



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

# **Glicogenoza tip IV la copil**

## **Protocol clinic național**

**PCN-306**

*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 IV la copil”**

**Elaborat de colectivul de autori:**

<b>Mihu Ion</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Curocichin Ghenadie</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”

**Recenzenti oficiali:**

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

**CUPRINS**

<b>ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT .....</b>	<b>4</b>
<b>PREFAȚĂ.....</b>	<b>4</b>
<b>A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ.....</b>	<b>5</b>
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>B. PARTEA GENERALĂ.....</b>	<b>7</b>
<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
<b>C.1. ALGORITM DE CONDUIȚĂ .....</b>	<b>11</b>
C.1.1. Algoritm de conduită	11
<b>C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR.....</b>	<b>12</b>
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
C.2.5.1. Anamneza.....	12
C.2.5.2. Manifestări clinice.....	12
C.2.5.3. Diagnostic.....	13
C.2.5.4. Diagnostic diferențial.....	14
C.2.6. Tratament	15
C.2.7. Supraveghere	15
<b>D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI .....</b>	<b>15</b>
D.1. Instituții de asistență medicală primară	15
D.2. Instituții de asistență medicală specializată de ambulator	15
D.3. Instituții de asistență medicală spitalicească specializată	15
<b>E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI .....</b>	<b>16</b>
<b>BIBLIOGRAFIE .....</b>	<b>17</b>
<b>ANEXA 1. GHIDUL PACIENTULUI CU GLICOGENOZĂ TIP IV. ....</b>	<b>17</b>
<b>ANEXA 2. FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „GLICOGENOZA TIP IV LA COPIL”.....</b>	<b>19</b>

## ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

<b>ALT</b>	<i>Alaninaminotransferaza</i>
<b>AMA</b>	<i>Anticorp anti-mitocondrial</i>
<b>ANA</b>	<i>Anticorp antinuclear</i>
<b>AST</b>	<i>Aspartataminotransferaza</i>
<b>CIM-X</b>	<i>Clasificarea Internațională a Maladiilor, revizia a X-a</i>
<b>CK</b>	<i>Creatinkinaza</i>
<b>CMV</b>	<i>Citomegalovirus</i>
<b>EBV</b>	<i>Epstein-Barr Virus</i>
<b>EBV - EA</b>	<i>Antigenul precoce difuz al virusului Epstein-Barr</i>
<b>EBV - EBNA</b>	<i>Antigenul nuclear al virusului Epstein-Barr</i>
<b>EBV -VCA</b>	<i>Antigenul capsidei virusului Epstein-Barr</i>
<b>ECG</b>	<i>Electrocardiografia</i>
<b>ECO-CG</b>	<i>Ecocardiografia</i>
<b>EEG</b>	<i>Electroencefalografia</i>
<b>GBE1</b>	<i>Glycogen branching enzyme-1 (Enzima de ramificare a glicogenului-1)</i>
<b>GGT</b>	<i>γ-glutamyltranspeptidaza</i>
<b>HAV</b>	<i>Virusul hepatitei A</i>
<b>HBeAg</b>	<i>Antigenul secretor (replicării) al virusului hepatic B</i>
<b>HBsAg</b>	<i>Antigen de suprafață al virusului hepatic B</i>
<b>HCV</b>	<i>Virusul hepatitei C</i>
<b>HDL</b>	<i>Lipoproteine cu densitate înaltă</i>
<b>HDV</b>	<i>Virusul hepatitei D</i>
<b>Ig</b>	<i>Imunoglobulina</i>
<b>IMSP</b>	<i>Instituția Medico-Sanitară Publică</i>
<b>LC</b>	<i>Anticorp anti-citosol hepatic</i>
<b>LDH</b>	<i>Lactatdehidrogenaza</i>
<b>LDL</b>	<i>Lipoproteine cu densitate joasă</i>
<b>LKM</b>	<i>Anticorp anti-microsomal hepatic și renal</i>
<b>LP</b>	<i>Anticorp anti-hepatic, anti-pancreatic</i>
<b>MS</b>	<i>Ministerul Sănătății</i>
<b>N</b>	<i>Norma</i>
<b>PAS</b>	<i>Periodic acid-Schiff (reacția acid periodic Schiff)</i>
<b>PCN</b>	<i>Protocol clinic național</i>
<b>RM</b>	<i>Republica Moldova</i>
<b>RMN</b>	<i>Rezonanță magnetică nucleară</i>
<b>SLA</b>	<i>Anticorp anti-antigen solubil hepatic</i>
<b>SMA</b>	<i>Anticorp anti-musculatură netedă</i>
<b>SUA</b>	<i>Statele Unite ale Americii</i>
<b>TORCH</b>	<i>Toxoplasma, alte infecții (sifilis, HBV, entrovirus, EBV, HZV, parvovirus B19), rubeola, CMV, HSV.</i>
<b>TRC</b>	<i>Timpul de reumplere capilară</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 IV 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 IV

### A.2. Codul bolii

#### E. 74.0 Boala depozitării glicogenului: boala Andersen

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

### A.4. Scopurile protocolului

- Diagnosticul precoce.
- Managementul terapeutic pentru reducerea complicațiilor.

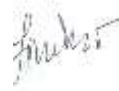


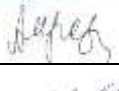


### A.5. Data elaborării protocolului: 2018

### 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 Experți al MS RM	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

## A.8. Definiție

**Glicogenoza tip IV** – anomalie genetică autosomal-recesivă, caracterizată prin deficitul enzimei de ramificare (amilo-1,4-1,6-glucozilazei), în rezultatul căruia are loc depozitare multisistemică a glicogenului structural anormal (poliglucosan), relativ insolubil, ce provoacă injurie (leziune) și disfuncție organică sistemică preponderent hepatică, cardiacă, neuromusculară, ducând la decompensare precoce.

### *Sinonime*

- boala Andersen;
- amilopectinoza;
- deficitul enzimei de ramificare a glicogenului.

## A.9. Epidemiologie

- **Incidența generală a glicogenozelor:** 1: 20.000-25.000 persoane.
- **Incidența glicogenozei tip IV:** 1:600.000 – 800.000 persoane.
- **Prevalența glicogenozei tip IV:** cca 3,3% din toți pacienții cu glicogenoze (SUA).

**B. PARTEA GENERALĂ**

**B.1. Nivel de asistență medicală primară**

Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Profilaxia</b>		
1.1. Profilaxia primară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Profilaxie primară la moment nu există</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind (caseta 3).</li> </ul>
1.2. Profilaxia secundară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prevenirea complicațiilor.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Înlăturarea factorilor ce pot condiționa acutizările (caseta 3).</li> </ul>
1.3. Screening-ul primar (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza eredocolaterală pozitivă.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluarea genetică prenatală și postnatală a rudelor de gradul I (caseta 4).</li> </ul>
1.4. Screening-ul secundar (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacient din grupul de risc.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluare genetică a pacientului la prezența mutației (caseta 4).</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Suspectarea diagnosticului de glicogenoză tip IV (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza: debut intauterin / postnatal asimptomatic/ cu manifestări multisistemice (dismorfism facial, miastenie, hipotonie, hepatomegalie, cardiomiopatie), istoric familial pozitiv.</li> <li>Manifestări clinice de afectare hepatică, cardiacă, neuromusculară.</li> <li>Investigații de laborator: hemoleucograma, teste biochimice (glucoza, ALT, AST, bilirubina și fracțiile), sumarul urinei, coprograma.</li> <li>La necesitate ecografia abdominală, ECG.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (casetele 2, 5);</li> <li>Manifestările clinice (caseta 6);</li> <li>Diagnosticul diferențial (caseta 12);</li> <li>Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (caseta 10).</li> </ul>
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspecție la glicogenoză tip IV.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Consultație la medicul gastroenterolog, hepatolog.</li> <li>Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 14).</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asigurarea unui aport constant de glucide, lipide și proteine.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recomandări privind modificarea regimului igienico-dietetic (caseta 13);</li> <li>Suspendarea medicamentelor hipoglicemiante.</li> </ul>
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre tratamentul complicațiilor hepatice, cardiovasculare, neurologice.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tratament simptomatic (caseta 13).</li> </ul>

<b>4. Supravegherea (C.2.7)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glicogenoză tip IV cu semne de afectare hepatică, cardiacă, neuromusculară.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, hepatolog, cardiolog, neurolog, endocrinolog, pediatru și medicul de familie (caseta 15).</li> </ul>
---------------------------------	---	---

**B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator**

<b>Descriere (măsuri)</b>	<b>Motive (repere)</b>	<b>Pași (modalități și condiții de realizare)</b>
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>1. Profilaxia</b>		
1.5. Profilaxia primară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Profilaxie primară la moment nu există</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind (caseta 3).</li> </ul>
1.6. Profilaxia secundară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prevenirea complicațiilor.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Înlăturarea factorilor ce pot condiționa acutizările (caseta 3).</li> </ul>
1.7. Screening-ul primar (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza eredocolaterală pozitivă.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluarea genetică prenatală și postnatală a rudelor de gradul I (caseta 4).</li> </ul>
1.8. Screening-ul secundar (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacient din grupul de risc.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluare genetică a pacientului la prezența mutației (caseta 4).</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Suspectarea diagnosticului de glicogenoză tip IV (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza: debut intauterin / postnatal asimptomatic/ cu manifestări multisistemice (dismorfism facial, miastenie, hipotonie, hepatomegalie, cardiomiopatie), istoric familial pozitiv.</li> <li>Manifestări clinice de afectare hepatică, cardiacă, neuromusculară.</li> <li>Investigații de laborator: hemoleucograma, teste biochimice (glucoza, ALT, AST, trigliceride, HDL, LDL, CK, lactat, acid uric, fosfataza alcalină, GGT, LDH, 5-nucleotidaza, albumina, amilaza, lipaza, ureea, creatinina, K, Na, Ca, Mg), coagulograma, teste imunologice, sumarul urinei, coprograma;</li> <li>La necesitate ecografia abdominală și cardiacă, ECG, EEG, electromiografia, esofagogastroduodenoscopia, RMN abdominală/cerebrală/medulară, examen genetic.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (casetele 2, 5);</li> <li>Manifestările clinice (caseta 6);</li> <li>Diagnosticul diferențial (caseta 12);</li> <li>Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (caseta 10).</li> </ul>
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspecție la glicogenoză tip IV.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Consultație la medicul gastroenterolog, hepatolog.</li> <li>Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 14).</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		



3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asigurarea unui aport constant de glucide, lipide și proteine.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recomandări privind modificarea regimului igienico-dietetic (caseta 13);</li> <li>Suspendarea medicamentelor hipoglicemiante.</li> </ul>
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre tratamentul complicațiilor hepatice, cardiovasculare, neurologice.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tratament simptomatic (caseta 13).</li> </ul>
4. Supravegherea (C.2.7)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glicogenoză tip IV cu semne de afectare hepatică, cardiacă, neuromusculară.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, hepatolog, cardiolog, neurolog, endocrinolog, pediatru și medicul de familie (caseta 15).</li> </ul>

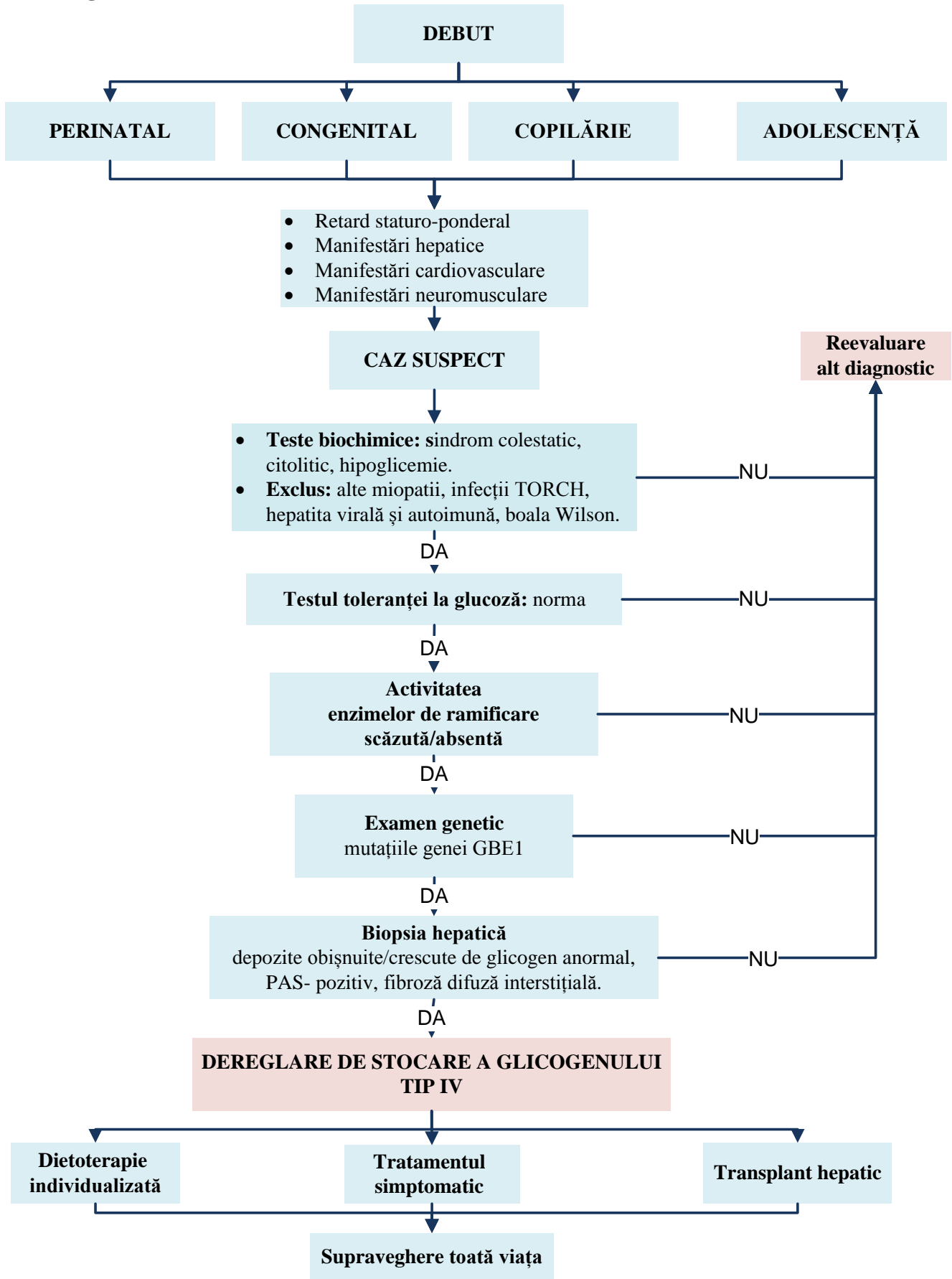
**B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească**

Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Spitalizare</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Efectuarea intervențiilor și procedurilor diagnostice și terapeutice care nu pot fi executate în condiții de ambulator.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 14).</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Confirmarea diagnosticului de glicogenoză tip IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza: debut inauterin / postnatal asimptomatic/ cu manifestări multisistemice (dismorfism facial, miastenii, hipotonie, hepatomegalie, cardiomiopatie), istoric familial pozitiv.</li> <li>Manifestări clinice de afectare hepatică, cardiacă, neuromusculară.</li> <li>Investigații de laborator: hemoleucograma, teste biochimice (glucoza, ALT, AST, trigliceride, HDL, LDL, CK, lactat, acid uric, fosfataza alcalină, GGT, LDH, 5-nucleotidaza, albumina, amilaza, lipaza, ureea, creatinina, K, Na, Ca, Mg), coagulograma, teste imunologice, teste speciale, sumarul urinei, coprograma;</li> <li>La necesitate ecografia abdominală și cardiacă, ECG, EEG, electromiografia, esofagogastroduodenoscopia, RMN abdominală/cerebrală/medulară, examen genetic, biopsia hepatică/musculară.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (casetele 2, 5);</li> <li>Manifestările clinice (caseta 6);</li> <li>Diagnosticul diferențial (caseta 12);</li> <li>Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (caseta 10).</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		

<p>3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asigurarea unui aport constant de glucide, lipide și proteine.</li> </ul>	<p><b>Obligatori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recomandări privind modificarea regimului igienico-dietetic (caseta 13);</li> <li>Suspendarea medicamentelor hipoglicemiante.</li> </ul>
<p>3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre tratamentul complicațiilor hepatice, cardiovasculare, neurologice.</li> </ul>	<p><b>Obligatori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tratament simptomatic (caseta 13).</li> </ul>
<p><b>4. Externarea</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evoluția maladiei, complicațiile și răspunsul la tratament vor determina durata aflării în staționar, care poate fi pînă la 7-14 zile.</li> </ul>	<p>Extrasul obligatoriu va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>diagnosticul precizat desfășurat;</li> <li>rezultatele investigațiilor și tratamentului efectuat;</li> <li>recomandări explicite pentru medicul de familie și pacient.</li> </ul> <p><b>Obligatori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aplicarea criteriilor de externare (caseta 14);</li> <li>Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, hepatolog, cardiolog, neurolog, endocrinolog, pediatru și medicul de familie (caseta 15);</li> <li>Oferirea informației pentru pacient (Anexa 1).</li> </ul>

**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 clinică

- **Forma hepatică** (*după evoluție*):
  - progresivă (clasică);
  - non-progresivă.
- **Forma neuromusculară** (*după debut*):
  - *perinatală* (involuție neuromusculară severă cu deces);
  - *congenitală* (involuție musculară izolată/asociată cu dezvoltarea miopatiei/cardiomiopatiei la naștere);
  - *în copilărie* (involuție musculară izolată/asociată cu dezvoltarea miopatiei/cardiomiopatiei în copilărie);
  - *adultă* (disfuncția sistemului nervos central și periferic).

### C.2.2. Etiologie

#### Caseta 2. Cauze și factori de risc

- **Genetice:** mutațiile genei pentru GBE1 (3p12) și deficitul GBE1 pot fi izolate sau generalizate.
- **Factori de risc:**
  - activități necorespunzătoare vârstei și stării generale a pacientului;
  - traumatismul hepatic;
  - bolile intercurrente.

### C.2.3. Profilaxie

#### Caseta 3. Profilaxia

- Măsurile de profilaxie primară nu se întreprind.
- Profilaxia secundară constă în evitarea *factorilor de risc ce pot agrava maladia*: activitate fizică corespunzătoare vârstei și posibilităților stării generale a pacientului; evitarea traumatismului hepatic; managementul precoce și corect al bolilor intercurrente.

### 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; miopatie de etiologie necunoscută.

### C.2.5. Conduita pacientului

#### C.2.5.1. Anamneza

#### Caseta 5. Repere anamnestice

- **Intrauterin:** hidrops fetal, higromă chistică a colului uterin, mișcări fetale diminuate, akinezie, artrogripoză, pterigion (*în forma perinatală*);
- **Postnatal:**
  - Asimptomatic (*în forma hepatică non-progresivă*);
  - Dismorfism facial;
  - În primele săptămâni de viață - hipotonie, atrofie musculară, retard în dezvoltare motorie (*în forma congenitală*), cardiomiopatie (*în forma neuromusculară perinatală*);
  - Semne de ciroză hepatică decompensată: stigme cutanate ale afectării hepatice (icter, eritem palmar, steluțe vasculare); insuficiență hepatică (ascită sau encefalopatie) (*în forma hepatică clasică*).
  - Disfuncție nervoasă centrală și periferică, paralizii periodice hipo-/hipercaliemice, hipoglicemie.

#### C.2.5.2. Manifestări clinice

#### Caseta 6. Manifestările clinice

**Manifestări hepatice:** icter; hepatosplenomegalie (din primele luni de viață); stigme cutanate ale afectării hepatice (icter, eritem palmar, stelute vasculare); insuficiență hepatică (ascită sau encefalopatie).

**Manifestări cardiovasculare:** TRC redus; presiunea pulsului redusă; suflu sistolic; cardiomegalie; aritmii ventriculare (tahicardie, ritm de galop); semne de insuficiență cardiacă (edeme periorbitale și periferice, vene jugulare dilatate).

**Manifestări musculare:** atrofie musculară; miastenie; rezistență scăzută la efort; artrogripoză.

**Manifestări neurologice:** reflexe tendinoase diminuate; paraplegie spastică; vezica urinară neurogenă; pierderea sensibilității în membrele inferioare; insuficiență cognitivă ușoară; demență.

**Alte manifestări:** retard în creștere și dezvoltare.

### C.2.5.3. Diagnostic

<b>Caseta 7. Teste de laborator</b>	
<b>Hemoleucograma</b>	- trombocite , leucocite , eritrocite – N, ↓.
<b>Teste biochimice</b>	- glucoza - ↓, N; ALT, AST - ↑; bilirubina și fracțiile – ↑, N; CK, GGT, fosfataza alcalină, 5-nucleotidaza, trigliceride, HDL, LDL, lactat, acid uric – N, ↑; albumina, Na, K, Ca, Mg – N, ↓; ureea - N, ↑, ↓; amilaza, lipaza, creatinina – N.
<b>Coagulograma</b>	- timpul de protrombină, timpul de tromboplastină parțial activat, fibrin-monomerii - N, ↑.
<b>Sumarul urinei</b>	- N, mioglobinurie.
<b>Teste imunologice</b>	- 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 tip 1 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.
<b>Examen genetic</b>	- Mutațiile genei GBE1.

<b>Caseta 8. Teste speciale</b>	
<b>Testul de toleranță la glucoză (1,75 g/kg, per os)</b>	- N
<b>Testul cu glucagon/epinefrină</b>	- variază.
<b>Testul de ischemie al antebrațului</b>	- negativ.

<b>Caseta 9. Investigații instrumentale</b>	
<b>Ecografia abdominală, Doppler</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatomegalie;</li> <li>• Semne de hipertensiune portală;</li> <li>• Splenomegalie.</li> </ul>
<b>Esofagogastroduodenoscopia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Varice esofagiene.</li> </ul>
<b>Electromiografia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Răspuns polifazic de amplitudine și durată scăzută;</li> <li>• Activitate spontană anormală (potențial de fibrilație și unde ascuțite pozitive);</li> <li>• Descărcări miotonice.</li> </ul>
<b>EEG</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosticul diferențial.</li> </ul>
<b>ECG</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interval QT prelungit;</li> <li>• Semne de hipertrofie ventriculară;</li> <li>• Aritmii ventriculare.</li> </ul>
<b>ECO-CG</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiomiopatie dilatativă.</li> </ul>
<b>RMN abdominală, cerebrală/medulară</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Abdominală:</i> ciroza hepatică, hepatosplenomegalie, adenoame hepatice, hepatocarcinom;</li> <li>• <i>Cerebrală/medulară:</i> atrofie corticală/medulară, leucoencefalită,</li> </ul>

	degenerarea materiei albe.
<b>Biopsia hepatică, musculară</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Activitatea enzimei amilo-1,4-1,6-<i>trans</i>-glucosidaza în țesut hepatic/muscular – <i>redușă/absentă</i>;</li> <li>• <i>Histologia hepatică</i>: în hepatocite depozitele de glicogen pot fi în limitele de referință, dar de structură anormală, PAS- pozitiv, fibroză difuză interstițială;</li> <li>• <i>Histologia musculară/nervoasă</i>: vacuole PAS-pozitive (poliglucosan) în citoplasmă.</li> </ul>

**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>O</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
Bilirubina și fracțiile	<i>R</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
ALT, AST	<i>R</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
CK		<i>R</i>	<i>O</i>
Albumina		<i>O</i>	<i>O</i>
Trigliceride, HDL, LDL		<i>R</i>	<i>O</i>
Lactat, acid uric		<i>R</i>	<i>O</i>
Fosfataza alcalină, GGT, 5-nucleotidaza		<i>O</i>	<i>O</i>
Ureea, creatinina		<i>O</i>	<i>O</i>
Na, K, Ca, Mg		<i>O</i>	<i>O</i>
Amilaza, lipaza		<i>O</i>	<i>O</i>
Coagulograma		<i>R</i>	<i>O</i>
Teste speciale			<i>R</i>
Teste imunologice		<i>R</i>	<i>O</i>
Ecografia abdominală, Doppler	<i>R</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
EEG		<i>R</i>	<i>O</i>
EKG	<i>R</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
ECO-CG		<i>R</i>	<i>O</i>
Examen genetic		<i>R</i>	<i>R</i>
Electromiografia		<i>R</i>	<i>R</i>
RMN abdominală, cerebrală/medulară		<i>R</i>	<i>R</i>
Esofagogastroduodenoscopia		<i>R</i>	<i>R</i>
Biopsia hepatică, musculară			<i>R</i>

**Legendă:** O – obligatoriu; R – recomandabil

**Caseta 11. Consult multidisciplinar**

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

**C.2.5.4. Diagnostic diferențial**

**Caseta 12. Diagnosticul diferențial**

- intoleranța la glucoză; galactozemia; hemocromatoza neonatală; tirozinemia; deficitul glucozo-6-fosfat dehidrogenazei; glucagom; hipoglicemia; carcinom hepatic primar; cardiomiopatia dilatativă; hidrops fetal; glicogenoza tip I; glicogenoza tip II; glicogenoza tip III; glicogenoza tip V; glicogenoza tip VI; glicogenoza tip VII.

### C.2.6. Tratament

#### Caseta 13. *Tratamentul*

*Tratament specific nu există.*

**Nemedicamentos:** dieta echilibrată hipercalorică, hiperproteică poate încetini progresia afecțiunii (pentru menținerea normoglicemiei și funcției hepatice).

**Medicamentos simptomatic** al complicațiilor hepatice (*vezi PCN „Colestaza la copil”*), cardiovasculare (*vezi PCN „Insuficiența cardiacă cronică la copil”*), neurologice (*vezi protocoalele respective*).

**Chirurgical:** transplant hepatic în ciroză hepatică progresivă (*forma clasică*); transplant de cord în cardiomiopatie dilatativă decompensată.

#### Caseta 14. *Criteriile de spitalizare și externare*

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

### C.2.7. Supraveghere

#### Caseta 15. *Supravegherea*

- Supravegherea va dura toată viața;*
- Evaluarea regulată (în dependență de severitatea patologiei) a funcției hepatice (glucoza, ALT, AST, albumina, coagulograma); ecografia abdominală, ECO-CG: în perioada sugarului - 1 dată/3 luni, la vârsta fragedă – 1 dată/6 luni, copilarie – anual;
- Consultație cardiolog, neurolog – *la necesitate*, genetic (pentru evaluarea riscului sarcinilor ulterioare).

#### Caseta 16. *Complicațiile*

- Carcinom hepatocelular, insuficiență hepatică rapid progresivă (la vârsta de 2-5 ani); aritmii ventriculare, insuficiență cardiacă; disfuncție nervoasă centrală și/sau periferică.

#### Caseta 17. *Prognosticul*

- Depinde în mod critic de debutul și manifestarea particulară a bolii;*
- Nefavorabil** – *formele perinatală și clasică* care nu sunt supuse unui transplant hepatic, însă din cauza naturii multisistemice a bolii, succesul pe termen lung al transplantului hepatic și efectul său asupra progresiei bolii în alte organe este neclar;
- Forma hepatică clasică* - supraviețuire peste vârsta de 2-5 ani (foarte rar);
- Forma neuromusculară* nu pune în pericol viața, dar poate progresa spre slăbiciune fizică și demență.

## 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
<b>Personal:</b> - medic de familie; - medic imagist; - asistenta medicală; - laborant.	<b>Personal:</b> - medic pediatru; - medic gastroenterolog; - medic hepatolog; - medic de laborator; - medic imagist; - asistente medicale; - acces la consultații: cardiolog,	<b>Personal:</b> - medic hepatolog; - medic gastroenterolog; - medic pediatru; - medic de laborator; - medic imagist; - medic morfopatolog; - asistente medicale;

	neurolog, endocrinolog, genetic.	- acces la consultații: cardiolog, neurolog, endocrinolog, genetic, chirurg.
<b>Dispozitive medicale:</b> - cântar pentru sugari; - cântar pentru copii mari; - taliometru; - panglica-centimetru; - tonometru; - fonendoscop; - electrocardiograf; - ultrasonograf.	<b>Dispozitive medicale:</b> - cântar pentru sugari; - cântar pentru copii mari; - taliometru; - panglica-centimetru; - tonometru; - fonendoscop; - electroencefalograf; - electrocardiograf; - electromiograf; - ultrasonograf; - fibroscop; - rezonanță magnetică nucleară.	<b>Dispozitive medicale:</b> - cântar pentru sugari; - cântar pentru copii mari; - taliometru; - panglica-centimetru; - tonometru; - fonendoscop; - electroencefalograf; - electrocardiograf; - electromiograf; - ultrasonograf; - fibroscop; - rezonanță magnetică nucleară.
<b>Examinări paraclinice:</b> - laborator: hemoleucograma, teste biochimice (glucoza, ALT, AST, bilirubina și fracțiile), sumarul urinei, coprograma. - cabinet ecografic; - cabinet de diagnostic funcțional.	<b>Examinări paraclinice:</b> - laborator: hemoleucograma, teste biochimice (glucoza, ALT, AST, trigliceride, HDL, LDL, CK, lactat, acid uric, fosfataza alcalină, GGT, LDH, 5-nucleotidaza, albumina, amilaza, lipaza, ureea, creatinina, K, Na, Ca, Mg), coagulograma, teste imunologice, sumarul urinei, coprograma; - cabinet ecografic; - cabinet de diagnostic funcțional; - cabinet endoscopic; - cabinet RMN; - laborator imunologic; - laborator genetic.	<b>Examinări paraclinice:</b> - laborator: hemoleucograma, teste biochimice (glucoza, trigliceride, AST, ALT, trigliceride, HDL, LDL, CK, lactat, acid uric, fosfataza alcalină, GGT, LDH, albumina, amilaza, lipaza, ureea, creatinina, K, Na, Ca, Mg), coagulograma, teste imunologice, teste speciale, sumarul urinei, coprograma; - cabinet ecografic; - cabinet de diagnostic funcțional; - cabinet endoscopic; - cabinet RMN; - laborator imunologic; - laborator genetic; - laborator mofopatologic.
<b>Medicamente:</b> - tratament simptomatic.	<b>Medicamente:</b> - tratament simptomatic al complicațiilor hepatice, cardiovasculare și neurologice (vezi <i>protocoalele respective</i> ).	<b>Medicamente:</b> - tratament simptomatic al complicațiilor hepatice, cardiovasculare și neurologice (vezi <i>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 IV.	Ponderea pacienților cu diagnosticul stabilit glicogenoză tip IV în prima lună de la apariția semnelor clinice (in%)	Numărul pacienților cu diagnosticul stabilit de glicogenoză tip IV în prima lună de la apariția semnelor clinice, pe parcursul unui an x 100.	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de glicogenoză tip IV, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.
2.	Ameliorarea examinării pacienților cu	Ponderea pacienților cu diagnosticul glicogenoza tip IV, căroro li sa	Numărul pacienților cu diagnosticul de glicogenoză tip IV, căroro li sa efectuat	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de glicogenoză tip IV



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

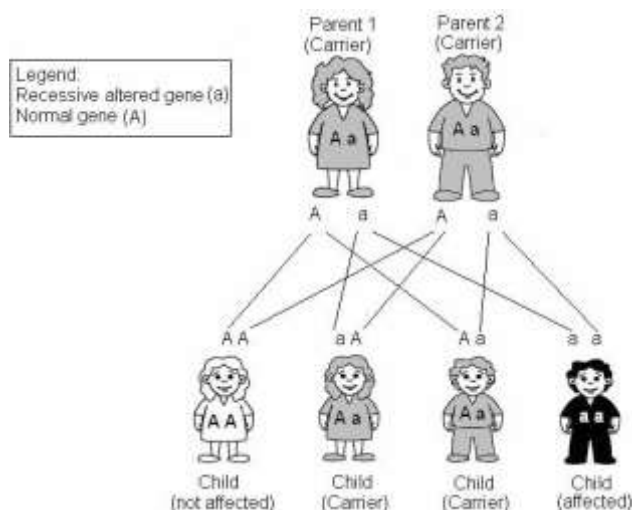
### ANEXA 1. Ghidul pacientului cu glicogenoză tip IV.

#### *Ce este glicogenoza tip IV?*

**Glicogenoza tip IV** este o anomalie genetică caracterizată prin deficitul enzimei de ramificare a glicogenului (amilo-1,4-1,6-glucozilazei), ce cauzează depozitare multisistemică de glicogen anormal, astfel ducând la injurie organică preponderent hepatică, cardiacă și neuromusculară.

#### *Cît de des se întâlnește și cum se transmite?*

- Prevalența de cca 3,3% din toți pacienții cu glicogenoze.
- Afectare în egală măsură atât a băieților, cât și fetelor.
- Transmitere autozomal-recesivă (cînd ambii părinți sunt purtători de genă defectă).

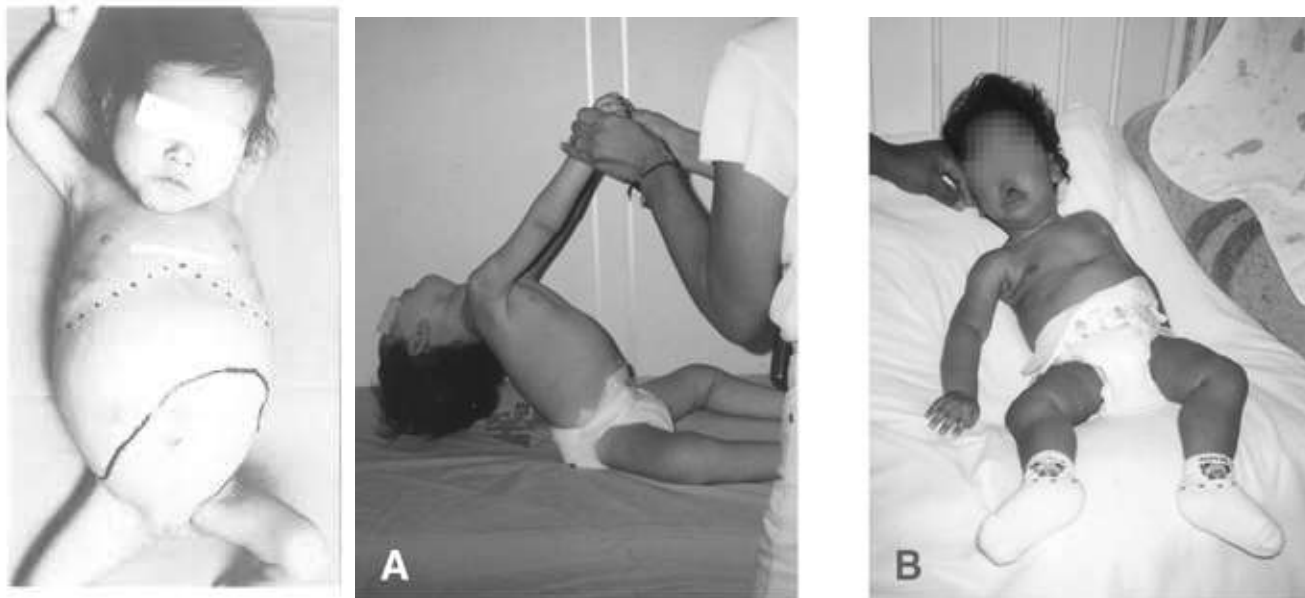


#### *Cum se manifestă?*

Se deosebesc 2 forme clinice de boală, cu debut și evoluție diferită:

- **Forma hepatică** (după evoluție):
  - *Progresivă (clasică)* – asimptomatică la naștere, dar se observă retard rapid în dezvoltare, hepatomegalie, hipotonie, cardiomiopatie. Fără transplant hepatic, decesul din cauza insuficienței hepatice survine la vârsta de 5 ani.
  - *Non-progresivă* - hepatosplenomegalie, miopatie, hipotonie. Speranța la viață este dată de lipsa afectării cardiace și lipsa progresiei afectării hepatice.
- **Forma neuromusculară** (după debut):

- *Prenatal* – intrauterin prezintă akinezie fetală, diminuarea mișcărilor, polihidroamnios, hidrops fetal. Decesul de obicei survine în perioada neonatală.
- *Congenital* - neonatal cu hipotonie profundă, detresă respiratorie, cardiomiopatie dilatativă. Decesul de obicei survine la vârsta sugarului.
- *În copilărie* – debutul variabil din adolescență pînă în perioada adultă, cu evoluția bolii de la o maladie ușoară pînă la una severă, progresivă spre deces în decada a 3-a de viață.



#### ***Cum stabilim diagnosticul?***

Diagnosticul este stabilit printr-un examen multidisciplinar și complex al copilului, bazat pe datele clinice și paraclinice: **teste de laborator** (de evaluare a funcției hepatice), **teste genetice specifice**: mutațiile genei GBE1. **Evaluarea activității enzimei GBE1** în ficat, mușchi, fibroblastele pielii. **Examen histologic hepatic/muscular** este recomandabil, pentru aprecierea anomaliilor (acumulări de glicogen anormal) prezente și gradului de afectare a ficatului/mușchilor, cu scop de prognostic sau pentru decizia terapeutică ulterioară.

#### ***Cum poate fi tratată glicogenoza tip IV?***

*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 și funcției hepatice: dieta echilibrată hipercalorică, hiperproteică poate încetini progresia afecțiunii.

**Tratamentul complicațiilor și de suport al funcțiilor hepatice, cardiace, neuromusculare** la indicația și sub supravegherea medicilor specialiști de profil (gastrolog, hepatolog, cardiolog, neurolog).

**Transplantul hepatic și/sau de cord** pot fi o opțiune pentru pacienții cu decompensarea funcției hepatice și/sau cardiace.

#### ***Cum se va supraveghea copilul cu glicogenoza tip IV?***

*Frecvența evaluărilor va varia în dependență de severitatea bolii:*

- funcția hepatică (ALT, AST, albumina, coagulograma);
- ecografia abdominală;
- ecografia cordului – în *perioada sugarului* - 1 dată/3 luni, la *vârsta fragedă* - 1 dată/6 luni, în *copilărie* - anual;
- Consultul multidisciplinar la necesitate.

**Succese!!!**

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

<b>FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERIILE PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „GLICOGENOZA TIP IV LA COPIL”</b>		
	<b>Domeniul Prompt</b>	<b>Definiții și note</b>
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 forma clinică	0 = Glicogenoza tip IV, forma hepatică 1 = Glicogenoza tip IV, forma neuromusculară
<b>INTERNAREA</b>		
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 patologiei	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>DIAGNOSTICUL</b>		
19	Teste biochimice	după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
20	Teste speciale	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	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, genetic, chirurg)	după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
25	În cazul răspunsului afirmativ indicați specialistul și concluzia	
<b>TRATAMENTUL</b>		
26	Tratament simptomatic	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9

27		În cazul răspunsului <b>negativ</b> tratamentul efectuat a fost în conformitate cu protocolul: nu = 0; da = 1
<b>EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA</b>		
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
<b>DECESUL PACIENTULUI</b>		
32	Decesul în spital	Nu = 0; Decesul cauzat de glicogenoza tip IV = 1; Alte cauze de deces = 2; nu se cunoaște = 9

## BIBLIOGRAFIE

1. Clasificația Internațională a Maladiilor, revizia a X-a, București, 1993, vol. 1.
2. Escobar L.F. et al. Neonatal presentation of lethal neuromuscular glycogen storage disease type IV. *J Perinatol.* 2012; 32(10):810-3.
3. Health Conditions: National Library of Medicine (US). Glycogen storage disease type IV. *Genetics Home Reference*. Reviewed: February 2013 [Published: July 26, 2016]. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/glycogen-storage-disease-type-iv#>.
4. Li S.C. et al. Association of the congenital neuromuscular form of glycogen storage disease type IV with a large deletion and recurrent frameshift mutation. *J Child Neurol.* 2012; 27(2):204-8.
5. Ljubomir Stojanov. Glycogen Storage Diseases Types I-VII. *Medscape*. Updated: Jul 23, 2014. <http://emedicine.medscape.com/article/1116574-overview>.
6. Lynne Ierardi-Curto. Genetics of Glycogen-Storage Disease Type IV. *Medscape*. Updated: Jan 08, 2016. <http://emedicine.medscape.com/article/941632-overview>.
7. Magoulas P.L. et al. Diffuse reticuloendothelial system involvement in type IV glycogen storage disease with a novel GBE1 mutation: a case report and review. *Hum Pathol.* 2012; 43(6):943-51.
8. Mochel F. et al. Adult polyglucosan body disease: Natural History and Key Magnetic Resonance Imaging Findings. *Ann Neurol.* 2012; 72(3):433-41.
9. Pilar L. Magoulas et al. Glycogen Storage Disease Type IV. *GeneReviews*. Initial Posting: January 3, 2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115333/>.
10. Ravenscroft G. et al. Whole exome sequencing in foetal akinesia expands the genotype-phenotype spectrum of GBE1 glycogen storage disease mutations. *Neuromuscul Disord.* 2013; 23(2):165-9.
11. Romano F. et al. Favorable outcome of primary liver transplantation in children with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Pediatr Transplant.* 2011; 15(6):573-9.
12. Wayne E. Anderson. Type IV Glycogen Storage Disease. *Medscape*. Updated: Apr 25, 2014. <http://emedicine.medscape.com/article/119690-overview>.