



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

# **Glicogenoza tip VI la copil**

**Protocol clinic național**

**PCN-341**

*Chișinău, 2018*

**Aprobat prin ședința Consiliului de experți din 04.10.2018, proces verbal nr. 4  
Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale  
al Republicii Moldova nr.1600 din 28.12.2018 cu privire la aprobarea  
Protocolului clinic național „Glicogenoza tip VI la copil”**

**Elaborat de colectivul de autori:**

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

**Recenzenți oficiali:**

<b>Victor Ghicavii</b>	Catedră farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Valentin Gudumac</b>	Catedră medicina de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Vladislav Zara</b>	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale
<b>Iurie Osoianu</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>4</b>
A.1. Diagnostic	4
A.2. Codul bolii	4
A.3. Utilizatorii	4
A.4. Scopurile protocolului	4
A.5. Data elaborării protocolului	4
A.6. Data reviziei următoare	4
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor ce au participat la elaborarea protocolului	4
A.8. Definiție	5
A.9. Epidemiologie	5
<b>B. PARTEA GENERALĂ.....</b>	<b>6</b>
B.1. Nivel de asistență medicală primară	6
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator	7
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească	8
<b>C. 1. ALGORITM DE CONDUITĂ .....</b>	<b>10</b>
C. 1.1. Algoritm de conduită	10
<b>C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR .....</b>	<b>11</b>
C.2.1. Clasificare	11
C.2.2. Etiologie	11
C.2.3. Profilaxie	11
C.2.4. Screening	11
C.2.5. Conduita pacientului	12
C.2.5.1. Anamneza	12
C.2.5.2. Manifestări clinice	12
C.2.5.3. Diagnostic	12
C.2.5.4. Diagnostic diferențial	13
C.2.6. Tratament	13
C.2.7. Supraveghere	13
<b>D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI .....</b>	<b>14</b>
D.1. Instituții de asistență medicală primară	14
D.2. Instituții de asistență medicală specializată de ambulator	14
D.3. Instituții de asistență medicală spitalicească specializată	14
<b>E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI .....</b>	<b>15</b>
<b>BIBLIOGRAFIE .....</b>	<b>18</b>
<b>ANEXA 1. GHIDUL PACIENTULUI CU GLICOGENOZĂ TIP VI... ..</b>	<b>16</b>
<b>ANEXA 2. FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „GLICOGENOZA TIP VI LA COPIL” .....</b>	<b>17</b>

**ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT**

<b>ALT</b>	<i>Alaninaminotransferazei</i>
<b>AMP</b>	<i>Adenosin monofosfat</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>ECG</b>	<i>Electrocardiografia</i>
<b>EEG</b>	<i>Electroencefalografia</i>
<b>GSD</b>	<i>Glycogen Storage Disease</i>
<b>Ig</b>	<i>Imunoglobulina</i>
<b>IMSP</b>	<i>Instituția Medico-Sanitară Publică</i>
<b>MSMPS</b>	<i>Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale</i>
<b>N</b>	<i>Norma</i>
<b>RM</b>	<i>Republica Moldova</i>
<b>RMN</b>	<i>Rezonanță magnetică nucleară</i>
<b>TG</b>	<i>Trigliceride</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>

**PREFAȚĂ**

Protocolul național a fost elaborat de către grupul de lucru al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova (MSMPS 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 VI 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 VI***A.2. Codul bolii****E. 74.0 Boala depozitării glicogenului: maladia Hers****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, neurolog, cardiolog, genetic).

**A.4. Scopurile protocolului**





Diagnosticul precoce.

Managementul terapeutic pentru reducerea complicațiilor.

**A.5. Data elaborării protocolului:** 2018**A.6. Data reviziei următoare:** 2023**A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor ce au participat la elaborarea protocolului**

<b>Numele</b>	<b>Funcția deținută</b>
<b>Mihu Ion</b>	d.h.ș.m., profesor universitar Șef secție gastroenterologie și hepatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului. USMF „Nicolae Testemițanu”.
<b>Curocichin Ghenadie</b>	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	
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	
Consiliul de Experți al MS RM	

**A.8. Definiție**

**Glicogenoza tip VI** – anomalie genetică autosomal-recesivă, determinată de deficitul enzimei fosforilaza hepatică în rezultatul căruia are loc depozitarea excesivă a glicogenului în hepatocite și leucocite.

**Sinonime**

- Maladia Hers;
- Deficit de fosforilaza hepatică;
- Deficit de hepatofosforilază;

**A.9. Epidemiologie**

- **Incidența generală a glicogenozelor:**
  - 1: 20.000-25.000 persoane (USA);
- **Incidența glicogenozei tip VI:**
  - 1:65.000-85.000 persoane (USA);
  - 30% din numărul total de glicogenoze;
  - Sunt afectați preponderent japonezii și evreii.

## B.PARTEA GENERALĂ

B1.Nivelul de asistență primară		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Profilaxia</b>		
Profilaxia primară (C.2.3)	Profilaxie primară la moment nu există	Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind (caseta 3).
Profilaxia secundară(C.2.3)	Prevenirea complicațiilor.	<b>Obligatoriu:</b> Înlăturarea factorilor ce pot condiționa acutizările (caseta 3).
Screening-ul primar (C.2.4)	Anamneza eredocolaterală pozitivă.	<b>Obligatoriu:</b> Evaluarea genetică prenatală și postnatală a rudelor de gradul I (caseta 4).
Screening-ul secundar(C.2.4)	Pacient din grupul de risc.	<b>Obligatoriu:</b> Evaluare genetică a pacientului la prezența mutației (caseta 4).
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Suspectarea diagnosticului de glicogenoză tip VI (C.2.5)	Anamneza: iritabilitate, astenie, foame, letargie, dereglări dispeptice, hepatosplenomegalie, hipotonie, atrofie (mai rar), retard staturoponderal, hiperlipidemie, hiperglicogenemie. Investigații de laborator: hemoleucograma, sumarul urinei, La necesitate consultatie gastroenterolog, hepatolog.	<b>Obligatoriu:</b> Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (casetele 2,5); Manifestările clinice (caseta 6); Diagnosticul diferențial (caseta 12); Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (caseta 7).
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	Suspecție la glicogenoză tip VI.	<b>Obligatoriu:</b> Consultație la medicul gastroenterolog, hepatolog. Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 16).
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)	Mese frecvente bogate în proteine și carbohidrați;	<b>Obligatoriu:</b> Recomandări individuale privind modificarea regimului igienodietetic (caseta 14).
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.2)	Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre înlăturarea complicațiilor.	<b>Obligatoriu:</b> Tratament simptomatic al complicațiilor (caseta 15).
<b>4. Supravegherea (C.2.7)</b>	Glicogenoză tip VI cu semne de afectare hepatică.	<b>Obligatoriu:</b> Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, hepatolog, neurolog, cardiolog, audiolog, pediatru și medicul de familie (caseta 17).

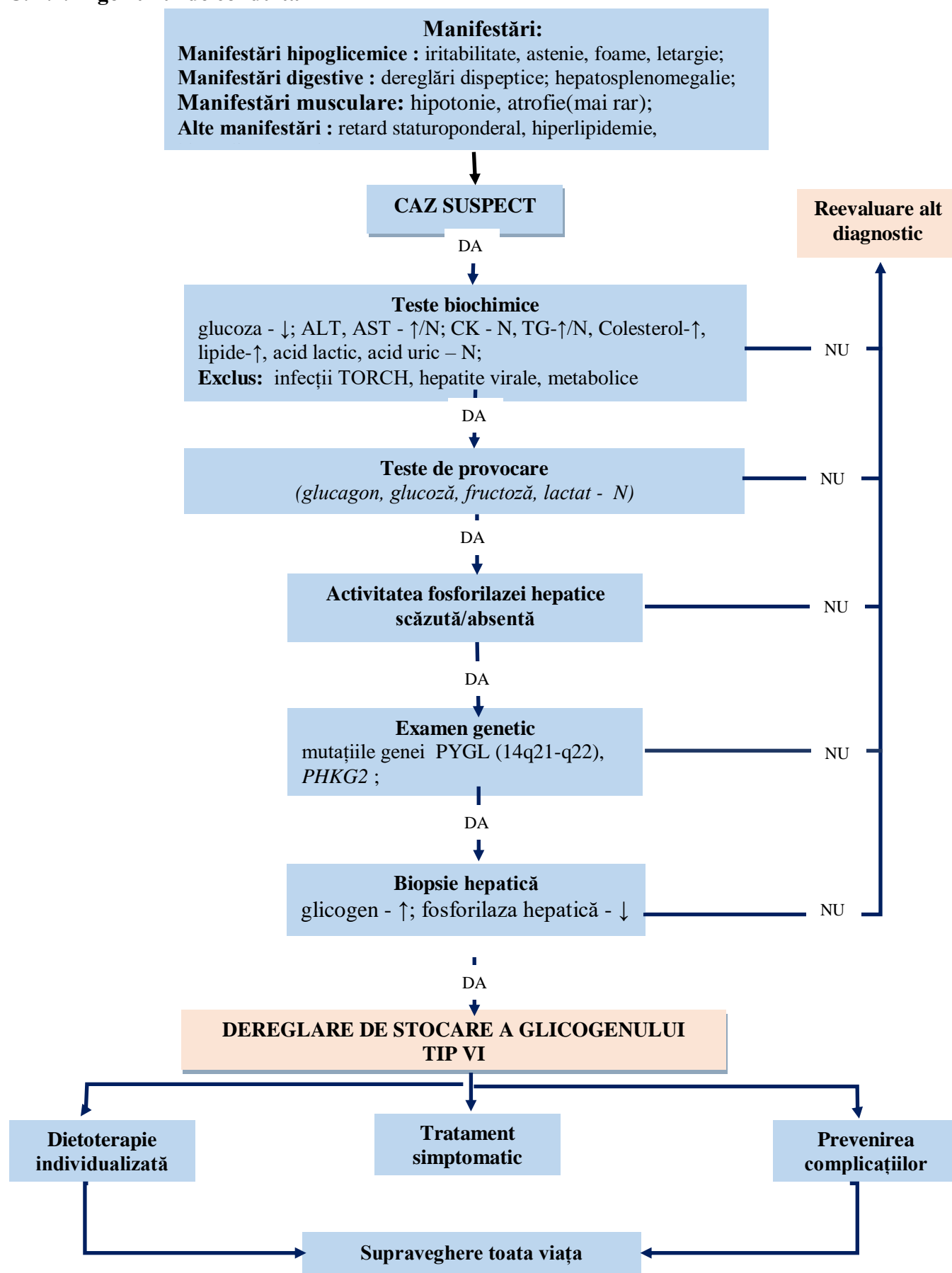
B2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator		
Descriere (măsurile)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Profilaxia</b>		
Profilaxia primară (C.2.3)	Profilaxie primară la moment nu există	Măsurile de profilaxie primară nu se întreprind (caseta 3).
Profilaxia secundară (C.2.3)	Prevenirea complicațiilor.	<b>Obligatoriu:</b> Înlăturarea factorilor ce pot condiționa acutizările (caseta 3).
Screening-ul primar (C.2.4)	Anamneza eredocolaterală pozitivă.	<b>Obligatoriu:</b> Evaluarea genetică prenatală și postnatală a rudelor de gradul I (caseta 4).
Screening-ul secundar (C.2.4)	Pacient din grupul de risc.	<b>Obligatoriu:</b> Evaluare genetică a pacientului la prezența mutației (caseta 4).
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Suspectarea diagnosticului de glicogenoză tip VI (C.2.5)	Anamneza: Anamneza: iritabilitate, astenie, foame, letargie, dereglări dispeptice, hepatosplenomegalie, hipotonie, atrofie (mai rar), retard staturoponderal, hiperlipidemie, hiperglicogenemie. Investigații de laborator: hemoleucograma, sumarul urinei, teste biochimice (glucoza, ALT, AST, bilirubina și fracțiile). La necesitate ecografia abdominală, ECG.	<b>Obligatoriu:</b> Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (casetele 2,5); Manifestările clinice (caseta 6); Diagnosticul diferențial (caseta 12); Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (caseta 7).
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	Suspecție la glicogenoză tip VI.	<b>Obligatoriu:</b> Consultație la medicul gastroenterolog, hepatolog. Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 16).
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)	Mese frecvente bogate în proteine și carbohidrați;	<b>Obligatoriu:</b> Recomandări individuale privind modificarea regimului igienodietetic (caseta 14).
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.2)	Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre înlăturarea complicațiilor.	<b>Obligatoriu:</b> Tratament simptomatic al complicațiilor (caseta 15).
<b>4. Supravegherea (C.2.7)</b>	Glicogenoză tip VI cu semne de afectare hepatică.	<b>Obligatoriu:</b> Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, hepatolog, neurolog, cardiolog, audiolog, pediatru și medicul de familie (caseta 17).

B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească		
Descriere (măsurii)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Spitalizare</b>	Efectuarea intervențiilor și procedurilor diagnostice și terapeutice care nu pot fi executate în condiții de ambulator.	Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 16).
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Confirmarea diagnosticului de glicogenoză tip VI	Anamneza: Anamneza: iritabilitate, astenie, foame, letargie, dereglări dispeptice, hepatosplenomegalie, hipotonie, atrofie (mai rar), retard staturponderal, hiperlipidemie, hiperglicogenemie. Investigații de laborator: hemoleucograma, sumarul urinei, teste biochimice (glucoza, ALT, AST, bilirubina și fracțiile, albumina, CK, ureea, creatinina), coagulograma. Investigații instrumentale: ecografia abdominală, ECG, electromiografia, EEG, examen genetic, CT/RMN abdominal, biopsia hepatică.	<b>Obligatoriu:</b> Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (casetele 2,5); Manifestările clinice (caseta 6); Diagnosticul diferențial (caseta 12); Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (caseta 10).
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)	Mese frecvente bogate în proteine și carbohidrați;	<b>Obligatoriu:</b> Recomandări individuale privind modificarea regimului igienodietetic (caseta 14).
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.2)	Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre ameliorarea simptomaticii și înlăturarea complicațiilor.	<b>Obligatoriu:</b> Tratament simptomatic al complicațiilor - <i>vezi protocoalele respective</i> (caseta 15).
<b>4. Externarea</b>	Evoluția maladiei, complicațiile și răspunsul la tratament vor determina durata aflării în staționar, care poate fi pînă la 7-14 zile.	Extrasul obligatoriu va conține: - diagnosticul precizat desfășurat; - rezultatele investigațiilor și tratamentului efectuat; - recomandări explicite pentru medicul de familie și pacient. <b>Obligatoriu:</b> Aplicarea criteriilor de externare (caseta 16); Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, hepatolog, neurolog, cardiolog, audiolog, pediatru și medicul de familie (caseta 17); 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. Clasificare după tipul deficitului enzimelor hepatice

- Absența modificărilor structurale ale fosforilazei hepatice;
- Deficit de proteinkinază;
- Deficit sau activitate scăzută a fosforilazkinazei;
- Deficit de AMP;
- Deficit sau activitate scăzută a adenilatcilazei hepatice;
- Deficit de glucagon;

### C.2.2. Etiologie

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

- **Genetice:**
  - mutațiile genei *PYGL* (14q21-q22).
  - mutațiile genului *PHKG2*
- **Factori de risc:**
  - alimentație incorectă;
  - pubertate întârziată;
  - maladii asociate (*ciroza hepatică, osteoporoza*).

### 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:
  - evitarea episoadelor hipoglicemice cu ajustarea necesară a dietei;
  - evitarea perioadelor de foame de >5-7 ore;
  - menținerea glicemiei în normă cu perfuzie i/v de sol.glucoză, în urma scăderii aportului oral de substanțe nutritive.

### C.2.4. Screening

#### Caseta 4. Screening-ul

- **Screening-ul primar** în cazul anamnezei eredocolaterale pozitive prevede evaluarea molecular-genetică prenatală (amniocenteza) și/sau postnatală (biopsia hepatică, musculară sau piele)
- **Screening-ul secundar** prevede evaluarea genetică a pacienților din grupul de risc cu hipoglicemie și hepatită cronică de etiologie necunoscută, și evaluarea activității enzimelor hepatice în primul an de viață.

### C.2.5. Conduita pacientului

#### C.2.5.1. Anamneza

#### Caseta 5. Reper anamnestice

- Anamneză eredocolaterală pozitivă;
- Deseori evoluează asimptomatic;
- Episoade de hipoglicemie;
- Hepatomegalie ce involuează la pubertate;
- Tonus muscular păstrat;

#### C.2.5.2. Manifestări clinice

#### Caseta 6. Manifestările clinice

- **Manifestări hipoglicemice:** iritabilitate, astenie, foame, letargie;
- **Manifestări digestive:** dereglări dispeptice, hepatosplenomegalie;
- **Manifestări musculare:** hipotonie, atrofie (mai rar);
- **Alte manifestări:** retard staturponderal, hiperlipidemie, hiperglicogenemie.

#### C.2.5.3. Diagnostic

#### Caseta 7. Teste de laborator

- |                       |                                                                                      |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hemoleucograma</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• modificări specifice nu pezintă;</li> </ul> |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|

<b>Teste biochimice</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>glucoza - ↓; ALT, AST - ↑/N; bilirubina și fracțiile – ↑/N; CK - N, trigliceride, HDL, LDL-↑/N, Colesterol-↑, lipide- ↑, amilaza, lipaza, creatinine, acid lactic, acid uric – N;</li> </ul>
<b>Coagulograma</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>timpul de protrombină, timpul de tromboplastină parțial activat, fibrin-monomerii – N;</li> </ul>
<b>Sumarul urinei</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>N/ Corpi cetonici +++;</li> </ul>
<b>Examen genetic</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mutațiile genei PYGL (14q21-q22), <i>PHKG2</i>;</li> </ul>

<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>	- lactatul, alanina, glucoza - N.

<b>Caseta 9. Investigații instrumentale</b>	
<b>Ecografia abdominală</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hepatomegalie, splenomegalie.</li> </ul>
<b>Electromiografia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nu relevă modificări specifice;</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>Nu relevă modificări specifice, diagnostic diferențial;</li> </ul>
<b>CT/RMN abdominal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hepatomegalie, splenomegalie;</li> </ul>
<b>Biopsia hepatică</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Concentrații crescute de glicogen și activitate scăzută a fosforilazei hepatice</li> </ul>

<b>Caseta 10. Examinările clinice și paraclinice în cadrul AMP, AMSA, AMS</b>			
Investigația	AM primară	AM specializată de ambulator	AM spitalicească
<i>Hemoleucograma</i>	<i>O</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
<i>Sumarul urinei</i>	<i>O</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
<i>Glucoza</i>	<i>R</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
<i>AST, ALT</i>	<i>R</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
<i>Bilirubina și fracțiile</i>	<i>R</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
<i>Albumina</i>		<i>R</i>	<i>O</i>
<i>Ureea, creatinina</i>		<i>R</i>	<i>O</i>
<i>CK</i>		<i>R</i>	<i>O</i>
<i>Coagulograma</i>		<i>R</i>	<i>O</i>
<i>Activitatea fosforilazei hepatice</i>			<i>O</i>
<i>Ecografia abdominală</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>O</i>
<i>Electromiografia</i>		<i>R</i>	<i>O</i>
<i>EKG</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>O</i>
<i>EEG</i>		<i>R</i>	<i>O</i>
<i>Examen genetic</i>		<i>R</i>	<i>O</i>
<i>CT/RMN abdominală</i>			<i>O</i>
<i>Biopsia hepatică</i>			<i>O</i>

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

<b>Caseta 11. Consult multidisciplinar</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>ortoped</li> <li>endocrinolog</li> <li>genetic</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>hematolog</li> <li>cardiolog</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nefrolog</li> <li>neurolog</li> </ul>

#### C.2.5.4. Diagnostic diferențial

<b>Caseta 12. Diagnosticul diferențial</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>La nou-născut</b> : CMV, toxoplasmoza, hepatite congenitale, Sifilis;</li> <li><b>La copil mic</b>: GSD tip 0; GSD tipul I; GSD tip II; GSD tip III; GSD tip IX; intoleranța ereditară la fructoză; boala Gaucher.</li> </ul>

**C.2.6. Tratament**

<b>Caseta 13. Tratamentul</b>
<p><i>Tratament specific nu există.</i></p> <p><b>Nemedicamentos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• regim igienico-dietic individual;</li> <li>• în caz de hipoglicemie (<i>vezi casuța 14</i>);</li> </ul> <p><b>Medicamentos simptomatic:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Episodul hipoglicemic (anti-hipoglicemiante: D-glucoză, glucagon);</li> </ul>

**C.2.6.1. Tratament nemedicamentos**

<b>Caseta 14. Dieta</b>
<p><b>Gradul de intervenție dietetică se determină individual pentru fiecare pacient în parte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aport constant de glucoză pentru prevenirea hipoglicemiei în repaus alimentar și pentru a oferi necesarul de calorii;</li> <li>• mese frecvente bogate în proteine și carbohidrați;</li> <li>• consum limitat de lipide (hiperlipidemie)</li> <li>• administrarea p.o. a amidonului de porumb (suport în creștere): <ul style="list-style-type: none"> <li>- în episoade hipoglicemice: 1,5-2 g/kg 1-3 ori pe zi.</li> <li>- normoglicemie: 1,5-2 g/kg înainte de culcare</li> </ul> </li> <li>• evitarea efortului fizic în caz de hepatomegalie.</li> </ul>

**C.2.6.2. Tratament medicamentos**

<b>Caseta 15. Preparate medicamentoase</b>	
<b>Sol. Glucagon</b>	<p>A se administra s.c/ i.m/ i.v în episoade hipoglicemice.</p> <p><b>Doza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- copii cu greutate <math>\geq 20</math> kg - 0,5-1 mg;</li> <li>- copii cu greutate <math>&lt; 20</math> kg - 0,5 mg ,</li> </ul> <p>Notă: poate fi repetat peste 15 minute la necesitate</p>
<b>Sol. Glucoză 5%; 10%</b>	<p>A se administra i.v în prevenirea deshidratării intra și extracelulare (<i>vezi PCN</i> “Pancreatita acută”)</p>

<b>Caseta 16. Criteriile de spitalizare și externare</b>	
<b>Criterii de spitalizare</b>	<b>Criterii de externare</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• orice condiție care împiedică administrarea orală/enterală adecvată de nutrienți și necesită administrarea glucozei i.v;</li> <li>• confirmarea diagnosticului;</li> <li>• prezența complicațiilor;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ameliorare clinică;</li> <li>• normalizarea indicilor de laborator.</li> </ul>

**C.2.7. Supraveghere**

<b>Caseta 17. Supravegherea</b>
<p><i>Supravegherea va dura toată viața:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Examinarea de rutină a profilului glicemic;</li> <li>• Monitorizarea lunară a cetonelor sanguine;</li> <li>• Examen fizic complet (înălțime și greutate în dinamică);</li> <li>• Ecografia abdominală anuală;</li> <li>• Consultație genetic (pentru evaluarea riscului sarcinilor ulterioare; cardiolog, neurolog – la necesitate).</li> </ul>

<b>Caseta 18. Complicațiile</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pubertate întârziată, osteoporoza, ciroza hepatică, insuficiență hepatică, adenom hepatic, insuficiență renală acută secundară rabdomiolizei și mioglobinuriei (<i>în activități fizice pronunțate când glicemia este în afara valorilor de referință</i>).</li> </ul>

<b>Caseta 19. Prognosticul</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Favorabil</b> – semnele și simptomele se ameliorează cu vârsta, iar organismul are tendința de a se adapta la un nivel scăzut a glicemiei în sine.</li> </ul>

**D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI**

<b>D.1. Instituții de asistență medicală primară</b>	<b>D.2. Instituții de asistență medicală specializată de ambulator</b>	<b>D.3. Instituții de asistență medicală spitalicească specializată</b>
<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: neurolog, cardiolog, genetic.	<b>Personal:</b> - medic hepatolog; - medic gastroenterolog; - medic pediatru; - medic de laborator; - medic imagist; - medic morfopatolog; - asistente medicale; - acces la consultații: neurolog, cardiolog, audiolog, genetic, reanimatolog, 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; - audiometru.	<b>Dispozitive medicale:</b> - cântar pentru sugari; - cântar pentru copii mari; - taliometru; - panglica-centimetru; - tonometru; - fonendoscop; - aparat Röntghen; - electroencefalograf; - electrocardiograf; - electromiograf; - ultrasonograf; - audiometru; - rezonanță magnetică nucleară.
<b>Examinări paraclinice:</b> - laborator: hemoleucograma, teste biochimice (glucoza, bilirubina și fracțiile, ALT, AST), sumarul urinei, coprograma. - cabinet ecografic; - cabinet de diagnostic funcțional.	<b>Examinări paraclinice:</b> - laborator: hemoleucograma, teste biochimice (glucoza, CK, bilirubina și fracțiile, ALT, AST, albumina, ureea, creatinina), coagulograma, teste imunologice, sumarul urinei, coprograma; - cabinet ecografic; - cabinet de diagnostic funcțional; - cabinet audiologic; - laborator imunologic; - laborator genetic.	<b>Examinări paraclinice:</b> - laborator: hemoleucograma, teste biochimice (glucoza, CK, bilirubina și fracțiile, ALT, AST, albumina, ureea, creatinina), coagulograma, teste speciale, teste imunologice, sumarul urinei, coprograma; - cabinet ecografic; - cabinet de diagnostic funcțional; - cabinet audiologic; - cabinet radiologic; - cabinet RMN; - laborator imunologic; - laborator genetic; - laborator morfopatologic.
<b>Medicamente:</b> - tratament simptomatic al complicațiilor (antibiotice - <i>vezi protocoalele respective</i> ).	<b>Medicamente:</b> - tratament simptomatic al complicațiilor (antibiotice, - <i>vezi protocoalele respective</i> ).	<b>Medicamente:</b> - tratamentul simptomatic al complicațiilor (antibiotice, diuretice, glicozide - <i>vezi protocoalele respective</i> );

### E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI

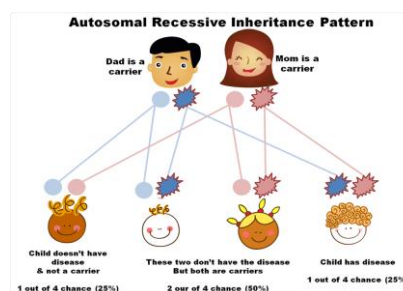
No	Indicatorul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărătorul	Numitorul
1.	Depistarea precoce a pacienților cu glicogenoza tip VI.	Ponderea pacienților cu diagnosticul stabilit glicogenoza tip VI în prima lună de la apariția semnelor clinice. (in %)	Numărul pacienților cu diagnosticul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

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

**Glicogenoza tip VI sau maladia Hers** este o tulburare genetică caracterizată prin deficitul fosforilazei hepatice. Această enzimă este necesară în metabolizarea glicogenului stocat în ficat și mușchi, și utilizat ca resurse energetice. Deficitul acestei enzime duce la acumularea anormală a glicogenului în organism (ficat).

Incidența este de 1:65.000-85.000 nou-născuți, fiind afectați în egală măsură atât băieții, cât și fetele.

Se transmite autozomal-recesiv (când ambii părinți sunt purtători de genă defectă).



**Glicogenoza tip VI** de obicei prezintă o formă relativ ușoară de afectare atât la sugari cit și copii mici. Clinic cel mai frecvent aceasta se manifestă prin hepatomegalie (părinții adesea observa că copilul lor are o burtă mare), retard stauro-ponderal și hiperlipidemie. Unii copii pot prezenta episoade de hipoglicemie ce se manifestă prin leșin, slăbiciune, foame și nervozitate. În unele cazuri prezintă tonusul muscular diminuat (hipotonie) și slăbiciune musculară ușoară.

**Diagnosticul** este stabilit printr-un examen multidisciplinar și complex al copilului, bazat pe câteva teste de laborator (glucoza, lipide, trigliceride, colesterol, acid uric, acid lactic, activitatea fosforilazei hepatice), sumarul urinei (corpi cetonici); **examenul genetic**: mutațiile genei PYGL;

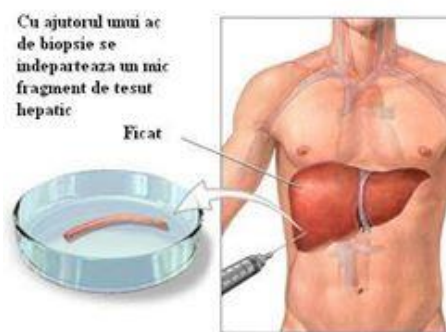


**examinări instrumentale** (USG abdominal, electromiografia, ECG, EEG,). **Biopsia hepatică** este recomandabilă, pentru aprecierea anomaliilor prezente și gradului de afectare a ficatului, și pentru decizia terapeutică ulterioară.

*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** – aport constant de glucoză pentru prevenirea hipoglicemiei în repaus alimentar și pentru a oferi necesarul de calorii;
- mese frecvente și bogate în proteine și carbohidrați sunt necesare pentru necesarul energetic;
- consum limitat de lipide în caz de hiperlipidemie;
- administrarea p.o. a amidonului de porumb ca suport în creșterea organismului și pentru a evita episoadele de hipoglicemie;
- se recomandă evitarea efortului fizic în caz de hepatomegalie.
- se va administra *sol. glucoză* per os/i.v pentru a suplini depozitele de glicogen în caz de aport nutritional insuficient ;



**Supravegherea va dura toată viața:**

- Examenarea de rutină a profilului glicemic;
- Monitorizarea lunară a cetonelor sanguine;
- Examen fizic complet (înălțime și greutate în dinamică);
- Ecografia abdominală anuală;
- Consultație genetic (pentru evaluarea riscului sarcinilor ulterioare; cardiolog, neurolog – la necesitate).

**ANEXA 2. Fișa standardizată de audit bazat pe criteriile din PCN „Glicogenoza tip VI la copil”**

FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERIILE din PCN „GLICOGENOZA TIP VI LA COPIL”		
	Domeniul Prompt	Definiții și note
1	Denumirea IMS evaluată prin audit	
2	Persoana responsabilă de completarea Fișei	Nume, prenume, telefon de contact
3	Perioada de audit	DD-LL-AAAA
4	Numărul FM a bolnavului staționar f.300/e	
5	Mediul de reședință a pacientului	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu se cunoaște
6	Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
7	Genul/sexul pacientului	0 = masculin 1 = feminin 9 = nu este specificat
8	Numele medicului curant	
9	Deficitul stocării de glicogen, după debutul	0 = Glicogenoza tip VI, forma infantilă
<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 ATI= 3
13	Timpul parcurs până la transfer în secția specializată	≤ 30 minute = 0; 30 minute – 1 oră = 1; ≥ 1 oră = 2; nu se cunoaște = 9
14	Data debutului simptomelor	Data (DD: MM: AAAA) sau 9 = necunoscută
15	Aprecierea criteriilor de spitalizare	Au fost aplicate: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
16	Tratament administrat la DMU	A fost administrat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
17	În cazul răspunsului afirmativ indicați tratamentul (medicamentul, doza, ora administrării):	
18	Transferul pacientului pe parcursul internării în secția de TI în legătură cu agravarea stării	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9

<b>DIAGNOSTICUL</b>		
19	Teste biochimice	după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9 20
20	Teste de provocare	după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
21	Examenul genetic	În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
22	Biopsia hepatică	după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
23		În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
24	Consult multidisciplinar (hepatolog, cardiolog, neurolog; endocrinolog, chirurg)	după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
25	În cazul răspunsului afirmativ indicați specialistul și concluzia	
<b>TRATAMENTUL</b>		
26	Tratament de substituție	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
27	Tratament simptomatic	În cazul răspunsului negativ 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 VI= 1; Alte cauze de deces = 2; nu se cunoaște = 9.

## BIBLIOGRAFIE

1. Albash B, Imtiaz F, Al-Zaidan H, Al-Manea H, Banemai M, Allam R, et al. Novel PHKG2 mutation causing GSD IX with prominent liver disease: report of three cases and review of literature. *Eur J Pediatr.* 2013 Dec 11. [Medline].
2. Anderson WE. Type VI Glycogen Storage Disease. *Medscape Reference.* December 5, 2014; <http://emedicine.medscape.com/article/119873-overview>.
3. Beauchamp NJ, Taybert J, Champion MP, Layet V, Heinz-Erian P, Dalton A, Tanner MS, Pronicka E, Sharrard MJ. High frequency of missense mutations in glycogen storage disease type VI. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30:722–34. [PubMed]
4. Brown LM, Corrado MM, van der Ende RM, Derks TG, Chen MA, Siegel S, et al. Evaluation of glycogen storage disease as a cause of ketotic hypoglycemia in children. *J Inherit Metab Dis.* 2014 Jul 29. [Medline].
5. Dagli AI and Weinstein DA. Glycogen Storage Disease Type VI. *GeneReviews.* May 17, 2011; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5941/>.
6. Davit-Spraul A, Piraud M, Dobbelaere D, Valayannopoulos V, Labrune P, Habes D, et al. Liver glycogen storage diseases due to phosphorylase system deficiencies: diagnosis thanks to non invasive blood enzymatic and molecular studies. *Mol Genet Metab.* 2011 Sep-Oct. 104(1-2):137-43. [Medline].
7. Glycogen storage disease type VI. *Genetics Home Reference.* September 2010; <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/glycogen-storage-disease-type-vi>.
8. Hers Disease. National Organization for Rare Disorders (NORD)
9. Hers Disease. National Organization for Rare Disorders. 2007; <https://rarediseases.org/rare-diseases/hers-disease/>
10. Manzia TM, Angelico R, Toti L, Cillis A, Ciano P, Orlando G, et al. Glycogen storage disease type Ia and VI associated with hepatocellular carcinoma: two case reports. *Transplant Proc.* 2011 May. 43(4):1181-3. [Medline].
11. Parker EI, Xing M, Moreno-De-Luca A, Harmouche E, Terk MR. Radiological and clinical characterization of the lysosomal storage disorders: non-lipid disorders. *Br J Radiol.* 2014 Jan. 87(1033):20130467. [Medline].



12. Roscher A, Patel J, Hewson S, Nagy L, Feigenbaum A, Kronick J, Raiman J, Schulze A, Siriwardena K, and Mercimek-Mahmutoglu S. The natural history of glycogen storage diseases type VI and IX: Long-term outcome from the largest metabolic center in Canada. *Molecular Genetics and Metabolism*. November 2014; 113(3):171-176.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25266922>.
13. Type VI Glycogen Storage Disease. Association for Glycogen Storage Disease.  
<http://www.agsdus.org/type-vi.php>. Accessed 10/4/2017.