



Article Original

Dépistage des Signes Cliniques et Biologiques de la Glycogénose de Type 1 chez les Enfants Atteints de Troubles Neurocomportementaux à Kinshasa

Clinical and biological screening of type 1 glycogen storage disease in children with neurobehavioral disorders in Kinshasa

Mangyanda KL¹, Célestin Nsibu NC¹, Bifu C¹, Matondo R¹, Mbambi S¹, Mbuila C¹

RÉSUMÉ

¹. Hôpital universitaire de Kinshasa, unité de soins intensifs et métabolisme. République démocratique du Congo

Auteur correspondant :
Mangyanda Kinkembo Laurent
Adresse e-mail :
lmangyanda@yahoo.fr

Mots-clés : Phénotype de Glycogénose de type 1, troubles neurocomportementaux ; enfants, Kinshasa
Keywords: Type 1 glycogenosis phenotype, neurobehavioural disorders; children, Kinshasa

Introduction. La glycogénose de type 1 (GSD1) est une maladie des hypoglycémies récurrentes par déficit de *Glucose-6-Phosphatase (G6Pase)*. Elle entraîne un dysfonctionnement du système nerveux central (SNC) et des troubles neurocomportementaux. La triade, hypoglycémie de jeûne court - hyperlactacidémie - hépatomégalie, fait le diagnostic avant la détection d'anomalie du gène de *G6Pase*. Les polymères de glucose contenus dans le maïs (Maïzena®) préviennent l'hypoglycémie et les troubles neurocognitifs. L'objectif de notre étude était de détecter les caractéristiques clinicobiologiques de la GSD1. **Matériels et méthodes.** Nous avons mené une étude transversale multicentrique d'avril 2016 à mai 2018 dans les institutions de réadaptation neurocomportementale de Kinshasa. Étaient inclus les filles et garçons de 4 à 19 ans sans antécédents de traumatisme crânien et / ou de méningite ou d'encéphalite. Le test statistique de Wilcoxon-Mann Whitney a été utilisé grâce au logiciel Minitab 18® avec un seuil p inférieur à 0,05. **Résultats.** Cent vingt-et-un enfants étaient éligibles, dont 74 garçons et 47 filles (sex-ratio = 1,55). Leur âge moyen était de 9,36 ans ± 3,22 (4-19 ans) ; le premier quartile à 7 et le troisième quartile à 11,8 ans. Les signes de GSD1 étaient corrélés avec les atteintes neurologiques de la manière suivante : l'hyperlactacidémie était corrélée au retard cognitif, aux troubles de la mémoire, à l'hépatomégalie, aux repas rapprochés ; l'hypoglycémie était corrélée au retard cognitif, au trouble de mémoire, à l'hépatomégalie et aux repas rapprochés. **Conclusion.** La triade clinicobiologique de la GSD1 1 a été retrouvée chez les enfants atteints de troubles neurocomportementaux, ce qui suggère la participation de GSD1.

ABSTRACT

Introduction. Type 1 glycogenosis, disease of recurrent hypoglycemia is due to Glucose-6-Phosphatase (G6Pase) deficiency. It leads to central nervous system (CNS) dysfunction and neurobehavioral disorders. The triad, short-fasting hypoglycemia -hyperlactacidemia - hepatomegaly is a clue to the diagnosis before detection of an abnormality in the G6Pase gene. The glucose polymers contained in corn (Maïzena®) prevent hypoglycemia and neurocognitive disorders. The aim of our study was to detect the clinicobiological features of GSD1. **Materials and methods.** After authorization of the ethics committee, a multicenter cross-sectional study was carried out from April 2016 to May 2018 in the neurobehavioral rehabilitation institutions of Kinshasa. We included girls and boys aged 4 to 19 years, without a history of head trauma and / or meningitis or encephalitis. The Wilcoxon-Mann Whitney statistical test was used using Minitab 18® software with a p-threshold less than 0.05. **Results.** One hundred and twenty-one children were studied, 74 boys and 47 girls (sex ratio 1.55). The mean age was 9.36 years ± 3.22 (4-19 years); the first quartile at 7 and the third quartile at 11.8. years. Signs of GSD1 were correlated with neurological damage as follows: hyperlactacidemia correlated with cognitive delay, memory impairment, hepatomegaly, close meals; hypoglycemia was correlated with cognitive delay, memory impairment, hepatomegaly, and close meals. **Conclusion.** The clinicobiological triad of GSD1 1 is found in children with neurobehavioral disorders in Kinshasa, which suggests the participation of GSD1.

INTRODUCTION

La glycogénose de type 1 (GSD1) est une maladie innée du métabolisme intermédiaire due à un déficit fonctionnel de la *glucose 6-phosphatase (G6Pase)*. Cette dernière, située au carrefour de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse, est l'enzyme ultime dans la production du glucose endogène pour le maintien d'une glycémie normale. Ainsi le défaut fonctionnel de *G6Pase* donne lieu à l'installation d'incidents d'hypoglycémie au jeûne

de courte durée (2 à 3 heures) avec des conséquences négatives sur le fonctionnement du système nerveux central (SNC).

Les signes cliniques sont essentiellement ceux liés à l'hypoglycémie avec possibilité de troubles neurologiques tels que le retard cognitif, les troubles de la mémoire, les crises convulsives, le coma et les troubles neurocomportementaux, ensuite ceux liés à l'accumulation excessive du glycogène dans le foie, les

reins et la muqueuse intestinale, et enfin à l'acide lactique et l'acide urique [1-8].

La probabilité de GSD1 serait élevée lorsqu'il existe des caractéristiques cardinales notamment l'hypoglycémie de jeûne court (2 à 3 heures) associée à l'hyperlactacidémie et à l'hépatomégalie avant la confirmation par la détection d'une anomalie sur le gène de G6Pase. L'intervalle court des repas est un signe clinique supplémentaire à prendre en compte ; il traduit le mécanisme de contre-régulation de l'organisme face à l'hypoglycémie [6].

En République Démocratique du Congo (RDC), un pays tropical avec des maladies infectieuses prédominantes et un taux élevé de traumatismes intrapartum, plus de 2% des enfants de moins de 5 ans sont globalement handicapés sans aucune discrimination étiologique [9]. Les données publiées sur cette déficience mentale et / ou physique sont rares et hétérogènes. Mais certaines études avec des tests métaboliques ont été menées dans ces contextes et ont démontré l'existence d'erreurs innées du métabolisme pouvant expliquer ces handicaps [10, 11].

L'objectif de notre étude était de détecter les caractéristiques (phénotype) et biologiques (hypoglycémie et hyperlactacidémie) qui peuvent suggérer la GSD1 comme responsable de troubles neurocomportementaux observés chez les enfants étudiés.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Nous avons mené une étude transversale d'avril 2016 à avril 2018 dans trois établissements spécialisés de réadaptation pour enfants déficients mentaux dénommés « Centre Bondeko, Centre Bon Départ et Centre d'Éveil de Lemba et UPN » à Kinshasa.

Seuls les enfants de deux sexes âgés de 4 à 19 ans étaient inclus après l'obtention du consentement écrit des parents ainsi que de l'autorisation du Comité national d'éthique sous le numéro ESP / CE / 051/2016. Les enfants ayant des antécédents de traumatisme crânien et / ou de méningite et/ou d'encéphalite ont été exclus.

L'examen clinique de chaque enfant a été réalisé par deux pédiatres et un neuropédiatre, et portait sur les signes évocateurs de GSD1 tels que des troubles cognitifs, troubles de la mémoire, crises convulsives, antécédent de coma, troubles du spectre autistique, retard de croissance et hépatomégalie. Les parents ont été interrogés sur les signes d'autorégulation de l'hypoglycémie notamment la prise des repas à intervalle court ainsi que sur les antécédents d'infections à répétition, de saignements et de l'hypersexualité. Les résultats d'examen clinique étaient validés par l'investigateur principal puis consignés sur un fichier Excel.

Les résultats des examens biologiques, la lactacidémie et la glycémie de jeûne court (2 à 3 heures), participant à la triade diagnostique de GSD1 ont été obtenus à partir du sang veineux.

Pour amenuiser les erreurs liées au prélèvement, la valeur normale de la lactacidémie était fixée à moins 2 mmol/L au lieu de 1,8mmol ; tandis que celle de la glycémie supérieure ou égale à 3 mmol/L (54g/L). Néanmoins l'évaluation des apports glucidiques n'ont pu se faire faute de diététiciens dans les différentes institutions concernées ; de plus les enfants prenaient leurs repas au domicile des parents.

Des tests d'analyse descriptive ont été utilisés et les variables ont été résumées en utilisant soit les proportions, soit la moyenne et l'écart type. Le test statistique de Wilcoxon-Mann Whitney et le test de Moon Median ont été utilisés grâce au logiciel Minitab¹⁸ avec une valeur p inférieure à 0,05.

RÉSULTATS

Caractéristiques sociodémographiques des enfants

Les caractéristiques sociodémographiques des enfants se trouvent dans la figure 1.

Cent vingt-et-un enfants ont été inclus, dont 74 garçons et 47 filles (sex-ratio 1,55). L'âge moyen était de 9,36 ans \pm 3,22 (4-19 ans), le premier quartile à 7 et le 3er quartile à 11, 8.ans.

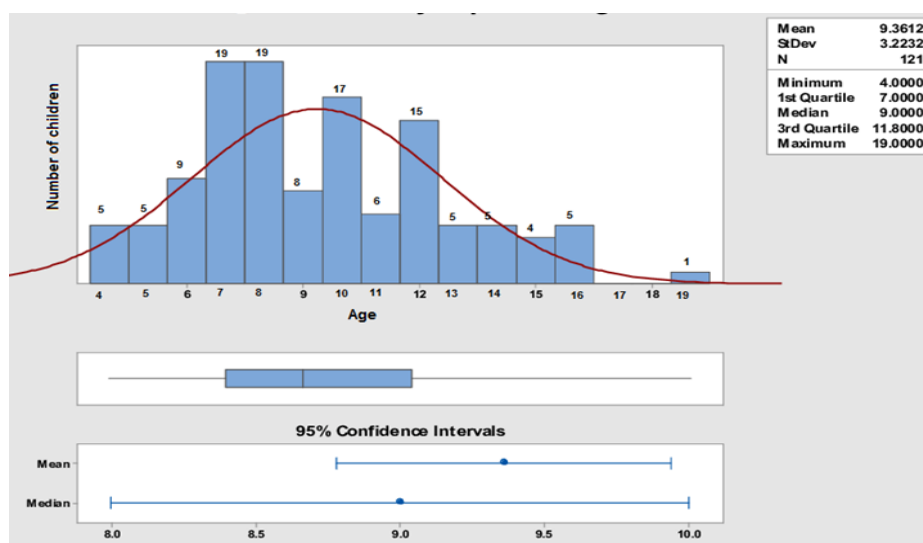


Figure 1 : Summary report of ages

Signes cliniques évocateurs de GSD1 chez les enfants

Les signes cliniques et les signes évocateurs de GSD1 sont présentés dans la figure 2.

Les troubles neurologiques ont été plus fréquents que les autres anomalies cliniques et comprenaient un retard cognitif (89%), des troubles du spectre autistique (83%),

des troubles de la mémoire (76%), des antécédents de convulsions (34%). Néanmoins, nous avons observé deux signes cliniques de GSD1 notamment les repas fréquents à intervalles rapprochés (32%) qui représentent une réaction à l'hypoglycémie due au déficit en G6Pase, et l'hépatomégalie (21%).

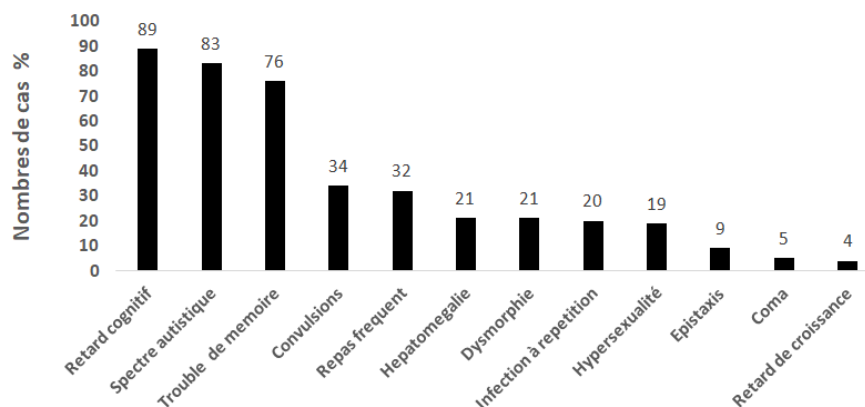


Figure 2. Enfants par signes cliniques (n=121)

Caractéristiques biologiques chez les enfants

La lactacidémie et la glycémie ont été mesurées et les détails ont été décrits dans les tableaux 1 et 2. En effet ces deux paramètres biologiques, associés à l'hépatomégalie, participent à la triade clinicobiologique pour le diagnostic de GSD1.

Tableau 1 : Lactacidémie rapportée aux signes cliniques positifs de GSD1

Signe Clinique	Moyenne	Médiane	Écart-type	Valeur P
Lactacidémie (mmol /Litre)				
Repas	3,41	3,4	0,93	0,002
Autisme	2,42	1,8	1,48	0,76
Retard statur pondéral	2,10	2,1	0,51	0,81
Retard cognitif	2,54	3,7	1,39	0,001
Mémoire	2,44	2,3	0,12	0,02
Hypersexualité	2,27	1,7	0,96	0,76
Convulsion	2,30	2,05	1,33	0,48
Coma	1,37	1,7	0,41	0,60
Hépatomégalie	2,99	3,25	0,74	0,001
Infections à répétition	2,64	3,2	1,17	0,002
Épistaxis	1,22	1,2	0,45	0,87
Poupon	2,63	2,45	1,17	0,05

Tableau 2 : Valeurs de la glycémie rapportées aux signes cliniques positifs de GSD1

Signe Clinique	Moyenne	Médiane	Écart-type	Valeur P
Glycémie (g/Litre)				
Repas	46,9	45,5	3,9	0,02
Autisme	80,2	80	43,8	0,65
Retard Statur pondéral	75	75	18,3	0,76

Tableau 2 (suite) : Valeurs de la glycémie rapportées aux signes cliniques positifs de GSD1

Retard cognitif	42,4	43	7,3	0,001
Mémoire	45,1	44	6,1	0,001
Hypersexualité	88,73	96,5	34,5	0,82
Convulsion	79,4	80	43,3	0,65
Coma	82,3	88	235	0,69
Hépatomégalie	45	44	5,9	0,001
Infections à répétition	72,6	63	30,4	0,45
Épistaxis	96	96	33,4	0,83
Poupon	70	69	27,2	0,73

Hormis le coma, les saignements, l'hypersexualité et les troubles autistiques, les valeurs médianes de la lactacidémie ont dépassé la valeur seuil de 2 mmol / L. En utilisant le test de Moon Median, les valeurs médianes les plus élevées ont été observées chez les enfants présentant un retard cognitif (3,7 mmol/L), des repas à intervalle rapproché (3,4 mmol/L), des troubles de mémoire (2,3 mmol/L), l'hépatomégalie (3,25 mmol/Litre), les infections à répétition (3,2 mmol/L) et le retard de croissance (2,10 mmol/L).

Pour la glycémie, les valeurs médianes étaient basses et ont été observées chez les enfants présentant un retard cognitif (43 mg/L), des troubles de la mémoire (44 mg/L), une hépatomégalie (44 mg/L) et un intervalle de repas rapproché (45,5mg/L).

DISCUSSION

Les troubles neurocomportementaux observés chez les enfants à Kinshasa ont diverses étiologies. Des infections, des traumatismes obstétricaux et des maladies génétiques ont été incriminés, mais au moins 30% des causes sont inconnues et mal documentées dans le pays [9]. Les erreurs innées du métabolisme telles que GSD1 doivent être évoquées et recherchées comme cela a été rapporté par certains auteurs [10, 11].

Pour maximiser les chances ou la probabilité de trouver des enfants atteints de GSD1, nous avons inclus dans notre série des élèves présentant une ou plusieurs caractéristiques cliniques suggestives couplées à une analyse de la lactacidémie et de la glycémie et avons exclu tous les enfants ayant des antécédents d'infection néonatale, de traumatisme obstétrical et de méningites ou d'encéphalite. Parmi la multitude de maladies métaboliques pouvant être explorées, le choix du GSD1 a été motivé par la simplicité d'évoquer ce diagnostic à la fois cliniquement et biochimiquement avant toute confirmation moléculaire qui ne peut être facilement obtenue dans les milieux à faibles ressources comme la République Démocratique du Congo.

Les enfants d'âge scolaire ont été ciblés et inclus dans cette étude en raison de la spasticité cérébrale avant l'âge de 20 ans et un éventuel processus de correction anatomique et physiologique pouvant se produire [12-17]. Comme la GSD1 est une maladie autosomique récessive, on s'attend à ce qu'elle ait autant de garçons que de filles. Cependant, dans notre série, le sexe masculin était plus représenté que le sexe féminin avec un sex-ratio de 1,55, mais aucune véritable raison ne peut être donnée pour étayer ce résultat.

Le glucose est la principale source d'énergie pour le cerveau tandis que les acides gras et aminés y contribuent moins et surtout pendant la période de jeûne. Cela implique le maintien de la glycémie dans les limites de la normale afin d'éviter la perturbation des fonctions cérébrales notamment le dysfonctionnement du circuit de Papez (tractus hippocampo-mammillo-thalamo-cingulaire) qui régule la mémorisation et la mémoire à long terme ainsi que l'intégration des souvenirs, des noyaux gris centraux et du cortex [1-5, 8, 18, 19].

Cependant ce dysfonctionnement cérébral dû aux épisodes d'hypoglycémie épargne le cervelet et le tronc cérébral, car aucune lésion n'a été observée en imagerie par résonance magnétique (IRM) dans ces zones comme rapporté par Melis D et al [7, 20].

Selon la région cérébrale concernée, les caractéristiques cliniques suivantes peuvent être observées telles que le retard cognitif, les troubles de la mémoire et les troubles du spectre autistique. Dans le GSD1, ces troubles neurologiques seraient la conséquence d'épisodes répétés d'hypoglycémie passés parfois inaperçus [7, 20].

L'enquête rétrospective européenne qui a inclus 288 patients GSD1 a observé notamment les troubles cognitifs et le retard des acquisitions psychomotrices [6]. Ces anomalies étaient plus fréquentes chez les patients ayant eu un ou plusieurs épisodes d'hypoglycémie malgré une prise en charge adaptée. Pour éviter les épisodes hypoglycémiques insidieux, ils ont insisté sur l'impératif de détecter tout trouble glycémique et de le traiter rapidement.

Dans notre série les anomalies neurologiques notamment le retard cognitif, les troubles de la mémoire, les troubles du spectre autistique et les antécédents de coma et de convulsions ont été retrouvés chez plus de la moitié des enfants. Parmi ces signes cliniques le retard cognitif et les troubles de la mémoire avaient une valeur statistique significative ($p < 0,001$). Ainsi ces signes cliniques

démontrent les conséquences de l'hypoglycémie sur le système nerveux central en particulier le déficit énergétique de l'hippocampe et du cortex. Cela peut suggérer que de nombreux enfants inclus soient potentiellement affectés par la GSD1, ce qui est réconforté par les résultats de la glycémie et de la lactacidémie dans notre étude.

Lorsque nous considérons la médiane de la lactacidémie, elle était élevée et associée aux signes neurologiques des enfants de notre série : le retard cognitif (3,7 mmol/L), les troubles de la mémoire (2,3 mmol/L). Elle était aussi élevée et corrélée à d'autres signes généralement observés dans la GSD1 : l'intervalle des repas rapproché (3,4 mmol/L), l'hépatomégalie (3,25 mmol/L) et les infections à répétition (3,2 mmol/L). Ces résultats ont été aussi observés pour l'hypoglycémie dont la médiane était basse.

Ainsi la prédominance de l'intervalle de repas rapproché et de l'hépatomégalie ainsi que l'hypoglycémie associée à l'hyperlactacidémie dans un contexte de jeûne court chez les enfants de notre étude font un lien avec la GSD1. En effet la combinaison d'hypoglycémie de jeûne court avec hyperlactacidémie et hépatomégalie constitue la triade classique de GSD1. L'intervalle de repas rapproché dans le contexte de GSD1 est considéré comme une réaction de l'organisme en réponse à l'hypoglycémie évitant ainsi des lésions cérébrales [6], tandis que l'hépatomégalie et l'hyperlactacidémie traduisent respectivement l'accumulation du glycogène non utilisé lors de la glycogénolyse et l'accumulation de lactate suite au déficit de la néoglucogénèse.

Ainsi, dans nos milieux, ce comportement qui consiste à demander la nourriture à des intervalles courts associé à la découverte d'une hypoglycémie devrait impliquer la recherche d'une hépatomégalie et un dosage sanguin de lactate. En présence de la triade classique notamment hypoglycémie, hépatomégalie et hyperlactacidémie, le diagnostic de GSD1 doit être évoqué et le traitement diététique doit être instauré avant toute confirmation par la détection d'une anomalie du gène de G6Pase.

Le traitement de GSD1 est essentiellement diététique. Il a pour but de corriger les troubles métaboliques et d'éviter ainsi les atteintes neurologiques dues aux épisodes répétés d'hypoglycémie, d'assurer une croissance normale et enfin de limiter le plus possible les complications à long terme notamment les troubles neurocognitifs.

Néanmoins les enfants atteints de GSD1 ont une tolérance élevée à l'hypoglycémie, mais cela constitue par ailleurs une difficulté supplémentaire pour le diagnostic [21-23]. C'est dire qu'il faut insister d'emblée, pour le clinicien des pays d'Afrique noire, d'une part sur l'importance du dépistage de l'hypoglycémie de jeûne court due à la GSD1 et, d'autre part avant les analyses génétiques, la mise en place thérapeutique par l'administration entérale des polymères de glucose contenus dans la fécule de maïs (Maïzena®), aliment moins onéreux et cultivé dans ces contrées; ce qui permet de prévenir la survenue insidieuse de tels épisodes et épargner le cerveau d'une neuroglucopénie. La prévention de la neuroglucopénie

permet d'éviter, chez les enfants africains et ceux des pays sous-développés, les retards neurocomportementaux dus aux lésions cérébrales consécutives aux épisodes d'hypoglycémie de la GSD1. Néanmoins les anomalies neurologiques observées dans notre série peuvent être également la conséquence d'autres maladies neurologiques. Cependant la présence de la triade hypoglycémie de jeûne court-hyperlactacidémie -hépatomégalie devrait faire évoquer en priorité la GSD1 et débiter d'emblée la prise en charge thérapeutique sans attendre les résultats génétiques, souvent longs et pas toujours accessibles pour les pays en développement. Il apparaît primordial de préserver les fonctions cérébrales en prévenant les épisodes hypoglycémiques, surtout dans la petite enfance.

CONCLUSION

Les atteintes cérébrales observées dans notre série sont parmi les plus décrites dans les crises induites de l'hippocampe, des noyaux gris centraux et du cortex cérébral superficiel lors d'épisodes d'hypoglycémie. Ailleurs, les signes cliniques (hépatomégalie) et biologiques (hypoglycémie et hyperlactacidémie au jeûne court) retrouvés dans notre enquête évoquent la GSD1 comme l'une des causes probables de troubles neurologiques observés chez les enfants inclus. Cependant la détection d'anomalies du gène de G6Pase pourrait fournir des données pour le développement ultérieur de stratégies de diagnostic et de traitement de cette maladie métabolique en République démocratique du Congo.

Néanmoins nous suggérons au praticien local de se familiariser avec ces caractéristiques cliniques en particulier l'intervalle de repas rapproché et l'hépatomégalie dans le contexte d'une hypoglycémie récurrente qui peut aider à compléter les analyses biochimiques et initier un traitement diététique.

Contributions d'auteurs

Laurent Kinkembo Mangyanda : développement du protocole d'étude, collecte et analyse des données, rédaction et correction

Célestin Ndosimau Nsibu : développement du protocole d'étude, analyse des données, rédaction et correction.

Charles Bifu : collection de données

Rosette Matondo : collection de données

Stéphanie Mbambi : collection de données

Célestin Mbuila : correction

Conflit d'intérêts : aucun

Source de financement : personnelle.

RÉFÉRENCES

1. Press. Role of the hippocampus in the formation and the conservation of the memory. *Nature*. 1989; 341 :54-57.
2. Verloes A. Genetic and autism: chromosomes and autism. *Scientific bulletin of the arapi*. 2010. Spring: 25.
3. Emery JL, Howat AC, Variend S, Vawter GF. Investigating of inborn errors of metabolism in unexpected infant deaths. *Lancet* .1988; ii:29-30.
4. Burchell A, Bell JE, Hume R, Busuttil A. Hepatic microsomal glucose 6 phosphatase system and sudden infant death syndrome. *Lancet* 1989; ii: 291-294.
5. Mai-Anh Nay, Bretagnol A, Boulain T, Auzou P. Lesions to the cerebral imagery after prolonged stern hypoglycemia. *Rev Neuro*. 2016; 172 (Suppl 1): A129-A130.
6. Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonardo JV, Ulrich K, Smit GP. Glycogen storage disease Type 1: diagnosis, management, clinical runs and outcome. Results of European study one Glycogen Storage disease Marks 1 (ESGSD 1). *Eur J Pediatr* 2002;161 (suppl 1): S20-S34.
7. Melis D, Parent G, Della Casa R, Sibilio M, Romano A, Di Room F et al. Brain tamping in glycogen storage disease type 1. *J pediatr*. 2004; 144: 637-642.
8. Lachéradé JC. the consequences of the hypoglycemia. *Réan*. 2008; 17 :437-441.
9. Demographic and Health Survey in the Democratic Republic of Congo 2013-2014. Rockville, Maryland, USA: MPSMRM, MSP and ICF International.
10. Nsibu NC. Clinical and biochemical features in a Congolese infant with a congenital disorder of glycosylation (CDG)-IIX. *Eur J Pediatr Neurol*. 2008; 12:257-261.
11. Sturiale L. Multiplexed glycoproteomic analysis of glycosylation disorders by sequential yolk immunoglobulins immunoseparation and MALDI-TOF MS. *Proteomics*. 2008; 8: 3822-3832.
12. Linkenhoker BA, Knudsen EI. Incremental training increases the plasticity of the auditory space map in adult barn owls. *Nature* 2002; 419: 293-296.
13. Paquette V, Lévesque J, Mansour B et al. Change the mind and you change the brain: effects of cognitive-behavioral therapy on the neural correlated of spider phobia. *Neuroimage*. 2003; 18: 401-409.
14. Bourgeois JP. Synaptogenesis, heterochrony, and epigenesis in the mammalian neocortex. *Acta Paediatr*. 1997; 422 (suppl): 27-33.
15. THAT N, Luciana M. Synaptogenesis in the neocortex of the newborn. 2001. Cambridge, Massachusetts, GETS Press. eds. *Handbook of developmental cognitive neuroscience*: 23-34.
16. Changeux JP. The development of the cerebral connectivity: ultimate stage of the individuation. 2003. Paris. Edition Odile Jacob: 93-115.
17. Goldberg JL. Intrinsic neuronal regulation of axon and dendrite growth. *Curr Opin Neurobiol*. 2004; 14: 551-557.
18. Auer RN, Kalimo H, Olsson Y, Siesjo BK. The temporal evolution of hypoglycemic brain damage I. light and electron-microscopic findings in the rat cerebral cortex. *Acta Neuropathol* 1985; 67:13-24.
19. Singh P, Kaur G. Impact of hypoglycemia and diabetes one CNS: correlation of mitochondrial oxidative stress with DNA damage. *Mol Cell Biochem*. 2004; 260:153-159.
20. Suh SW, Hamby AM, Swanson RA. Hypoglycemia, brain energetic, and hypoglycemic neuronal death. *Glia* 2007; 55: 1280-1286.
21. Michon CC, Gargiulo M, Hahn-Barma V, Petit F, Nadaj-Pakleza A, Herson A, Eymard B, Labrune P, Laforet P. -Cognitive profile of patients with glycogen storage disease type III: a clinical description of seven cases. *J Inherit Metab Dis*. 2015 May;38(3):573-80.
22. Shelly LL, Lei KJ et al: Isolation of the gene for murine glucose-6-phosphatase, the enzyme deficient in glycogen storage disease type 1a. *J Biol Chem* 1993; 268 :21482-21485.
23. Kure S, Hou DC, Suzuki Y, Yamagishi A, Hiratsuka M, Fukuda T, Sugie H, Kondo N, Matsubara Y, Narisawa K. Glycogen storage disease type Ib without neutropenia. *JPediatr*. 2000; 137 :253-256.doi : 10.1067/mpd.2000.107472. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].