



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA**

Glicogenoza tip 0 la copil

Protocol clinic național

PCN -302

Chișinău, 2018

**Aprobat prin ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova
din 23.06.2017, proces verbal nr. 3**

**Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale
al Republicii Moldova nr.74 din 23.01.2018 cu privire la aprobarea Protocolului clinic
național „Glicogenoza tip 0 la copil”**

Elaborat de colectivul de autori:

Mihu Ion	USMF „Nicolae Testemițanu”
Curocichin Ghenadie	USMF „Nicolae Testemițanu”

Recenzenti oficiali:

Victor Ghicavii	Catedră farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
Ghenadie Curocichin	Catedra medicina de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Valentin Gudumac	Catedră medicina de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”
Vladislav Zara	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale
Maria Cumpănă	Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate
Diana Grosu-Axenti	Compania Națională de Asigurări în Medicină

CUPRINS

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	4
PREFAȚĂ.....	4
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ.....	4
A.1. Diagnostic	4
A.2. Codul bolii	4
A.3. Utilizatorii	4
A.4. Scopurile protocolului	5
A.5. Data elaborării protocolului	5
A.6. Data reviziei următoare	5
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor ce au participat la elaborarea protocolului	5
A.8. Definiție	5
A.9. Epidemiologie	5
B. PARTEA GENERALĂ.....	6
<i>B.1. Nivel de asistență medicală primară</i>	6
<i>B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator</i>	7
<i>B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească</i>	8
C. 1. ALGORITM DE CONDUIȚĂ	10
C. 1.1. Algoritm de conduită	10
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR.....	11
C.2.1. Clasificare	11
C.2.2. Etiologie	11
C.2.3. Profilaxie	11
C.2.4. Screening	11
C.2.5. Conduita pacientului	11
<i>C.2.5.1. Anamneza.....</i>	<i>11</i>
<i>C.2.5.2. Manifestări clinice.....</i>	<i>11</i>
<i>C.2.5.3. Diagnostic.....</i>	<i>11</i>
<i>C.2.5.4. Diagnostic diferențial.....</i>	<i>12</i>
C.2.6. Tratament	13
<i>C.2.6.1. Tratament nemedicamentos</i>	<i>13</i>
C.2.7. Supraveghere	13
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	14
D.1. Instituții de asistență medicală primară	14
D.2. Instituții de asistență medicală specializată de ambulator	14
D.3. Instituții de asistență medicală spitalicească specializată	14
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI	15
BIBLIOGRAFIE	18
ANEXA 1. GHIDUL PACIENTULUI CU GLICOGENOZĂ TIP 0.....	16
ANEXA 2. FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „GLICOGENOZA TIP 0 LA COPIL”	17

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

ALT	<i>Alaninaminotransferaza</i>
AMA	<i>Anticorp anti-mitochondrial</i>
ANA	<i>Anticorp antinuclear</i>
AST	<i>Aspartataminotransferaza</i>
CIM-X	<i>Clasificarea Internațională a Maladiilor, revizia a X-a</i>
CMV	<i>Citomegalovirus</i>
EBV	<i>Epstein-Barr Virus</i>
EBV - EA	<i>Antigenul precoce difuz al virusului Epstein-Barr</i>
EBV - EBNA	<i>Antigenul nuclear al virusului Epstein-Barr</i>
EBV -VCA	<i>Antigenul capsidei virusului Epstein-Barr</i>
ECG	<i>Electrocardiografia</i>
ECO-CG	<i>Ecocardiografia</i>
EEG	<i>Electroencefalografia</i>
GSD0	<i>Dereglarea stocării de glicogen, tip 0</i>
GYS1	<i>Gena pentru glicogensintetaza musculară</i>
GYS2	<i>Gena pentru glicogensintetaza hepatică</i>
HAV	<i>Virusul hepatitei A</i>
HBeAg	<i>Antigenul secretor (replicării) al virusului hepatic B</i>
HBsAg	<i>Antigen de suprafață al virusului hepatic B</i>
HCV	<i>Virusul hepatitei C</i>
HDV	<i>Virusul hepatitei D</i>
Ig	<i>Imunoglobulina</i>
IMSP	<i>Instituția Medico-Sanitară Publică</i>
LC	<i>Anticorp anti-citosol hepatic</i>
LKM	<i>Anticorp anti-microsomal hepatic și renal</i>
LP	<i>Anticorp anti-hepatic, anti-pancreatic</i>
MS	<i>Ministerul Sănătății</i>
N	<i>Norma</i>
PAS	<i>Periodic acid-Schiff (reacția acid periodic Schiff)</i>
PCN	<i>Protocol clinic național</i>
RM	<i>Republica Moldova</i>
SLA	<i>Anticorp anti-antigen solubil hepatic</i>
SMA	<i>Anticorp anti-musculatură netedă</i>
TORCH	<i>Toxoplasma, alte infecții (sifilis, HBV, entrovirus, EBV, HZV, parvovirus B19), rubeola, CMV, HSV.</i>

PREFAȚĂ

Protocolul național a fost elaborat de către grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS RM), constituit din specialiștii IMSP Institutul Mamei și Copilului și Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Protocolul de față a fost fundamentat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind „Glicogenoza tip 0 la copil” și va servi drept matrice pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MS RM pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnostic: Glicogenoză tip 0

A.2. Codul bolii:

E. 74 Alte tulburări de metabolism al hidraților de carbon

A.3. Utilizatorii

- Oficiile medicilor de familie (medic de familie și asistenta medicală de familie);
- Centrele de sănătate (medic de familie);
- Centrele medicilor de familie (medic de familie);

- Instituțiile/secțiile consultative (hepatolog, gastroenterolog);
- Asociațiile medicale teritoriale (medic de familie, pediatru, hepatolog, gastroenterolog);
- Secțiile de copii ale spitalelor raionale și municipale (pediatru, hepatolog, gastroenterolog, neurolog, cardiolog, endocrinolog);
- Secția gastroenterologie și hepatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului (hepatolog, gastroenterolog, neurolog, cardiolog, endocrinolog, genetic).

A.4. Scopurile protocolului

- Diagnosticul precoce.
- Managementul terapeutic pentru reducerea complicațiilor.

A.5. Data elaborării protocolului: 2018

A.6. Data reviziei următoare: 2020

A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor ce au participat la elaborarea protocolului

Numele	Funcția deținută
Mihu Ion	d.h.ș.m., profesor universitar Șef secție gastroenterologie și hepatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului. USMF „Nicolae Testemițanu”.
Curocichin Ghenadie	d.h.ș.m., profesor universitar Șef catedră Medicină de familie, șef Laborator genetic. USMF „Nicolae Testemițanu”

Protocolul a fost discutat aprobat și contrasemnat

Denumirea institutiei	Persoana responsabila – semnatura
Comisia Științifico-Metodică de profil Pediatrie	
Asociația Medicilor de Familie din RM	
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	
Consiliul de Experti al MS RM	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

A.8. Definiție

Glicogenoza tip 0 – anomalie genetică autosomal-recesivă, caracterizată prin deficitul enzimei glicogensintetazei, în rezultatul căruia are loc depozitare scăzută de glicogen hepatic și muscular, manifestată prin hipoglicemie *à jeun* și valori serice scăzute ale lactatului și alaninei.

Sinonime

- dereglare de stocare a glicogenului, tip 0
- deficit de glicogensintetază
- deficit de glicogensintază
- GSD 0
- GSD tip 0
- hipoglicemie cu deficit de glicogensintetază

A.9. Epidemiologie

- **Incidența dereglărilor de stocare a glicogenului:** 1: 20.000-25.000 persoane.
- **Prevalența glicogenozei tip 0:** cca 1% din toți pacienții cu afecțiuni de stocare a glicogenului.

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară

Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> Profilaxie primară la moment nu există 	<ul style="list-style-type: none"> Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind (caseta 3).
1.2. Profilaxia secundară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> Prevenirea complicațiilor. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Înlăturarea factorilor ce pot condiționa acutizările (caseta 3).
1.3. Screening-ul primar (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza eredocolaterală pozitivă. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Evaluarea genetică prenatală și postnatală a rudelor de gradul I (caseta 4).
1.4. Screening-ul secundar (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> Pacient din grupul de risc. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Evaluare genetică a pacientului la prezența mutației (caseta 4).
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea diagnosticului de glicogenoză tip 0 (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza: episoade hipoglicemice <i>à jeun</i>/ postprandial, când este sistată alimentarea nocturnă, istoric familial pozitiv. Manifestări clinice de afectare hepatică, cardiacă, musculară, neurologică. Investigații de laborator: hemoleucograma, teste biochimice (glucoza, ALT, AST), sumarul urinei, coprograma. La necesitate ecografia abdominală, ECG. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (casetele 2, 5); Manifestările clinice (caseta 6); Diagnosticul diferențial (caseta 12); Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (caseta 10).
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> Suspecție la glicogenoză tip 0. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Consultație la medicul gastroenterolog, hepatolog. Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 15).
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)	<ul style="list-style-type: none"> Asigurarea unui aport constant de glucide, lipide și proteine. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Recomandări privind modificarea regimului igienico-dietetic (caseta 14); Suspendarea medicamentelor hipoglicemiante.
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6)	<ul style="list-style-type: none"> Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre înlăturarea episodului hipoglicemic acut. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> tratament simptomatic (caseta 13).

4. Supravegherea (C.2.7)	<ul style="list-style-type: none"> Glicogenoză tip 0 cu semne de afectare hepatică, cardiacă, musculară, neurologică. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, hepatolog, endocrinolog, neurolog, cardiolog, pediatru și medicul de familie (caseta 16).
---------------------------------	--	---

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator

Descriere (măsurile)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> Profilaxie primară la moment nu există 	<ul style="list-style-type: none"> Măsurile de profilaxie primară nu se întreprind (caseta 3).
1.2. Profilaxia secundară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> Prevenirea complicațiilor. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Înlăturarea factorilor ce pot condiționa acutizările (caseta 3).
1.3. Screening-ul primar (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza eredocolaterală pozitivă. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Evaluarea genetică prenatală și postnatală a rudelor de gradul I (caseta 4).
1.4. Screening-ul secundar (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> Pacient din grupul de risc. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Evaluare genetică a pacientului la prezența mutației (caseta 4).
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea diagnosticului de glicogenoză tip 0 (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza: episoade hipoglicemice <i>à jeun</i>/ postprandial, când este sistată alimentarea nocturnă, istoric familial pozitiv. Manifestări clinice de afectare hepatică, cardiacă, musculară, neurologică. Investigații de laborator: hemoleucograma, teste biochimice (glucoza, ALT, AST, trigliceride, colesterol total, alanina, lactat), teste imunologice, sumarul urinei, coprograma. La necesitate ecografia abdominală și/sau cardiacă, ECG, EEG, radiografia osoasă, examen genetic. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (casetele 2, 5); Manifestările clinice (caseta 6); Diagnosticul diferențial (caseta 12); Investigații paraclinice obligatorii /recomandabile (caseta 10)
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> Suspecție la glicogenoză tip 0. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Consultație la medicul gastroenterolog, hepatolog. Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 15).
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)	<ul style="list-style-type: none"> Asigurarea unui aport constant de glucide, lipide și proteine. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Recomandări privind modificarea regimului igienico-dietetic (caseta 14); Suspendarea medicamentelor hipoglicemiante.

3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6)	<ul style="list-style-type: none"> • Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre înlăturarea episodului hipoglicemic acut. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • tratament simptomatic (caseta 13).
4. Supravegherea (C.2.7)	<ul style="list-style-type: none"> • Glicogenoză tip 0 cu semne de afectare hepatică, cardiacă, musculară, neurologică. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, hepatolog, endocrinolog, neurolog, cardiolog, pediatru și medicul de familie (caseta 16).

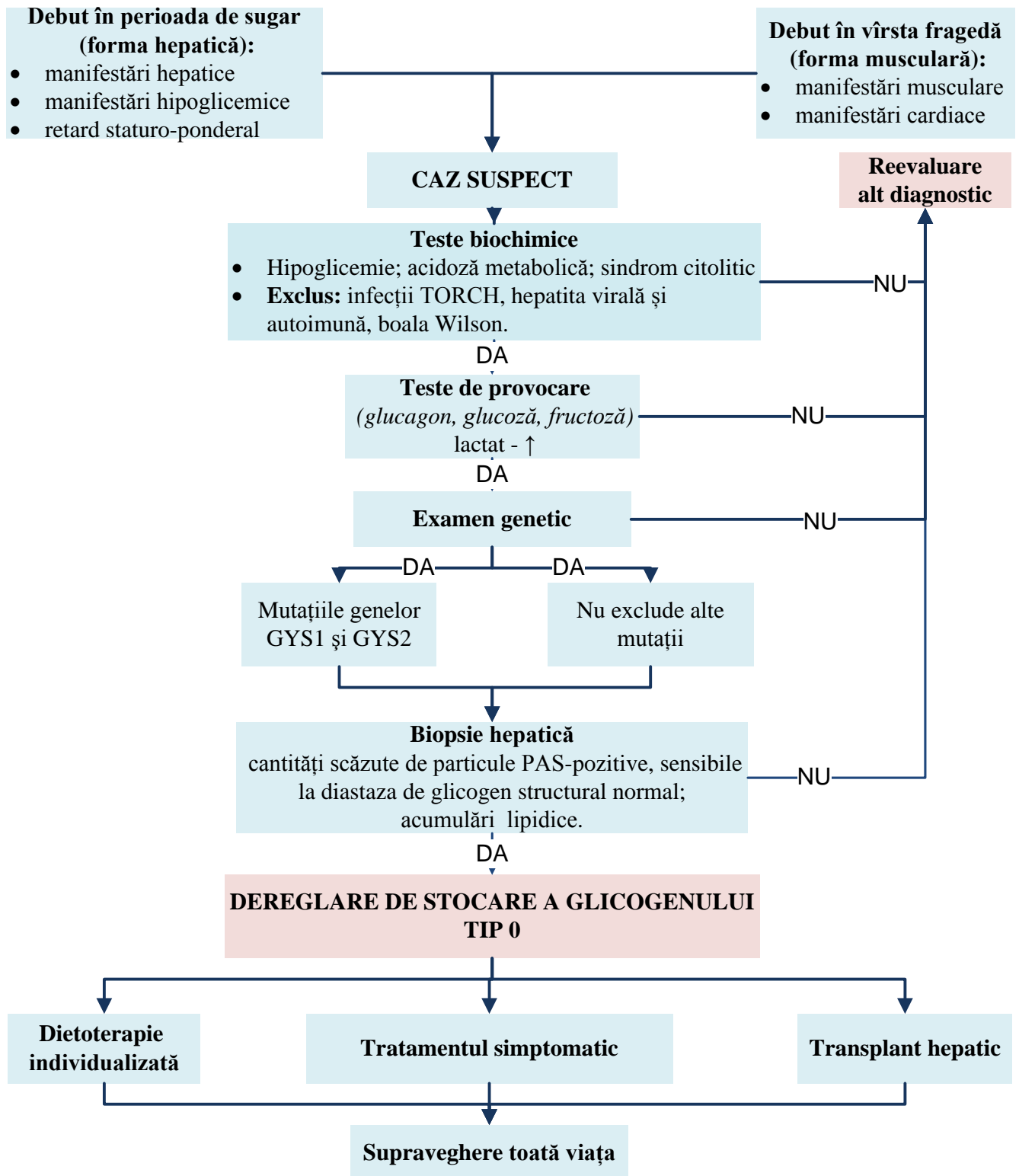
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească

Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizare	<ul style="list-style-type: none"> • Efectuarea intervențiilor și procedurilor diagnostice și terapeutice care nu pot fi executate în condiții de ambulator. 	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 15).
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului de glicogenoză tip 0	<ul style="list-style-type: none"> • Anamneza: episoade hipoglicemice à jeun/ postprandial, când este sistată alimentarea nocturnă, istoric familial pozitiv. • Manifestări clinice de afectare hepatică, cardiacă, musculară, neurologică. • Investigații de laborator: hemoleucograma, teste biochimice (glucoza, ALT, AST, trigliceride, colesterol total, alanina, lactat), teste imunologice, echilibrul acido-bazic, teste de provocare cu glucagon/glucoză/fructoză, sumarul urinei, coprograma. • La necesitate ecografia abdominală și/sau cardiacă, ECG, EEG, radiografia osoasă, examen genetic, biopsia hepatică. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (casetele 2, 5); • Manifestările clinice (caseta 6); • Diagnosticul diferențial (caseta 12); • Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (caseta 10).
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)	<ul style="list-style-type: none"> • Asigurarea unui aport constant de glucide, lipide și proteine. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Recomandări privind modificarea regimului igienico-dietetic (caseta 14); • Suspendarea medicamentelor hipoglicemiante.
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6)	<ul style="list-style-type: none"> • Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre înlăturarea episodului hipoglicemic acut. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Tratament simptomatic (vezi PCN „Alimentația parenterală la copil”) (caseta 13).

4. Externarea	<ul style="list-style-type: none">• Evoluția maladiei, complicațiile și răspunsul la tratament vor determina durata aflării în staționar, care poate fi pînă la 7-14 zile.	Extrasul obligatoriu va conține: <ul style="list-style-type: none">- diagnosticul precizat desfășurat;- rezultatele investigațiilor și tratamentului efectuat;- recomandări explicite pentru medicul de familie și pacient. Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none">• Aplicarea criteriilor de externare (<i>caseta 15</i>);• Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, hepatolog, endocrinolog, neurolog, cardiolog, pediatru și medicul de familie (<i>caseta 16</i>);• Oferirea informației pentru pacient (<i>Anexa 1</i>).
----------------------	--	---

C. 1. ALGORITM DE CONDUITĂ

C. 1.1. Algoritm de conduită



C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificare

Caseta 1. Clasificarea	
<ul style="list-style-type: none"> • GSD 0 hepatică • GSD 0 musculară 	

C.2.2. Etiologie

Caseta 2. Cauze și factori de risc	
<ul style="list-style-type: none"> • Genetic – mutația genei: <ul style="list-style-type: none"> – GYS1 (forma musculară); – GYS2 (forma hepatică). • Factori de risc: <ul style="list-style-type: none"> – maladii gastrointestinale acute; – aport alimentar insuficient (foamea). 	

C.2.3. Profilaxie

Caseta 3. Profilaxia	
<ul style="list-style-type: none"> • Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind. • Profilaxia secundară constă în evitarea <i>factorilor de risc ce pot agrava maladia</i>: <ul style="list-style-type: none"> - evitarea episoadelor hipoglicemice cu ajustarea necesară a dietei; - evitarea perioadelor de foame de >5-7 ore. 	

C.2.4. Screening

Caseta 4. Screening-ul	
<ul style="list-style-type: none"> • Screening-ul primar în cazul anamnezei eredocolaterale pozitive prevede evaluarea molecular-genetică prenatală (amniocenteza/biopsia vilozităților corionice) și/sau postnatală a rudelor de gr. I. • Screening-ul secundar prevede evaluarea genetică a <i>pacienților din grupul de risc</i> cu episoade de hipoglicemie și hepatită cronică de etiologie necunoscută. 	

C.2.5. Conduita pacientului

C.2.5.1. Anamneza

Caseta 5. Repere anamnestice	
<ul style="list-style-type: none"> • Anamneză eredocolaterală pozitivă. • Debutul – episoade hipoglicemice <i>à jeun</i>/ postprandial, când este sistată alimentarea nocturnă. 	

C.2.5.2. Manifestări clinice

Caseta 6. Manifestările clinice	
<i>Forma hepatică (la sugari)</i>	<i>Forma musculară (la preșcolari)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Manifestări hipoglicemice: paliditate; iritabilitate, apatie; dereglări vizuale, dizartrie, hipotonie, ataxie, letargie, convulsii, comă. • Manifestări digestive: hepatomegalie; retard staturo-ponderal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestări musculare: mialgie; miastenie. • Manifestări cardiace: aritmii (sdr. QT prelungit); tahicardie; sincope; stop cardiac.

C.2.5.3. Diagnostic

Caseta 7. Teste de laborator	
Teste biochimice	- glucoza - ↓; AST, ALT - ↑; trigliceride, colesterol total - N, ↑; alanina, lactat - N, ↓.
Echilibrul acido-bazic	- acidoză metabolică (<i>vezi PCN „Pancreatita acută la copil”</i>).
Sumarul urinei (de dimineața)	- glucozurie; cetonurie; diagnosticul diferențial cu deficitul de fructozo-1-fosfat aldolază (intoleranță la fructoză).
Teste imunologice	<ul style="list-style-type: none"> - anti-HAV IgM, anti-HAV IgG, HBsAg, HBeAg, anti-HBeAg, anti-HCV, anti-HDV. - anti-CMV IgM, anti-CMV IgG; - anti-Toxoplasma IgM, anti-Toxoplasma IgG; - anti-HSV tip1 IgM, anti-HSV tip 1 IgG; anti-HSV tip 2 IgM, anti-HSV tip

	2 IgG; - anti-EBV - VCA IgM, anti EBV - VCA IgG; anti-EBV-EA IgG, anti-EBV- EBNA IgG; - anti-rubeola IgM, anti-rubeola IgG; - ANA, AMA, SMA, LKM-1,3; LC-1, SLA, LP.
Examen genetic	<ul style="list-style-type: none"> • Mutațiile genelor: GYS1, GYS 2.

Caseta 8. Teste clinice de provocare

Testul de provocare cu glucagon	<ul style="list-style-type: none"> • <i>a jeun</i> (repaus alimentar 5-7 ore)- lactatul, alanina -N,↓. • <i>post-prandial</i> - lactatul, alanina, glucoza - ↑.
Testul cu glucoză/fructoză (1,75 g/kg, per os)	<ul style="list-style-type: none"> • lactatul - ↑.

Caseta 9. Investigații instrumentale

EEG	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic diferențial.
ECG	<ul style="list-style-type: none"> • Dereglări de ritm cardiac.
ECO-CG	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertrofie miocardică.
Radiografie osoasă	<ul style="list-style-type: none"> • Osteopenie.
Biopsie hepatică	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuarea cantității de glicogen și incluziunilor lipidice în hepatocite.

Caseta 10. Examinările clinice și paraclinice în cadrul asistenței medicale primare, specializată de ambulator și spitalicească

Investigația	AM primară	AM specializată de ambulator	AM spitalicească
Hemoleucograma	<i>O</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
Sumarul urinei	<i>O</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
Coprograma	<i>O</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
Glucoza	<i>R</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
AST, ALT	<i>R</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
Trigliceride, colesterolul total		<i>O</i>	<i>O</i>
Alanina		<i>R</i>	<i>O</i>
Lactat		<i>R</i>	<i>O</i>
Echilibrul acido-bazic			<i>O</i>
Teste imunologice		<i>R</i>	<i>O</i>
Testul de provocare cu glucagon			<i>R</i>
Administrarea p.o a glucozei/fructozei			<i>R</i>
Ecografia abdominală	<i>R</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
EEG		<i>R</i>	<i>R</i>
ECG	<i>R</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
ECO-CG		<i>R</i>	<i>O</i>
Radiografie osoasă		<i>R</i>	<i>R</i>
Examen genetic		<i>R</i>	<i>R</i>
Biopsie hepatică			<i>R</i>

Legendă: O – obligatoriu; R – recomandabil.

Caseta 11. Consult multidisciplinar

endocrinolog	neurolog	cardiolog	genetic	chirurg/transplantolog
--------------	----------	-----------	---------	------------------------

C.2.5.4. Diagnostic diferențial

Caseta 12. Diagnosticul diferențial

- Hipoglicemia acută, glicogenoza tip I, deficitul de fructozo-1-fosfat aldolază.

C.2.6. Tratament

Caseta 13. *Tratamentul*

- *Tratament specific nu există.*
- **Nemedicamentos** – regim igieno-dietic individual.
- **Medicamentos simptomatic:**
 - episodul de hipoglicemie acută (*vezi PCN, „Alimentația parenterală la nou-născut”*).
- **Chirurgical** – transplant hepatic.

C.2.6.1. *Tratament nemedicamentos*

Caseta 14. *Dieta*

Gradul de intervenție dietetică se determină individual pentru fiecare pacient în parte:

- aport constant de glucoză pentru prevenirea hipoglicemiei în repaus alimentar și pentru a oferi necesarul de calorii;
- evitarea carbohidraților procesați, pentru prevenirea lactacidozei;
- mese frecvente bogate în proteine.

Sugari, preșcolari	Preșcolari
<ul style="list-style-type: none"> • Prin sonda nazogastrică, cu o pompă specială, continuu, 1/3 din necesarul caloric total, pentru perioada nopții; • <i>Formule enterale elementare, glucoză sau polimerii ei;</i> • Doza per os: <ul style="list-style-type: none"> - sugari: 8-10 mg/kg/min; - preșcolari: 5-7 mg/kg/min. • Pentru perioada zilei se vor consuma mese frecvente cu conținut înalt de carbohidrați (glucide 65-70%, proteine 10-15%, lipide 20-25%); • Prima masă trebuie administrată nu mai târziu de 15-30 minute după oprirea perfuziei nazogastrice. 	<ul style="list-style-type: none"> • Prin sonda nazogastrică; • <i>Amidon de porumb</i> dizolvat în apă caldă în raport de 1:2; • Între mese; • Doza per os: <ul style="list-style-type: none"> - <2 ani: 1,6 g/kg fiecare 4 ore; - >2 ani: 1,75-2,5 g/kg, fiecare 6 ore.

Caseta 15. *Criteriile de spitalizare și externare*

Criterii de spitalizare	Criterii de externare
<ul style="list-style-type: none"> • confirmarea diagnosticului; • prezența complicațiilor; • necesitatea transplantului hepatic. 	<ul style="list-style-type: none"> • ameliorare clinică; • normalizarea indicilor de laborator.

C.2.7. Supraveghere

Caseta 16. *Supravegherea*

- Perioada de supraveghere va dura toată viața cu evaluarea dezvoltării fizice și maturizării.

Caseta 17. *Complicații*

- Retard staturo-ponderal, osteopenie, retard mental, dereglări de personalitate.

Caseta 18. *Prognosticul*

- **Favorabil** cu dezvoltare fizică și intelectuală armonioasă, în cazul diagnosticului precoce și profilaxia episoadelor hipoglicemice manageriate printr-o dietă corectă.

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1. Instituții de asistență medicală primară	D.2. Instituții de asistență medicală specializată de ambulator	D.3. Instituții de asistență medicală spitalicească specializată
<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - medic de familie; - medic imagist; - asistenta medicală; - laborant. 	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - medic pediatru; - medic gastroenterolog; - medic hepatolog; - medic de laborator; - medic imagist; - asistente medicale; - acces la consultații: neurolog, endocrinolog, cardiolog, genetic. 	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - medic hepatolog; - medic gastroenterolog; - medic pediatru; - medic de laborator; - medic imagist; - medic morfopatolog; - asistente medicale; - acces la consultații: neurolog, endocrinolog, cardiolog, genetic, chirurg.
<p>Dispozitive medicale:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cântar pentru sugari; - cântar pentru copii mari; - taliometru; - panglica-centimetru; - tonometru; - fonendoscop; - electrocardiograf; - ultrasonograf. 	<p>Dispozitive medicale:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cântar pentru sugari; - cântar pentru copii mari; - taliometru; - panglica-centimetru; - tonometru; - fonendoscop; - aparat Röntghen; - electroencefalograf; - electrocardiograf; - ultrasonograf. 	<p>Dispozitive medicale:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cântar pentru sugari; - cântar pentru copii mari; - taliometru; - panglica-centimetru; - tonometru; - fonendoscop; - aparat Röntghen; - electroencefalograf; - electrocardiograf; - ultrasonograf.
<p>Examinări paraclinice:</p> <ul style="list-style-type: none"> - laborator: hemoleucograma, teste biochimice (glucoza, ALT, AST), sumarul urinei, coprograma. - cabinet ecografic; - cabinet de diagnostic funcțional. 	<p>Examinări paraclinice:</p> <ul style="list-style-type: none"> - laborator: hemoleucograma, teste biochimice (glucoza, ALT, AST, trigliceride, colesterol total, alanina, lactat), teste imunologice, sumarul urinei, coprograma; - cabinet ecografic; - cabinet de diagnostic funcțional; - cabinet radiologic; - laborator imunologic; - laborator genetic. 	<p>Examinări paraclinice:</p> <ul style="list-style-type: none"> - laborator: hemoleucograma, teste biochimice (glucoza, trigliceride, colesterol total, AST, ALT, lactat, alanina), sumarul urinei, echilibrul acido-bazic, teste imunologice, teste clinice de provocare cu glucagon/glucoză/fructoză; - cabinet ecografic; - cabinet de diagnostic funcțional; - cabinet radiologic; - laborator imunologic; - laborator genetic; - laborator morfopatologic.
<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tratament simptomatic al episodului hipoglicemic acut. 	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tratament simptomatic al episodului hipoglicemic acut. 	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tratament simptomatic al episodului hipoglicemic acut (vezi PCN, „Alimentația parenterală la nou-născut”).

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Indicatorul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărătorul	Numitorul
1.	Depistarea precoce a pacienților cu glicogenoza tip 0.	Ponderea pacienților cu diagnosticul stabilit glicogenoza tip 0 în prima lună de la apariția semnelor clinice. (in %)	Numărul pacienților cu diagnosticul stabilit de glicogenoza tip 0 în prima lună de la apariția semnelor clinice, pe parcursul unui an x 100.	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de glicogenoza tip 0, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.
2.	Ameliorarea examinării pacienților cu glicogenoza tip 0.	Ponderea pacienților cu diagnosticul glicogenoza tip 0, cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu conform recomandărilor protocolului clinic național „Glicogenoza tip 0 la copil”(in %)	Numărul pacienților cu diagnosticul de glicogenoza tip 0, cărora li s-a efectuat examenul clinic, paraclinic și tratamentul obligatoriu conform recomandărilor protocolului clinic național „Glicogenoza tip 0 la copil”, pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de glicogenoza tip 0 care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.
3.	Ameliorarea calității tratamentului pacienților cu glicogenoza tip 0.	Ponderea pacienților cu diagnosticul de glicogenoza tip 0 care au beneficiat de tratament conform recomandărilor protocolului clinic național „Glicogenoza tip 0 la copil” (in %)	Numărul pacienților cu diagnosticul de glicogenoza tip 0, care au beneficiat de tratament conform recomandărilor protocolului clinic național „Glicogenoza tip 0 la copil”, pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de glicogenoza tip 0, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.

ANEXA 1. Ghidul pacientului cu glicogenoză tip 0.

Ce este glicogenoza tip 0?

Glicogenoza tip 0 este o anomalie genetică caracterizată prin deficitul enzimei glicogensintetazei, care duce la depozitare scăzută de glicogen hepatic sau muscular, care se manifestă din frageda copilărie prin hipoglicemii pe nemâncate.

Cît de des se întâlnește și cum se transmite?

Incidența variază <1:1000.000, fiind afectați în egală măsură atât băieții, cât și fetele. Se transmite autosomal-recesiv (maladia manifestându-se cînd ambii părinți sunt purtători de genă defectă).

Manifestările clinice

Debut:

- **în perioada de sugar:** manifestări ale hipoglicemiei acute (*neurologice* - confuzie mentală, letargie, convulsii, coma, paliditate, iritabilitate, apatie, cefalee, dereglări vizuale, dizartrie, hipotonie, ataxie; *digestive* - nausea, hepatomegalie, retard staturo-ponderal).
- **în perioada de vîrstă fragedă:** *manifestări cardiace* - aritmii, sincope, stop cardiac; *manifestări musculare* - durere și slăbiciune musculară.

Diagnosticul

Diagnosticul este stabilit printr-un examen multidisciplinar și complex al copilului, bazat pe **teste de laborator** care pot confirma prezența dezechilibrului în metabolismul glucidic (glucoza, ALT, AST, lactat, echilibrul acido-bazic), analiza urinei (corpi cetonici, glucoză); **teste de provocare**, **teste genetice specifice:** mutația unei din genele GYS1, GYS2. **Investigații instrumentale** (EEG, ECG, ecografie abdominală și cardiacă, radiografia osoasă). **Biopsia hepatică** este recomandabilă, pentru aprecierea anomaliilor prezente și gradului de afectare a ficatului, cu scop de prognostic sau pentru decizia terapeutică.

Tratament specific nu există.

În ciuda faptului că nu există nici un remediu, echipa medicală va avea grijă de ai ameliora simptomele copilului maximal posibil. Una din direcțiile de bază va include:

Dieta:

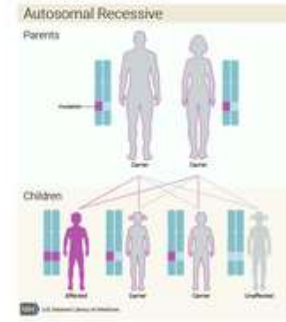
- gradul de intervenție dietetică se determină individual pentru fiecare pacient în parte;
- asigurarea unui aport constant de glucoză pentru prevenirea hipoglicemiei în repaus alimentar și pentru a oferi necesarul de calorii, proteine adecvate pentru creștere;
- mese frecvente bogate în proteine, pe noapte - amidon de porumb nefiert (2g/kg corp), care asigură o eliberare lentă a glucozei;
- se vor evita carbohidrații foarte procesați, pentru a împiedica transformarea excesului de glucoză în lactat.

Tratamentul complicațiilor acute hipoglicemice de controlul cărora depinde prognosticul ulterior.

Cum se va supraveghea copilul cu glicogenoza tip 0?

- perioada de supraveghere va dura toată viața;
- evaluarea și monitorizarea dezvoltării fizice și maturizării;
- evitarea episoadelor hipoglicemice cu ajustarea necesară a dietei;
- evitarea perioadelor de foame >5-7 ore;
- în timpul unei boli acute cu administrarea *per os* scăzută, normoglicemia se va menține prin *perfuzie intravenoasă* de glucoză în secții specializate;
- consult multidisciplinar la necesitate.

Succese!!!



ANEXA 2. Fișa standardizată de audit bazat pe criteriile pentru protocolul clinic național „Glicogenoza tip 0 la copil”

FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERIILE PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „GLICOGENOZA TIP 0 LA COPIL”		
	Domeniul Prompt	Definiții și note
1	Denumirea IMS evaluată prin audit	
2	Persoana responsabilă de completarea Fișei	Nume, prenume, telefon de contact
3	Perioada de audit	DD-LL-AAAA
4	Numărul FM a bolnavului staționar f.300/e	
5	Mediul de reședință a pacientului	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu se cunoaște
6	Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
7	Genul/sexul pacientului	0 = masculin 1 = feminin 9 = nu este specificat
8	Numele medicului curant	
9	Deficitul stocării de glicogen, după mutația genetică	0 = Glicogenoza tip 0, forma hepatică – mutația genei GYS1 1 = Glicogenoza tip 0, forma musculară – mutația genei GYS2
INTERNAREA		
10	Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
11	Timpul/ora internării la spital	Timpul (HH: MM) sau 9 = necunoscut
12	Secția de internare	Departamentul de urgență = 0 ; Secția de profil pediatric = 1; Secția de profil chirurgical = 2; Secția de terapie intensivă = 3
13	Timpul parcurs până la transfer în secția specializată	≤ 30 minute = 0; 30 minute – 1 oră = 1; ≥ 1oră = 2; nu se cunoaște = 9
14	Data debutului simptomelor	Data (DD: MM: AAAA) sau 9 = necunoscută
15	Aprecierea criteriilor de spitalizare	Au fost aplicate: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
16	Tratament administrat la DMU	A fost administrat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
17	În cazul răspunsului afirmativ indicați tratamentul (medicamentul, doza, ora administrării):	
18	Transferul pacientului pe parcursul internării în secția de TI în legătură cu agravarea stării	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
DIAGNOSTICUL		
19	Teste biochimice	după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
20	Teste de provocare	după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
21	Examenul genetic	În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
22	Biopsia hepatică	după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
23		În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
24	Consult multidisciplinar (hepatolog, cardiolog, neurolog; endocrinolog, chirurg)	după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
25	În cazul răspunsului afirmativ indicați specialistul și concluzia	
TRATAMENTUL		

26	Tratament simptomatic	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
27		În cazul răspunsului negativ tratamentul efectuat a fost în conformitate cu protocolul: nu = 0; da = 1
EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA		
28	Data externării sau decesului	Include data transferului la alt spital, precum și data decesului.
29		Data externării (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
30		Data decesului (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
31	Prescrierea recomandărilor la externare	Externat din spital cu indicarea recomandărilor: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
DECESUL PACIENTULUI		
32	Decesul în spital	Nu = 0; Decesul cauzat de glicogenoza tip 0 = 1; Alte cauze de deces = 2; nu se cunoaște = 9.

BIBLIOGRAFIE

1. Bhattacharya K. Investigation and management of the hepatic glycogen storage diseases. *Transl Pediatr.* 2015;4(3):240.
2. Brown LM, Corrado MM, van der Ende RM, Terry G, Derks J, Chen MA, et al. Evaluation of glycogen storage disease as a cause of ketotic hypoglycemia in children. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(3):489.
3. Clasificația Internațională a Maladiilor, revizia a X-a, *București*, 1993, vol. 1.
4. Health Conditions: National Library of Medicine (US). Glycogen storage disease type 0. *Genetics Home Reference* [Internet]. Published: November 8, 2016.
5. Kanters TA, Hoogenboom-Plug I, Rutten-Van Mólken MPMH, Redekop WK, van der Ploeg AT, Hakkaart L. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in classic-infantile patients with Pompe disease. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2014 May;9(1):75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-9-75>.
6. Lynne Ierardi-Curto. Glycogen-Storage Disease Type 0. *Medscape*. Updated: Feb 14, 2014.
7. Nessa A. et al. Mutational analysis of the GYS2 gene in patients diagnosed with ketotic hypoglycaemia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(9-10):963-7.
8. Sukigara S. et al. Muscle glycogen storage disease 0 presenting recurrent syncope with weakness and myalgia. *Neuromuscul Disord.* 2012 Feb;22(2):162-5.
9. Szymańska E. et al. Pediatric patient with hyperketotic hypoglycemia diagnosed with glycogen synthase deficiency due to the novel homozygous mutation in GYS2. *Mol Genet Metab Rep.* 2015 Aug 24;4:83-6.
10. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, et al. Recommendations from the pediatric endocrine society for evaluation and management of persistent hypoglycemia in neonates, infants, and children. *J Pediatr.* 2015;167(2):238–45.