



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

Glicogenoza tip IX la copil

Protocol clinic național

PCN-343

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 IX la copil”**

Elaborat de colectivul de autori:

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

Recenzenti 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	4
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	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
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	18
ANEXA 1. GHIDUL PACIENTULUI CU GLICOGENOZĂ TIP IX.....	16
ANEXA 2. FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „GLICOGENOZA TIP IX LA COPIL”	17

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>
PhK	<i>Fosforilazkinaza</i>
RM	<i>Republica Moldova</i>
RMN	<i>Rezonanță magnetică nucleară</i>
TG	<i>Trigliceride</i>
SUA	<i>Statele Unite ale Americii</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 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 IX 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 IX***A.2. Codul bolii****E. 74.0 Boala depozitării glicogenului;****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 IX – anomalie genetică autosomal-recesivă sau X-lincată, determinată de deficitul enzimei fosforilazkinazei în rezultatul căruia are loc depozitarea excesivă a glicogenului în ficat și mușchi.

Sinonime

- Deficit de fosforilaz-kinazei;
- Deficit de PhK;

A.9. Epidemiologie

- **Incidența generală a glicogenozelor:**
 - 1: 20.000-25.000 persoane (USA);
- **Incidența glicogenozei tip IX:**
 - 1:100000 persoane (USA);
 - 25% din numărul total de glicogenoze;

B.PARTEA GENERALĂ

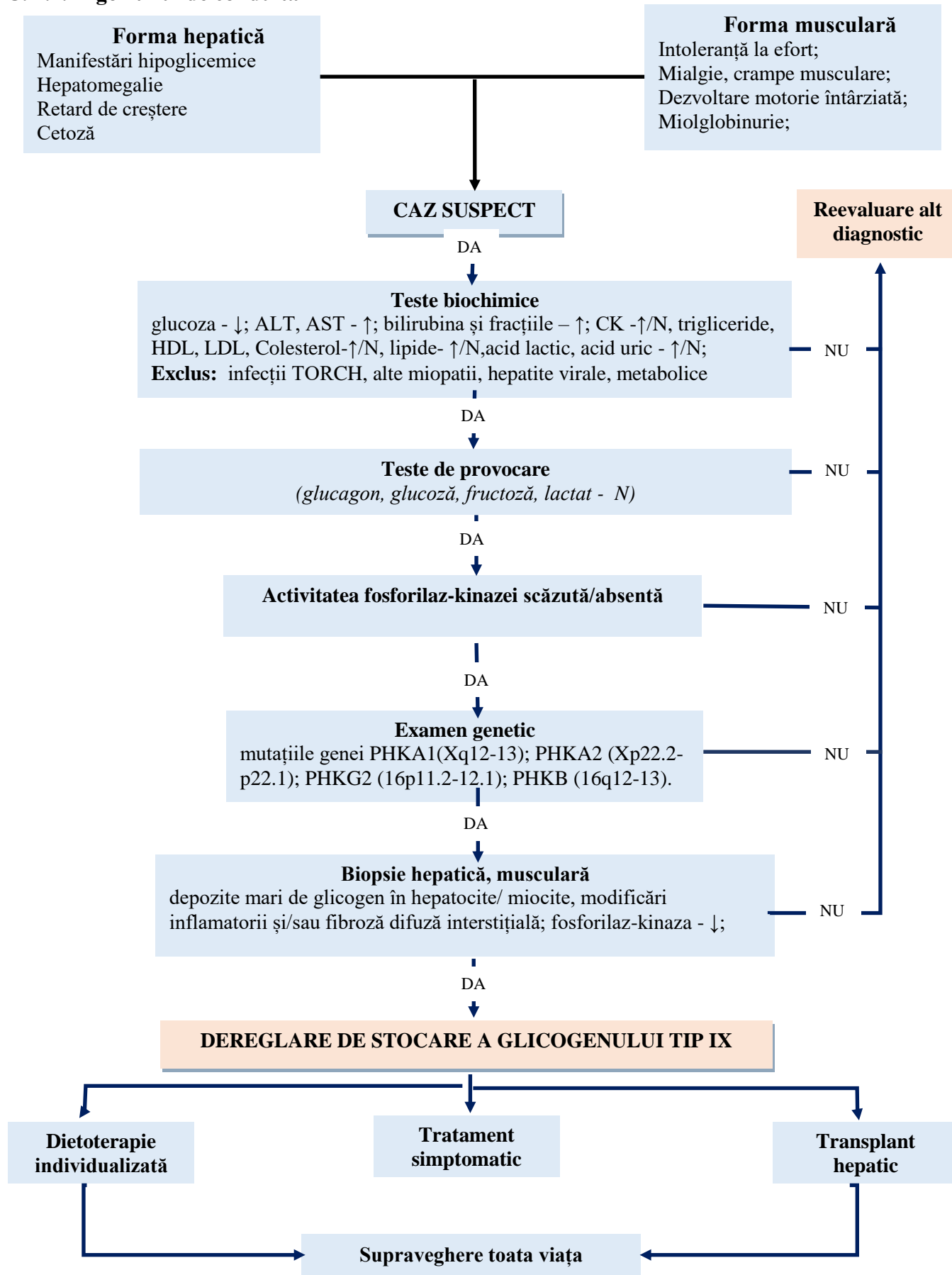
B1.Nivelul de asistență primară		
Descriere (măsurii)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
Profilaxia primară (C.2.3)	Profilaxie primară la moment nu există	Măsurii de profilaxie primară nu se întreprind (caseta 4).
Profilaxia secundară(C.2.3)	Prevenirea 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 IX (C.2.5)	Anamneza: Forma hepatică: debut în vîrsta fragedă; hepatomegalie, retard de creștere, hipoglicemie (peste noapte, post sau în repaus alimentar), cetoză (aport alimentar redus); intoleranță la efort. Forma musculară: mialgie; crampe musculare; dezvoltare motorie întârziată; mioglobinurie; slăbiciune musculară progresivă; 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 (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 IX.	Obligatoriu: Consultație la medicul gastroenterolog, hepatolog. Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 17).
3. Tratatamentul		
3.1. Tratatamentul nemedicamentos (C.2.6.	Mese frecvente, mici, bogate în glucide complexe și proteine pentru a preveni hipoglicemia;	Obligatoriu: Recomandări individuale privind modificarea regimului igienico-dietetic (caseta 15).
3.2. Tratatamentul medicamentos (C.2.6.2)	Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre înlăturarea complicațiilor.	Obligatoriu: Tratatament simptomatic al complicațiilor (caseta 14).
4. Supravegherea (C.2.7)	Glicogenoză tip IX cu semne de afectare hepatică și musculară	Obligatoriu: 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 (măsuri)	Motive (repere)	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 (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 IX (C.2.5)	Anamneza: Forma hepatică: debut în vârsta fragedă; hepatomegalie, retard de creștere, hipoglicemie (peste noapte sau în repaus alimentar), cetoză (aport alimentar redus); intoleranță la efort. Forma musculară: mialgie; crampe musculare; dezvoltare motorie întârziată; mioglobulinurie; slăbiciune musculară progresivă. Investigații de laborator: hemoleucograma, sumarul urinei teste biochimice (glucoza, ALT, AST, bilirubina) La necesitate ecografia abdominală, ECG.	Obligatoriu: Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (casele 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 IX.	Obligatoriu: Consultație la medicul gastroenterolog, hepatolog. Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 16)
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)	Mese frecvente, mici, bogate în glucide complexe și proteine a preveni hipoglicemia;	Obligatoriu: Recomandări individuale privind modificarea regimului igienodietetic (caseta 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 (caseta 14).
4. Supravegherea (C.2.7)	Glicogenoză tip IX cu semne de afectare hepatică și musculară	Obligatoriu: 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 (măsuri)	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 16).
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului de glicogenoză tip IX	Anamneza: Forma hepatică: debut în vîrsta fragedă; hepatomegalie, retard de creștere, hipoglicemie (peste noapte sau în repaus alimentar), cetoză (aport alimentar redus); intoleranță la efort. Forma musculară: mialgie; crampe musculare; dezvoltare motorie întârziată; mioglobinurie; slăbiciune musculară progresivă; Investigații de laborator: hemoleucograma, sumarul urinei teste biochimice (glucoza, ALT, AST, bilirubina și fracțiile, albumina, ureea, creatinine, CK), coagulograma Investigații instrumentale: ecografia abdominală, electromiografia, ECG, EEG, examen genetic, CT/RMN abdominal, musculară, 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. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)	Mese frecvente, mici, bogate în glucide complexe și proteine pentru a preveni hipoglicemia;	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 ameliorarea simptomaticii și înlăturarea complicațiilor.	Obligatoriu: Tratament simptomatic al complicațiilor - <i>vezi protocoalele respective</i> (casetă 14).
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 16); Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, hepatolog, neurolog, cardiolog, audiolog, pediatru și medicul de familie (casetă 17); Oferea 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
<ul style="list-style-type: none"> • GSD tip IX (forma hepatică); • GSD tip IX (forma musculară); • GSD tip IX (forma mixtă).

Caseta 2. Clasificare după tipul mutației genei
<ul style="list-style-type: none"> • GSD tip IXa PHKA2 (hepatică); • GSD tip IXb PHKB (mixtă); • GSD tip IXc PHKG2 (hepatică); • GSD tip IXd PHKA1 (musculară).

C.2.2. Etiologie

Caseta 3. Cauze și factori de risc
<ul style="list-style-type: none"> • Genetice: <ul style="list-style-type: none"> - forma autosomal-recisivă: mutațiile genelor - <i>PHKG2</i> (16p11.2-12.1); - <i>PHKB</i> (16q12-13). - forma X-lincată: mutațiile genelor - <i>PHKA1</i>(Xq12-13); - <i>PHKA2</i> (Xp22.2-p22.1); • Factori de risc: <ul style="list-style-type: none"> - alimentație incorectă; - cantități mari de glucide; - substanțele medicamentoase (insulina, statine); - efortul fizic intensiv;

C.2.3. Profilaxie

Caseta 4. Profilaxia
<ul style="list-style-type: none"> • Măsurile de profilaxie primară nu se întreprind. • Profilaxia secundară constă în evitarea factorilor de risc ce pot agrava maladia: <ul style="list-style-type: none"> -administrare redusă a carbohidraților; -evitarea episoadelor hipoglicemice cu ajustarea necesară a dietei; -evitarea traumatismului hepatic și muscular; -evitarea perioadelor de foame; -menținerea glicemiei în normă cu perfuzie i/v de sol.glucoză, în urma scăderii aportului oral de substanțe nutritive.

C.2.4. Screening

Caseta 5. Screening-ul
<ul style="list-style-type: none"> • 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, hepatită cronică și 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	
Forma hepatică	Forma musculară
<ul style="list-style-type: none"> • Debut în vîrsta fragedă; • Hepatomegalie; • Retard de creștere (la maturitate revine la normă). • Hipoglicemie (peste noapte, post sau în repaus alimentar); • Cetoză (aport alimentar redus); 	<ul style="list-style-type: none"> • Intoleranță la efort; • Mialgie; • Crampe musculare; • Dezvoltare motorie întârziată; • Mioglobinurie; • Slăbiciune musculară progresivă;

C.2.5.2. Manifestări clinice

Casetă 7. Manifestările clinice	
Subtipul IXa(hepatică)	Subtipul IXb(hepatică și musculară)
Manifestări hepatice: hepatomegalie; Manifestări hipoglicemice: tremor, iritabilitate, oboseală inexplicabilă, cefalee, paliditate, tahicardie; Manifestări musculare: hipotonie, miastenie, Alte manifestări: cetoză, retard de creștere, pubertate întârziată.	Manifestări musculare: hipotonie, miastenie(<i>rare</i>); Manifestări hepatice: hepatomegalie; Manifestări hipoglicemice: tremor, iritabilitate, oboseală inexplicabilă, cefalee, paliditate; Alte manifestări: cetoză, retard de creștere, pubertate întârziată.
Subtipul IXc(hepatică)	Subtipul IXd(musculară)
Manifestări hepatice: hepatomegalie, insuficiență hepatică, adenom hepatic; Manifestări hipoglicemice(episodic): tremor, iritabilitate, oboseală inexplicabilă, cefalee, paliditate, tahicardie; Manifestări musculare: hipotonie, miastenie; Alte manifestări: retard de creștere, dezvoltare motorie întârziată, pubertate întârziată, cetoză.	Manifestări musculare: miastenie progresivă, atrofie, crampe musculare, mialgie(<i>indusă de efort</i>), rigiditate musculară, Alte manifestări: mioglobinurie;

C.2.5.3. Diagnostic

Casetă 8. Teste de laborator	
Hemoleucograma	- Modificări specifice nu prezintă;
Teste biochimice	- <i>Forma hepatică:</i> glucoza - ↓; ALT, AST - ↑; bilirubina și fracțiile – ↑; CK - N, trigliceride, HDL, LDL, Colesterol-↑/N, lipide- ↑/N, acid lactic, acid uric - ↑/N; - <i>Forma musculară :</i> glucoza - N; ALT, AST - ↑/N; bilirubina și fracțiile – N; CK -↑, trigliceride, HDL, LDL, Colesterol-N, lipide- ↑/N;
Coagulograma	- Modificări specifice nu prezintă;
Sumarul urinei	- N/ mioglobinurie
Examen genetic	- Mutațiile genei: <ul style="list-style-type: none"> • PHKA1(Xq12-13); • PHKA2 (Xp22.2-p22.1); • PHKG2 (16p11.2-12.1); • PHKB (16q12-13).

Casetă 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	- N

Casetă 10. Investigații instrumentale	
Ecografia abdominală	• Hepatomegalie.
Electromiografia	• Nu relevă modificări specifice;
EEG	• Diagnosticul diferențial;
ECG	• Nu relevă modificări specifice, diagnosticul diferențial;
CT,RMN abdominal,	• Hepatomegalie, modificări inflamatorii, fibroză difuză interstițială.
Biopsia hepatică, musculară	<ul style="list-style-type: none"> • Activitatea enzimei fosforilazkinazei în țesut hepatic/muscular – redusă/absentă; • <i>Biopsia hepatică:</i> depozite mari de glicogen în hepatocite, dar cu structură normală, modificări inflamatorii și/sau fibroză difuză interstițială; • <i>Biopsia musculară:</i> depozite mari de glicogen în miocite la nivelul sarcolemiei.

Caseta 11. Examinările clinice și paraclinice în cadrul AMP, AMSA, AMS			
Investigația	AM primară	AM specializată de ambulator	AM spitalicească
Hemoleucograma	O	O	O
Sumarul urinei	O	O	O
Glucoza	R	O	O
AST, ALT	R	O	O
Bilirubina și fracțiile ei	R	O	O
Albumina		R	O
Ureea, creatinina		R	O
CK		R	O
Coagulograma		R	O
Activitatea fosforilaz-kinazei			O
Ecografia abdominală	R	R	O
Electromiografia		R	O
ECG	R	R	O
EEG		R	O
Examen genetic		R	O
CT			O
RMN			O
Biopsia hepatică/ musculară			O

Legendă: O – obligatoriu; R – recomandabil.

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

C.2.5.4. Diagnostic diferențial

Caseta 13. Diagnosticul diferențial
<ul style="list-style-type: none"> Forma hepatică: GSD tip I, GSD tip VI, GSD tip III; Forma musculară: GSD tip V, GSD tip VII, GSD tip X, GSD tip XI, miopatii mitocondriale, deficit de fosfogliceratkinaza.

C.2.6. Tratament

Caseta 14. Tratamentul
<p>Tratament specific nu există.</p> <p>Nemedicamentos:</p> <ul style="list-style-type: none"> regim igienico-dietetic individual; <p>Medicamentos:</p> <ul style="list-style-type: none"> simptomatic: episoade hipoglicemice (vezi PCN "Glicogenoza tip III la copil") complicații: hepatice (vezi PCN „Colestaza la copil”, PCN "Ciroza hepatică la copil"), cardiovasculare (vezi PCN „Insuficiența cardiacă cronică la copil”), nefrologice (vezi PCN "Insuficiența renală cronică la copil"); Chirurgical: transplant hepatic în caz de eșuarea măsurilor conservative.

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"> Mese frecvente, mici, bogate în glucide complexe și proteine (15%-25% din totalul de calorii zilnice) pentru a preveni hipoglicemia; administrarea p.o. a amidonului de porumb 0,6-2,5g/kg fiecare 6 ore (suport în creștere); evitarea efortului fizic în caz de hepatomegalie. evitarea medicației care poate cauza hipoglicemia (insulina, statinele) și se vor verifica reacțiile adverse potențiale la indicarea unei noi medicații infuzie nazogastrică de glucoză, polimerii ei sau formulă enterală elementară în caz de aport oral scăzut de substanțe nutritive (vezi PCN "Alimentația parenterală a nou-născutului").

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

C.2.7. Supraveghere

Caseta 17. Supravegherea
<p><i>Supravegherea va dura toată viața:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> evaluarea regimului igienico-dietic anual; monitorizarea paraclinică (glucoză, cetonă, transaminase) în perioade de boală, stres, pubertate, sarcină; ecografia abdominală anual; electrocardiograma fiecare 2 ani; consultație genetic (pentru evaluarea riscului sarcinilor ulterioare; cardiolog, neurolog – la necesitate).

Caseta 18. Complicațiile
<ul style="list-style-type: none"> Pubertate întârziată, ciroza hepatică, fibroză hepatică, insuficiență hepatică, adenom hepatic, insuficiență renală secundară rdbdomiolizei și mioglobulinuriei, cetoză,

Caseta 19. Prognosticul
<ul style="list-style-type: none"> Poate varia în funcție de subtipul maladiei și gradul de afectare individuală. Favorabil (<i>forma hepatică</i>) - în cazul respectării dietei, controlului complicațiilor acute și cornice. <i>Forma musculară</i> – nu prezintă date suficiente.

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1. Instituții de AMP	D.2. Instituții de AMSA	D.3. Instituții de AMS
<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - medic de familie; - medic imagist; - asistenta medicală; - laborant. 	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - medic pediatru; - medic gastroenterolog; - medic hepatolog; - medic de laborator; - medic imagist; - asistente medicale; - acces la consultații: neurolog, Cardiolog, genetic. 	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - medic hepatolog; - medic gastroenterolog; - medic pediatru; - medic de laborator; - medic imagist; - medic morfopatolog; - asistente medicale; - acces la consultații: neurolog, cardiolog, audiolog, genetic, reanimatolog, chirurg.
<p>Dispozitive medicale:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cântar pentru sugari; - cântar pentru copii mari; - taliometru; - panglica-centimetru; - tonometru; - fonendoscop; - electrocardiograf; - ultrasonograf. 	<p>Dispozitive medicale:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cântar pentru sugari; - cântar pentru copii mari; - taliometru; - panglica-centimetru; - tonometru; - fonendoscop; - electroencefalograf; - electrocardiograf; - electromiograf; - ultrasonograf; - audiometru. 	<p>Dispozitive medicale:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cântar pentru sugari; - cântar pentru copii mari; - taliometru; - panglica-centimetru; - tonometru; - fonendoscop; - aparat Röntghen; - electroencefalograf; - electrocardiograf; - electromiograf; - ultrasonograf; - audiometru; - rezonanță magnetică nucleară.
<p>Examinări paraclinice:</p> <ul style="list-style-type: none"> - laborator: 	<p>Examinări paraclinice:</p> <ul style="list-style-type: none"> - laborator: hemoleucograma, 	<p>Examinări paraclinice:</p> <ul style="list-style-type: none"> - laborator: hemoleucograma, teste

<p>hemoleucograma, teste biochimice (glucoza, bilirubina și fracțiile, ALT, AST), sumarul urinei.</p> <ul style="list-style-type: none"> - cabinet ecografic; - cabinet de diagnostic funcțional. 	<p>teste biochimice (glucoza, CK, bilirubina și fracțiile, ALT, AST, albumina, ureea, creatinina), coagulograma, teste imunologice, sumarul urinei</p> <ul style="list-style-type: none"> - cabinet ecografic; - cabinet de diagnostic funcțional; - cabinet audiologic; - laborator imunologic; - laborator genetic. 	<p>biochimice (glucoza, CK, bilirubina și fracțiile, ALT, AST, albumina, ureea, creatinina), coagulograma, teste speciale, teste imunologice, sumarul urinei.</p> <ul style="list-style-type: none"> - cabinet ecografic; - cabinet de diagnostic funcțional; - cabinet audiologic; - cabinet radiologic; - cabinet RMN/CT; - laborator imunologic; - laborator genetic; - laborator mofopatologic.
<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tratament simptomatic al complicațiilor (antibiotice - <i>vezi protocoalele respective</i>). 	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tratament simptomatic al complicațiilor (antibiotice, - <i>vezi protocoalele respective</i>). 	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tratamentul simptomatic al complicațiilor (antibiotice, diuretice, glicozide - <i>vezi protocoalele respective</i>);

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI

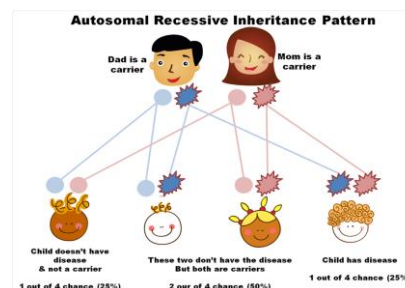
No	Indicatorul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărătorul	Numitorul
1.	Depistarea precoce a pacienților cu glicogenoza tip IX.	Ponderea pacienților cu diagnosticul stabilit glicogenoza tip IX în prima lună de la apariția semnelor clinice. (in %)	Numărul pacienților cu diagnosticul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

ANEXA 1. Ghidul pacientului cu glicogenoză tip IX

Glicogenoza tip IX este o anomalie genetică caracterizată prin deficitul fosforilaz-kinazei. 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 și mușchi). În evoluția maladiei se cunosc două forme: forma hepatică și forma musculară (foarte rar).

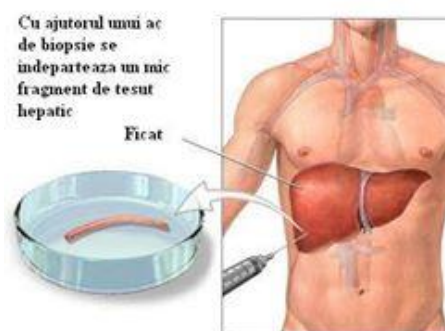
Incidența este de 1:100000 nou-născuți.

Se transmite autozomal-recesiv sau X-lincată, preponderant forma X-loncată se întâlnește la băiți iar forma autozomal-recesivă – la fete.



Glicogenoza tip IX de obicei prezintă o formă severă de afectare musculară și/sau hepatică atât la sugari cit și copii mici. Forma hepatică este întâlnită mai des și clinic aceasta se manifestă prin hepatomegalie, retard de creștere, care însă la maturitate revine la normal, episoade de hipoglicemie (peste noapte, post sau în repaus alimentar) și cetoză în aport alimentar redus. În unele cazuri prezintă tonusul muscular diminuat (hipotonie) și slăbiciune musculară ușoară. Forma musculară, deși întâlnită foarte rar, aceasta are un impact negativ asupra stării generale a copilului. Clinic aceasta se manifestă prin intoleranță la efort, mialgie, crampe musculare, dezvoltare motorie întârziată și slăbiciune musculară progresivă.

Diagnosticul este stabilit printr-un examen multidisciplinar și complex al copilului, bazat pe câteva **teste de laborator** (glucoza, lipide, trigliceride, CK, colesterol, acid uric, acid lactic, activitatea fosforilazkinazei), sumarul urinei (mioglobinurie); **examenul genetic**: mutațiile genei PHKA1, PHKA2, PHKG2, PHKB; **examinări instrumentale** (USG abdominal, electromiografia, ECG, EEG). **Biopsia hepatică sau musculară** este recomandabilă, pentru aprecierea anomaliilor prezente și gradului de afectare a ficatului și a fibrelor musculare, și pentru decizia terapeutică ulterioară.



Tratament specific nu există.

În ciuda faptului că nu există nici un remediu, echipa medicală va avea grijă de a ameliora simptomele copilului maximal posibil. Unele din direcții vor include:

Dieta – Mese frecvente, mici, bogate în glucide complexe și proteine (15%-25% din totalul de calorii zilnice) pentru a preveni hipoglicemia;

- administrarea p.o. a amidonului de porumb 0,6-2,5g/kg fiecare 6 ore (suport în creștere);
- evitarea efortului fizic în caz de hepatomegalie.
- evitarea medicației care poate cauza hipoglicemia (insulina, statinele) și se vor verifica reacțiile adverse potențiale la indicarea unei noi medicații
- infuzie nazogastrică de glucoză, polimerii ei sau formulă enterală elementară în caz de aport oral scăzut de substanțe nutritive.

Supravegherea va dura toată viața:

- evaluarea regimului igienico-dietic anual;
- monitorizarea paraclinică (glucoză, cetone, transaminase) în perioade de boală, stres, pubertate, sarcină;
- ecografia abdominală anual;
- electrocardiograma fiecare 2 ani;
- consultație genetic (pentru evaluarea riscului sarcinilor ulterioare; cardiolog, neurolog – la necesitate).

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

FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERIILE PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „GLICOGENOZA TIP IX 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 IX
INTERNAREA		
10	Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
11	Timpul/ora internării la spital	Timpul (HH: MM) sau 9 = necunoscut
12	Secția de internare	Departamentul de urgență = 0 ; Secția de profil pediatric = 1; Secția de profil chirurgical = 2; Secția de terapie intensivă = 3
13	Timpul parcurs până la transfer în secția specializată	≤ 30 minute = 0; 30 minute – 1 oră = 1; ≥ 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, genetic, 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 IX= 1; Alte cauze de deces = 2; nu se cunoaște = 9.

BIBLIOGRAFIE

1. Akman HO, Sampayo JN, Ross FA, Scott JW, Wilson G, Benson L, Bruno C, Shanske S, Hardie DG, Dimauro S. Fatal infantile cardiac glycogenosis with phosphorylase kinase deficiency and a mutation in the gamma2-subunit of AMP-activated protein kinase. *Pediatr Res.* 2007;62:499–504. [PubMed]
2. Albash B, Imtiaz F, Al-Zaidan H, et al. Novel PHKG2 mutation causing GSD IX with prominent liver disease: report of three cases and review of literature. *Eur J Pediatr.* 2014;173:647-653. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24326380>
3. Bali DS, Goldstein JL, Fredrickson K, et al. Variability of disease spectrum in children with liver phosphorylase kinase deficiency caused by mutations in the PHKG2 gene. *Mol Genet Metab.* 2014;111:309-313. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24389071>
4. Beauchamp NJ, Dalton A, Ramaswami U, Niinikoski H, Mention K, Kenny P, Kolho KL, Raiman J, Walter J, Treacy E, Tanner S, Sharrard M. Glycogen storage disease type IX: High variability in clinical phenotype. *Mol Genet Metab.* 2007 Sep-Oct;92(1-2):88-99. Epub 2007 Aug 3. Citation on PubMed
5. Brown, L.M., Corrado, M.M., van der Ende, R.M. et al. Evaluation of glycogen storage disease as a cause of ketotic hypoglycemia in children. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38: 489. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25070466>
6. Glycogen storage disease type IX. Genetics Home Reference. September 2010; <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/glycogen-storage-disease-type-vi>.
7. Goldstein J, Austin S, Kishnani P, Bali D. Phosphorylase Kinase Deficiency. 2011 May 31. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017.
8. Haller RG. Fueling around with glycogen: the implications of muscle phosphorylase b kinase deficiency. *Neurology.* 2008;70:1872–3.
9. Hers Disease. National Organization for Rare Disorders (NORD)
10. Hers Disease. National Organization for Rare Disorders. 2007; <https://rarediseases.org/rare-diseases/hers-disease/>.
11. Hoogeveen IJ, van der Ende RM, van Spronsen FJ, de Boer F, Heiner-Fokkema MR, Derks TG. Normoglycemic Ketonemia as Biochemical Presentation in Ketotic Glycogen Storage Disease. *JIMD Rep.* 2016;28:41-47. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26526422> <https://rarediseases.org/rare-diseases/hers-disease/>
12. Laforet P, Weinstein DA, Smit PA. The Glycogen Storage Diseases and Related Disorders. In: *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*, 5th ed. Saudubray JM, van den Berghe G, Walker JH, editors. Springer-Verlag, Berlin, Germany. 2012:115-140.
13. McKusick VA., ed. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Baltimore. MD: The Johns Hopkins University; Entry No:261750; Last Update: 05/27/2015.
14. McKusick VA., ed. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Baltimore. MD: The Johns Hopkins University; Entry No:613027; Last Update:08/17/2016.
15. McKusick VA., ed. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Baltimore. MD: The Johns Hopkins University; Entry No:300559; Last Update: 09/23/2016.
16. Type IX Glycogen Storage Disease. Association for Glycogen Storage Disease. <http://www.agsdus.org/type-vi.php>. Accessed 10/4/2017.