



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

Glicogenoza tip III la copil

Protocol clinic național

PCN-305

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 III la copil”**

Elaborat de colectivul de autori:

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

Recenzenți 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.....	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	6
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 CONDUITĂ	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	14
<i>C.2.6.1. Tratament nemedicamentos</i>	<i>15</i>
<i>C.2.6.2. Tratament medicamentos.....</i>	<i>15</i>
<i>C.2.6.3. Tratament chirurgical.....</i>	<i>15</i>
C.2.7. Supraveghere	15
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	ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.
ANEXA 1. GHIDUL PACIENTULUI CU GLICOGENOZĂ TIP III.	18
ANEXA 2. FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „GLICOGENOZA TIP III LA COPIL”	19

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

AA	<i>Aminoacid</i>
AGL	<i>Enzime de deramificare a glicogenului</i>
ALT	<i>Alaninaminotransferaza</i>
AMA	<i>Anticorp anti-mitochondrial</i>
ANA	<i>Anticorp antinuclear</i>
AST	<i>Aspartataminotransferaza</i>
CA	<i>Circumferința abdominală</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>
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>
LDH	<i>Lactatdehidrogenaza</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>
PAS	<i>Periodic acid-Schiff (reacția acid periodic Schiff)</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 III 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 III*

A.2. Codul bolii

E. 74.0 Boala depozitării glicogenului: boala Cori

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

A.4. Scopurile protocolului

- Diagnosticul precoce.
- Managementul terapeutic pentru reducerea complicațiilor.

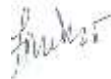


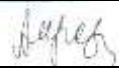

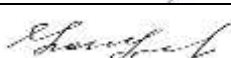
A.5. Data elaborării protocolului: 2018

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 III – anomalie genetică autosomal-recesivă, caracterizată prin deficitul enzimelor amilo-1,6-glucozidazei și oligo-1,4-1,4-gluco-1,4-glicantransferazei, în rezultatul căruia are loc acumulare excesivă multisistemică a glicogenului structural anormal (dextrina), cu predilecție hepatică, musculară (scheletală, cardiacă).

Sinonime

- boala Forbes-Cori;
- limit-dextrinoza;
- deficitul enzimelor de deramificare.

A.9. Epidemiologie

- **Incidența generală a glicogenozelor:**
 - 2,3:100.000 nou-născuți (Canada).
- **Incidența glicogenozei tip III:**
 - 1:3600 nou-născuți (insulele Faroe);
 - 1:5066-5400 nou-născuți (evreii din Africa de Sud-Est, inuiții din America de Nord);
 - 1:83.000 nou-născuți (Europa);
 - 1:100.000 nou-născuți (America de Nord).
- **Prevalența glicogenozei tip III:**
 - cca 24,2% din toți pacienții cu glicogenoze (SUA);
 - subtipul IIIa – 85%, subtipul IIIb – 15 %.

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 III (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza: debut din perioada de sugar cu episoade hipoglicemice, convulsii, miastenii, hipotonie, hepatomegalie, istoric familial pozitiv. Manifestări clinice de afectare hepatică, cardiacă, musculară, neurologică. 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 (casetele 2, 5) Manifestările clinice (casetele 6, 7); Diagnosticul diferențial (caseta 13); Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (caseta 11).
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> Suspecție la glicogenoză tip III. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Consultație la medicul gastroenterolog, hepatolog. Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 18).
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.2.6.2)	<ul style="list-style-type: none"> Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre înlăturarea episodului hipoglicemic. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> anti-hipoglicemiante (caseta 16).

4. Supravegherea (C.2.7)	<ul style="list-style-type: none"> Glicogenoză tip III 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, nefrolog, pediatru și medicul de familie (<i>caseta 19</i>).
---------------------------------	--	--

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator		
Descriere (măsurile)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.5. 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 (<i>caseta 3</i>).
1.6. 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 (<i>caseta 3</i>).
1.7. 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 (<i>caseta 4</i>).
1.8. 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 (<i>caseta 4</i>).
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea diagnosticului de glicogenoză tip III (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza: debut din perioada de sugar cu episoade hipoglicemice, convulsii, miastenii, hipotonie, hepatomegalie, istoric familial pozitiv. Manifestări clinice de afectare hepatică, cardiacă, musculară, neurologică. Investigații de laborator: hemoleucograma, teste biochimice (glucoza, ALT, AST, trigliceride, HDL, LDL, CK, lactat, acid uric, fosfataza alcalină, GGT, LDH, amilaza, lipaza, ureea, creatinina, K, Na, Ca, P, Fe), coagulograma, teste imunologice, sumarul urinei, coprograma; La necesitate ecografia abdominală, EEG, ECG, ECO-CG, electromiografia, RMN abdominal, examen genetic. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (<i>casetele 2, 5</i>); Manifestările clinice (<i>casetele 6, 7</i>); Diagnosticul diferențial (<i>caseta 13</i>); Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (<i>caseta 11</i>).
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> Suspecție la glicogenoză tip III. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Consultație la medicul gastroenterolog, hepatolog. Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (<i>caseta 18</i>).
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. 	Obigatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Recomandări privind modificarea regimului igienico-dietetic (caseta 15); Suspendarea medicamentelor hipoglicemiante.
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.2)	<ul style="list-style-type: none"> Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre înlăturarea episodului hipoglicemic și complicațiilor cardiovasculare. 	Obigatoriu: <ul style="list-style-type: none"> anti-hipoglicemiante (caseta 16); tratamentul complicațiilor cardiovasculare (vezi protocoalele respective).
4. Supravegherea (C.2.7)	<ul style="list-style-type: none"> Glicogenoză tip III cu semne de afectare hepatică, cardiacă, musculară, neurologică. 	Obigatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, hepatolog, endocrinolog, neurolog, cardiolog, nefrolog, pediatru și medicul de familie (caseta 19).

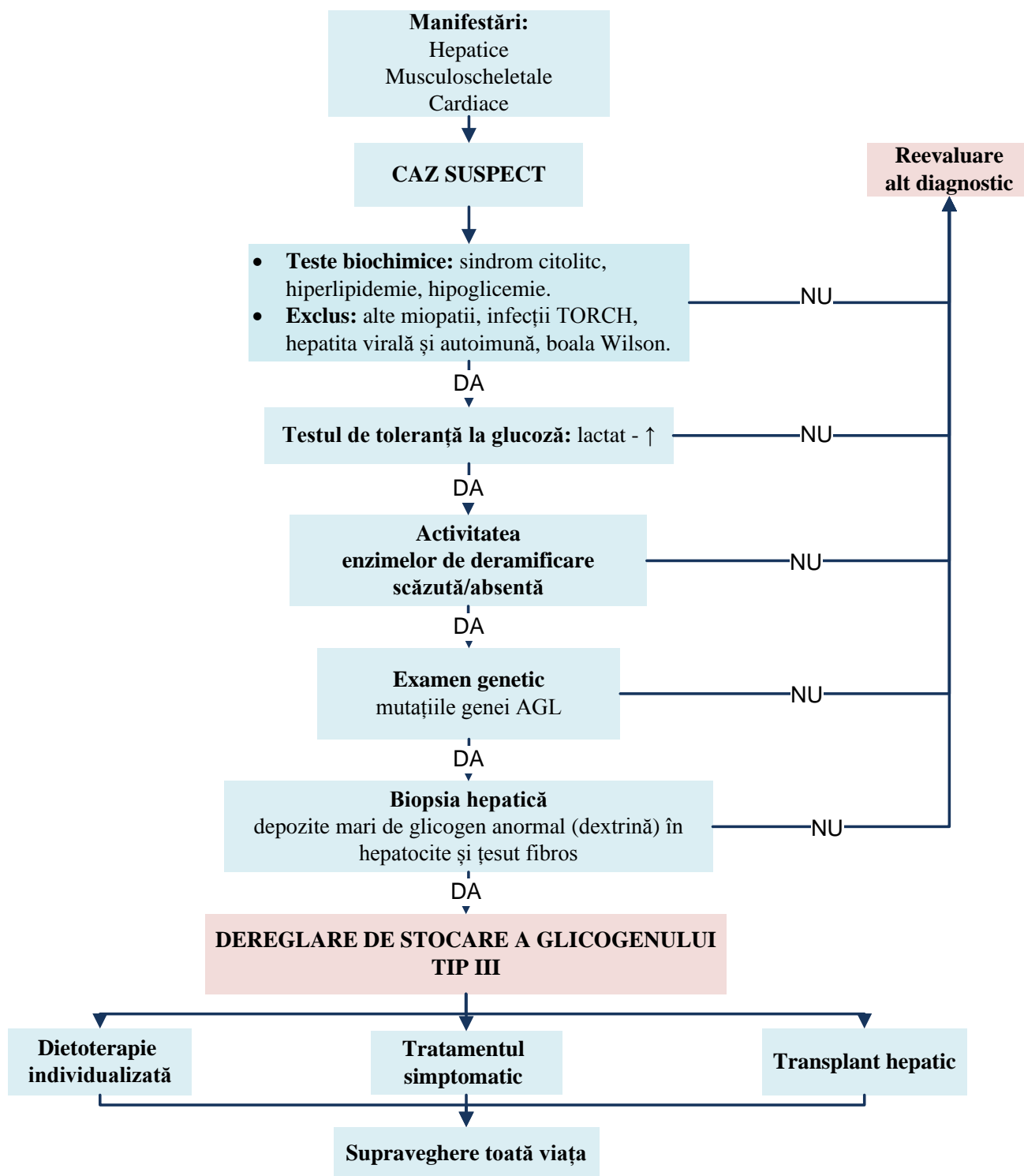
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească

Descriere (măsură)	Motive (reper)	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 18).
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului de glicogenoză tip III	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza: debut din perioada de sugar cu episoade hipoglicemice, convulsii, miastenii, hipotonie, hepatomegalie, istoric familial pozitiv. Manifestări clinice de afectare hepatică, cardiacă, musculară, neurologică. Investigații de laborator: hemoleucograma, teste biochimice (glucoza, ALT, AST, trigliceride, HDL, LDL, CK, lactat, acid uric, fosfataza alcalină, GGT, LDH, amilaza, lipaza, ureea, creatinina, K, Na, Ca, P, Fe), coagulograma, teste imunologice, teste specifice, sumarul urinei, coprograma; La necesitate ecografia abdominală, EEG, ECG, ECO-CG, electromiografia, RMN abdominală, examen genetic, biopsia hepatică/ musculară. 	Obigatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (casetele 2, 5); Manifestările clinice (casetele 6, 7); Diagnosticul diferențial (caseta 13); Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (caseta 11).
3. Tratamentul		

<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>Obligatori:</p> <ul style="list-style-type: none"> Recomandări privind modificarea regimului igienico-dietetic (caseta 15); Suspendarea medicamentelor hipoglicemiante.
<p>3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.2)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre înlăturarea episodului hipoglicemic și complicațiilor cardiovasculare. 	<p>Obligatori:</p> <ul style="list-style-type: none"> anti-hipoglicemiante (caseta 16); tratamentul complicațiilor cardiovasculare (vezi protocoalele respective).
<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 până 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>Obligatori:</p> <ul style="list-style-type: none"> Aplicarea criteriilor de externare (caseta 18); Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, hepatolog, endocrinolog, neurolog, cardiolog, nefrolog, pediatru și medicul de familie (caseta 19); Oferirea informației pentru pacient (Anexa 1).

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 (gradul) deficitului enzimelor de deramificare
<ul style="list-style-type: none"> • subtip IIIa (afectare hepatică, musculară scheletală și cardiacă) – deficit absolut al enzimelor; • subtip IIIb (afectare hepatică) - deficit relativ al enzimelor de deramificare; • subtip IIIc (cazuri unice documentate) – deficit al glucozidazei; • subtip IIId (afectare hepatică, musculară scheletală și cardiacă) – deficit al transferazei.

C.2.2. Etiologie

Caseta 2. Cauze și factori de risc
<ul style="list-style-type: none"> • Genetice: cca >30 tipuri de mutații ale genei pentru AGL (1p21.2). • Factori de risc: <ul style="list-style-type: none"> - activitate fizică puternică în cazurile când glicemia nu se încadrează în valorile de referință; - boli intercurrente care reduc administrarea <i>per os</i> a nutrienților.

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>: efortului fizic puternic când glicemia este în afara valorilor de referință; atenție în perioadele cu consum redus per os al nutrienților în cadrul bolilor intercurrente.

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 pacienților din grupul de risc cu hepatită cronică de etiologie necunoscută; miopatie de etiologie necunoscută.

C.2.5. Conduita pacientului

C.2.5.1. Anamneza

Caseta 5. Repere anamnestice
<ul style="list-style-type: none"> • Debut în perioada de sugar (vârsta de ≥ 1 an); • Semne clinice de hipoglicemie (rar) (<i>caseta 7</i>); • Hepatomegalie/dilatate gastrică la investigații de rutină; • Manifestări musculoscheletale și cardiace: miastenii lent progresivă, hipotonie, dereglări cardiace; • Retard staturo-ponderal; • Istoric de convulsii în perioada sugarului; • Malformații corticale (polimicrogirie).

C.2.5.2. Manifestări clinice

Caseta 6. Manifestările clinice
<ul style="list-style-type: none"> • Subtipul IIIa – manifestări hepatice, musculare, cardiace, altele. • Subtipul IIIb/IIIc – manifestări hepatice. <p>Manifestări hepatice: hepatomegalie (auto-regresie în pubertate) și/sau splenomegalie moderată; fibroză ușoară, ciroza hepatică micronodulară; adenoame hepatice.</p> <p>Manifestări musculare: hipotonie, miastenii; atrofi musculară (centurile membrelor); crampe musculare.</p> <p>Manifestări cardiace: cardiomegalie; cardiomiopatie hipertrofică.</p> <p>Alte manifestări: astenie progresivă; retard staturo-ponderal; convulsii hipoglicemice; disfuncție tubulară renală.</p>

Caseta 7. Manifestările hipoglicemiei în dependență de vîrstă	
Nou-născut	Sugar
<ul style="list-style-type: none"> • tremor, transpirație, iritabilitate; • alimentare dificilă; 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>în plus la semnele evidențiate la nou-născut</i>; • răspuns slab la excitanți fizici, obnubilare,

<ul style="list-style-type: none"> • hipotonie, convulsii, letargie; • insuficiență respiratorie, apnee, bradicardie; • coma, moarte subită. 	<ul style="list-style-type: none"> • confuzie; • retard staturo-ponderal, CA crescută, bulimie; • semne de hipoglicemie în bolile intercurrente.
---	---

C.2.5.3. Diagnostic

Caseta 8. Teste de laborator	
Hemoleucograma	- trombocite , leucocite , neutrofile , eritrocite - N.
Teste biochimice	- glucoza - ↓, N; ALT, AST - ↑(în copilărie), N (în pubertate); trigliceride, HDL, LDL - ↑, N; CK, lactat, acidul uric – N,↑; bilirubina și fracțiunile, GGT, fosfataza alcalină, LDH, amilaza, lipaza, ureea și creatinina, K, Na, Ca, P, Fe – N.
Coagulograma	- timpul de protrombină, timpul de tromboplastină parțial activat, fibrin-monomerii - N.
Sumarul urinei	- N, cetonurie, tetrazaharide (oligomerul tetraglucozei – Glc) –↑.
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.
Examen genetic	- Mutațiile genei AGL.

Caseta 9. Teste speciale	
Testul de toleranță la glucoză (1,75 g/kg, per os)	- lactat ↑
Testul cu galactoză*/fructoză* (1,75 g/kg, per os)	- lactat ↑
Testul cu AA/proteine	- glucoza - ↑
Testul cu glucagon*/epinefrină	- <i>a jeun</i> : glucoza – N; - <i>post-prandial peste 2 ore</i> : glucoza - ↑.
Testul de ischemie al antebrățului	- pozitiv.
Notă: * - Testele de stimulare cu glucagon/galactoză/fructoză nu sunt recomandate din cauza că pacienții cu glicogenoza tip III pot dezvolta lactacidoză severă!	

Caseta 10. Investigații instrumentale	
Ecografia abdominală	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatomegalie; • Splenomegalie.
Electromiografia	<ul style="list-style-type: none"> • În miopatii scheletale; • Răspuns polifazic de amplitudine și durată scăzută; • Activitate spontană anormală (potențial de fibrilație și unde ascuțite pozitive); • Descărcări miotonice; • Dereglări de conducere nervoasă periferică.
EEG	• Diagnosticul diferențial.
ECG	• Semne de hipertrofie ventriculară.
ECO-CG	• Cardiomegalie.
RMN abdominală	• Adenoame hepatice, carcinom hepatocelular.
Biopsia hepatică, musculară	<ul style="list-style-type: none"> • Activitatea enzimelor de deramificare din țesutul hepatic/ muscular – redusă/ absentă; • <i>Histologia hepatică</i>: depozite mari de glicogen anormal (dextrină) în hepatocite și țesut fibros; • <i>Histologia musculară</i>: vacuole PAS- pozitive în citoplasmă.

Caseta 11. 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
Glucoza	O	O	O
ALT, AST	R	O	O
CK		R	O
Trigliceride, HDL, LDL		O	O
Lactat		R	O
Acid uric		R	O
Bilirubina și fracțiile	R	R	O
Fosfataza alcalină, GGT, LDH		O	O
Ureea, creatinina		R	O
K, Na		R	O
P, Ca, Fe		R	O
Amilaza, lipaza		R	O
Coagulograma		R	O
Teste speciale			R
Teste imunologice		R	R
Ecografia abdominală	R	O	O
ECG	R	O	O
ECO-CG		O	O
Examenul genetic		R	R
Electromiografia		R	R
RMN abdominală		R	R
Biopsia hepatică, musculară			R

Legendă: O – obligatoriu; R – recomandabil

Caseta 12. Consult multidisciplinar					
cardiolog	neurolog	nefrolog	endocrinolog	genetic	chirurg/transplantolog

C.2.5.4. Diagnostic diferențial

Caseta 13. Diagnosticul diferențial
<ul style="list-style-type: none"> intoleranța la glucoză; deficitul glucozo-6-fosfat dehidrogenazei; chisturi hepatice; hipoglicemia; carcinom hepatic primar; glicogenoza tip I; glicogenoza tip II; glicogenoza tip IV; glicogenoza tip V; glicogenoza tip VI; glicogenoza tip VII.

C.2.6. Tratament

Caseta 14. Tratamentul
<p>Tratament specific nu există.</p> <p>Nemedicamentos: regim igienico-dietetic fără restricții; în caz de hipoglicemie (vezi caseta 15).</p> <p>Medicamentos simptomatic:</p> <ul style="list-style-type: none"> episodul hipoglicemic (anti-hipoglicemiant: D-glucoză, glucagon); complicații cardiace (cardiomiopatie): corpi cetonici sintetici (D,L-3-OH butiric) (ca sursă energetică alternativă), dietă ketogenică 2:1 (pentru reducerea aportului de glucoză) și dietă hiper-proteică (pentru stimularea gluconeogenezei). <p>Chirurgical: transplant hepatic.</p>

C.2.6.1. Tratament nemedicamentos

Caseta 15. Dieta		
Scopul	Sugari, preșcolari	Preșcolari
<ul style="list-style-type: none"> • Menținerea statutului normoglicemic: - infuzie nazogastrică de glucoză, polimerii ei și formulă enterală elementară; - nutriție parenterală; - administrarea <i>p.o.</i> a amidonului de porumb (suport în creștere). • consum limitat de lipide (hiperlipidemie). 	<ul style="list-style-type: none"> • prin sonda nazogastrică, continuu, 1/3 din necesarul caloric total, pentru perioada nopții; • <i>formule enterale elementare, glucoză sau polimerii ei;</i> • Doza: - sugari: 8-10 mg/kg/min, <i>per os</i>; - preșcolari: 5-7 mg/kg/min, <i>per os</i>; • pentru perioada zilei: mese frecvente (glucide 65-70%, proteine 10-15%, lipide 20-25%); • prima masă: 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.

C.2.6.2. Tratament medicamentos

Caseta 16. Preparate medicamentoase	
Anti – hipoglicemiante	
Sol. glucagon	<ul style="list-style-type: none"> • a se administra <i>sol. glucoză p.o./i.v</i> pentru a suplini depozitele de glicogen; • Doza: - <6 ani (<25 kg): 0,5 mg; - >6 ani (>25 kg): 1 mg. • Mod de administrare: <i>s.c/i.m/i.v</i>, poate fi repetat peste 15 minute la necesitate.
Sol. D-glucoză (Dextroza)	<ul style="list-style-type: none"> • a se dilua înainte de administrarea <i>i.v.</i>, în situații de urgență se poate administra o soluție mai concentrată periferic (ex. 12,5-25%); • Doza: - <6 luni: 0,25 – 0,5 g/kg/doză (1-2 ml/kg/doză din sol. 25%) <i>i.v.</i>, (max <25 g/doză); - >6 luni – școlari: 0,5-1 g/kg pînă la 25 g (2-4 ml/kg/doză din sol. 25 %) <i>i.v.</i>; (max <25 g/doză); - adolescenți: - 10-25 g (ex. 20-50 ml sol. 50% sau 40-100 ml sol. 25%) <i>i.v.</i>; - 4-20 g <i>p.o.</i> doză unică; se poate repeta peste 15 minute dacă glicemia continuă

C.2.6.3. Tratament chirurgical

Caseta 17. Indicațiile transplantului hepatic
<ul style="list-style-type: none"> • refracteritate la terapia medicamentoasă; • carcinom hepatocelular; • ciroză hepatică.

Caseta 18. Criteriile de spitalizare și externare	
Criterii de spitalizare	Criterii de externare
<ul style="list-style-type: none"> • orice condiție care împiedică administrarea orală/enterală adecvată de nutrienți și necesită administrarea <i>glucozei i.v.</i>; • confirmarea diagnosticului; • prezența complicațiilor; • necesitatea transplantului hepatic. 	<ul style="list-style-type: none"> • ameliorare clinică; • normalizarea indicilor de laborator.

C.2.7. Supraveghere

Caseta 19. Supravegherea

- *Supravegherea va dura toată viața.*
- Cu toate că în 80% cazuri semnele și simptomele se ameliorează după perioada copilăriei, complicații semnificative se observă în 20 % cazuri.
- **Examen fizic complet** (axat pe creșterea pacientului), paraclinic (glicemia, transaminaze), ecografic (adenoame hepatice), evaluarea forței musculare: 2 ori/an, iar în primul an de la diagnostic și în pubertate – mai frecvent.
- Consultație endocrinolog, neurolog, cardiolog – la necesitate.

Caseta 20. Complicații

- Hipoglicemie profundă, edem cerebral, coma, moarte subită;
- Ciroza hepatică, insuficiență hepatică;
- Adenom hepatic, carcinom hepatocelular;
- Miopatie cu miastenie progresivă și atrofie musculară distală;
- Cardiomiopatie hipertrofică;
- Insuficiență renală acută secundară rabdmiolizei și mioglobinuriei (în activități fizice pronunțate când glicemia este în afara valorilor de referință).

Caseta 21. Prognosticul

- **Favorabil** – în majoritatea cazurilor de glicogenoză tip IIIb (forma ușoară);
- **Variabil** - în glicogenoza tip IIIa în dependență de implicarea cardiacă și hepatică malignă.

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: - medic de familie; - medic imagist; - asistenta medicală; - laborant.	Personal: - medic pediatru; - medic gastroenterolog; - medic hepatolog; - medic de laborator; - medic imagist; - asistente medicale; - acces la consultații: neurolog, cardiolog, endocrinolog, nefrolog, genetic.	Personal: - medic hepatolog; - medic gastroenterolog; - medic pediatru; - medic de laborator; - medic imagist; - medic morfopatolog; - asistente medicale; - acces la consultații: neurolog, endocrinolog, cardiolog, genetic, chirurg.
Dispozitive medicale: - cântar pentru sugari; - cântar pentru copii mari; - taliometru; - panglica-centimetru; - tonometru; - fonendoscop; - electrocardiograf; - ultrasonograf.	Dispozitive medicale: - cântar pentru sugari; - cântar pentru copii mari; - taliometru; - panglica-centimetru; - tonometru; - fonendoscop; - electroencefalograf; - electrocardiograf; - electromiograf; - ultrasonograf; - rezonanță magnetică nucleară.	Dispozitive medicale: - cântar pentru sugari; - cântar pentru copii mari; - taliometru; - panglica-centimetru; - tonometru; - fonendoscop; - electroencefalograf; - electrocardiograf; - electromiograf; - ultrasonograf; - rezonanță magnetică nucleară.
Examinări paraclinice:	Examinări paraclinice: - laborator: hemoleucograma,	Examinări paraclinice: - laborator: hemoleucograma, teste

<p>- laborator: hemoleucograma, teste biochimice (glucoza, ALT, AST, bilirubina și fracțiile), sumarul urinei, coprograma. - cabinet ecografic; - cabinet de diagnostic funcțional.</p>	<p>teste biochimice (glucoza, ALT, AST, trigliceride, HDL, LDL, CK, lactat, acid uric, fosfataza alcalină, GGT, LDH, amilaza, lipaza, ureea, creatinina, K, Na, Ca, P, Fe), coagulograma, teste imunologice, sumarul urinei, coprograma; - cabinet ecografic; - cabinet de diagnostic funcțional; - cabinet RMN; - laborator imunologic; - laborator genetic.</p>	<p>biochimice (glucoza, trigliceride, colesterol total, AST, ALT, trigliceride, HDL, LDL, CK, lactat, acid uric, fosfataza alcalină, GGT, LDH, amilaza, lipaza, ureea, creatinina, K, Na, Ca, P, Fe), coagulograma, teste imunologice, teste speciale, sumarul urinei, coprograma; - cabinet ecografic; - cabinet de diagnostic funcțional; - cabinet RMN; - laborator imunologic; - laborator genetic; - laborator morfopatologic.</p>
<p>Medicamente: - tratament simptomatic al episodului hipoglicemic (D- glucoză).</p>	<p>Medicamente: - tratament simptomatic al episodului hipoglicemic (D- glucoză); - tratamentul simptomatic al complicațiilor cardiovasculare (<i>vezi protocoalele respective</i>).</p>	<p>Medicamente: - tratament simptomatic al episodului hipoglicemic (D-glucoză, glucagon); - tratamentul simptomatic al complicațiilor cardiovasculare (<i>vezi protocoalele respective</i>).</p>

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 III.	Ponderea pacienților cu diagnosticul stabilit glicogenoza tip III în prima lună de la apariția semnelor clinice. (in %)	Numărul pacienților cu diagnosticul stabilit de glicogenoză tip III în prima lună de la apariția semnelor clinice, pe parcursul unui an x 100.	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de glicogenoză tip III, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.
2.	Ameliorarea examinării pacienților cu glicogenoză tip III.	Ponderea pacienților cu diagnosticul de glicogenoză tip III, cărora li sa efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu conform recomandărilor PCN „Glicogenoza tip III la copil” (in %)	Numărul pacienților cu diagnosticul de glicogenoză tip III, cărora li sa efectuat examenul clinic, paraclinic și tratamentul obligatoriu conform recomandărilor PCN „Glicogenoza tip III la copil”, pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de glicogenoză tip III care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.
3.	Ameliorarea calității tratamentului pacienților cu glicogenoză tip III.	Ponderea pacienților cu diagnosticul de glicogenoză tip III care au beneficiat de tratament conform recomandărilor PCN „Glicogenoza tip III la copil” (in %)	Numărul pacienților cu diagnosticul de glicogenoză tip III, care au beneficiat de tratament conform recomandărilor PCN „Glicogenoza tip III la copil”, pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de glicogenoză tip III, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.

ANEXA 1. Ghidul pacientului cu glicogenoză tip III.

Ce este glicogenoza tip III?

Glicogenoza tip III este o anomalie genetică caracterizată prin defectul enzimelor de deramificare a glicogenului (amilo-1,6-glucozidazei, oligo-1,4-1,4-glicantransferazei), ce cauzează depozitare excesivă de glicogen anormal în ficat, mușchi și cord.

Cît de des se întâlnește și cum se transmite?

- Incidența:
 - 1:83.000 nou-născuți (Europa);
 - 1:100.000 nou-născuți (America de Nord).
- afectare în egală măsură atât a băieților, cât și fetelor.
- transmitere autozomal-recesivă (cînd ambii părinți sunt purtători de genă defectă).

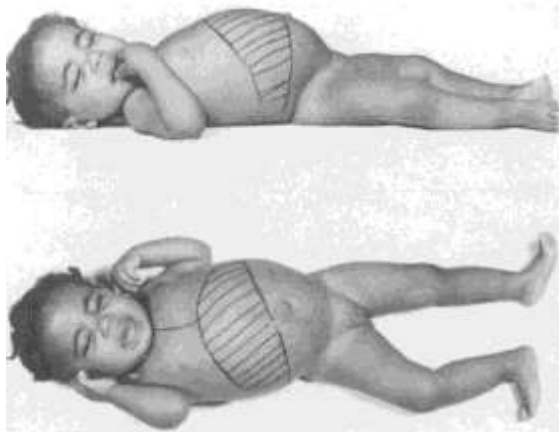
Cum se manifestă?

Debutul: de la vîrsta sugarului.

Clinic se deosebesc 2 subtipuri cele mai des întîlnite de maladie.

Subtipul IIIa:

- manifestări hepatice: hepatomegalie și/sau splenomegalie, ciroză hepatică, adenoame hepatice.
- manifestări musculare: hipotonie, miastenie, atrofie musculară (centurile membrelor), crampe musculare.
- manifestări cardiace: cardiomegalie, cardiomiopatie hipertrofică.
- alte manifestări: astenie progresivă, retard staturo-ponderal, hipoglicemii acute, disfuncție tubulară renală.



Subtipul IIIb (prognostic favorabil):

- manifestări hepatice: hepatomegalie (auto-regresie în pubertate) și/sau splenomegalie moderată, fibroză ușoară, ciroza hepatică micronodulară, adenoame hepatice.

Cum stabilim diagnosticul?

Diagnosticul este stabilit printr-un examen multidisciplinar și complex al copilului, bazat pe câteva **teste de laborator** (glucoza, lactatul, probele hepatice, renale, profilul lipidic), **examenul genetic**: mutațiile genei AGL (peste 30 tipuri). Evaluarea funcției cardiace și musculare scheletale. **Biopsia hepatică/musculară** este recomandabilă, pentru aprecierea anomaliilor prezente și gradul de afectare a ficatului/mușchilor, cu scop de prognostic și pentru decizia terapeutică ulterioară.

Ce trebuie să cunoască pacientul și/sau părinții?

- Persoanele care îngrijesc trebuie învățate cum se introduce tubul pentru alimentare nasogastrică.
- Persoanele care îngrijesc și pacienții suficient de mari trebuie să poată:
 - recunoaște semnele hipoglicemiei iminente;
 - testa nivelul glucozei din sânge;
 - gestiona episoadele hipoglicemice.
- Pacienții suficient de mari trebuie:
 - educați în ce privește nutriția intensivă;
 - încurajați să participe în managementul dietoterapiei.

Cum poate fi tratată glicogenoza tip III?

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 hipoglicemice, cardiace, hepatice la indicația și sub supravegherea medicilor specialiști de profil (gastrolog, hepatolog, neurolog, cardiolog, endocrinolog, nefrolog).

Cum se va supraveghea copilul cu glicogenoza tip III?

- Perioada de supraveghere va dura toată viața.
- Examen fizic complet, paraclinic (glicemia, transaminaze), ecografic, evaluarea forței musculare: 2 ori/an, iar în primul an de la diagnostic și în pubertate – mai frecvent.
- Consultație cardiolog, neurolog, nefrolog, endocrinolog – la necesitate.

Succese!!!

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

FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERIILE PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „GLICOGENOZA TIP III 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 tipul defectului enzimatic	0 = Glicogenoza tip IIIa - deficit absolut al enzimelor 1 = Glicogenoza tip IIIb - deficit relativ al enzimelor de deramificare 2 = Glicogenoza tip IIIc - deficit al glucozidazei 3 = Glicogenoza tip IIId - deficit al transferazei
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 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	Biopsia hepatică, 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, cardiolog, neurolog, endocrinolog, nefrolog, 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 III = 1; Alte cauze de deces = 2; nu se cunoaște = 9

BIBLIOGRAFIE

1. Amira Mili et al. Molecular and biochemical characterization of Tunisian patients with glycogen storage disease type III. *Journal of Human Genetics*, March 2012; 57, 170-175.
2. Austin S.L. et al. Cardiac Pathology in Glycogen Storage Disease Type III. *JIMD Rep.* 2012. 6:65-72.

3. Ben Rhouma F. et al. Molecular and biochemical characterization of a novel intronic single point mutation in a Tunisian family with glycogen storage disease type III. *Mol Biol Rep.* 2013; 40(7):4197-202.
4. Clasificația Internațională a Maladiilor, revizia a X-a, București, 1993, vol. 1.
5. David H. Tegay. Genetics of Glycogen-Storage Disease Type III. *Medscape*. Updated: Oct 24, 2014. <http://emedicine.medscape.com/article/942618-overview>.
6. El-Karakasy H. et al. The effect of tailoring of cornstarch intake on stature in children with glycogen storage disease type III. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014 Aug 20.
7. Hershkovitz E. et al. Glycogen storage disease type III in Israel: presentation and long-term outcome. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014; 11(3):318-23.
8. Ko J.S. et al. A mutation analysis of the AGL gene in Korean patients with glycogen storage disease type III. *J Hum Genet.* 2014; 59(1):42-5.
9. Ljubomir Stojanov. Glycogen Storage Diseases Types I-VII. *Medscape*. Updated: Jul 23, 2014. <http://emedicine.medscape.com/article/1116574-overview>.
10. Manwaring V. et al. Urine analysis of glucose tetrasaccharide by HPLC; a useful marker for the investigation of patients with Pompe and other glycogen storage diseases. *J Inherit Metab Dis.* 2012; 35(2):311-6.
11. Valayannopoulos V. et al. Successful treatment of severe cardiomyopathy in glycogen storage disease type III with D,L-3-hydroxybutyrate, ketogenic and high-protein diet. *Pediatr Res.* 2011; 70(6):638-41.
12. Wayne E. Anderson. Type III Glycogen Storage Disease. *Medscape*. Updated: Apr 25, 2014. <http://emedicine.medscape.com/article/119597-overview>.