



MINISTERUL SĂNĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA

Glicogenoza tip XI la copil

Protocol clinic național

PCN-344

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 XI 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	Agenția 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 XI.	15
ANEXA 2. FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „GLICOGENOZA TIP XI LA COPIL”	16

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

ALT	<i>Alaninaminotransferazei</i>
AMA	<i>Anticorp anti-mitocondrial</i>
ANA	<i>Anticorp antinuclear</i>
AST	<i>Aspartataminotransferaza</i>
CIM-X	<i>Clasificarea Internațională a Maladiilor, revizia a X-a</i>
CK	<i>Creatinkinaza</i>
CMV	<i>Citomegalovirus</i>
EBV	<i>Epstein Barr Virus</i>
EBV –EA	<i>Antigenul precoce difuz al virusului Epstein -Barr</i>
EBV – EBNA	<i>Antigenul nuclear al virusului Epstein-Barr</i>
EBV – VCA	<i>Antigenul capsidei virusului Epstein-Barr</i>
ECG	<i>Electrocardiografia</i>
EEG	<i>Electroencefalografia</i>
GLUT2	<i>Gena transportor de glucoză 2</i>
GSD	<i>Glycogen Storage Disease</i>
HAV	<i>Virusul hepatitei A</i>
HBeAg	<i>Antigenul secretor (replicării) al virusului hepatic B</i>
HBsAg	<i>Antigen de suprafață al virusului hepatic B</i>
HCV	<i>Virusul hepatitei C</i>
HDV	<i>Virusul hepatitei D</i>
Ig	<i>Imunoglobulina</i>
IMSP	<i>Instituția Medico-Sanitară Publică</i>
LC	<i>Anticorp anti-citosol hepatic</i>
LKM	<i>Anticorp anti-microsomal hepatic și renal</i>
LP	<i>Anticorp anti-hepatic, anti-pancreatic</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>
SLA	<i>Anticorp anti-antigen solubil hepatic</i>
SMA	<i>Anticorp anti-musculatură netedă</i>
USA	<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, 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 XI la copil” și va servi drept matrice pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MSMPS 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 XI****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, nefrolog,).
- Secția gastroenterologie și hepatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului (hepatolog, nefrolog, gastroenterolog, neurolog, cardiolog, genetic).

A.4. Scopurile protocolului

Diagnosticul precoce.

Managementul terapeutic pentru reducerea complicațiilor.




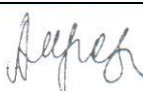
A.5. Data elaborării protocolului: 2018

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	
Agencia Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	
Consiliul de Experti al MS RM	

A.8. Definiție

Glicogenoza tip XI – anomalie genetică autosomal-recesivă, determinată de deficitul enzimei lactatdehidrogenaza musculară și/sau a unor mutații la nivelul genei transportor de glucoză care sunt în ficat, rinichi, intestin și pancreas, unde are loc acumularea excesivă a glicogenului în miocite, hepatocite și celulele tubului contort proximal.

Sinonime

- Glicogenoza Fanconi- Bickel;
- Glicogenoza hepatorenală asociată cu sindromul renal Fanconi;
- Glicogenoza hepatică asociată cu aminoacidurie și glucozurie;
- Maladia Fanconi-Bickel;
- Glicogenoza GLUT2 deficitară;
- Deficit de lactatdehidrogenază (LDH).

A.9. Epidemiologie

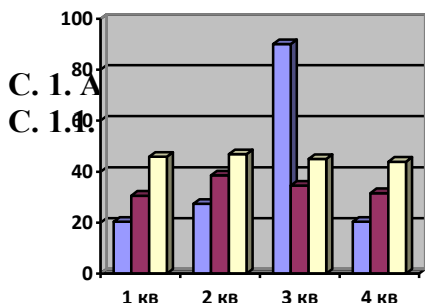
- **Incidența generală a glicogenozelor:**
 - 1: 20.000 – 25.000 (USA);
 - 1: 100.000 (Columbia Britanică);
 - 1: 40.000 (Olanda);
- **Incidența glicogenozei tip XI:**
 - <1:1000000 persoane (USA);
- **Prevalența glicogenozei tip XI** – necunoscută;

B.PARTEA GENERALĂ**B1.Nivelul de asistență primară**

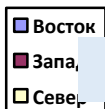
Descriere (măsurile)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
Profilaxia primară (C.2.3)	Profilaxie primară la moment nu există	Măsurile de profilaxie primară nu se întreprind (casetă 4).
Profilaxia secundară(C.2.3)	Prevenirea complicațiilor.	Obligatoriu: Înlăturarea 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 XI (C.2.5)	Anamneza: Debut în perioada de nou-născut sau sugar; hepatomegalie, semne clinice de afectare renală: <i>glucozurie, fosfaturie, aminoaciduria, pierderi de Na.</i> față de ”păpușă”; rahitism sever; retard staturo-ponderal ce persistă toată viața; intoleranță la efort fizic; Manifestări clinice de afectare hepatică, renală, osteomusculară, neurologică, cutaneomucoasă, endocrină. Investigații de laborator: hemoleucograma, sumarul urinei. La necesitate consultația gastroenterolog, hepatolog, nefrolog.	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 XI.	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 igienico-dietetic (casetă 15).
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.2)	Protocolul terapeutic necesită gestionare conform Simptomatologiei, direcționat spre înlăturarea complicațiilor.	Obligatoriu: Tratament simptomatic al complicațiilor (casetă 16).
4. Supravegherea (C.2.7)	Glicogenoză tip XI cu semne de afectare musculară, hepatică sau renală.	Obligatoriu: Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, hepatolog, neurolog, cardiolog,pediatru și medicul de familie (casetă 18).

B2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator		
Descriere (măsurii)	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 XI (C.2.5)	Anamneza: Debut în perioada de nou-născut sau sugar; hepato- nefromegalie; semene clinice de afectare renală: <i>glucozurie, fosfaturie, aminoaciduria, pierderi de Na.</i> față de ”păpușă”; rahitism sever; retard staturo-ponderal ce persistă toată viața; intoleranță la efort fizic; Manifestări clinice de afectare hepatică, renală, osteomusculară, neurologică, cutaneomucoasă, endocrină. Investigații de laborator: hemoleucograma, teste biochimice (glucoza, bilirubina și fracțiile, ALT, AST, lactat, fosfataza alcalină, ureea, creatinina, acid uric, CK, amilaza, lipaza, K, coagulograma, teste imunologice, sumarul urinei. La necesitate ecografia abdominală și/sau renală, ECG	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 XI.	Obligatoriu: Consultație la medicul gastroenterolog, hepatolog. Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (casetă 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 igienico-dietetic (casetă 15).
3.2. Tratatamentul medicamentos (C.2.6.2)	Protocolul terapeutic necesită gestionare conform Simptomatologiei, direcționat spre înlăturarea complicațiilor.	Obligatoriu: Tratatament simptomatic al complicațiilor (casetă 16).
4. Supravegherea (C.2.7)	Glicogenoză tip XI cu semne de afectare musculară, hepatică sau renală	Obligatoriu: Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, hepatolog, neurolog, cardiolog, audiolog, pediatru și medicul de familie (casetă 18).

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 17).
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului de glicogenoză tip XI	Anamneza: Debut în perioada de nou-născut sau sugar; Hepatomegalie; Semne clinice de afectare renală: <i>glucozurie, fosfaturie, aminoaciduria, pierderi de Na</i> . Fața de ”păpușă”; Rahitism sever; Retard staturo-ponderal ce persistă toată viața; Intoleranță la efort fizic; Manifestări clinice de afectare hepatică, renală, osteomusculară, neurologică, cutaneomucoasă, endocrină. Investigații de laborator: hemoleucograma, teste biochimice (glucoza, bilirubina și fracțiile, ALT, AST, lactat, fosfataza alcalină, ureea, creatinina, acid uric, CK, amilaza, lipaza, coagulograma, teste imunologice, sumarul urinei. Investigații instrumentale: ecografia abdominală și/sau renală, ECG, EEG, electromiografia, radiografia osoasă, osteodensitometrie, examen genetic, biopsia hepatică, musculară și renală.	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 igienico-dietetic (casetă 15).
3.2. Tratatamentul medicamentos (C.2.6.2)	Protocolul terapeutic necesită gestionare conform Simptomatologiei, direcționat spre ameliorarea simptomaticeii 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).



PREVALENȚĂ



DEBUT

VÂRSTA FRAGEDĂ

Manifestări:

- renale;
- hepatice;
- cutanate;
- osteomusculare;
- neurologice;
- endocrinologice;

CAZ SUSPECT

DA

Teste biochimice

glucoza - ↓; ALT, AST - ↑/N; bilirubina și fracțiile -N/↑; CK-N/↑, trigliceride, HDL, LDL-N, Colesterol- ↑, FA -↑; hipofosfatemie, hipouricemie, hipokalemie;
Exclus: infecții TORCH, alte miopatii, nefropatii

NU

DA

Teste de provocare

acid lactic ↓ (testul de toleranță la glucoză);
 activitatea LDH scăzută/absent (testul biochimic al activității LDH (forma musculară))

NU

DA

Examen genetic

mutațiile genei LDHA (11p15.4); LDHB (12p12.2-p12.1); GLUT2 (SLC2A2) (3q26.1-26.3).

NU

DA

Biopsie hepatică

concentrații crescute de glicogen în hepatocite, steatoză hepatică.

NU

DA

DEREGLARE DE STOCARE A GLICOGENULUI TIP VII

Dietoterapie individualizată

Tratament simptomatic

Tratamentul complicațiilor

Supraveghere toata viața

Reevaluare alt diagnostic

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificare

Caseta 1. Clasificarea clinică

- **Forma musculară** (*deficit de lactatdehidrogenază*);
 - Deficit de LDH-A;
 - Deficit de LDH-B (*asimptomatică*);
- **Forma hepatorenală: sindromul Fanconi-Bickel** (*deficit gena transportor de glucoză*);

C.2.2. Etiologie

Caseta 3. Cauze și factori de risc

- **Genetice:**
 - mutațiile genei LDHA (11p15.4);
 - mutațiile genei LDHB (12p12.2-p12.1);
 - mutațiile genei GLUT2 (SLC2A2) (3q26.1-26.3).
- **Factori de risc:**
 - Anamneză eredocolaterală pozitivă;
 - Consangvinitate;
 - Produsele bogate în galactoză (*lapte, brânza, iaurt, legume*).

C.2.3. Profilaxie

Caseta 4. 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 pentru a preveni hipoglicemia și cetoacidoza, regim alimentar hiperpercaloric; efort fizic minim.

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 a rudelor de grI (biopsia musculară, renală, hepatică).
- **Screening-ul secundar** prevede evaluarea genetică a pacienților din grupul de risc cu hepatită cronică de etiologie necunoscută; nefropatie de etiologie necunoscută.

C.2.5. Conduita pacientului

C.2.5.1. Anamneza

Caseta 6. Repere anamnestice

- Debut în perioada de nou-născut sau sugar;
- Hepato- nefromegalie;
- Semen clinice de afectare renală: *glucozurie, fosfaturie, aminoaciduria, pierderi de Na*.
- Fața de ”păpușă”;
- Rahitism sever;
- Retard staturo-ponderal ce persistă toată viața;
- Intoleranță la efort fizic;

C.2.5.2. Manifestări clinice

Forma musculară	Forma hepatorenală (<i>Sindromul Fanconi-Beckel</i>)
<p>Manifestări musculare: miastenie, crampe musculare, mialgie, rabdomioliză,</p> <p>Manifestări generale: astenie,</p> <p>Manifestări cutanate: eritem cutanat;</p>	<p>Manifestări renale: nefromegalie, poliurie, aminoaciduria, glucozurie, hipofosfaturie;</p> <p>Manifestări gastrointestinale: hepatosplenomegalie, malabsorbție, apetit scăzut;</p> <p>Manifestări generale: retard staturo-ponderal, hipoglicemie, hipokalemie, hipofosfatemie, hipoureemie, fata de papusa;</p> <p>Manifestări osteomusculare: mialgie, osteopenie, osteoporoză, rahitism;</p> <p>Manifestări endocrine: pubertate intirziata, nanism;</p> <p>Manifestări neurologice: retard psihomotor;</p>

C.2.5.3. Diagnostic

Caseta 8. Teste de laborator	
Hemoleucograma	- N;
Teste biochimice	- glucoza - ↓; ALT, AST -↑/N; bilirubina și fracțiunile -N/↑; CK-N/↑, trigliceride, HDL, LDL-N, Colesterol- ↑, FA -↑; - hipofosfatemie, hipouricemie, hipokalemie;
Coagulograma	- timpul de protrombină, timpul de tromboplastină parțial activat, fibrin-monomerii – N;
Sumarul urinei	- glucozurie; proteinurie; hiperfosfaturie; aminoacidurie; pierderi de Na;
Teste imunologice	- anti-HAV IgM, anti-HAV IgG, HBsAg, HBeAg, anti-HBeAg, anti-HCV, antiHDV. - anti-CMV IgM, anti-CMV IgG; - anti-Toxoplasma IgM, anti-Toxoplasma IgG; - anti-HSV tip1 IgM, anti-HSV tip 1 IgG; anti-HSV tip 2 IgM, anti-HSV tip 2 IgG; - anti-EBV - VCA IgM, anti EBV - VCA IgG; anti-EBV-EA IgG, anti-EBV- EBNA IgG; - anti-rubeola IgM, anti-rubeola IgG; - ANA, AMA, SMA, LKM-1,3; LC-1, SLA, LP.
Examen genetic	- Mutațiile genei LDHA, LDHB; - mutațiile genei GLUT2.

Caseta 9. Teste speciale	
Testul de toleranță la glucoză (1,75 g/kg, per os)	- acid lactic ↓;
Testul de ischemie al antebrăului (forma musculară)	- pozitiv;
Testul biochimic al activității LDH (forma musculară)	- activitatea LDH scăzută/absentă;

Caseta 10. Investigații instrumentale	
Ecografia abdominală, renală	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatosplenomegalie; • Nefromegalie;
Radiografia articulației radiocarpene	<ul style="list-style-type: none"> • osteoporoză; • mineralizare redusă a oaselor tubulare lungi; • coaste slab mineralizate; • modificări ale zonei metafizare a oaselor tubulare; • franjurarea liniei metafizareepifizare; • absența nucleelor de osificare.
Electromiografia	<ul style="list-style-type: none"> • Stimularea nervoasă la frecvență joasă (2 Hz) – fără particularități; • Stimularea repetitivă la frecvență înaltă (15 Hz) – contractură anormală; • Diagnostic diferențiat cu alte miopatii.
EEG	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic diferențiat;
ECG	<ul style="list-style-type: none"> • Nu relevă modificări specifice, diagnostic diferențiat;
Biopsia hepatică, renală, musculară	<ul style="list-style-type: none"> • Biopsie hepatică: concentrații crescute de glicogen în hepatocite, steatoză hepatică. • Biopsie renală: acumulare excesivă de glicogen în celulele tubului contort proximal; • Biopsie musculară: activitatea enzimei LDH redusă/absentă, acumulare excesivă de glicogen în miocite.
Osteodensitometria	<ul style="list-style-type: none"> • Densitate osoasă diminuată.

Caseta 11. Examinările clinice și paraclinice în cadrul asistenței medicale primare, specializată de ambulator și spitalicească			
Investigația	AM primară	AM specializată de ambulator	AM spitalicească
Hemoleucograma	<i>O</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
Sumarul urinei	<i>O</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
Glucoza	<i>R</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
AST, ALT	<i>R</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
Bilirubina și fracțiile	<i>R</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
Albumina		<i>R</i>	<i>O</i>
Ureea, creatinina		<i>R</i>	<i>O</i>
CK		<i>R</i>	<i>O</i>
Coagulograma		<i>R</i>	<i>O</i>
Teste imunologice	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>O</i>
Activitatea lactatdehidrogenazei			<i>O</i>
Ecografia abdominală	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>O</i>
Radiografia osoasă	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>O</i>
Electromiografia		<i>R</i>	<i>O</i>
ECG	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>O</i>
EEG		<i>R</i>	<i>O</i>
Osteodensitometrie		<i>R</i>	<i>O</i>
Examen genetic		<i>R</i>	<i>O</i>
Biopsia hepatică, renală, musculară			<i>O</i>

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

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

C.2.5.4. Diagnostic diferențial

Caseta 13. Diagnosticul diferențial
- GSD tip I, steatoza hepatică alcoolică; carcinom hepatic primar; intoleranța la glucoză; hipoglicemia; sindromul hemolitic-uremic; miopatii congenitale; nefropatii congenitale; acidurii organice; boli mitocondriale; boala Charcot-Marie-Tooth; galactozemia; miopatii inflamatorii; alte miopatii și nefropatii.

C.2.6. Tratament

Caseta 14. Tratamentul
Tratament specific nu există.
Nemedicamentos:
<ul style="list-style-type: none"> • regim igienico-dietic individual;
Medicamentos simptomatice:
<ul style="list-style-type: none"> • manifestări renale: supliment de apă și electroliți; • rahitism: fosfați, Vitamina D3 (vezi PCN "Rahitismul la copil") • episodul de hipoglicemie acută (vezi PCN, Alimentația parenterală la nou-născut") • complicații: infecțioase (antibacteriene, antioxidanți), renale (diuretice, glucocorticosteroizi, vasoconstrictoare), cardiovasculare (antihipertensive), anemiei (preparate de fier) (vezi protocoalele respective).

C.2.6.1. Tratament nemedicamentos

Caseta 15. Dieta
Gradul de intervenție dietetică se determină individual pentru fiecare pacient în parte:
<ul style="list-style-type: none"> • limitarea exercițiilor fizice pentru a evita leziunile musculare; • consumul limitat de galactoză ce se conține preponderent în lapte, branza, iaurt și leguminoase; • se recomandă consumul de fructoză, ca sursă principală de carbohidrați; • mese mici, frecvente pentru a evita episoadele hipoglicemice; • administrarea <i>per os</i> a amidonului de porumb pentru a oferi necesarul zilnic de glucide;

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><i>Supravegherea va dura toată viața:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> paraclinic (<i>glicemia, acid lactic, acid uric, Na, K, P</i>); revizuirea dietei anual; funcția renală (<i>filtrarea glomerulară</i>); ecografia abdominală/renală (<i>excluderea adenoamelor hepatice au renale, detectarea precoce a modificărilor maligne</i>); consultație genetic 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"> Osteoporoza, fracturi osoase, deformări scheletale, pancreatită cronică, nanism, hiperglicemie/hipoglicemie, acidoză.

Caseta 19. Prognosticul
<ul style="list-style-type: none"> Variabil – în dependență de forama clinică și implicarea renală. Favorabil – în cazul respectării dietei, controlului complicațiilor.

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
<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: hemoleucograma, teste biochimice (glucoza, bilirubina și fracțiile, ALT, AST), sumarul urinei, coprograma. - cabinet ecografic; - cabinet de diagnostic funcțional. 	<p>Examinări paraclinice:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. 	<p>Examinări paraclinice:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 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 XI.	Ponderea pacienților cu diagnosticul stabilit glicogenoza tip XI în prima lună de la apariția semnelor clinice. (in %)	Numărul pacienților cu diagnosticul stabilit de glicogenoza tip XI în prima lună de la apariția semnelor clinice, pe parcursul unui an x 100.	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de glicogenoza tip XI care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.
2.	Ameliorarea examinării pacienților cu glicogenoza tip XI	Ponderea pacienților cu diagnosticul glicogenoza Tip XI, cărora li sa efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu conform recomandărilor protocolului clinic național „Glicogenoza tip XI la copil”. (in %)	Numărul pacienților cu diagnosticul de glicogenoza tip XI cărora li sa efectuat examenul clinic, paraclinic și tratamentul obligatoriu conform recomandărilor protocolului clinic național „Glicogenoza tip XI la copil”, pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de glicogenoza tip XI care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.
3.	Ameliorarea calității tratamentului pacienților cu glicogenoza tip XI.	Ponderea pacienților cu diagnosticul de glicogenoza tip XI care au beneficiat de tratament conform recomandărilor protocolului clinic național „Glicogenoza tip XI la copil”. (in %)	Numărul pacienților cu diagnosticul de glicogenoza tip XI care au beneficiat de tratament conform recomandărilor protocolului clinic național „Glicogenoza tip XI la copil”, pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de glicogenoza tip XI, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.

ANEXA 1. Ghidul pacientului cu glicogenoză tip XI.

Glicogenoza tip XI sau Sindromul Fanconi-Bickel

este o afecțiune autosomal-recisivă caracterizată prin deficit de creșterem hepatomegalie, nefromegalie, fața de ”păpușă”, rahitism sever. Acești pacienți prezintă acumulare de glicogen la nivelul hepatocitelor și celulelor tubului contort proximal, hipoglicemie, intoleranța la galactoză. Unii pacienți prezintă cataractă nenatală, alții au diabet zaharat neonatal și galactozemie.

Acest sindrom se produce în urma unor mutații la nivelul genei transportorului de glucoză, care se găsește în ficat, rinichi, intestine și în insula pancreatică.



Deficitul de creștere este trăsătura comună a copiilor cu **Glicogenoza tip XI**. Apare în urma malnutriției, hipopotasemiei, hipofosfatemiei și acidozei metabolice. Hipofosfatemia afectează oasele determinând rahitism și deficit de creștere. Pacienții se prezintă cu dureri articulare și musculare.

La pacienții cu Glicogenoza tip XI sunt instalate poliuria, polidipsia și deshidratarea.

Diagnosticul este stabilit printr-un examen multidisciplinar și complex al copilului, bazat pe câteva **teste de laborator** (glucoza, creatinkinaza, acid uric, acid lactic, Na, K, P, Ca, Mg, activitatea LDH), sumarul urinei (glucozurie; proteinurie; hiperfosfaturie; aminoacidurie; pierderi de Na) **examenul genetic**: mutațiile genei LDHA, LDHB, GLUT2.; **examinări instrumentale** (USG abdominal, radiografia sistemului osos, electromiografia, ECG, EEG,).

Biopsia musculară, hepatică sau renală rămâne standartul de aur în aprecierea anomaliilor prezente și gradului de afectare 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 :

- limitarea exercițiilor fizice pentru a evita leziunile musculare;
- consumul limitat de galactoză ce se conține preponderent în lapte, branza, iaurt și leguminoase;
- se recomandă consumul de fructoză, ca sursă principală de carbohidrați;
- mese mici, frecvente pentru a evita episoadele hipoglicemice;
- administrarea *per os* a amidonului de porumb pentru a oferi necesarul zilnic de glucide;

Supravegherea va dura toată viața:

- paraclinic (glicemia, acid lactic, acid uric, Na, K, P, Ca, Mg);
- revizuirea dietei anual;
- funcția renală (filtrarea glomerulară);
- ecografia abdominală/renală (excluderea adenoamelor hepatice au renale, detectarea precoce a modificărilor maligne)
- consultație genetică 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 bazată pe criteriile pentru protocolul clinic național „Glicogenoza tip XI la copil”

FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERIILE PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „GLICOGENOZA TIP XI LA COPII”		
	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 XI, 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; 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, renală	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, nefrolog, 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 XI = 1; Alte cauze de deces = 2; nu se cunoaște = 9.

BIBLIOGRAFIE

1. BahA-llo-Curieses M.P...RellA!n-RodrA-guez S. Glycosuria and hyperglycemia in the neonatal period as the first clinical sign of Fanconi-Bickel syndrome. *Pediatr Diabetes*. 2018 Feb;19(1):180-183. doi: 10.1111/pedi.12531. Epub 2017 May 11.
2. Berg JM, Tymoczko JL, and Stryer L. Chapter 21: Glycogen Metabolism. *Biochemistry*. New York: WH Freeman; 2002; 5th edition:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21190/>.
3. Dominique-Charles Valla. Glycogen storage disease due to GLUT2 deficiency. *Orphanet*. October 2008; http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=2088. Accessed 12/12/2012.
4. Fanconi-Bickel syndrome; FBS. *Online Mendelian Inheritance in Man*; October 6, 2014; <https://www.omim.org/entry/227810>.
5. Grünert SC, Schwab KO, Pohl M, Sass JO, Santer R. Fanconi-Bickel syndrome: GLUT2 mutations associated with a mild phenotype. *Mol Genet Metab*. March 2012; 105(3):433-437.
6. Kehar M, Bijarnia S, Ellard S, Houghton J, Saxena R, Verma IC, and Wadhwa N. Fanconi Bickel syndrome – mutation in SLC2A2 gene. *Indian Journal of Pediatrics*. November 2014; 81(11):1237-1239. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24912437>.
7. Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 2014;16:e1. [PubMed]
8. Lee PJ, Bhattacharya K. *Glycogen Storage Diseases*. Oxford: Oxford University Press, 2013. Available online: <http://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199204854.001.1/med-9780199204854>
9. Mohandas Nair K, Sakamoto O, Jagadeesh S, Nampoothiri S. Fanconi-Bickel syndrome. *Indian Journal of Pediatrics*. January 2012; 79(1):112-114. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21327337>.
10. Pena L and Charrow J. Fanconi-Bickel syndrome: report of life history and successful pregnancy in an affected patient. *American Journal of Medical Genetics*. February 2011; 155A(2):415-417. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21271664>.
11. Pogoriler J...Perez-Atayde A.R. Hepatocellular Carcinoma in Fanconi-Bickel Syndrome. *Pediatr Dev Pathol*. 2018 Jan-Feb;21(1):84-90. doi: 10.1177/1093526617693540. Epub 2017 Apr 6.
12. Tsilianidis LA, Fiske LM, Siegel S, et al. Aggressive therapy improves cirrhosis in glycogen storage disease type IX. *Mol Genet Metab* 2013;109:179-82. [PubMed]
13. Uldry M, Thorens B (February 2004). "The SLC2 family of facilitated hexose and polyol transporters". *Pflügers Archiv*. **447** (5): 480–9. doi:10.1007/s00424-003-1085-0. PMID 12750891.