



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

Glicogenoza tip I la copil

Protocol clinic național

PCN-303

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 1 la copil”**

Elaborat de colectivul de autori:

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

Recenzenti oficiali:

Victor Ghicavî	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.....	5
A.1. Diagnostic	5
A.2. Codul bolii	5
A.3. Utilizatorii	5
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	6
B. PARTEA GENERALĂ.....	7
<i>B.1. Nivel de asistență medicală primară</i>	7
<i>B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator</i>	8
<i>B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească</i>	9
C.1. ALGORITM DE CONDUIȚĂ	11
C. 1.1. Algoritm de conduită	11
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR.....	12
C.2.1. Clasificare	12
C.2.2. Etiologie	12
C.2.3. Profilaxie	12
C.2.4. Screening	12
C.2.5. Conduita pacientului	12
<i>C.2.5.1. Anamneza.....</i>	<i>12</i>
<i>C.2.5.2. Manifestări clinice.....</i>	<i>12</i>
<i>C.2.5.3. Diagnostic.....</i>	<i>13</i>
<i>C.2.5.4. Diagnostic diferențial.....</i>	<i>14</i>
C.2.6. Tratament	15
<i>C.2.6.1. Tratament nemedicamentos</i>	<i>15</i>
<i>C.2.6.2. Tratament chirurgical.....</i>	<i>15</i>
C.2.7. Supraveghere	16
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	16
D.1. Instituții de asistență medicală primară	16
D.2. Instituții de asistență medicală specializată de ambulator	16
D.3. Instituții de asistență medicală spitalicească specializată	16
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI	17
BIBLIOGRAFIE	18
ANEXA 1. GHIDUL PACIENTULUI CU GLICOGENOZĂ TIP I.	18
ANEXA 2. FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „GLICOGENOZA TIP I LA COPIL”	20

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

AFP	<i>α-fetoproteina</i>
ALT	<i>Alaninaminotransferaza</i>
AMA	<i>Anticorp anti-mitochondrial</i>
ANA	<i>Anticorp antinuclear</i>
AST	<i>Aspartataminotransferaza</i>
CEA	<i>Antigen carcinoembrionar</i>
CIM-X	<i>Clasificarea Internațională a Maladiilor, revizia a X-a</i>
CK	<i>Creatinkinaza</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>
G6P	<i>Glucozo-6-fosfataza</i>
G6P T1	<i>Translocaza-1 a glucozo-6-fosfatazei</i>
G6P T2	<i>Translocaza-2 a glucozo-6-fosfatazei</i>
G6P T3	<i>Translocaza-3 a glucozo-6-fosfatazei</i>
GGT	<i>γ-glutamyltranspeptidaza</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>
HDL	<i>Lipoproteine cu densitate înaltă</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>
LDL	<i>Lipoproteine cu densitate joasă</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>
PCN	<i>Protocol clinic național</i>
RM	<i>Republica Moldova</i>
RMN	<i>Rezonanță magnetică nucleară</i>
SLA	<i>Anticorp anti-antigen solubil hepatic</i>
SMA	<i>Anticorp anti-musculatură netedă</i>
SUA	<i>Statele Unite ale Americii</i>
TORCH	<i>Toxoplasma, alte infecții (sifilis, HBV, enterovirus, 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 I 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 INTRODUCATIVĂ

A.1. Diagnostic: Glicogenoză tip I

A.2. Codul bolii

E. 74.0 Boala depozitării glicogenului: boala Von Gierke

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, nefrolog, cardiolog, neurolog, ortoped, dermatolog, endocrinolog, hematolog);
- Secția gastroenterologie și hepatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului (hepatolog, gastroenterolog, nefrolog, cardiolog, neurolog, ortoped, dermatolog, endocrinolog, hematolog genetic).

A.4. Scopurile protocolului

- Diagnosticul precoce.
- Managementul terapeutic pentru reducerea complicațiilor.




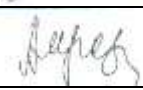

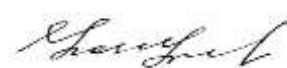
A.5. Data elaborării protocolului: 2018

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 I – anomalie genetică autosomal-recesivă, caracterizată prin defectul enzimei glucozo-6-fosfatazei, în rezultatul căruia are loc depozitarea excesivă a glicogenului în ficat, rinichi și intestin.

Sinonime

- boala von Gierke;

- glicogenoza hepato-renală;
- deficitul de glucozo-6-fosfatază.

A.9. Epidemiologie

- **Incidența**
 - **generală a glicogenozelor:**
 - 1:20.000-25.000 nou-născuți (SUA, Europa);
 - 2,3:100.000 nou-născuți (Canada).
 - **glicogenozei tip I:**
 - 1:50.000 - 100.000 nou-născuți.
- **Prevalența:**
 - cca 24,6 % din toți pacienții cu glicogenoze;
 - cca.80% - tip Ia și 20% - tip Ib, din pacienții cu glicogenoză tip I.

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. 	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 I (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza: în perioada neonatală (episoade hipoglicemice, convulsii, hipotonie, apnee, diaree), în adolescență (retard statural, miastenie, nefrolitiază, gută, pancreatite, otite, gingivite, furunculite), istoric familial pozitiv. Manifestări clinice de afectare hepatică, renală, osteomusculară, neurologică, cutaneomucoasă, endocrină. Investigații de laborator: hemoleucograma, teste biochimice (glucoza, ALT, AST, bilirubina și fracțiile), sumarul urinei, coprograma. La necesitate ecografia abdominală, ECG. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (caseta 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 I. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Consultație la medicul gastroenterolog, hepatolog. Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 17).
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 15); 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 și complicațiilor (infecțioase, metabolice). 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> tratament simptomatic al hipoglicemiei și complicațiilor (antibiotice, antioxidanți, preparate de fier - vezi protocoalele respective) (caseta 13).

<p>4. Supravegherea (C.2.7)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Glicogenoză tip I cu semne de afectare hepatică, renală, neurologică, osteomusculară, cutaneomucoasă, endocrină, hematologică. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, hepatolog, nefrolog, endocrinolog, neurolog, ortoped, hematolog, cardiolog, dermatolog, pediatru și medicul de familie (<i>caseta 18</i>).
--	--	---

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator

<p>Descriere (măsuri)</p>	<p>Motive (repere)</p>	<p>Pași (modalități și condiții de realizare)</p>
<p>I</p>	<p>II</p>	<p>III</p>
<p>1. Profilaxia</p>		
<p>1.1. Profilaxia primară (C.2.3)</p>	<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 (<i>caseta 3</i>).
<p>1.2. Profilaxia secundară (C.2.3)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Prevenirea complicațiilor. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Înlăturarea factorilor ce pot condiționa acutizările (<i>caseta 3</i>).
<p>1.3. Screening-ul primar (C.2.4)</p>	<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 (<i>caseta 4</i>).
<p>1.4. Screening-ul secundar (C.2.4)</p>	<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 (<i>caseta 4</i>)
<p>2. Diagnosticul</p>		
<p>2.1. Suspectarea diagnosticului de glicogenoză tip I (C.2.5)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza: în perioada neonatală (episoade hipoglicemice, convulsii, hipotonie, apnee, diaree), în adolescență (retard statural, miastenie, nefrolitiază, gută, pancreatite, otite, gingivite, furunculite), istoric familial pozitiv. Manifestări clinice de afectare hepatică, renală, osteomusculară, neurologică, cutaneomucoasă, endocrină. Investigații de laborator: hemoleucograma, teste biochimice (glucoza, bilirubina și fracțiile, ALT, AST, lactat, trigliceride, HDL, LDL, fosfataza alcalină, GGT, ureea, creatinina, acid uric, CK, amilaza, lipaza, K, Na, Ca, P, Fe), coagulograma, teste imunologice, sumarul urinei, coprograma. La necesitate ecografia abdominală și/sau cardiacă, ECG, EEG, electromiografia, radiografia osoasă, RMN abdominală, examen genetic. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (<i>caseta 2, 5</i>); Manifestările clinice (<i>caseta 6</i>); Diagnosticul diferențial (<i>caseta 12</i>); Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (<i>caseta 10</i>).
<p>2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Suspecție la glicogenoză tip I. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Consultație la medicul gastroenterolog, hepatolog. Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (<i>caseta 17</i>).

3. Tratatamentul		
3.1. Tratatamentul nemedicamentos (C.2.6.1)	<ul style="list-style-type: none"> Asigurarea unui aport constant de glucide, lipide și proteine. 	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> Recomandări privind modificarea regimului igienico-dietetic (caseta 15); Suspendarea medicamentelor hipoglicemiante.
3.2. Tratatamentul medicamentos (C.2.6)	<ul style="list-style-type: none"> Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre înlăturarea episodului hipoglicemic și complicațiilor (infecțioase, metabolice, cardiovasculare). 	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> tratament simptomatic al hipoglicemiei și complicațiilor (antibiotice, uricozurice, antioxidanți, statine, antihipertensive, preparate de fier - <i>vezi protocoalele respective</i>) (caseta 13).
4. Supravegherea (C.2.7)	<ul style="list-style-type: none"> Glicogenoză tip I cu semne de afectare hepatică, renală, neurologică, osteomusculară, cutaneomucoasă, endocrină, hematologică. 	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, hepatolog, nefrolog, endocrinolog, neurolog, ortoped, hematolog, cardiolog, dermatolog, pediatru și medicul de familie (caseta 18).

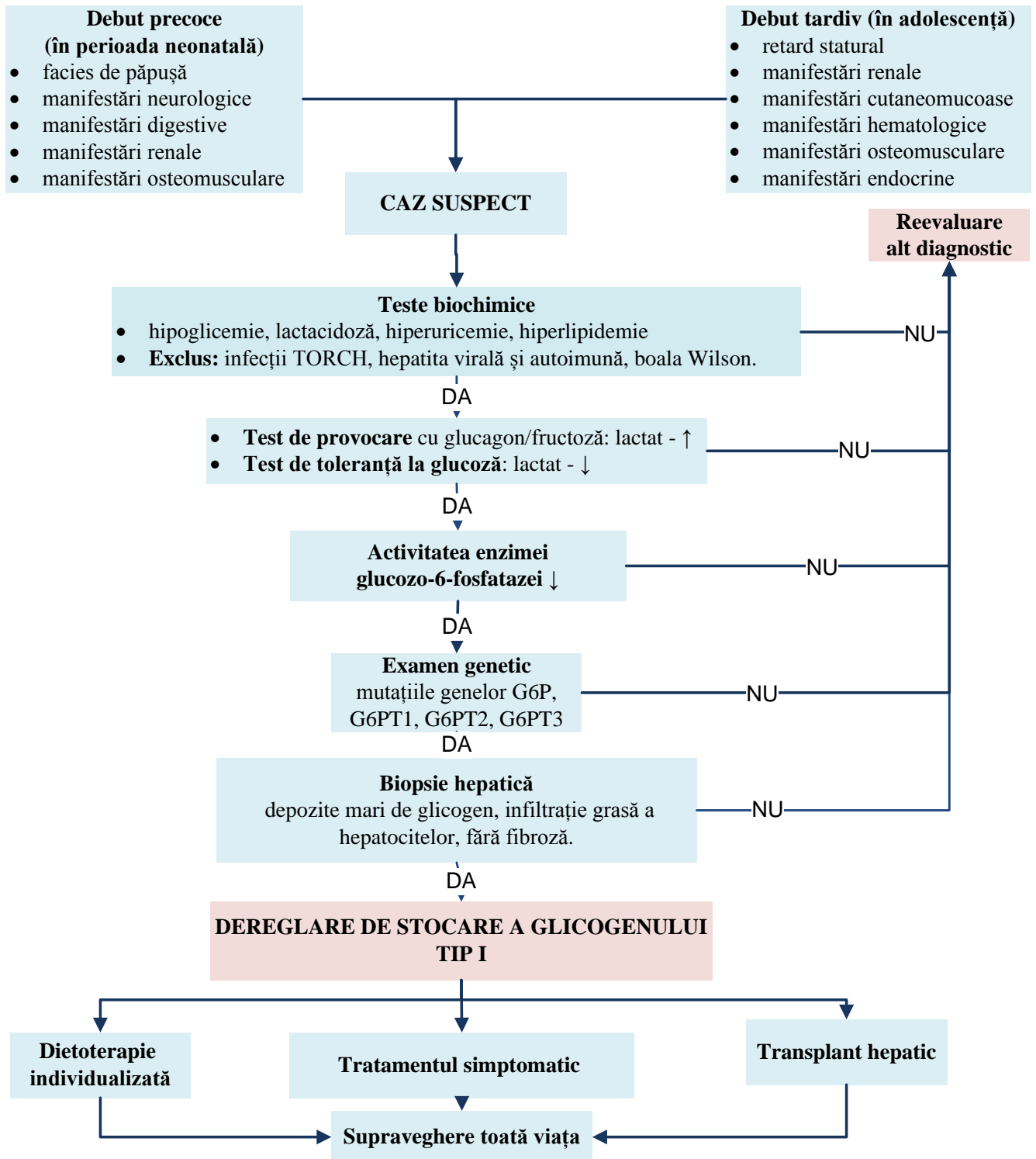
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească

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 17).
2. Diagnosticul		

<p>2.1. Confirmarea diagnosticului de glicogenoză tip I</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Anamneza: în perioada neonatală (episoade hipoglicemice, convulsii, hipotonie, apnee, diaree), în adolescență (retard statural, miastenie, nefrolitiază, gută, pancreatite, otite, gingivite, furunculite), istoric familial pozitiv. • Manifestări clinice de afectare hepatică, renală, osteomusculară, neurologică, cutaneomucoasă, endocrină. • Investigații de laborator: hemoleucograma, teste biochimice (glucoza, bilirubina și fracțiile, ALT, AST, lactat, trigliceride, HDL, LDL, fosfataza alcalină, GGT, ureea, creatinina, acid uric, CK, amilaza, lipaza, K, Na, Ca, P, Fe), coagulograma, teste imunologice, sumarul urinei, coprograma. • La necesitate ecografia abdominală și/sau cardiacă, ECG, EEG, electromiografia, radiografia osoasă, examen genetic; biopsia hepatică, musculară și renală. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (<i>caseta 2, 5</i>); • Manifestările clinice (<i>caseta 6</i>); • Diagnosticul diferențial (<i>caseta 12</i>); • Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (<i>caseta 10</i>).
<p>3. Tratamentul</p>		
<p>3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)</p>	<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 (<i>caseta 15</i>); • Suspendarea medicamentelor hipoglicemiante.
<p>3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre înlăturarea episodului hipoglicemic și complicațiilor (infecțioase, metabolice, cardiovasculare, hematologice). 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratament simptomatic (<i>vezi PCN „Alimentația parenterală la copil”</i>) și complicațiilor (antibiotice, uricozurice, antioxidanți, statine, antihipertensive, preparate de fier - <i>vezi protocoalele respective</i>) (<i>caseta 13</i>).
<p>4. Externarea</p>	<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. 	<p>Extrasul obligatoriu va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> - diagnosticul precizat desfășurat; - rezultatele investigațiilor și tratamentului efectuat; - recomandări explicite pentru medicul de familie și pacient. <p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aplicarea criteriilor de externare (<i>caseta 17</i>); • Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, hepatolog, nefrolog, endocrinolog, neurolog, ortoped, hematolog, cardiolog, dermatolog, pediatru și medicul de familie (<i>caseta 18</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 după tipul mutației genice

- Tip Ia (deficitul glucozo-6-fosfatazei (G6P)/hidrolazei);
- Tip Ib (deficitul translocazei-1 glucozo-6-fosfatazei (G6PT1));
- Tip Ic (deficitul translocazei-2 glucozo-6-fosfatazei (G6PT2));
- Tip Id (deficitul translocazei-3 glucozo-6-fosfatazei (G6PT3)).

C.2.2. Etiologie

Caseta 2. Cauze și factori de risc

- **Genetice:**
 - mutațiile genei pentru G6P (17q21): R83C, Q347X, I30X, R83H, D188R, 158Cdel;
 - mutațiile genei pentru G6PT1 (11q23);
 - mutațiile genei pentru G6PT2 (11q23);
 - mutațiile genei pentru G6PT3 (11q23-q24).
- **Factori de risc:** hipoglicemia și infecțiile; ventilația pulmonară asistată; produsele bogate în fructoză, galactoză și trigliceride agravează lactacidoza, hiperuricemia și hiperlipidemia.

C.2.3. Profilaxie

Caseta 3. Profilaxia

- Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind.
- Profilaxia secundară constă în evitarea *factorilor de risc ce pot agrava maladia*: traumelor, efortului fizic, consumului de alcool, etc. (vezi caseta 2).

C.2.4. Screening

Caseta 4. Screening-ul

- **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 *pacienților din grupul de risc* cu hepatită cronică de etiologie necunoscută.

C.2.5. Conduita pacientului

C.2.5.1. Anamneza

Caseta 5. Repere anamnestice

- *Perioada neonatală* – stări de hipoglicemie, lactacidoză, convulsii, agitație, paliditate, cianoză, hipotonie, tremor, sincopă, apnee, diaree (pseudocolită).
- *Perioada adolescentă* - miastenie, întârzierea creșterii în lungime și în greutate a masei osoase, rezistenței la efort fizic, istoric de nefrolitiază, gută, pancreatite; otite, gingivite, furunculite.

C.2.5.2. Manifestări clinice

Caseta 6. Manifestările clinice

- **În perioada neonatală:** manifestări generale, neurologice, digestive, renale, osteomusculare.
- **În perioada adolescentă:** manifestări generale, renale, osteomusculare, cutaneomucoase, hematologice, endocrine.

Manifestări generale: facies de păpușă (obraji rotunși); paloare/cianoză; retard statural (<perc.3).

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Manifestări neurologice: iritabilitate, tremor, convulsii; apnee, coma. • Manifestări digestive: hepatomegalie; diaree. • Manifestări renale: nefromegalie; tulburările funcției renale (nefrolitiază); defecte tubulare; hipertensiune arterială secundară; insuficiență renală cronică. • Manifestări osteomusculare: hipotonie; miastenie, artrită gutoasă; osteoporoză. | <ul style="list-style-type: none"> • Manifestări cutaneomucoase: xantoame eruptive pe suprafețele extensorii ale extremităților; tofi gutoși pe suprafețele extensorii ale extremităților; abcese gingivale și perianale, ulcere aftoase; eritem și eroziuni perianale. • Manifestări hematologice: epistaxis, menoragii; anemie sideropenică; neutropenie. • Manifestări endocrine: pubertate întârziată; hipotiroidism. |
|--|---|

C.2.5.3. Diagnostic

Caseta 7. Teste de laborator	
Hemoleucograma	- trombocite , leucocite , neutrofile , eritrocite - N, ↓.
Teste biochimice	- glucoza, pH sangvin - ↓, N; lactat, acid uric - ↑; trigliceride, HDL, LDL - ↑; ureea, creatinina, amilaza, lipaza - N, ↑; bilirubina și fracțiile, ALT, AST, GGT, fosfataza alcalină, creatinkinaza - N; K, Na, Ca, P, Fe - N;
Coagulograma	- timpul protrombinei, timpul de tromboplastină parțial activat, fibrin-monomerii - N.
Sumarul urinei	- N, aminoacidurie, proteinurie, microalbuminurie, mioglobinurie, hipercalcemie.
Teste imunologice	- 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.
Markeri tumorali	- AFP, CEA (fiecare 3 luni) – în cazul în care pacientul dezvoltă leziuni hepatice.

Caseta 8. Teste speciale	
Testul cu glucagon/epinefrină	- acid lactic↑
Testul cu galactoză/fructoză (1,75 g/kg, per os)	- acid lactic↑
Testul de toleranță la glucoză (1,75 g/kg, per os)	- acid lactic↓ peste câteva ore după administrarea glucozei.
Testul ischemic al antebrațului	- negativ (pentru diagnosticul diferențial cu miopatiile).
Testul biochimic al activității glucozo-6-fosfatazei	- activitatea glucozo-6-fosfatazei scăzută.

Caseta 9. Investigații instrumentale	
Ecografia abdominală	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatomegalie, adenoame hepatice. • Nefromegalie, nefrocalcinoză.
RMN abdominală	• În cazul leziunilor extinse, slab conturate sau cu creștere rapidă.
Spectroscopie 13 C de RMN (13C-RMN)	• Oferă date despre structura compușilor organici cu evaluarea funcției enzimaticice.
Examen genetic	• Mutațiile genelor G6P, G6PT1, G6PT2, G6PT3.
Electromiografia	• Diagnosticul diferențial cu miopatiile.
Biopsia hepatică, renală, musculară	<ul style="list-style-type: none"> • Determinarea activității G6P în probe proaspete și congelate de țesut hepatic; • <i>Histologia hepatică</i>: depozite mari de glicogen, infiltrație grasă a hepatocitelor, fără fibroză; • <i>Histologia renală</i>: scleroză glomerulară focală, ateroscleroză, hipertrofie glomerulară, depozite lipidice în mezangiul glomerular, epitelocitele tubulare și interstițiu. <i>Microscopia electronică</i>: îngroșarea difuză a membranei bazale glomerulare și picături lipidice în mezangiu. • <i>Histologia musculară</i>
EEG	• Diagnostic diferențial.
ECG	• Scurtarea intervalului PR, lărgirea complexelor QRS.
ECO-CG	• Creșterea presiunii în ventriculul stâng și drept, semne de insuficiență

	a valvelor mitrală și tricuspida.
Osteodensitometria	• Densitate osoasă diminuată.

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	O	O	O
Sumarul urinei	O	O	O
Coprograma	O	O	O
Glucosa	R	O	O
Bilirubina și fracțiile	R	O	O
ALT, AST	R	O	O
pH sangvin			R
Lactat		R	O
Fosfataza alcalină, GGT		O	O
Trigliceride, HDL, LDL		O	O
CK		R	O
Ureea, creatinina		O	O
Acid uric		O	O
K, Na		R	O
P, Ca, Fe		O	O
Amilaza, lipaza		O	O
Coagulograma		R	O
Teste imunologice		R	O
AFP, CEA			R
Teste speciale			R
Ecografia abdominală	R	O	O
EEG		R	R
ECG	R	O	O
ECO-CG		R	O
RMN abdominală		R	R
Examen genetic		R	R
Spectroscopie 13 C de RMN		R	R
Electromiografia		R	R
Osteodensitometria		R	R
Biopsia hepatică, renală, musculară			R

Legendă: O – obligatoriu; R – recomandabil.

Caseta 11. Consult multidisciplinar

• nefrolog	• hematolog	• endocrinolog
• neurolog	• cardiolog	• genetic
• ortoped	• dermatolog	• chirurg/ transplantolog

C.2.5.4. Diagnostic diferențial

Caseta 12. Diagnosticul diferențial

- deficitul fructozo-1,6-bisfosfatazei; deficitul fructozo-1-fosfat aldolazei; lactacidoza congenitală; glicogenoza tip II; glicogenoza tip III; glicogenoza tip IV; glicogenoza tip V; glicogenoza tip VI; glicogenoza tip VII; boala Niemann-Pick, tip A; hiperlipoproteinemia tip 1; dismetabolismele acidului uric; boala Danon; steatoza hepatică alcoolică; carcinom hepatic primar; intoleranța la glucoză; hipoglicemia; sindromul hemolitic-uremic; glucagomul; boala Werdnig-Hoffmann; miopatii congenitale; sfiingolipidoza neuro-viscerală; aminoza etanolică; deficitul fosfofructokinază; distrofia

musculară Duchenne; acidurii organice; deficitul de siringomielinază; boli mitocondriale; boala Charcot-Marie-Tooth; galactozemia; miopatii inflamatorii; alte miopatii.

C.2.6. Tratament

Caseta 13. Tratamentul

Tratament specific nu există.

Nemedicamentos – regim igienico-dietetic individual.

Medicamentos simptomatic:

- episodul de hipoglicemie acută (*vezi PCN, „Alimentația parenterală la nou-născut”*);
- complicațiilor: infecțioase (antibacteriene, antioxidanți), renale (uricozurice), cardiovasculare (antihipertensive), dislipidemie (statine), anemiei (preparate de fier) (*vezi protocoalele respective*).

Chirurgical - transplant hepatic, transplant renal.

Caseta 14. Recomandări generale

- Toți pacienții ar trebui să aibă la domiciliu un furnizor de servicii medicale primare;
- Imunizările de rutină trebuie administrate conform recomandărilor Centrelor de control și prevenție a bolilor;
- Evitarea medicației care poate cauza hipoglicemia și se vor verifica reacțiile adverse potențiale la indicarea unei noi medicații;
- Pacienții vor fi încurajați în participarea la activitățile corespunzătoare vârstei, dar sporturile de contact sau competitive vor fi evitate din cauza riscului injuriei hepatice;
- Monitorizarea frecventă și asigurarea unei igiene dentare bune;
- În timpul bolilor intercurente, evaluarea și tratamentul precoce sunt încurajate. Pacienții care nu pot menține normal dietoterapia sau au vome trebuie să se adreseze la cel mai apropiat departament de urgență pentru evaluare și tratament cu antihipoglicemiant (glucoză i.v.);
- Toți pacienții/famiile trebuie să poarte mereu trusa de urgență;
- Toți pacienții trebuie să poarte o identificare de alertă medicală.

C.2.6.1. Tratament nemedicamentos

Caseta 15. Dieta

Scopul	Sugari	Preșcolari, școlari
<ul style="list-style-type: none"> • Menținerea statutului normoglicemic: - infuzie nazogastrică de glucoză, polimerii ei și formulă enterală elementară; - nutriție parenterală; - administrarea <i>per os</i> a amidonului de porumb. • Restricția consumului de fructoză și galactoză (lactacidoza); • Consum limitat de lipide (hiperlipidemie). 	<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: - sugar: 8-10 mg/kg/min, <i>per os</i>; - copil mare: 5-7 mg/kg/min, <i>per os</i>. • 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: - <2 ani: 1,6 g/kg fiecare 4 ore, <i>per os</i>; - >2 ani: 1,75-2,5 g/kg, <i>per os</i>, fiecare 6 ore. • La copiii cu funcția pancreatică afectată tratamentul este inefectiv.

C.2.6.2. Tratament chirurgical

Caseta 16. Indicațiile transplantului hepatic și renal

Transplant hepatic	<ul style="list-style-type: none"> • eșuarea măsurilor conservative; • malignizarea adenoamelor hepatice.
Transplant renal	<ul style="list-style-type: none"> • insuficiența renală cronică, stadiul terminal.

Caseta 17. Criteriile de spitalizare și externare

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

C.2.7. Supraveghere

Caseta 18. Supravegherea

- Perioada de supraveghere va dura toată viața.
- Sugari și preșcolari – 2 ori/lună:**
 - biochimie: acid lactic, acid uric, lipidograma, glicemia;
 - tensiunea arterială;
 - funcția renală (filtrarea glomerulară);
 - controlul infecțiilor la pacienții cu glicogenoza tip Ib.
- Școlari:** ecografia abdominală 1 dată/an – excluderea adenoamelor hepatice, detectarea precoce a modificărilor maligne.

Caseta 19. Complicații

Acute	Cronice
<ul style="list-style-type: none"> hipoglicemie; acidoză; infecții; hemoragie; leucemie granulocitară acută. 	<ul style="list-style-type: none"> osteopenie; rahitism; deformări scheletale; fracturi osoase; nefrolitiază; hipertensiune arterială; insuficiență renală; adenoame hepatice cu/fără malignizare; boli pulmonare vaso-obstructive; pancreatită; encefalopatie.

Caseta 20. Prognosticul

- Favorabil** – în cazul respectării dietei, controlului complicațiilor acute și cronice.
- Nefavorabil** - în hipoglicemii, lactacidoze, dislipidemii – necontrolate, care duc la *consecințe ireversibile, progresive*: insuficiență renală, hipertensiune arterială, malignizarea adenoamelor hepatice.

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
Personal: <ul style="list-style-type: none"> medic de familie; medic imagist; asistenta medicală; laborant. 	Personal: <ul style="list-style-type: none"> medic pediatru; medic gastroenterolog; medic hepatolog; medic de laborator; medic imagist; asistente medicale; acces la consultații: nefrolog, neurolog, ortoped, dermatolog, endocrinolog, cardiolog, genetic. 	Personal: <ul style="list-style-type: none"> medic hepatolog; medic gastroenterolog; medic pediatru; medic de laborator; medic imagist; medic morfopatolog; asistente medicale; acces la consultații: nefrolog, neurolog, ortoped, dermatolog, endocrinolog, cardiolog, genetic, chirurg.
Dispozitive medicale: <ul style="list-style-type: none"> cântar pentru sugari; cântar pentru copii mari; taliometru; panglica-centimetru; tonometru; 	Dispozitive medicale: <ul style="list-style-type: none"> cântar pentru sugari; cântar pentru copii mari; taliometru; panglica-centimetru; tonometru; 	Dispozitive medicale: <ul style="list-style-type: none"> cântar pentru sugari; cântar pentru copii mari; taliometru; panglica-centimetru; tonometru;

<ul style="list-style-type: none"> - fonendoscop; - electrocardiograf; - ultrasonograf. 	<ul style="list-style-type: none"> - fonendoscop; - aparat Röntghen; - electroencefalograf; - electrocardiograf; - electromiograf; - ultrasonograf; - rezonanță magnetică nucleară. 	<ul style="list-style-type: none"> - fonendoscop; - aparat Röntghen; - electroencefalograf; - electrocardiograf; - electromiograf; - ultrasonograf; - rezonanță magnetică nucleară.
<p>Examinări paraclinice:</p> <ul style="list-style-type: none"> - laborator: hemoleucograma, teste biochimice (glucoza, bilirubina și fracțiile, 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, bilirubina și fracțiile, ALT, AST, lactat, trigliceride, HDL, LDL, fosfataza alcalină, GGT, ureea, creatinina, acid uric, CK, amilaza, lipaza, K, Na, Ca, P, Fe), coagulograma, teste imunologice, sumarul urinei, coprograma; - cabinet ecografic; - cabinet de diagnostic funcțional; - cabinet radiologic; - cabinet RMN; - laborator imunologic; - laborator genetic. 	<p>Examinări paraclinice:</p> <ul style="list-style-type: none"> - laborator: hemoleucograma, teste biochimice (glucoza, bilirubina și fracțiile, ALT, AST, lactat, trigliceride, HDL, LDL, fosfataza alcalină, GGT, ureea, creatinina, acid uric, CK, amilaza, lipaza, K, Na, Ca, P, Fe), pH-ul sangvin, coagulograma, teste speciale, teste imunologice, AFP, CEA, sumarul urinei, coprograma; - cabinet ecografic; - cabinet de diagnostic funcțional; - cabinet radiologic; - cabinet RMN; - laborator imunologic; - laborator genetic; - laborator mofopatologic.
<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tratament simptomatic al episodului hipoglicemic și complicațiilor (antibiotice,antioxidanți, preparate de fier - <i>vezi protocoalele respective</i>). 	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tratament simptomatic al episodului hipoglicemic și complicațiilor (antibiotice, uricozurice, antioxidanți, statine, antihipertensive, preparate de fier - <i>vezi protocoalele respective</i>). 	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tratament simptomatic al episodului hipoglicemic (<i>vezi PCN,,Alimentația parenterală la nou-născut”</i>); - tratamentul complicațiilor (antibiotice, uricozurice, antioxidanți, statine, antihipertensive, preparate de fier - <i>vezi protocoalele respective</i>).

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Indicatorul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărătorul	Numitorul
1.	Depistarea precoce a pacienților cu glicogenoză tip I.	Ponderea pacienților cu diagnosticul stabilit de glicogenoză tip I în prima lună de la apariția semnelor clinice.(in %)	Numărul pacienților cu diagnosticul stabilit de glicogenoză tip I în prima lună de la apariția semnelor clinice pe parcursul unui an x 100.	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de glicogenoză tip I, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.
2.	Ameliorarea examinării pacienților cu glicogenoză tip I.	Ponderea pacienților cu diagnosticul de glicogenoză tip I, cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu conform	Numărul pacienților cu diagnosticul de glicogenoză tip I cărora li s-a efectuat examenul clinic, paraclinic și tratamentul obligatoriu	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de glicogenoză tip I care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul

		recomandărilor protocolului clinic național „Glicogenoza tip I la copil”(in %)	conform recomandărilor protocolului clinic național „Glicogenoza tip I la copil”, pe parcursul ultimului an x 100.	ultimului an.
3.	Ameliorarea calității tratamentului pacienților cu glicogenoză tip I.	Ponderea pacienților cu diagnosticul de glicogenoză tip I care au beneficiat de tratament conform recomandărilor protocolului clinic național „Glicogenoza tip I la copil” (in %)	Numărul pacienților cu diagnosticul de glicogenoză tip I care au beneficiat de tratament conform recomandărilor protocolului clinic național „Glicogenoza tip I la copil”, pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de glicogenoză tip I care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.

ANEXA 1. Ghidul pacientului cu glicogenoză tip I.

Ce este glicogenoza tip I?

Glicogenoza tip I este o anomalie genetică caracterizată prin defectul enzimei glucozo-6-fosfatazei sau transportatorilor ei, ce cauzează depozitare excesivă de glicogen în ficat, rinichi, mucoasa intestinului și dereglează funcția celulelor sangvine.

Cât de des se întâlnește și cum se transmite?

Incidența – 1:100.000 nou-născuți, fiind afectați în egală măsură atât băieții, cât și fetele. Se transmite autozomal-recesiv (când ambii părinți sunt purtători de genă defectă).

Cum se manifestă?

Debutul:

- **în perioada neonatală** – stări de hipoglicemie, agitație, hipotonie, tremor, convulsii, sincopă, apnee, paliditate, cianoză, fațes de păpușă (obraji rotunși), diaree, hepatomegalie, retard statural.



- **în perioada adolescență** - slăbiciune musculară, diminuarea creșterii în lungime și greutate a masei osoase, scăderea rezistenței la forță, osteoporoză, artrită gutoasă, nefrolitiază, hipertensiune arterială, pancreatite, otite, gingivite, furuncule, xantoame eruptive pe suprafețele extensorii ale extremităților, abcese gingivale și perianale, ulcere aftoase, eritem și eroziuni perianale, epistaxis, menoragii, pubertate întârziată.





Cum stabilim diagnosticul?

Diagnosticul este stabilit printr-un examen multidisciplinar și complex al copilului, bazat pe câteva **teste de laborator** (glucoza, lactatul, evaluarea funcției hepatice și renale, profilul lipidic), **examenul genetic**: mutațiile genelor G6P, G6PT1, G6PT2, G6PT3. **Biopsia hepatică** este recomandabilă, pentru aprecierea anomaliilor prezente și gradului de afectare a ficatului, cu scop de prognostic și decizie terapeutică ulterioară.

Ce trebuie să cunoască pacientul și/sau părinții?

- părinții trebuie învățați cum se introduce tubul pentru alimentare nasogastrică.
- părinții trebuie învățați cum se testează nivelul glucozei din sânge.
- membrii familiei și copiii mai mari trebuie să poată recunoaște semnele hipoglicemiei.
- pacienții mai mari trebuie educați să-și poată regula propria dietă cât mai curând posibil.

Cum poate fi tratată glicogenoza tip I?

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. Unele din direcții vor include:

Dieta – cu scop de menținere a statutului normoglicemic:

- infuzie nazogastrică de glucoză, polimerii ei și formulă enterală elementară sau
- nutriție parenterală, pentru perioada nopții;
- administrarea *per os* a amidonului de porumb care va fi dizolvat în apă caldă în raport de 1:2, între mese, fiecare 4 - 6 ore.
- 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.

Tratamentul complicațiilor infecțioase (antibioticoterapie), renale (uricozurice), cardiovasculare (antihipertensive), carențelor (preparate de fier, vitamine D și E) la indicația și sub supravegherea medicilor specialiști de profil (gastrolog, hepatolog, nefrolog, neurolog, cardiolog, hematolog, ortoped, endocrinolog).

Cum se va supraveghea copilul cu glicogenoza tip I?

La copiii sugari de 2 ori/lună se vor repeta analizele biochimice; la școlari: ecografia abdominală 1 dată/an. Consultul specialiștilor de profil la necesitate.

Succese!!!

ANEXA 2. Fișa standardizată de audit bazat pe criterii pentru „Glicogenoza tip I la copil”

FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „GLICOGENOZA TIP I LA COPIL”		
	Domeniul Prompt	Definiții și note
1	Denumirea instituției medico-sanitare evaluată prin audit	
2	Persoana responsabilă de completarea Fișei	Nume, prenume, telefon de contact
3	Perioada de audit	DD-LL-AAAA
4	Numărul fișei medicale 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 Ia – mutația genei G6P 1 = Glicogenoza tip Ib – mutația genei G6PT1 2 = Glicogenoza tip Ic – mutația genei G6PT2 3 = Glicogenoza tip Id – mutația genei G6PT3
INTERNAREA		
10	Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
11	Timpu/ora internării la spital	Timpu (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	Timpu 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 Departamentul de urgență	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 terapie intensivă în legătură cu agravarea patologiei	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
DIAGNOSTICUL		
19	Teste biochimice	Au fost efectuate după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
20	Teste speciale	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
21	Examen genetic	În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
22	Biopsie hepatică, renală, musculară	A fost efectuată 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, nefrolog, neurolog, ortoped, dermatolog, hematolog, endocrinolog, genetic, chirurg)	A fost efectuat 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 I = 1; Alte cauze de deces = 2; nu se cunoaște = 9

BIBLIOGRAFIE

1. Austin Stephanie L. Menorrhagia in Patients With Type I Glycogen Storage Disease. *Obstetrics & Gynecology*, Dec 2013, Vol. 122: 6, p. 1246–1254.
2. Clasificația Internațională a Maladiilor, revizia a X-a, București, 1993, vol. 1.
3. Karl S. Roth. Genetics of Glycogen-Storage Disease Type I. *Medscape*. Updated: Aug 10, 2015.
4. Koeberl D.D. In search of proof-of-concept: gene therapy for glycogen storage disease type Ia. *J Inherit Metab Dis*. 2012; 35(4):671-8.
5. Ljubomir Stojanov. Glycogen Storage Diseases Types I-VII. *Medscape*. Updated: Jul 23, 2014. <http://emedicine.medscape.com/article/1116574-overview>.
6. Melis D. et al. Impaired bone metabolism in glycogen storage disease type 1 is associated with poor metabolic control in type 1a and with granulocyte colony-stimulating factor therapy in type 1b. *Horm Res Paediatr*. 2014; 81(1):55-62.
7. Priya S. Kishnani et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 2014,16(11): e1.
8. Roseline Froissart et al. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2011, 6:27.
9. Wayne E. Anderson. Type Ia Glycogen Storage Disease. *Medscape*. Updated: Apr 25, 2014. <http://emedicine.medscape.com/article/119318-overview>.
10. Wayne E. Anderson. Type Ib Glycogen Storage Disease. *Medscape*. Updated: Apr 25, 2014. <http://emedicine.medscape.com/article/119412-overview>.