

(CASE REPORT)



Étiologie rare d'aphtose buccale récidivante : maladie de Von Gierke à propos d'un cas

Israa Lassouli ^{1*}, Khadija Echchilali ², Mariem Benzakour ³, Mina Moudatir ⁴, Hassan El Kabli ⁵

¹ Résidente, Département de médecine interne, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

² Professeur, Département de médecine interne, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

³ Professeur, Département de médecine interne, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

⁴ Professeur, Département de médecine interne, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

⁵ Professeur, Département de médecine interne, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

Historique de publication : Reçu le 20/01/2025 ; Révision le 21/01/2025 ; Publié le 22/01/2025

DOI : <http://doi.org/10.70602/rimc.25.2.1.48.52>

Résumé

Les glycoséoses sont des maladies héréditaires rares du métabolisme du glycogène. Différents types ont été décrits et identifiés selon le déficit enzymatique en cause. Il existe deux sous-types de glycoséose de type I (maladie de Von Gierke) : le type Ia, lié à un déficit en glucose-6-phosphatase, et le type Ib, lié à un déficit en transporteur du glucose-6-phosphate (G6P translocase). Elle touche la dernière étape de la glycolyse et de la néoglucogenèse. C'est la plus fréquente de toutes les glycoséoses (25 % des cas, 1/100 000 naissances). Le diagnostic de la maladie de Von Gierke est suspecté devant l'association de signes cliniques, échographiques et d'anomalies biologiques, et l'ensemble des examens nécessaires au diagnostic est facilement réalisable en routine. La confirmation biologique du diagnostic repose sur l'analyse moléculaire des gènes codant la glucose-6-phosphatase (type Ia – gène G6PC) et la glucose-6-phosphate translocase (type Ib - gène SLC37A4). La biopsie hépatique à visée diagnostique n'est plus pratiquée depuis de nombreuses années. Nous rapportons le cas d'une patiente qui s'est présentée en consultation devant une aphtose buccale récidivante révélant la maladie de Von Gierke.

Mots-clés : Aphtose; Glycoséose ; Hypoglycémie

1. Introduction :

La glycoséose de type I, aussi connue sous le nom de maladie de Von Gierke, est une maladie génétique rare liée à une déficience d'activité de la G6Pase. Le type Ia est dû à des mutations dans le gène G6PC, et le type Ib à des mutations dans le gène SLC37A4 (ou G6PT). Le premier cas fut décrit par Edgar Von Gierke en 1929 sous le terme d'«hépatonéphromégalie glycosénique».

Elle se manifeste essentiellement par des épisodes d'hypoglycémie sévère, une hépatomégalie, une acidémie lactique, une hyperlipidémie et une neutropénie (GSD Ib).

De plus, à long terme, ces patients peuvent présenter des complications telles que l'insuffisance rénale et des hépatocarcinomes [1]. Néanmoins, les manifestations cutanéomuqueuses sont rares, notamment l'aphtose buccale. Nous rapportons, à travers cette observation, un cas de maladie de Von Gierke révélée par une aphtose buccale récidivante.

* Auteur correspondant: Israa Lassouli

2. Observation :

Il s'agit d'une patiente âgée de 25 ans, issue d'un mariage consanguin de 2ème degré, ayant comme antécédents une lithiase rénale il y a 3 ans et deux sœurs suivies pour hépatopathie d'étiologie indéterminée, dont une est décédée à l'âge de 7 ans. Elle consultait pour une aphtose buccale subintrante avec des lésions maculopapuleuses évoluant depuis l'enfance, associées à des douleurs abdominales paroxystiques siégeant surtout au niveau de l'hypochondre droit, avec notion d'infections ORL et pulmonaires à répétition. L'examen clinique retrouvait un retard staturo-pondéral de -4 DS, une hépatomégalie molle à 8 travers de doigts et des lésions maculo-vésiculeuses au niveau des mains et des pieds. À l'examen ORL, une gingivite et des cicatrices d'aphtose buccale au niveau de la lèvre inférieure. Au bilan biologique, elle avait une neutropénie à 260 éléments/mm³ reconstruite à 430, une hypoglycémie à 0,4 g/l, une hyperuricémie à 78 mg/l, une hypertriglycéridémie à 7,9 g/l, une hypercholestérolémie à 3,14 g/l, et une microalbuminurie sur les urines de 24 heures élevée à 500 mg. Par ailleurs, l'exploration radiologique a objectivé une hépatomégalie modérée associée à 3 adénomes au niveau des segments III, V et VIII, ainsi qu'une lithiase rénale du côté droit sans néphromégalie. À l'ostéodensitométrie, une ostéoporose avec un T-score à -4 a été notée. Sinon, le reste du bilan hépatique, rénal et hydroélectrolytique était strictement normal, ainsi que l'alpha-foetoprotéine, le temps de saignement et la calprotectine fécale. Le diagnostic de la maladie de Von Gierke (type Ib) a été retenu, même si l'étude génétique n'a pas pu être faite par faute de moyens.

3. Discussion :

La maladie de Von Gierke est due à un dysfonctionnement du système de la glucose-6-phosphatase, localisé dans les microsomes, qui permet l'hydrolyse du G6P en phosphate et glucose, et joue donc un rôle clé dans la régulation de la glycémie puisqu'elle contrôle l'étape ultime de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse.

Deux sous-types de glycogénose de type I peuvent être distingués :

- La glycogénose de type Ia, due à un déficit en activité de la glucose-6-phosphatase (G6Pase), qui représente environ 80 % des cas de glycogénose de type I ; la glycogénose de type Ib, due à un défaut du transporteur, la glucose-6-phosphate translocase (G6PT).
- Les glycogénoses de type I (Ia et Ib) ont une incidence estimée à environ 1 cas sur 100 000 naissances. Elles représentent environ 25 % de toutes les glycogénoses et constituent la forme la plus sévère des glycogénoses hépatiques. Elles sont transmises selon un mode autosomique récessif.

Le début survient généralement dès les premiers mois, voire les premières semaines de vie, avec la découverte d'une hépatomégalie molle très importante. La tolérance au jeûne est très limitée. L'hypoglycémie à jeun est rapide (pouvant survenir dès 2 heures de jeûne) et sévère. L'hypoglycémie, en activant la glycogénolyse et la néoglucogenèse, augmente la production de lactates, dont la concentration plasmatique peut être très importante (jusqu'à 10 mmol/l).

L'hypoglycémie sévère, responsable de convulsions, et l'hyperlactacidémie, responsable d'une acidose métabolique, constituent la gravité initiale de cette glycogénose.

Classiquement, les enfants atteints de glycogénose de type I présentent un faciès poupin, un abdomen protubérant et des membres graciles. Le développement cognitif est généralement normal, sauf si le patient présente des lésions cérébrales dues à des épisodes d'hypoglycémie récurrents.

Un retard de croissance dû à un hypoinsulinisme chronique, une ostéopénie voire une ostéoporose avec un risque accru de fractures [2], et un retard pubertaire sont fréquents en l'absence de traitement, mais peuvent être améliorés avec un bon contrôle métabolique.

Une hyperuricémie est très fréquente (plus de 50 % des cas). L'hypoinsulinisme est de règle. L'hyperlipidémie est sévère, de type mixte, mais l'hypertriglycéridémie est généralement plus marquée que l'hypercholestérolémie ; elle est responsable d'une stéatose hépatique (Figure 1).

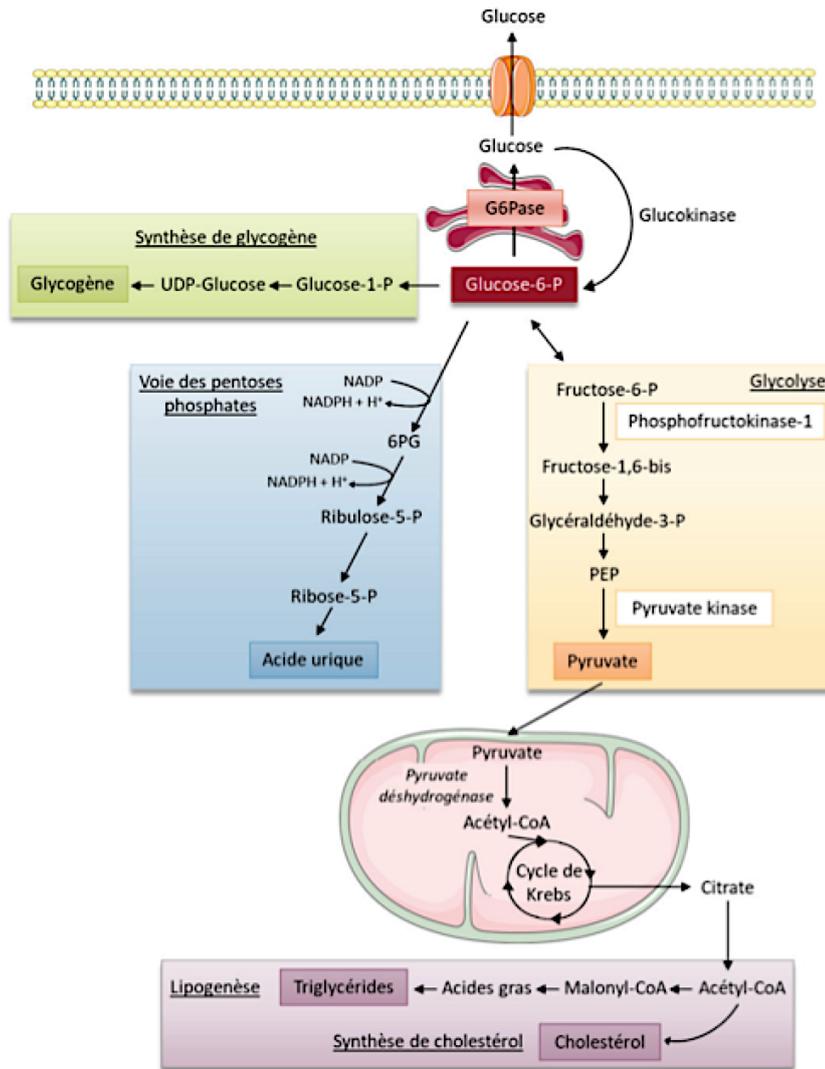


Figure 1 : Voies métaboliques activées lors d'une déficience en G6Pase dans le foie (Adapté de Postic et al 2007)

Les transaminases hépatiques peuvent être modérément augmentées. L'atteinte des fonctions plaquettaires [3], due à la dyslipidémie, explique la tendance aux saignements. Dans le type Ib, il existe généralement une neutropénie, ainsi que des anomalies fonctionnelles des polynucléaires neutrophiles et des monocytes, à l'origine d'ulcérations des muqueuses orales récurrentes [4], de gingivite et d'une maladie parodontale rapidement progressive, ainsi que de la survenue d'une maladie inflammatoire de l'intestin évoquant une maladie de Crohn [5]. Cette atteinte des polynucléaires neutrophiles est due au fait que la protéine G6PT, en maintenant l'homéostasie énergétique des neutrophiles, assure leur bon fonctionnement. Ainsi, une perte d'activité de la G6PT dans ces cellules induit un stress oxydatif et une augmentation de l'apoptose. Cependant, il est prudent de se rappeler que les taux de neutrophiles peuvent être normaux au cours des deux premières années de vie.

La majorité des patients atteints de GSD I présentent une néphromégalie facilement observable par échographie [6][7]. Les complications à long terme sont retardées par un bon contrôle métabolique [8]. Les adénomes hépatiques sont fréquents et peuvent, dans de rares cas (moins de 10 %), évoluer vers l'hépatocarcinome [9]. Les complications rénales sont également fréquentes et peuvent évoluer vers l'insuffisance rénale. La survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire est exceptionnelle, mais de pronostic très grave [10][11].

La biopsie du foie montre une surcharge qui se colore positivement au PAS (Periodic Acid Schiff), ainsi qu'une stéatose. Une fibrose est présente chez quelques patients. L'étude génétique est le plus souvent réalisée d'emblée par l'analyse

des gènes G6PC (17q21) et SLC37A4 (11q23.3), ce qui permet d'éviter le geste invasif d'une biopsie du foie. La présence de deux altérations géniques pathogènes sur l'un ou l'autre gène permet d'établir le diagnostic.

Le traitement est diététique [12] et vise à corriger les troubles métaboliques pour éviter les atteintes neurologiques, assurer une croissance normale et limiter les complications à long terme. Les bases du traitement sont la prise de repas très fréquents et l'instauration d'une nutrition entérale nocturne à débit constant. Après 18 mois, l'amidon de maïs cru (Maïzena) peut être introduit progressivement et, à raison de plusieurs prises par nuit, peut remplacer la nutrition entérale nocturne. Les apports en fructose et galactose, qui risquent d'aggraver l'hyperlactacidémie, doivent être restreints. En cas de microalbuminurie, un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion doit être instauré. Les thérapeutiques adjuvantes incluent des compléments vitaminiques, du calcium et de l'allopurinol en cas d'hyperuricémie. Dans la glycogénose de type Ib, l'utilisation de G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor ou facteur de croissance granulocytaire) permet de corriger la neutropénie, de réduire la sévérité des infections bactériennes et d'améliorer la maladie inflammatoire intestinale. Une transplantation hépatique peut être nécessaire en cas de mauvais contrôle métabolique et/ou d'hépatocarcinome ; elle permet de corriger les anomalies métaboliques. La greffe de rein peut également être réalisée en cas d'insuffisance rénale sévère. Des essais de thérapie génique sont actuellement en cours chez la souris et le chien [13].

4. Conclusion :

Les glycogénoses de type I sont transmises selon le mode autosomique récessif. Un conseil génétique doit être systématiquement proposé aux parents d'un enfant atteint. En général, les parents sont chacun porteurs hétérozygotes d'une des mutations retrouvées chez leur enfant. Le risque de récurrence est de 25 % à chaque grossesse. C'est une étiologie rare d'aphtose buccale subintrante.

Conflit d'intérêts

Aucun conflit d'intérêt.

Références

- [1]. Boers SJ, Visser G, Smit PG, Fuchs SA. Liver transplantation in glycogen storage disease type I. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:47. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-47>
- [2]. Minarich LA, Kirpich A, Fiske LM, Weinstein DA. Bone mineral density in glycogen storage disease type Ia and Ib. *Genet Med* 2012;14:737-741.
- [3]. Czapek EE, Deykin D, Salzman EW. Platelet dysfunction in glycogen storage disease type I. *Blood* 1973;41:235-247
- [4]. Visser G, Rake JP, Fernandes J, et al. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: results of the European Study on Glycogen Storage Disease type I. *J Pediatr* 2000;137:187-191.
- [5]. Yamaguchi T, Ihara K, Matsumoto T, Tsutsumi Y, Nomura A, Ohga S, et al. Inflammatory bowel disease-like colitis in glycogen storage disease type 1b. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7:128-32.
- [6]. Ba Chen YT, Scheinman JI, Park HK, Coleman RA, Roe CR. Amelioration of proximal renal tubular dysfunction in type I glycogen storage disease with dietary therapy. *N Engl J Med* 1990;323:590-593.
- [7]. Chen YT. Type I glycogen storage disease: kidney involvement, pathogenesis and its treatment. *Pediatr Nephrol* 1991;5:71-76.
- [8]. Labrune P, Eberschweiler PT, Boudjemline AM, Hubert-Buron A, Petit F, Gajdos V. Natural history of hepatic glycogen storage disease. *Presse Med* 2008;37(7-8):1172-7.
- [9]. Bandsma RH, Smit GP, Kuipers F. Disturbed lipid metabolism in glycogen storage disease type 1. *Eur J Pediatr*. 2002;161:S65-9.

- [10].** Kishnani P, Bengur AR, Chen YT. Pulmonary hypertension in glycogen storage disease type I. *J Inherit Metab Dis* 1996;19:213-216.
- [11].** Humbert M, Labrune P, Simonneau G. Severe pulmonary arterial hypertension in type 1 glycogen storage disease. *Eur J Pediatr* 2002;161(suppl 1): S93-S96.
- [12].** Froissart R, Piraud M, Boudjemline AM, Vianey-Saban C, Petit F, Hubert-Buron A, et al. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:27.
- [13].** Weinstein DA, Correia CE, Conlon T, Specht A, Verstegen J, OnclinVerstegen K, et al. AAV-mediated correction of a canine model of glycogen storage disease type Ia. *Hum Gene Ther* 2010;Jun 1 [Epub ahead of print].
-