



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

Glicogenoza tip VII la copil

Protocol clinic național

PCN-342

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 VII 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”
Valentin Gudumac	Catedră medicina de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”
Vladislav Zara	Agencia Medicamentului și Dispozitivelor Medicale
Iurie Osoianu	Compania Națională de Asigurări în Medicină

CUPRINS

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

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

ALT	<i>Alaninaminotransferazei</i>
AMP	<i>Adenosin monofosfat</i>
AST	<i>Aspartataminotransferaza</i>
CIM-X	<i>Clasificarea Internațională a Maladiilor, revizia a X-a</i>
CK	<i>Creatinkinaza</i>
ECG	<i>Electrocardiografia</i>
EEG	<i>Electroencefalografia</i>
GSD	<i>Glycogen Storage Disease</i>
Ig	<i>Imunoglobulina</i>
IMSP	<i>Instituția Medico-Sanitară Publică</i>
MSMPS	<i>Ministerul Sănătății, Muncii Și Protecției Sociale</i>
N	<i>Norma</i>
RM	<i>Republica Moldova</i>
RMN	<i>Rezonanță magnetică nucleară</i>
TG	<i>Trigliceride</i>
USA	<i>Statele Unite ale Americii</i>
SMA	<i>Amiotrofie musculară spinală</i>
PFK	<i>Fosfofructokinaza</i>
TORCH	<i>Toxoplasma, alte infecții (sifilis, HBV, entrovirus, EBV, HZV, parvovirus B19), rubeola, CMV, HSV.</i>

PREFAȚĂ

Protocolul național a fost elaborat de către grupul de lucru al Ministerului Sănătății, Muncii Și Protecției Sociale, 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 VII 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 VII***A.2. Codul bolii****E. 74.0 Boala depozitării glicogenului: maladia Tarui****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.




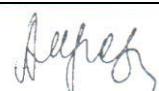
Managementul terapeutic pentru reducerea complicațiilor.

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

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	
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	
Consiliul de Experți al MS RM	

A.8. Definiție

Glicogenoza tip VII – anomalie genetică autosomal-recesivă, determinată de deficitul enzimei fosfofructokinaza musculară în rezultatul căruia are loc depozitarea excesivă a glicogenului în mușchi.

Sinonime

- Maladia Tarui;
- Deficit de fosfofructokinaza musculară;

A.9. Epidemiologie

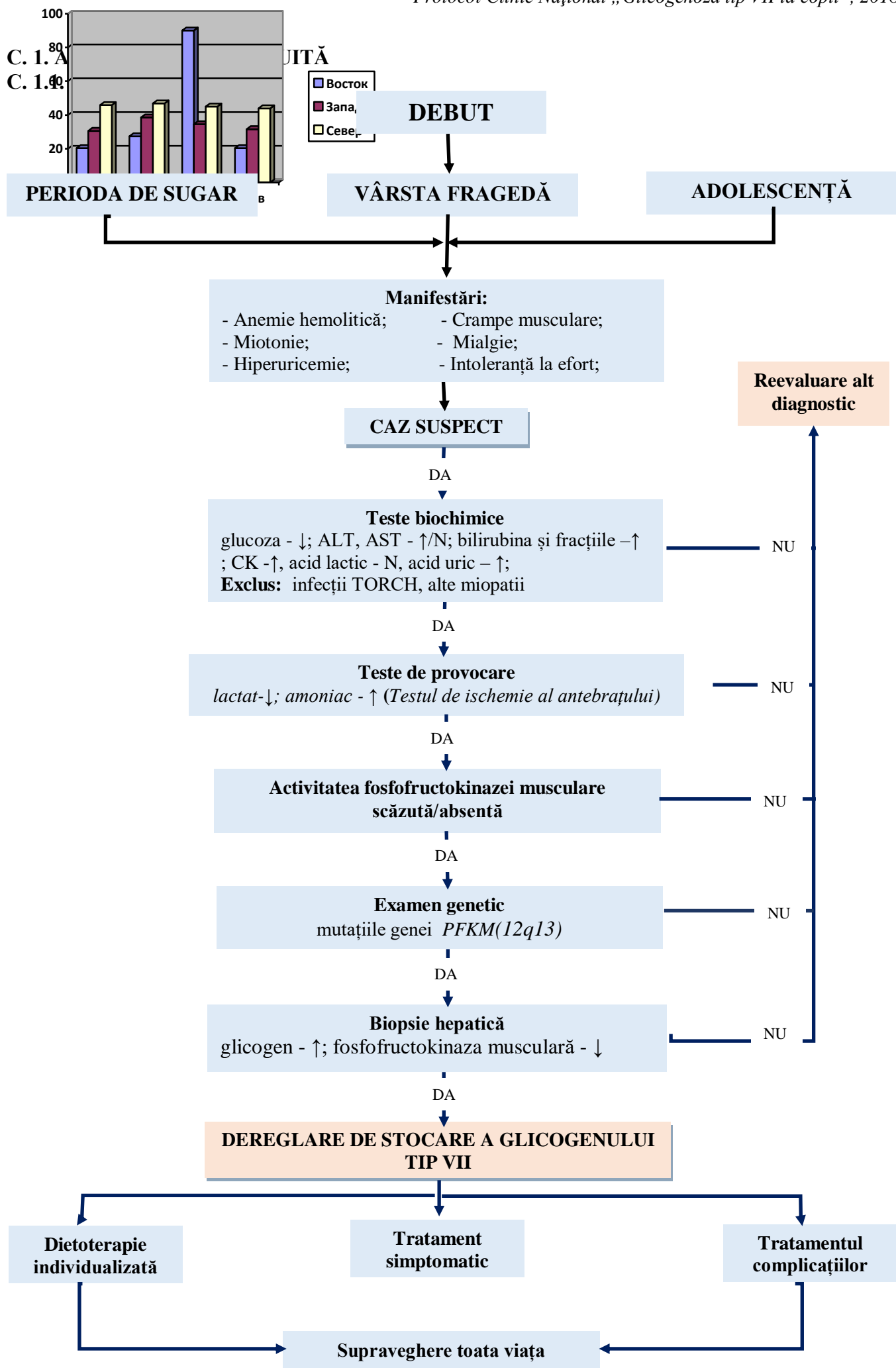
- **Incidența generală a glicogenozelor:**
 - 1: 20.000-25.000 persoane (USA);
- **Incidența glicogenozei tip VII:**
 - <1:1000000 persoane (USA);
 - Sunt afectați preponderant japonezii și evreii;

B.PARTEA GENERALĂ

B1.Nivelul de asistență primară		
Descriere (măsuri)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
Profilaxia primară (C.2.3)	Profilaxie primară la moment nu există	Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind (casetă 4).
Profilaxia secundară(C.2.3)	Prevenirea complicațiilor.	Obligatoriu: Înlăturarea factorilor ce pot condiționa acutizările (casetă 4).
Screening-ul primar (C.2.4)	Anamneza eredocolaterală pozitivă.	Obligatoriu: Evaluarea genetică prenatală și postnatală a rudelor de gradul I (casetă 5).
Screening-ul secundar(C.2.4)	Pacient din grupul de risc.	Obligatoriu: Evaluare genetică a pacientului la prezența mutației (casetă 5).
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea diagnosticului de glicogenoză tip VII (C.2.5)	Anamneza: Forma clasică: debut în vârsta fragedă, crampe musculare; rabdomioliză; mioglobinurie; anemie hemolitică; hiperuricemie; sindrom dispeptic (greață, vomă) după efort fizic. Forma infantilă: debut în perioada de sugar; hipotonie; artrogripoză; encefalopatie, cardiomiopatie; convulsii; insuficiență respiratorie. Forma cu debut târziu: astenie; slăbiciune musculară; miotonie. Forma hemolitică:anemie hemolitică; slăbiciune musculară; mialgie. Investigații de laborator: hemoleucograma, sumarul urinei. La necesitate consultatia gastroenterolog, hepatolog.	Obligatoriu: Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (casetele 3,6); Manifestările clinice (casetă 7); Diagnosticul diferențial (casetă 13); Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (casetă 8).
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	Suspecție la glicogenoză tip VII.	Obligatoriu: Consultație la medicul gastroenterolog, hepatolog. Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (casetă 17).
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)	Asigurarea unui aport constant de glucide, lipide și protein	Obligatoriu: Recomandări individuale privind modificarea regimului igienodietetic (casetă 15).
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.2)	Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre înlăturarea complicațiilor.	Obligatoriu: Tratament simptomatic al complicațiilor (casetă 16).
4. Supravegherea (C.2.7)	Glicogenoză tip VII cu semne de afectare musculară	Obligatoriu: Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, hepatolog, neurolog, cardiolog, audiolog, pediatru și medicul de familie (casetă 18).

B2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator		
Descriere (măsurî)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
Profilaxia primară (C.2.3)	Profilaxie primară la moment nu există	Măsurî de profilaxie primară nu se întreprind (caseta 4).
Profilaxia secundară(C.2.3)	Prevenirea complicațiilor.	Obligatoriu: Înlăturarea factorilor ce pot condiționa acutizările (caseta 4).
Screening-ul primar (C.2.4)	Anamneza eredocolaterală pozitivă.	Obligatoriu: Evaluarea genetică prenatală și postnatală a rudelor de gradul I (caseta 5).
Screening-ul secundar(C.2.4)	Pacient din grupul de risc.	Obligatoriu: Evaluare genetică a pacientului la prezența mutației (caseta 5).
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea diagnosticului de glicogenoză tip VII (C.2.5)	Anamneza: Forma clasică: debut în vârsta fragedă, crampe musculare; rabdomioliză; mioglobinurie; anemie hemolitică; hiperuricemie; sindrom dispeptic (greață, vomă) după efort fizic. Forma infantilă: debut în perioada de sugar; hipotonie; artrogripoză; encefalopatie, cardiomiopatie; convulsii; insuficiență respiratorie. Forma cu debut târziu: astenie; slăbiciune musculară; miotonie. Forma hemolitică: anemie hemolitică; slăbiciune musculară; mialgie. Investigații de laborator: hemoleucograma, sumarul urinei, teste biochimice (glucoza, ALT, AST, bilirubina și fracțiunile ei, CK, aciu uric, acid lactic). La necesitate ecografia abdominală, ECG.	Obligatoriu: Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (casetele 3,6); Manifestările clinice (caseta 7); Diagnosticul diferențial (caseta 13); Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (caseta 8).
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	Suspecție la glicogenoză tip VII.	Obligatoriu: Consultație la medicul gastroenterolog, hepatolog. Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 17).
3. Tratatamentul		
3.1. Tratatamentul nemedicamentos (C.2.6.1)	Asigurarea unui aport constant de glucide, lipide și proteine	Obligatoriu: Recomandări individuale privind modificarea regimului igienodietetic (caseta 15).
3.2. Tratatamentul medicamentos (C.2.6.2)	Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre înlăturarea complicațiilor.	Obligatoriu: Tratament simptomatic al complicațiilor (caseta 16).
4. Supravegherea (C.2.7)	Glicogenoză tip VII cu semne de afectare musculară	Obligatoriu: Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, hepatolog, neurolog, cardiolog, audiolog, pediatru și medicul de familie (caseta 18).

B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească		
Descriere (măsurii)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizare	Efectuarea intervențiilor și procedurilor diagnostice și terapeutice care nu pot fi executate în condiții de ambulator.	Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (casetă 17).
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului de glicogenoză tip VII	Anamneza: Forma clasică: debut în vârsta fragedă, crampe musculare; rabdomioliză; mioglobinurie; anemie hemolitică; hiperuricemie; sindrom dispeptic (greață, vomă) după efort fizic. Forma infantilă: debut în perioada de sugar; hipotonie; artrogripoză; encefalopatie, cardiomiopatie; convulsii; insuficiență respiratorie. Forma cu debut târziu: astenie; slăbiciune musculară; miotonie. Forma hemolitică: anemie hemolitică; slăbiciune musculară; mialgie. Investigații de laborator: hemoleucograma, sumarul urinei, teste biochimice (glucoza, ALT, AST, bilirubina și fracțiile, CK, acid uric, acid lactic). Investigații instrumentale: ecografia abdominală, ECG, electromiografia, EEG, examen genetic, RMN abdominală, biopsia hepatică/ musculară.	Obligatoriu: Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (casetele 3,6); Manifestările clinice (casetă 7); Diagnosticul diferențial (casetă 13); Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (casetă 11).
3. Tratatamentul		
3.1. Tratatamentul nemedicamentos (C.2.6.1)	Asigurarea unui aport constant de glucide, lipide și proteine	Obligatoriu: Recomandări individuale privind modificarea regimului igienodietetic (casetă 15).
3.2. Tratatamentul medicamentos (C.2.6.2)	Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre ameliorarea simptomaticii și înlăturarea complicațiilor.	Obligatoriu: Tratament simptomatic al complicațiilor - vezi protocoalele respective (casetă 16).
4. Externarea	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. Obligatoriu: Aplicarea criteriilor de externare (casetă 17); Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, hepatolog, neurolog, cardiolog, audiolog, pediatru și medicul de familie (casetă 18); Oferirea informației pentru pacient (Anexa 1).



C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificare

Caseta 1. Clasificarea clinică

- Forma clasică;
- Forma infantilă;
- Forma cu debut târziu;
- Forma hemolitică;

Caseta 2. Clasificarea fosfofructokinazei

- PFK-M (fosfofructokinaza musculară);
- PFK-L (fosfofructokinaza hepatică);
- PFK-P (fosfofructokinaza trombocitară);

C.2.2. Etiologie

Caseta 3. Cauze și factori de risc

- **Genetice:**
 - mutațiile genei *PFKM* (*12q13*);
- **Factori de risc:**
 - anamneză eredocolaterală pozitivă;
 - alimentație incorectă săracă în proteine și carbohidrați;
 - efort fizic intensiv;
 - maladii asociate ce reduc administrarea *per os* a nutrienților.

C.2.3. Profilaxie

Caseta 4. Profilaxia

- Măsurile 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 >5-7 ore;
 - regim alimentar hiperproteic;
 - efort fizic minim;
 - evitarea traumatismului hepatic și muscular;

C.2.4. Screening

Caseta 5. Screening-ul

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

C.2.5. Conduita pacientului

C.2.5.1. Anamneza

Caseta 6. Repere anamnestice

- Anamneză eredocolaterală pozitivă;
- Anemie hemolitică (*foarte frecvent*);
- Miotonie (*foarte frecvent*);
- Hiperuricemie (*frecvent*);
- Atrofia musculară spinală(SMA) (*frecvent*).

C.2.5.2. Manifestări clinice

Caseta 7. Manifestările clinice

<i>Forma infantilă</i>	<i>Forma clasică</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Debut în perioada de sugar; • Hipotonie; • Artrogripoză; • Encefalopatie • Cardiomiopatie; • Convulsii; 	<ul style="list-style-type: none"> • Debut în vârsta fragedă; • Crampe musculare; • Rabdomioliză; • Mioglobinurie; • Anemie hemolitică; • Hiperuricemie;

<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiență respiratorie. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sindrom dispeptic (<i>greață, vomă</i>) după efort fizic.
Forma cu debut târziu	Forma hemolitică
<ul style="list-style-type: none"> • Debut în perioada de <i>adolescență/maturitate</i>; • Astenie; • Slăbiciune musculară; • Miotonie; 	<ul style="list-style-type: none"> • Debut în <i>orice etapă a copilăriei</i>; • Anemie hemolitică; • Slăbiciune musculară; • Mialgie.

C.2.5.3. Diagnostic

Caseta 8. Teste de laborator	
Hemoleucograma	- anemie hemolitică;
Teste biochimice	- glucoza - ↓; ALT, AST - ↑/N; bilirubina și fracțiile -↑; CK -↑, trigliceride, HDL, LDL-↑/N, Colesterol-N, lipide- N, amilaza, lipaza, creatinine, acid lactic - N, acid uric - ↑;
Coagulograma	- timpul de protrombină, timpul de tromboplastină parțial activat, fibrin-monomerii - N;
Sumarul urinei	- N/ mioglobulinurie (<i>după efort fizic</i>);
Examen genetic	- Mutațiile genei PFKM;

Caseta 9. Teste speciale	
Testul de toleranță la glucoză (1,75 g/kg, per os)	- N
Testul cu glucagon/epinefrină	- N
Testul de ischemie al antebrațului	- Pozitiv (<i>lactat-↓; amoniac - ↑</i>)

Caseta 10. Investigații instrumentale	
Ecografia abdominală	• Hepatomegalie;
Electromiografia	• Stimularea nervoasă la frecvență joasă (2 Hz) – fără particularități; • Stimularea repetitivă la frecvență înaltă (15 Hz) – contractură anormală;
EEG	• Diagnostic diferențial;
ECG	• Nu relevă modificări specifice, diagnostic diferențial;
RMN cu fosfor 31 musculară	• Polizaharide anormale la nivel de fibre musculare;
Biopsia musculară	• Concentrații crescute de glicogen și activitate scăzută a fosfofructokinazei musculare, depozite de glicogen la nivel de sarcolemă și mioibrile.

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
<i>Hemoleucograma</i>	O	O	O
<i>Sumarul urinei</i>	O	O	O
<i>Coprograma</i>	O	O	O
<i>Glucoza</i>	R	O	O
<i>AST, ALT</i>	R	O	O
<i>Bilirubina și fracțiile</i>	R	O	O
<i>Albumina</i>		R	O
<i>Ureea, creatinina</i>		R	O
<i>CK</i>		R	O
<i>Coagulograma</i>		R	O
<i>Activitatea fosfofructokinazei musculare</i>			O
<i>Ecografia abdominală</i>	R	R	O
<i>Electromiografia</i>		R	O

ECG	R	R	O
EEG		R	O
Examen genetic		R	O
RMN musculară			O
Biopsia musculară			O

Legendă: O – obligatoriu; R – recomandabil.

Caseta 12. Consult multidisciplinar		
<ul style="list-style-type: none"> genetic neurolog 	<ul style="list-style-type: none"> hematolog nefrolog 	<ul style="list-style-type: none"> cardiolog endocrinolog

C.2.5.4. Diagnostic diferențial

Caseta 13. Diagnosticul diferențial
- GSD tip Ib, GSD tip V, intoleranța la glucoză, hipoglicemie, carcinom hepatic.

C.2.6. Tratament

Caseta 14. Tratamentul
<p>Tratament specific nu există.</p> <p>Nemedicamentos:</p> <ul style="list-style-type: none"> regim igienic-dietic individual; <p>Medicamentos</p> <ul style="list-style-type: none"> Simptomatic: episodul de hipoglicemie acută (vezi PCN „Glicogenoza tip III la copil”); Complicații: infecțioase (antibacteriene, antioxidanți), renale (diuretice, glucocorticosteroizi, vasoconstrictoare), cardiovasculare (antihipertensive), anemiei (preparate de fier) vezi <i>protocoalele respective</i>.

C.2.6.1. Tratament nemedicamentos

Caseta 15. Dieta
<p>Gradul de intervenție dietetică se determină individual pentru fiecare pacient în parte:</p> <ul style="list-style-type: none"> limitarea exercițiilor fizice pentru a evita leziunile musculare; dieta echilibrată hipercalorică și hiperproteică; dietă ketogenică 2:1 (pentru reducerea aportului de glucoză); aport scăzut de carbohidrați; restricția consumului de fructoză și galactoză.

Caseta 16. Criteriile de spitalizare și externare	
Criterii de spitalizare	Criterii de externare
<ul style="list-style-type: none"> confirmarea diagnosticului; prezența complicațiilor; 	<ul style="list-style-type: none"> ameliorare clinică; normalizarea indicilor de laborator.

C.2.7. Supraveghere

Caseta 17. Supravegherea
<p>Supravegherea va dura toată viața:</p> <ul style="list-style-type: none"> paraclinic (glicemia, transaminaze); evaluarea forței musculare: 2 ori/an, iar în primul an de la diagnostic și în pubertate – mai frecvent; revizuirea dietei anual; ecografic (adenoame hepatice); consultație genetică a persoanelor afectate cât și a rudelor de gradul I (pentru evaluarea riscului sarcinilor ulterioare; cardiolog, neurolog – la necesitate).

Caseta 18. Complicațiile
<ul style="list-style-type: none"> Insuficiență renală acută secundară rabdomiolizei și mioglobinuriei, miopatie cu miastenie progresivă și atrofi musculară distală, comă hipoglicemică, anemie, mioglobinurie, hemoliză intravasculară.

Caseta 19. Prognosticul

- **Variabil** – în dependență de forama clinică și implicarea renală.

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, genetic.	Personal: - medic hepatolog; - medic gastroenterolog; - medic pediatru; - medic de laborator; - medic imagist; - medic morfopatolog; - asistente medicale; - acces la consultații: neurolog, cardiolog, audiolog, genetic, reanimatolog, 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; - audiometru.	Dispozitive medicale: - cântar pentru sugari; - cântar pentru copii mari; - taliometru; - panglica-centimetru; - tonometru; - fonendoscop; - aparat Röntghen; - electroencefalograf; - electrocardiograf; - electromiograf; - ultrasonograf; - audiometru; - rezonanță magnetică nucleară.
Examinări paraclinice: - laborator: hemoleucograma, teste biochimice (glucoza, bilirubina și fracțiile, ALT, AST), sumarul urinei, coprograma. - cabinet ecografic; - cabinet de diagnostic funcțional.	Examinări paraclinice: - 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.	Examinări paraclinice: - 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.
Medicamente: - tratament simptomatic al complicațiilor (antibiotice - <i>vezi protocoalele respective</i>).	Medicamente: - tratament simptomatic al complicațiilor (antibiotice, - <i>vezi protocoalele respective</i>).	Medicamente: - tratamentul simptomatic al complicațiilor (antibiotice, diuretice, glicozide - <i>vezi protocoalele respective</i>);

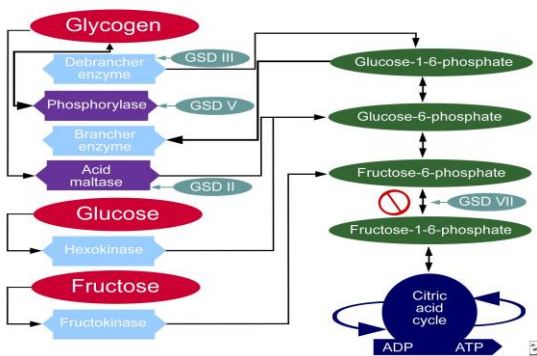
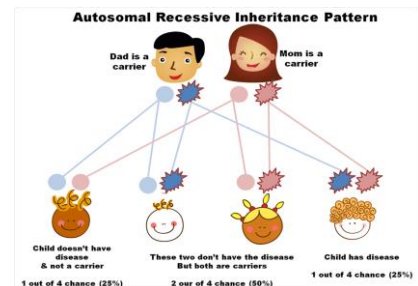
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI

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

ANEXA 1. Ghidul pacientului cu glicogenoză tip VII.

Glicogenoza tip VII sau maladia TARUI este o anomalie genetică caracterizată prin deficitul *fosfofructokinazei musculare*. 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 fibrele musculare.

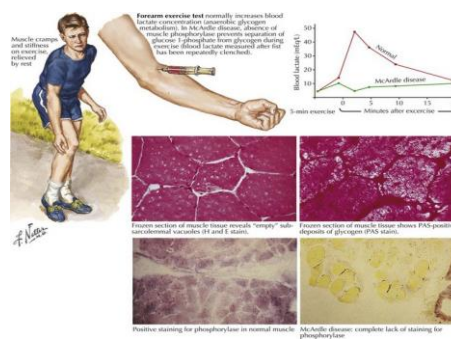
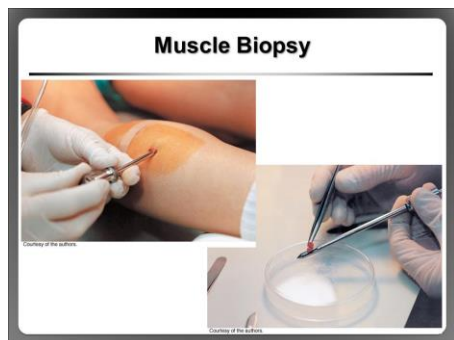
Sunt cunoscute circa 100 cazuri de Glicogenoza tip VII în toata lumea, afectați fiind în egală măsură atât băieții, cât și fetele. Se transmite autozomal-recesiv (când ambii părinți sunt purtători de genă defectă).



Glicogenoza tip VII de obicei prezintă o formă severă de afectare atât la sugari cit și copii mici. Clinic cel mai frecvent aceasta se manifestă *anemie hemolitică, miotonie, mialgie, crampe musculare, astenie*. Poate fi întâlnit la unii copii și hiperuricemia sau atrofia musculară spinală (SMA). Manifestările clinice sunt asemănătoare Glicogenozei tip V, însă evoluția este mult mai severă.

Diagnosticul este stabilit printr-un examen multidisciplinar și complex al copilului, bazat pe câteva **teste de laborator** (*glucoza, creatinkinaza, acid uric, acid lactic, activitatea fosfofructokinazei*), sumarul urinei (*mioglobinurie după efort fizic*); **examenul genetic**: mutațiile genei PFKM; **examinări instrumentale** (USG abdominal,

electromiografia, ECG, EEG,). **Biopsia musculară** rămâne standartul de aur în aprecierea anomaliilor prezente și gradului de afectare musculară, 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;

- limitarea exercițiilor fizice pentru a evita leziunile musculare;
- dieta echilibrată hipercalorică și hiperproteică;
- dietă ketogenică 2:1 (pentru reducerea aportului de glucoză);
- aport scăzut de carbohidrați;
- restricția consumului de fructoză și galactoză.

Supravegherea va dura toată viața:

- paraclinic (*glicemia, transaminase*);
- evaluarea forței musculare: 2 ori/an, iar în primul an de la diagnostic și în pubertate – mai frecvent;
- revizuirea dietei anual;
- ecografic (adenoame hepatice);
- consultație genetic a persoanelor afectate cât și a rudelor de gradul I (pentru evaluarea riscului sarcinilor ulterioare; cardiolog, neurolog – la necesitate).

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

FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERIILE PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „GLICOGENOZA TIP VII LA COPIIL”		
	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
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; STI= 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
DIAGNOSTICUL		
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	
TRATAMENTUL		
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
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 VII= 1; Alte cauze de deces = 2; nu se cunoaște = 9.

BIBLIOGRAFIE

1. "Glycogen Storage Disease Type VII". Genetics Home Reference. US National Library of Medicine.
2. Glycogen storage disease type VII. Genetics Home Reference. April 2014; <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/glycogen-storage-disease-type-vii>.
3. Glycogen storage disease type VII. Genetics Home Reference. September 2010; <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/glycogen-storage-disease-type-vi>.
4. Hers Disease. National Organization for Rare Disorders (NORD)
Hers Disease. National Organization for Rare Disorders. 2007; <https://rarediseases.org/rare-diseases/hers-disease/>. <https://rarediseases.org/rare-diseases/hers-disease/>
5. Kloos, M; Straeter, N. "4OMT". RCSB Protein Data Bank.
6. Lynne Ierardi-Curto, MD, PhD. Genetics of Glycogen-Storage Disease Type VII. Medscape Reference. October 2013; <http://emedicine.medscape.com/article/949388-overview>.
7. Malfatti, Edoardo; Birouk, Nazha; Romero, Norma B.; Piraud, Monique; Petit, François M.; Hogrel, Jean-Yves; Laforêt, Pascal (2012-05-15). "Juvenile-onset permanent weakness in muscle phosphofructokinase deficiency". Journal of the Neurological Sciences. 316 (1–2): 173–177. doi:10.1016/j.jns.2012.01.027.
8. Musumeci O, Bruno C, Mongini T, Rodolico C, Aguenouz M, Barca E, et al. Clinical features and new molecular findings in muscle phosphofructokinase deficiency (GSD type VII). Neuromuscul Disord. 2012 Apr. 22(4):325-30. [Medline].
9. Ronquist, Gunnar. "Tarui disease". The Swedish Information Center for Rare Diseases. University of Gothenburg.
10. Type VII Glycogen Storage Disease. Association for Glycogen Storage Disease. <http://www.agsdus.org/type-vi.php>. Accessed 10/4/2017.
11. Wayne E Anderson, DO, FAHS, FAAN. Type VII Glycogen Storage Disease. Medscape Reference. August 2014; <http://emedicine.medscape.com/article/119947-overview>.
12. Wu, Pei-Ling; Yang, Yung-Ning; Tey, Shu-Leei; Yang, San-Nan; Lin, Chien-Seng (25 June 2015). "Infantile form of muscle phosphofructokinase deficiency in a premature neonate". Pediatrics International. 57 (4): 746–749. doi:10.1111/ped.12616. PMID 26108272
13. Zingone A, Hiraiwa H, Pan CJ. Correction of glycogen storage disease type 1a in a mouse model by gene therapy. J Biol Chem. 2000 Jan 14. 275(2):828-32. [Medline].