1. Conséquences physiopathologiques du déficit en G6Pase [7]

Une hypertriglycéridémie est caractérisée de majeure si elle est supérieure à 10g/l [8].

D'une manière générale, dans un contexte clinique évocateur fait d'intolérance au jeûne associée à un gros foie mou, la présence d'un taux élevé des triglycérides appuie fortement le diagnostic de la glycogénose type I, il peut atteindre des valeurs très élevées (> 20g/l) [9], [10] au cours de l'évolution de la maladie, qui malgré une prise en charge thérapeutique ne s'améliore pas [11], [6], prédisposant à des complications graves (retard de croissance, hépatomégalie...).

En comparaison avec des études de cas rapportées dans la littérature, l'hypertriglycéridémie est rarement majeure au moment du diagnostic. Sur un total de 34 cas, cinq d'entre eux présentaient un taux de triglycéride supérieur à 10g/l.

Tableau 1. Nombre de cas d'hypertriglycéridémie majeure au moment du diagnostic dans différentes études

Auteur /date de publication	Nombre de cas étudiés	Nombre de cas avec hypertriglycéridémie majeure au moment du diagnostic.
Berenice L. Santos et al. (2014) [12]	21	4
Carvalho et al. (2013) [13]	5	0
Moraru et al. (2007) [14]	6	1
C. Carvès et al. (2003) [15]	1	0
Jinping Zhang et al. (2014) [16]	1	0
Total	34	5

Dans le cas que nous avons rapporté, le nourrisson présentait au moment du diagnostic une hypertriglycéridémie majeure à 10g/l, dans le cadre d'un tableau clinique typique, permettant d'évoquer fortement le diagnostic de la glycogénose type I.

Cependant, cette complication métabolique est-elle même à l'origine d'autres complications dominées par la pancréatite aiguë et l'adénome hépatique [4].

Selon les résultats de « l'étude européenne sur les glycogénoses type I » (ESGSD1) portée sur 231 cas, 3 d'entre eux ont développé une pancréatite suite à leur hypertriglycéridémie [17].

Cette pancréatite peut revêtir le mode de chronicité ou de récurrence, comme décrit, respectivement, dans deux rapports de cas [18] et [19].

Les adénomes hépatiques représentent aussi une complication largement décrite suite à l'augmentation des taux des triglycérides, surtout pour des valeurs supérieures à 5 g/l, comme a été rapporté dans l'étude rétrospective menée par [20] sur l'histoire naturelle de la formation des adénomes hépatiques au cours des glycogénoses type I.

Par contre, le risque athérogène est minime. Il n'y a pas d'augmentation des affections vasculaires liées à l'athérome, et ce, malgré un profil lipidique sérique « à risque ».

Ces constatations cliniques sont validées par des données biologiques, telles que les spécificités de l'oxydation des VLDL chez les malades ayant une glyco­génose de type I, ainsi que par l'étude du trafic intracellulaire du cholestérol couplé à celle du pouvoir antioxydant du sérum [2].

Par ailleurs, le taux des triglycérides représente un bon marqueur de suivi de la maladie à long terme. Ceci est d'autant vrai que la fluctuation des triglycérides est lente par rapport aux autres anomalies biologiques. Leur augmentation reflète un mauvais contrôle métabolique dû soit à une mauvaise observance du régime diététique, soit à l'association d'autres comorbidités telle que l'hypothyroïdie [4].

Selon les modalités de suivi et de surveillance élaborées par l'ESGSD1, il est recommandé de garder une concentration des triglycérides inférieure à 5.3g/l afin d'éviter la survenue des complications, ainsi que de suivre un rythme de surveillance biologique régulier (y compris du bilan lipidique) défini en fonction de l'âge (tableau 2) [21].

Tableau 2. Rythme de surveillance biologique selon l'âge

L'âge (ans)	Le rythme de surveillance
0-3	Chaque 2 mois
3-20	Chaque 3 mois
>20	Chaque 6 mois

4 CONCLUSION

L'hypertriglycéridémie majeure est une anomalie métabolique survenant souvent au cours de l'évolution des glyco­génoses type I, mais parfois elle est découverte au moment du diagnostic. Elle nécessite une prise en charge adaptée et un suivi multidisciplinaire.

REMERCIEMENTS

Nous remercions l'équipe des médecins pédiatres qui ont assuré la prise en charge du patient et ont collaboré à la rédaction de cet article en fournissant les données cliniques.

REFERENCES

- [1] Dreyfus and JC, La glyco­génose de type I par déficit en glucose-6-phosphatase. Mécanismes moléculaires, Med Sci (Paris), 1993, Vol. 9, N° 12; p.1424.
- [2] Labrune P, Trioche Eberschweiler P, Mollet-Boudjemline A, and al. Histoire naturelle des glyco­génoses avec atteinte hépatique, Presse médicale, 07-08/2008, 37, 7-8, p. 1172-1177.
- [3] Roseline Froissart, Christine Vianey-Saban and Monique Piraud, Les glyco­génoses, Revue Francophone des Laboratoires, Volume 2010, Issue 425, September–October 2010, Pages 39-52.
- [4] Terry G. J. Derks and Margreet van Rijn, Lipids in hepatic glycogen storage diseases: pathophysiology, monitoring of dietary management and future directions, J Inher Metab Dis (2015) 38: 537–543. Doi: 10.1007/s10545-015-9811-2.
- [5] Robert H.J. Bandsma G. Peter A. and al Disturbed lipid metabolism in glycogen storage disease type 1, Eur J Pediatr (2002) 161: S65–S69, DOI 10.1007/s00431-002-1007-8.
- [6] Levy E, Thibault LA, Roy CC, and al Circulating lipids and lipoproteins in glycogen storage disease type I with nocturnal intragastric feeding. J Lipid Res (1988) 29: 215–226.
- [7] Chen YT. Glycogen storage diseases.2009: 3355-3424.
[Online] Available: http://www.ommbid.com/OMMBID/the_online_metabolic_and_molecular_bases_of_inherited_disease/b/abstract/part7/ch71.
- [8] M. Nouvel, A. Sassolas and P. Moulin Prise en charge des Hypertriglycéridémie sévères, Médecine des Maladies Métaboliques, Volume 7, Issue 5, October 2013, Pages 421-429.
- [9] Alepa FP, Howell RR, Klinenberg JP and al. Relationships between glycogen storage disease and tophaceous gout. Am J Med 1967; 42: 58–66.
- [10] P. Labrune, P. Trioche Eberschweiler, A. Mollet Boudjemline and al, Glyco­génoses, elsevier Masson, 2010 [4-059-L-10] Doi: 10.1016/S0246-0513 (10) 52115-1.

- [11] Fernandes J, Alaupovic P and Wit JM, Gastric drip feeding in patients with glycogen storage disease type I: its effects on growth and plasma lipids and apolipoproteins. *Pediatr Res* 25: 327–331. 1989.
- [12] Berenice L. Santos, Carolina F.M. and al. Glycogen storage disease type I: clinical and laboratory profile. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)*, Volume 90, Issue 6, November–December 2014, Pages 572-579.
- [13] Carvalho and al. Glycogen Storage Disease type 1a - a secondary cause for hyperlipidemia: report of five cases. *J Diabetes Metab Disord*. 2013 Jun 6; 12 (1): 25. doi: 10.1186/2251-6581-12-25.
- [14] Moraru E, Cuvinciuc O and al, Glycogen storage disease type I: between chronic ambulatory follow-up and pediatric emergency, *J Gastrointest Liver Dis*. 2007 Mar; 16 (1): 47-51.
- [15] Céline Carvès, Anne Duquenoy and al Gouty tendinitis revealing glycogen storage disease type 1a in 2 adolescents, *Revue du rhumatisme* 70 (2003) 268–273, DOI: 10.1016/S1169 - 8330 (03) 00077–2.
- [16] Zhang J, Shi W and Chen C. Neonatal glycogen storage disease Ia. *Pediatr Neonatol*. 2015 Feb; 56 (1): 66-7. doi: 10.1016/j.pedneo.2014.05.003.
- [17] Rake JP and al, Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European study on glycogen storage disease type I. *Eur J Pediatr* 161 (Suppl 1): S20–S34. 2002.
- [18] Kikuchi M, Hasegawa K and al, Chronic pancreatitis in a child with glycogen storage disease type 1, *Eur J Pediatr*. Oct; 150 (12): 852-3. 1991.
- [19] Vivatrat N, Barshop BA and Jones KL., Severe Hypertriglyceridemia and Recurrent Pancreatitis in a Girl With Type Ia Glycogen Storage Disease and Type III Hyperlipoproteinemia, *Am J Med Genet A*. 2009 Nov; 149A (11): 2557-9. doi: 10.1002/ajmg.a.33046.
- [20] Wang DQ, Fiske LM and Carreras CT, Natural history of hepatocellular adenoma formation in glycogen storage disease type I. *J Pediatr* 159: 442–446. 2011.
- [21] Rake JP and al, European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I), Guidelines for management of glycogen storage disease type I. *Eur J Pediatr* 161 (Suppl 1): S112–S119. 2002.