



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA**

**Colestaza la copil**  
**Protocol clinic național**

**PCN - 156**

*Chișinău, 2016*

**Aprobat prin ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova  
din, proces verbal nr.3 din 29.09.2016  
Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr.757 din 30.09.2016 cu  
privire la actualizarea unor Protocoale clinice naționale**

**Elaborat de colectivul de autori:**

**Ion Mihiu** IMSP Institutul Mamei și Copilului  
**Barbova Natalia** IMSP Institutul Mamei și Copilului

**Recenzenți oficiali:**

**Victor Ghicavii** Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
**Valentin Gudumac** Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
**Iurie Osoianu** Compania Națională de Asigurări  
**Maria Cumpăna** Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate  
**Vladislav Zara** Agenția Medicamentului  
**Ghenadie Curocichin** Comisia de specialitate a MS în medicina de familie

## CUPRINS

|  |           |
|--|-----------|
| <b>ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT</b> .....  | <b>4</b>  |
| <b>PREFAȚĂ</b> .....   | <b>4</b>  |
| <b>A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ</b> .....  | <b>4</b>  |
| A.1. Utilizatorii  | 4         |
| A.2. Scopurile protocolului  | 5         |
| A.3. Data elaborării protocolului  | 5         |
| A.4. Data reviziei următoare   | 5         |
| A.5. Lista și informațiile de contact ale autorilor ce au participat la elaborarea protocolului                                | 5         |
| A.6. Definiție   | 5         |
| A.7. Epidemiologie   | 5         |
| <b>B. PARTEA GENERALĂ</b> .....  | <b>7</b>  |
| B.1. Nivel de asistență medicală primară   | 7         |
| B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator   | 8         |
| B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească   | 9         |
| <b>C.1. ALGORITM DE CONDUITĂ</b> .....   | <b>11</b> |
| C.1.1. Managementul de conduită  | 11        |
| <b>C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR</b> .....   | <b>12</b> |
| C.2.1. Clasificarea  | 12        |
| C.2.2. Etiologia   | 13        |
| C.2.3. Profilaxia  | 14        |
| C.2.4. Screening-ul  | 14        |
| C.2.5. Conduita pacientului  | 14        |
| C.2.5.1. Anamneza  | 14        |
| C.2.5.2. Manifestările clinice   | 14        |
| C.2.5.3. Diagnosticul  | 15        |
| C.2.6. Tratamentul   | 17        |
| C.2.6.1. Tratamentul nemedicamentos  | 17        |
| C.2.6.2. Tratamentul medicamentos  | 17        |
| C.2.6.3. Tratamentul chirurgical   | 19        |
| C.2.7. Supravegherea   | 19        |
| C.2.8. Complicațiile   | 19        |
| <b>D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA<br/>PREVEDERILOR PROTOCOLULUI</b> .....                         | <b>19</b> |
| D.1. Instituții de asistență medicală primară  | 19        |
| D.2. Instituții de asistență medicală specializată de ambulator  | 20        |
| D.3. Instituții de asistență medicală spitalicească specializată   | 21        |
| <b>E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI</b> .....   | <b>21</b> |
| <b>BIBLIOGRAFIA</b> .....  | <b>25</b> |
| <b>ANEXA 1. GHIDUL PACIENTULUI CU COLESTAZĂ</b> .....  | <b>22</b> |
| <b>ANEXA 2. FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PROTOCOLUL<br/>CLINIC NAȚIONAL „COLESTAZA LA COPIL”</b> ..... | <b>24</b> |

## ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| <b><math>\alpha</math>1-AT</b> | <i><math>\alpha</math>1- antitripsina</i>   |
| <b>ALT</b>                     | <i>Alaninaminotransferaza</i>   |
| <b>ANA</b>                     | <i>Anticorp anti-nuclear</i>  |
| <b>AST</b>                     | <i>Aspartataminotransferaza</i>   |
| <b>ATP</b>                     | <i>Adenozintrifosfat</i>  |
| <b>CIFP</b>                    | <i>Colestaza intrahepatică familială progresivă</i>                                       |
| <b>CMV</b>                     | <i>Citomegalovirus</i>  |
| <b>CPER</b>                    | <i>Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă</i>                                     |
| <b>FA</b>                      | <i>Fosfataza alcalină</i>   |
| <b>GGT</b>                     | <i><math>\gamma</math>-glutamyltranspeptidaza</i>   |
| <b>HAV</b>                     | <i>Virusul hepatic A</i>  |
| <b>HBV</b>                     | <i>Virusul hepatic B</i>  |
| <b>HCV</b>                     | <i>Virusul hepatic C</i>  |
| <b>HDL</b>                     | <i>Lipoproteină cu densitate mare</i>   |
| <b>HDV</b>                     | <i>Virusul hepatic D</i>  |
| <b>HIV</b>                     | <i>Virusul imunodeficienței umane</i>   |
| <b>IMSP</b>                    | <i>Instituția Medico-Sanitară Publică</i>   |
| <b>LDH</b>                     | <i>Lactatdehidrogenaza</i>  |
| <b>LKM</b>                     | <i>Anticorp anti-microzom ficat/rinichi</i>   |
| <b>MS</b>                      | <i>Ministerul Sănătății</i>   |
| <b>N</b>                       | <i>Norma</i>  |
| <b>PCN</b>                     | <i>Protocol Clinic Național</i>   |
| <b>RM</b>                      | <i>Republica Moldova</i>  |
| <b>RMN</b>                     | <i>Rezonanța magnetică nucleară</i>   |
| <b>SIDA</b>                    | <i>Sindromul imunodeficienței achiziționate</i>   |
| <b>SUA</b>                     | <i>Statele Unite ale Americii</i>   |
| <b>T4</b>                      | <i>Tiroxina</i>   |
| <b>TORCH</b>                   | <i>Toxoplasmosis, Other (sifilis, varicela, parvovirus B19), Rubella, Citomegalovirus</i> |
| <b>TSH</b>                     | <i>Hormonul tireotrop</i>   |
| <b>UI</b>                      | <i>Unitate internațională</i>   |
| <b>VEB</b>                     | <i>Virusul Epstein-Barr</i>   |
| <b>VSH</b>                     | <i>Viteza de sedimentare a hematiilor</i>   |

## PREFAȚĂ

Protocolul național a fost elaborat de către grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS RM), constituit din specialiștii IMSP Institutul Mamei și Copilului și Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Protocolul de față a fost elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind „Colestaza 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. 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 (medic gastroenterolog);
- Asociațiile medicale teritoriale (medic de familie, medic pediatru, medic hepatolog, medic gastroenterolog);
- Secțiile de pediatrie ale spitalelor raionale și municipale (medic pediatru, medic hepatolog, medic gastroenterolog);

- Secția gastroenterologie și hepatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului (medic hepatolog, medic gastroenterolog, medic pediatru).

#### A.2. Scopurile protocolului.

- Diagnosticul diferențial al icterului.
- Prevenirea complicațiilor și decidera necesității transplantului hepatic.




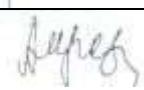


#### A.3. Data elaborării protocolului: 2016

#### A.4. Data reviziei următoare: 2018

#### A.5. Lista și informațiile de contact ale autorilor ce au participat la elaborarea protocolului:

| Numele   | Funcția deținută  |
|--|---|
| <b>Dr. Mișu Ion</b> , profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale.  | Șef secție gastroenterologie și hepatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. |
| <b>Dr. Barbova Natalia</b> , conferențiar universitar, doctor în științe medicale. | Șef Laborator genetic de profilaxie a patologiilor ereditare, IMSP Institutul Mamei și Copilului.   |

#### Protocolul a fost discutat aprobat si contrasemnat:

| Denumirea institutiei                                    | Persoana responsabila - semnatura   |
|--|---|
| Asociația Medicilor de Familie din RM                    |     |
| Comisia Științifico-Metodică de profil „Pediatrie”       |    |
| Agenția Medicamentului                                   |   |
| Consiliul de experți al Ministerului Sănătății           |  |
| Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate |   |
| Compania Națională de Asigurări în Medicină              |   |

#### A.6. Definiție

**Colestaza** – sindrom de diversă etiologie, caracterizat prin dereglarea fluxului biliar prin canalele biliare intra- și/sau extrahepatice, care duce la reținerea bilei.

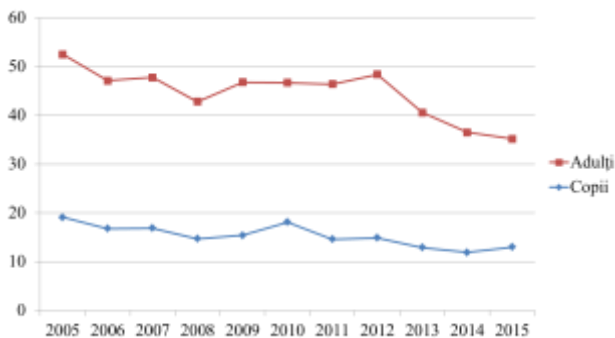
#### A.7. Epidemiologie

##### • Incidența

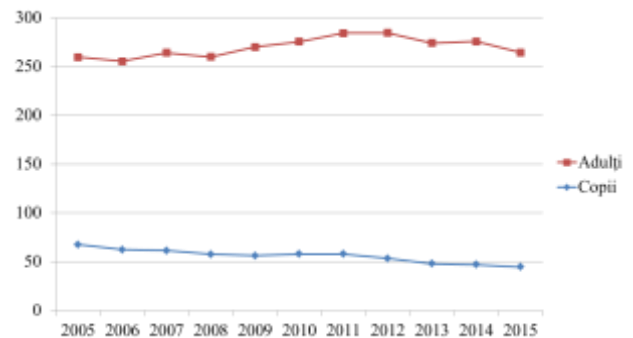
- deficitul  $\alpha$ 1-antitripsinei: 1:2000 nou-născuți;
- *colestaza neonatală*: 1:2.500 și 1:5.000 nou-născuți;
- *sindromul Alagille*: 1:70.000-100.000 de nou-născuți;
- *tirozinemia*: 1:100.000 nou-născuți;
- *chist al coledocului*: 1:100.000 nou-născuți.
- *sindromul Crigler – Najjar*: tip I - 1:1.000.000 de nașteri în lume; tip II - sporadic (câteva sute de cazuri au fost descrise în literatura mondială).
- *litiata biliară*: 0,13-0,22 % din sugarii asimptomatici (Spania).
- În RM în ultimii 10 ani se atestă scăderea incidenței patologiilor biliare în populația pediatrică, de la 19,1 (2005) la 13 (2015) (Fig. 1).

• **Prevalența**

- *sindromul Dubin - Johnson*: 1:1.300 locuitori (Iran);
- *sindromul Gilbert*: 3-7 % global; 3 % (Asia); 36 % (Africa);
- *litiaza biliară*: 1,9%.
- În RM în ultimii 10 ani se atestă scăderea prevalenței patologiilor biliare în populația pediatrică, de la 67,6 (2005) la 44,6 (2015) (Fig.2).



**Fig. 1.** Incidența colecistitei, litiazei biliare, colangitei.



**Fig. 2.** Prevalența colecistitei, litiazei biliare, colangitei.

## B. PARTEA GENERALĂ

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

| Descriere<br>(măsuri)   | Motive<br>(repere)   | Pași<br>(modalități și condiții de realizare)   |
|---|--|---|
| I   | II   | III   |
| <b>1. Profilaxia</b>  |  |   |
| 1.1. Profilaxia primară<br>(C.2.3)                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metode de profilaxie primară nu se întreprind.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind (caseta 5).</li> </ul>   |
| 1.2. Profilaxia secundară<br>(C.2.3)                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaxia secundară este direcționată spre prevenirea complicațiilor.</li> </ul>   | <p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Înlăturarea factorilor etiologici și de risc (casetele 2-4).</li> </ul>   |
| 1.3. Screening-ul<br>(C.2.4)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening-ul secundar este direcționat spre depistarea precoce a complicațiilor colestazei.</li> </ul>  | <p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificarea precoce a complicațiilor și monitorizarea răspunsului la terapie (caseta 6).</li> </ul>   |
| <b>2. Diagnosticul</b>  |  |   |
| 2.1. Suspectarea diagnosticului de colestază<br>(C.2.5)               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza stabilește eventuale cauze implicate în debutul manifestărilor clinice și evoluția colestazei.</li> <li>• Manifestările clinice sunt: icter al mucoaselor și tegumentelor, prurit, scaune acolice, urina hiperchromă, durere în hipocondrul drept, iritabilitate, astenie, cefalee, greață, vomă, tulburări de somn, xantoame, excoriații, leziuni de grataj, hepatomegalie, splenomegalie, retard ponderal/statural.</li> <li>• Investigațiile de laborator trebuie să includă: hemoleucograma, teste biochimice (bilirubina și fracțiile, ALT, AST, FA), sumarul urinei, coprograma.</li> </ul>  | <p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (casetele 2-4, 7);</li> <li>• Examenul clinic (caseta 8, figura 3);</li> <li>• Diagnosticul diferențial (schemele 1,2);</li> <li>• Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (tabelul 2).</li> </ul> |
| 2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosticul maladiei de bază ce a determinat colestaza.</li> </ul>   | <p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toți pacienții cu suspecție la colestază vor fi îndreptați la consultația gastroenterologului pediatru, hepatologului.</li> <li>• Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 14).</li> </ul>  |
| <b>3. Tratamentul</b>   |  |   |
| 3.1. Tratamentul nemedicamentos<br>(C.2.6.1)                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Respectarea regimul igieno-dietetic cu reducerea alimentelor cu conținut înalt de grăsimi neutre și suplimentarea cu produse bogate în trigliceride cu lanț mediu.</li> </ul>   | <p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomandări privind modificarea regimului igieno-dietetic (caseta 10).</li> </ul>   |
| 3.2. Tratamentul medicamentos<br>(C.2.6.2)                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Protocolul terapeutic necesită gestionare conform patologiei de bază stabilite.</li> <li>• Tratamentul sindromului de colestază: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ameliorarea fluxului biliar: barbiturice, coleretice (vezi PCN „Litiaza biliară la copil”);</li> <li>– Suport nutrițional: vitamine liposolubile (vitaminele K, E, D3, A).</li> </ul> </li> <li>• Tratamentul pruritului intens: chelatori ai acizilor biliari (colestiramina), antihistaminice (vezi PCN „Dermatita atopică la copil”), antagoniști ai receptorilor opioizi; antagoniști serotoninergici.</li> <li>• Tratamentul complicațiilor: antibiotice (vezi PCN „Colecistita la copil”), preparate din sânge (albumină 5, 10 %, plasmă) doar la indicații.</li> </ul> | <p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluarea strategiei de tratament în funcție de manifestările clinice (casetele 11,12).</li> <li>• Supravegherea eventualelor complicații (caseta 16).</li> <li>• Supravegherea reacțiilor adverse ale medicamentelor.</li> </ul>                                       |
| <b>4. Supravegherea</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supravegherea pacienților se va efectua în comun cu medicul specialist</li> </ul>   | <p><b>Obligatoriu:</b></p>  |

|         |  |  |
|---------|--|--|
| (C.2.7) | gastroenterolog pediatru, hepatolog, pediatru și medicul de familie. | • Se va elabora un plan individual de supraveghere în funcție de evoluția colestazei ( <i>caseta 15</i> ). |
|---------|--|--|

| <b>B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator</b>     |  |  |
|---|--|--|
| <b>Descriere<br/>(măsuri)</b>   | <b>Motive<br/>(repere)</b>   | <b>Pași<br/>(modalități și condiții de realizare)</b>  |
| <b>I</b>  | <b>II</b>  | <b>III</b>   |
| <b>1. Profilaxia</b>  |  |  |
| 1.1. Profilaxia primară (C.2.3)                                       | • Metode de profilaxie primară nu se întreprind.   | • Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind ( <i>caseta 5</i> ).   |
| 1.2. Profilaxia secundară (C.2.3)                                     | • Profilaxia secundară este direcționată spre preîntâmpinarea complicațiilor.  | <b>Obligatoriu:</b><br>• Înlăturarea factorilor etiologici și de risc ( <i>casetele 2-4</i> ).   |
| 1.3. Screening-ul (C.2.4)   | • Screening-ul secundar este direcționat spre depistarea precoce a complicațiilor colestazei.  | <b>Obligatoriu:</b><br>• Identificarea precoce a complicațiilor și monitorizarea răspunsului la terapie ( <i>caseta 6</i> ).   |
| <b>2. Diagnosticul</b>  |  |  |
| 2.1. Suspectarea diagnosticului de colestază (C.2.5)                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza stabilește eventuale cauze implicate în debutul manifestărilor clinice și evoluția colestazei.</li> <li>• Manifestările clinice sunt: icter al mucoaselor și tegumentelor, prurit, scaune acolice, urina hiperchromă, durere în hipocondrul drept, iritabilitate, astenie, cefalee, greață, vomă, tulburări de somn, xantoame, excoriații, leziuni de grataj, hepatomegalie, splenomegalie, retard ponderal/statural.</li> <li>• Investigațiile de laborator includ: hemoleucograma și reticulocite, teste biochimice (bilirubina și fracțiile, ALT, AST, FA, GGT, LDH), sumarul urinei, coprograma.</li> <li>• Ecografia abdominală pentru diagnosticul diferențial al patologiilor ce evoluează cu icter.</li> </ul> | <b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (<i>casetele 2-4, 7</i>);</li> <li>• Examenul clinic (<i>caseta 8, figura 3</i>);</li> <li>• Diagnosticul diferențial (<i>schemele 1,2</i>);</li> <li>• Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (<i>tabelul 2</i>).</li> </ul> |
| 2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5) | • Diagnosticul maladiei de bază ce a determinat colestaza.   | <b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toți pacienții cu suspecție la colestază vor fi îndreptați la consultația gastroenterologului pediatru, hepatologului.</li> <li>• Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (<i>caseta 14</i>).</li> </ul>   |
| <b>3. Tratamentul</b>   |  |  |
| 3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)                             | • Respectarea regimul igienico-dietetic cu reducerea alimentelor cu conținut înalt de grăsimi neutre și suplimentarea cu produse bogate în trigliceride cu lanț mediu.   | <b>Obligatoriu:</b><br>• Recomandări privind modificarea regimului igienico-dietetic ( <i>caseta 10</i> ).   |
| 3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.2)                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Protocolul terapeutic necesită gestionare conform patologiei de bază stabilite.</li> <li>• Tratamentul sindromului de colestază: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ameliorarea fluxului biliar: barbiturice, coleretice (<i>vezi PCN „Litiaza biliară la copil”</i>);</li> <li>– Suport nutrițional: vitamine liposolubile (vitaminele K, E, D3, A).</li> </ul> </li> <li>• Tratamentul pruritului intens: chelatori ai acizilor biliari (colestiramina), antihistaminice (<i>vezi PCN „Dermatita atopică la copil”</i>), antagoniști ai</li> </ul>  | <b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluarea strategiei de tratament în funcție de manifestările clinice (<i>casetele 11, 12</i>).</li> <li>• Supravegherea eventualelor complicații (<i>caseta 16</i>).</li> <li>• Supravegherea reacțiilor adverse ale medicamentelor.</li> </ul>  |



|                                 |   |  |
|---------------------------------|---|--|
|                                 | receptorilor opioizi; antagoniștii serotoninerfici.   |  |
|                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamentul complicațiilor: antibiotice (<i>vezi PCN „Colecistita la copil”</i>), preparate din sânge (albumină 5, 10 %, plasmă) doar la indicații.</li> </ul> |  |
| <b>4. Supravegherea (C.2.7)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Supravegherea pacienților se va efectua în comun cu medicul specialist gastroenterolog pediater, hepatolog, pediatru și medicul de familie.</li> </ul>         | <b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se va elabora un plan individual de supraveghere în funcție de evoluția colestazei (<i>caseta 15</i>).</li> </ul> |

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

| Descriere<br>(măsuri)                                | Motive<br>(repere)   | Pași<br>(modalități și condiții de realizare)  |
|--|--|--|
| I  | II   | III  |
| <b>1. Spitalizare</b>                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Spitalizarea este necesară pentru elucidarea diagnosticului definitiv și efectuarea intervențiilor și procedurilor diagnostice și terapeutice care nu pot fi executate în condiții de ambulator.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Criteriile de spitalizare (<i>caseta 14</i>).</li> </ul>  |
| <b>2. Diagnosticul</b>                               |  |  |
| 2.1. Confirmarea diagnosticului de colestază (C.2.5) | <ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnosticul este confirmat prin evaluarea clinică și paraclinică de laborator (hemoleucograma, reticulocite, morfologia eritrocitelor, bilirubina și fracțiile, AST, ALT, FA, GGT, LDH, HDL, colesterol total, β-lipoproteinele, fosfolipide totale, 5–nucleotidaza, sumarul urinei, coprograma, la necesitate: teste imunologice, hormonale, dozarea α1-antitripsinei și galactozo-1-P-uridil-transferazei, aminoacizilor în ser și urină) și instrumentală (ecografia abdominală pentru diagnosticul diferențial al maladiilor ce evoluează cu icter, la necesitate: radiografia abdominală simplă, stimularea cu colecistokinină, colangiopancreatografia endoscopică retrogradă, colangiografia în regim RMN, biopsia hepatică).</li> </ul>                    | <b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (<i>casele 2-4, 7</i>);</li> <li>Examenul clinic (<i>caseta 8, figura 3</i>);</li> <li>Diagnosticul diferențial (<i>schemele 1,2</i>);</li> <li>Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (<i>tabelul 2</i>).</li> </ul> |
| <b>3. Tratamentul</b>                                |  |  |
| 3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Respectarea regimul igienico-dietetic cu reducerea alimentelor cu conținut înalt de grăsimi neutre și suplimentarea cu produse bogate în trigliceride cu lanț mediu.</li> </ul>   | <b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Respectarea regimului igienico-dietetic (<i>caseta 10</i>).</li> </ul>  |
| 3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.2)              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Protocolul terapeutic necesită gestionare conform patologiei de bază stabilite.</li> <li>Tratamentul sindromului de colestază: <ul style="list-style-type: none"> <li>Ameliorarea fluxului biliar: barbiturice, coleretice (<i>vezi PCN „Litiaza biliară la copil”</i>);</li> <li>Suport nutrițional: vitamine liposolubile (vitaminele K, E, D3, A).</li> </ul> </li> <li>Tratamentul pruritului intens: chelatori ai acizilor biliari (colestiramina), antihistaminice (<i>vezi PCN „Dermatita atopică la copil”</i>), antagoniști ai receptorilor opioizi; antagoniștii serotoninerfici.</li> <li>Tratamentul complicațiilor: antibiotice (<i>vezi PCN „Colecistita la copil”</i>), preparate din sânge (albumină 5, 10 %, plasmă) doar la indicații.</li> </ul> | <b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluarea strategiei de tratament în funcție de manifestările clinice (<i>casele 11, 12</i>).</li> <li>Supravegherea eventualelor complicații (<i>caseta 16</i>).</li> <li>Supravegherea reacțiilor adverse ale medicamentelor.</li> </ul>  |
| <b>4. Externarea</b>                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Durata aflării în staționar poate fi pînă la 7-14 zile, în funcție de evoluția bolii, complicații și de eficacitatea tratamentului.</li> <li>Supravegherea pacienților se va efectua în comun cu medicul specialist</li> </ul>  | Extrasul <b>obligatoriu</b> va conține: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ diagnosticul precizat desfășurat;</li> <li>✓ rezultatele investigațiilor și tratamentului efectuat;</li> </ul>  |

gastroenterolog pediatru, hepatolog, pediatru și/sau medicul de familie.

✓ recomandări explicite pentru medicul de familie și pacient.

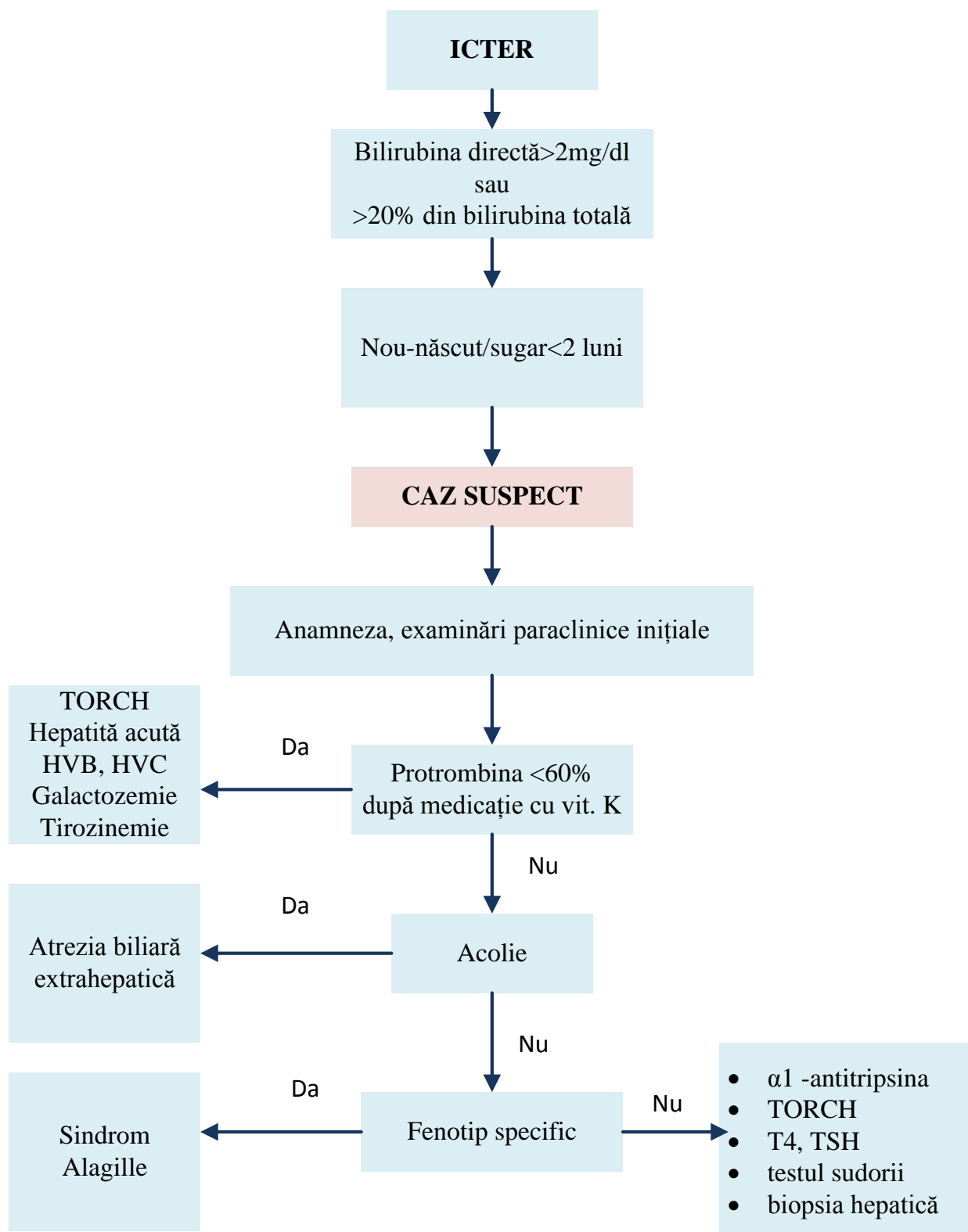
**OBLIGATORIU:**

- Aplicarea criteriilor de externare (*caseta 14*);
- Elaborarea planului individual de supraveghere în funcție de evoluția bolii conform planului tip de supraveghere (*caseta 15*);
- Oferirea informației pentru pacient (*Anexa 1*).

## C.1. ALGORITM DE CONDUITĂ

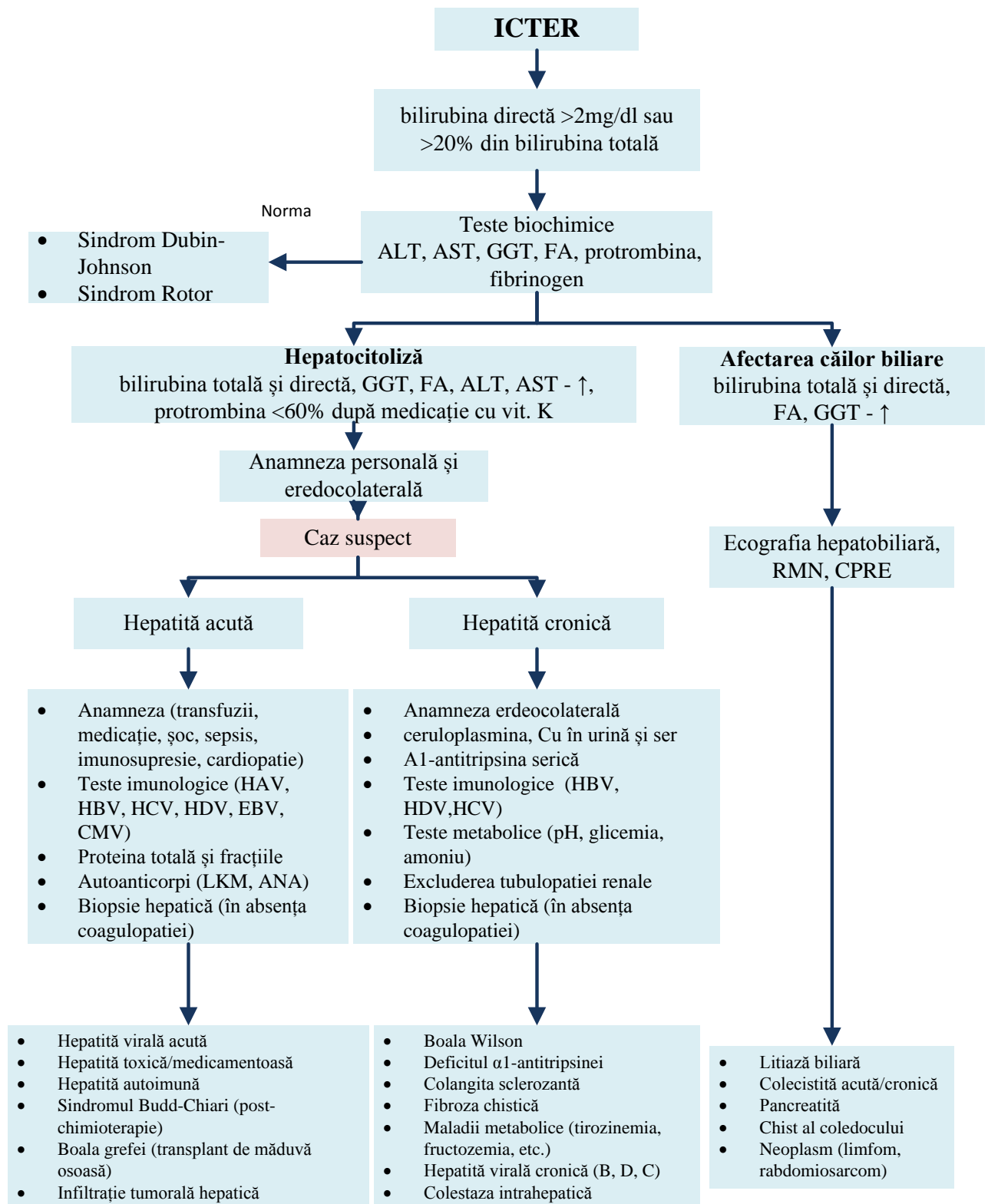
### C.1.1. Managementul de conduită

Schema 1. Algoritm în icter la nou-născuți și sugari



Notă\* 1mg/dl=0,01g/L

Schema 2. Algoritm în icter la preșcolari și școlari



## C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

### C.2.1. Clasificarea

#### Caseta 1. Formele colestatzei

- intrahepatică/extrahepatică
- congenitală/dobândită

- acută/cronică
- infantilă/juvenilă (sugari/adolescenți)

## C 2.2. Etiologia

### Caseta 2. Cauzele colestazei la sugari și preșcolari

#### Hepatite neonatale

- Hepatita neonatală idiopatică
- Infecțioasă: *virală* (CMV, Herpes, Rubella, Reovirus, Adenovirus, Enterovirus, Parvovirus B19, Paramixovirus, HBV, HIV), *bacteriană* (sepsis, infecțiile tractului urinar, sífilis, tuberculoza), *parazitară* (listerioza, toxoplasmoza, malaria)

#### Obstrucția ductului biliar

- Colangiopatii (atresia biliară, chist al coledocului, sindromul Alagille, colangita sclerozantă, perforația spontană a ductului, boala Caroli, fibroza hepatică congenitală, stenoza ductului biliar)
- Altele (sludge biliar, litiaza biliară, tumori)

#### Sindroame colestatice

- Sindroame de colestază intrahepatică familială progresivă
  - tip 1 Byler tip-P ATP-ază
  - tip 2 acid biliar canalicular
  - tip 3 deficit MDR3
- limfedemul colestatic Aagenaes
- colestaza intrahepatică recurentă benignă (deficiența MRP2 cMOAT Dubin-Johnson)
- Sindromul Rotor

#### Toxice

- Medicamente (estrogeni, steroizi anabolici, cimetidina, flucoxacilina, eritromicina, sărurile de aur, nitrofurantoina, clorpromazina, proclorperazina)
- Nutriția parenterală
- Aluminium

#### Diverse

- Șoc/hipoperfuzia
- Histiocitoza X
- Lupus eritematos neonatal
- Trisomiile autosomale 17,18, 21
- Boala grefei

#### Maladii metabolice

- Deficitul  $\alpha$ 1-antitripsinei
- Fibroza chistică
- Hemocromatoza neonatală
- Endocrinopatii
  - Hipotituitarism
  - Hipotiroidism
- Dereglările aminoacidice
  - Tirozinemia
  - Hipermetioninemia
  - Deficitul mevalonatkinazei
- Dereglările lipidice
  - Niemann-Pick A, B
  - Niemann-Pick C
  - Gaucher
  - Wolman
  - Boala stocării colesterolsterilor
- Dereglările ciclului ureic
  - Deficitul arginazei
- Dereglările carbohidraților
  - Galactosemia
  - Fructozemia
  - Glicogenoza IV
- Maladii mitocondriale
  - Fosforilarea oxidativă
- Maladiile peroxizomale
  - Zellweger
  - Boala Refsum infantil
  - Alte enzimopatii
- Dereglările sintezei acizilor biliari
  - $3\beta$  – hidroxisteroid – dehidrogenazei
  - D4-3-oxosteroide- $5\beta$ -reductazei
  - oxosterol- $7\alpha$ -hidroxilazei

### Caseta 3. Cauzele colestazei la adolescenți

#### Colestaza extrahepatică

- Litiaza biliară
- Colangita sclerozantă primară
- Pancreatita
- Parazitoze (ascarida, trematode hepatice)
- Colangiopatia în SIDA
- Stricturi
- Chist al coledocului

#### Colestaza intrahepatică

- Sindromul Alagille
- Hepatita virală
- Hepatita autoimună
- Boala Wilson
- Medicamente/toxice (steroidi alchilați, clorpromazina, iarba de arsenic)
- Steatohepatita non-alcoolică
- Sepsis/hipoperfuzia
- Maladii infiltrative (amiloid, limfom, sarcoid, tuberculoza)
- Nutriție parenterală totală

- Tumori (colangiocarcinom)
- Criza hepatică în siclemie
- Sarcina
- Colestaza intrahepatică

#### Icter fără colestază

- Sindromul Dubin-Johnson
- Sindromul Rotor

#### Caseta 4. Factorii de risc

- prematurii
- nou-născuții
- masa mică la naștere
- nutriție parenterală îndelungată
- intervenții chirurgicale
- traumele ficatului și căilor biliare
- insuficiența cardiacă de stază
- sepsisul

#### C.2.3. Profilaxia

##### Caseta 5. Profilaxia

- Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind.
- Profilaxia secundară constă în înlăturarea factorilor etiologici și de risc.

#### C.2.4. Screening-ul

##### Caseta 6. Screening-ul

- Screening primar nu există.
- Screening-ul secundar prevede depistarea precoce a complicațiilor.

#### C.2.5. Conduita pacientului

##### C.2.5.1. Anamneza

##### Caseta 7. Repere anamnestice

- **Anamneza vieții:**
  - *sarcina*: seroconversia infecției intrauterine;
  - *nașterea*: prematuritate (colestază de imaturitate a căilor biliare), fetopatie;
  - *perioada neonatală*: masa mică la naștere (deficit  $\alpha$ 1-AT, infecția intranatală), dieta cu lactoză (galactozemie), fructoză (fructozemie), toxine (nutriție parenterală), infecții (sepsis, infecția tractului urinar), hipoxie, șoc, dereglările screening-ului neonatal (hipotiroidism, tirozinemie).
- **Anamneza bolii:**
  - *acuzele*: icter al sclerelor, valori crescute ale bilirubinei conjugate, prurit, urină hiperchromă.
  - *factorul declanșator*: medicamentos, traumatic, etc.
- **Anamneza patologică:** maladii hepatobiliare, genetice, hematologice, infecțioase, metabolice, endocrine, intervenții chirurgicale.
- **Deprinderi vicioase:** tabagismul activ/pasiv, consumul de alcool/droguri (la adolescenți).
- **Anamneza eredocolaterală:** consangvinitate (CIFP, maladii metabolice), părinți sau frați cu cardiopatii sau fenotip particular (sindrom Alagille), frați decedați în perioada neonatală (galactozemie, tirozinemie, hepatită fetală aloimună), rude cu patologii hepato-biliare.

##### C.2.5.2. Manifestările clinice

##### Caseta 8. Manifestări clinice

**Afectarea stării generale** (infecție intranatală, galactozemie, tirozinemia, fructozemia, hepatita virală gravă, infecție bacteriană). În restul cazurilor – fără modificări.

- **Icter**
  - *mucoase* (bilirubina conjugată >2 mg/dl);
  - *tegumente* (bilirubina conjugată  $\geq$ 5 mg/dl).
- **prurit**
- **grataje, escoriații cutanate:**
  - *sugari 6-7 luni*: periauricular, perinazal;
  - *copii 12-14 luni*: cap, trunchi, membre.
- **xantelasma, xantoame** (mici papule albe/plachete localizate în zona trunchiului, gâtului, scutecului, în plici, cutele palmelor, tălpilor, periorbital)

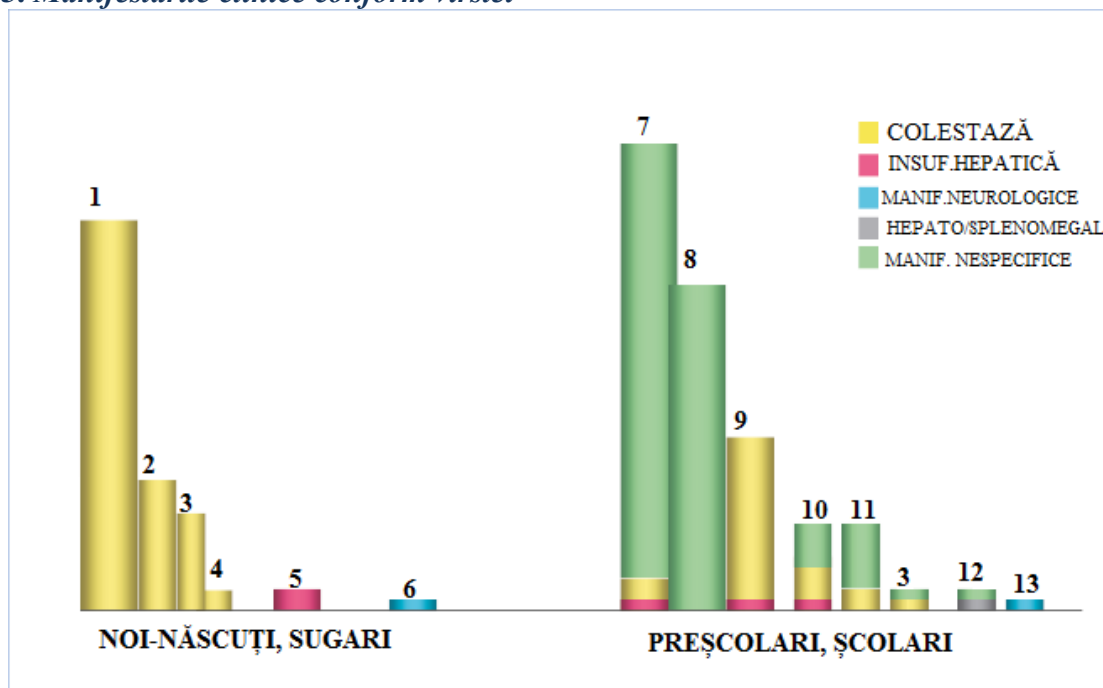
- **hepatomegalie:**
  - moderată (*colestază intrahepatică*);
  - severă (*colestază extrahepatică*);
  - neregulată, nodulară, cu margine ascuțită (*ciroză, hepatită cronică, tumori*);
  - uniformă, dureroasă la palpare (*insuficiență cardiacă de stază, colangită*).
- **splenomegalie** (*hepatită cronică, hemoliză*).
- **durere** în hipocondrul drept/epigastru.

- **urină** hiperchromă/scutecul pătat

- **scaune** acolice, steatoreice

- **retard staturoponderal**

Figura 3. Manifestările clinice conform vârstei



- 1 – atresia biliară extrahepatică
- 2 – sindromul Alagille/ colestaza intrahepatică familială progresivă
- 3 – deficitul  $\alpha$ 1-antitripsinei
- 4 – fibroza chistică, Niemann-Pick
- 5 – maladii virale, metabolice
- 6 – hiperamoniemia

- 7 – hepatita virală B
- 8 – hepatita virală C
- 9 – hepatita virală A
- 10 – hepatita autoimună
- 11 – boala Wilson
- 12 – alte maladii
- 13 – maladii metabolice

### C.2.5.3. Diagnosticul

Tabelul 1. Teste de laborator și investigații instrumentale (în dependență de etiologie)

|                         |   |
|-------------------------|---|
| <b>Hemoleucograma</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- hemoglobina – N, ↓;</li> <li>- reticulocite – N, ↑;</li> <li>- leucocite – ↑;</li> <li>- morfologia eritrocitelor;</li> <li>- VSH – N, ↑.</li> </ul>   |
| <b>Teste biochimice</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- bilirubina totală – ↑;</li> <li>- bilirubina conjugată (directă, legată) – ↑ în colestază ;</li> <li>- bilirubina neconjugată (indirectă, liberă) – ↑ în deficit de conjugare sau hemoliză;</li> <li>- ALT, AST – ↑;</li> <li>- FA – ↑;</li> <li>- GGT – ↑, ↓;</li> <li>- LDH – N, ↑;</li> </ul> |

|   |   |
|---|---|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- HDL – N, ↓;</li> <li>- colesterol total – ↑;</li> <li>- β-lipoproteine – ↑;</li> <li>- fosfolipide totale – ↑;</li> <li>- 5-nucleotidaza – ↑.</li> </ul>   |
| <b>Sumarul urinei</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- bilirubinurie marcată;</li> <li>- urină hipercromă;</li> <li>- absența urobilinogenului în urină.</li> </ul>   |
| <b>Coprograma</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- acolie;</li> <li>- steatoree.</li> </ul>   |
| <b>Examen coproparazitologic</b>                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- depistarea invaziilor parazitare.</li> </ul>   |
| <b>Teste imunologice</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- anti-HAV, anti-HBV, anti-HDV, anti-HCV;</li> <li>- anti-CMV IgM, anti-CMV IgG;</li> <li>- anti-EBV IgM, anti-EBV IgG;</li> <li>- ANA, LKM, etc.</li> </ul> |
| <b>Cuantificarea α1-antitripsinei</b>                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnosticul diferențial al dereglărilor de metabolism</li> </ul>  |
| <b>Cuantificarea galactozo-1-P-uridil-transferazei în hematii</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnosticul diferențial al dereglărilor de metabolism</li> </ul>  |
| <b>Teste hormonale</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- T4, TSH</li> </ul>   |
| <b>Aminoacizi în ser, urină</b>                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnosticul diferențial al dereglărilor de metabolism</li> </ul>  |
| <b>Ecografia abdominală</b>                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnostic diferențial cu alte patologii ce evoluează cu icter.</li> </ul>   |
| <b>Radiografia abdominală simplă</b>                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnostic diferențial cu alte patologii ce evoluează cu icter.</li> </ul>   |
| <b>Stimularea cu colecistokinină</b>                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dereglări de motricitate: hipo/hipertonie vezicii biliare.</li> </ul>  |
| <b>Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă</b>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vizualizarea calculilor biliari și anomaliilor căilor biliare.</li> </ul>  |
| <b>Colangiopancreatografia în regim RMN</b>                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vizualizarea colecistului și a căilor biliare intra- și extrahepatice.</li> </ul>  |
| <b>Biopsia hepatică</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnostic diferențial cu alte patologii ce evoluează cu icter.</li> </ul>   |

**Tabelul 2. Examinările clinice și paraclinice în cadrul asistenței medicale (AM) primare, specializată de ambulator și spitalicească**

| Investigațiile                     | AM primară | AM spitalizată de ambulator | AM spitalicească |
|------------------------------------|------------|-----------------------------|------------------|
| <i>Hemoleucograma</i>              | <i>O</i>   | <i>O</i>                    | <i>O</i>         |
| <i>Reticulocite</i>                |            | <i>O</i>                    | <i>O</i>         |
| <i>Morfologia eritrocitelor</i>    |            | <i>R</i>                    | <i>O</i>         |
| <i>Sumarul urinei</i>              | <i>O</i>   | <i>O</i>                    | <i>O</i>         |
| <i>Coprograma</i>                  | <i>O</i>   | <i>O</i>                    | <i>O</i>         |
| <i>Examenul coproparazitologic</i> | <i>O</i>   | <i>O</i>                    | <i>O</i>         |
| <i>Bilirubina și fracțiile</i>     | <i>R</i>   | <i>O</i>                    | <i>O</i>         |
| <i>ALT, AST</i>                    | <i>R</i>   | <i>O</i>                    | <i>O</i>         |
| <i>FA</i>                          | <i>R</i>   | <i>O</i>                    | <i>O</i>         |
| <i>GGT</i>                         |            | <i>O</i>                    | <i>O</i>         |
| <i>LDH</i>                         |            | <i>O</i>                    | <i>O</i>         |
| <i>HDL</i>                         |            | <i>R</i>                    | <i>O</i>         |
| <i>Colesterol total</i>            |            | <i>R</i>                    | <i>O</i>         |
| <i>β- lipoproteinele</i>           |            | <i>R</i>                    | <i>O</i>         |
| <i>Fosfolipide totale</i>          |            | <i>R</i>                    | <i>O</i>         |
| <i>5 - nucleotidaza</i>            |            | <i>R</i>                    | <i>O</i>         |



|  |          |          |          |
|--|----------|----------|----------|
| Albumina   |          | <b>R</b> | <b>R</b> |
| Proteina generală  |          | <b>R</b> | <b>R</b> |
| Teste imunologice  |          |          | <b>R</b> |
| Cuantificarea $\alpha$ 1-antitripsinei                     |          |          | <b>R</b> |
| Cuantificarea galactozo-1-P-uridil-transferazei în hematii |          |          | <b>R</b> |
| Teste hormonale  |          |          | <b>R</b> |
| Aminoacizii în ser, urină                                  |          |          | <b>R</b> |
| Ecografia abdominală                                       | <b>R</b> | <b>O</b> | <b>O</b> |
| Radiografia abdominală simplă                              |          | <b>R</b> | <b>O</b> |
| Stimularea cu colecistokinină                              |          |          | <b>R</b> |
| Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă             |          |          | <b>R</b> |
| Colangiopancreatografia în regim RMN                       |          |          | <b>R</b> |
| Biopsia hepatică   |          |          | <b>R</b> |

**O – obligatoriu; R – recomandabil**

### C.2.6. Tratamentul

#### Caseta 9. Tipuri de tratament

- Tratament nemedicamentos
- Tratament medicamentos
- Tratament chirurgical

#### C.2.6.1. Tratamentul nemedicamentos

##### Caseta 10. Principiile dietoterapiei

- Dietă hipercalorică (120%-150% din aportul caloric normal), normo-/ hipoproteică (în dependență de severitatea hepatopatiei) și hipolipidică.
- *Sugari* – formula lactată ideală este cea cu hidrolizat de cazeină (aport lipidic bazat pe trigliceride cu catenă medie) la 15-17 %, suplimentată cu ulei cu trigliceride de catenă medie și dextrinomaltoză (sugarul <3 luni) sau cereale cu dextrină la 10% (sugarii>3-6 luni).
- În perioada acută este recomandată dieta hipoalergică, iar la copii <1 an amestecuri adaptate hipoalergene: Frisopep AC, Frisopep cu nucleotide, Friso HA, Novalac HA, Milupa, etc.
  - Frisopep AC (1-12 luni) – hidrolizat proteic total fără lactoză;
  - Frisopep cu nucleotide (0-12 luni) – hidrolizat proteic înalt, cu lactoză 50%;
  - Friso HA 1 (0-6 luni) și 2 (6-12 luni) – hidrolizat proteic parțial;
  - Novalac HA (0-12 luni) – hidrolizat proteic parțial, nu conține cazeină;
  - Novolac AD (0-12 luni) – fără lactoză și gluten.
- *Preșcolari, școlari – vezi PCN, „Colecistita la copil”*

#### C.2.6.2. Tratamentul medicamentos

##### Caseta 11. Obiectivele tratamentului medicamentos

###### Tratamentul patologiei de bază.

###### Tratamentul sindromului de colestază:

- *Ameliorarea fluxului biliar*
  - barbiturice (fenobarbital)
  - coleretice (*vezi PCN „Litiază biliară la copil”*)
- *Suport nutrițional*
  - vitamine liposolubile (vitaminele K, E, D3, A)

**Tratamentul pruritului intens:** nu este unul specific, răspuns variat la diferite grupe de pacienți, poate fi utilizată combinația medicațiilor:

- chelatori ai acizilor biliari (colestiramina);
- antihistaminice (*vezi PCN „Dermatita atopică la copil”*);
- antagoniști ai receptorilor opioizi (Naltrexona);

- antagoniștii serotoninerfici (Ondansetron);
- antibiotice (Rifampicina).

**Tratamentul complicațiilor:** antibiotice (vezi PCN „Colecistita la copil”), preparate de sînge (albumină, plasmă proaspăt congelată).

### Caseta 12. Preparatele medicamentoase

#### Barbiturice

|   |             |   |
|---|-------------|---|
| <b>Fenobarbital</b><br>• caps. 5mg;<br>• comp. 15mg, 100mg;<br>• sol.inj. 4%-1ml (40 mg/1ml);10%-2ml (200mg/2ml). | nou-născuți | - 5 mg/kgc/zi, <i>per os</i> , <i>i/v</i> , 2 prize, 3-6 zile |
|   | > 12 ani    | - 1,5-4 mg/kgc/zi, <i>per os</i> , 2 prize                    |

#### Vitamine

| <b>α-tocoferol (vit. E)</b><br>• caps. 100, 200, 400mg<br>• sol. uleioasă. 5%, 10%, 30%. |          | Doza unică zilnică, <i>per os</i> | Doza maximală zilnică |
|--|----------|-----------------------------------|-----------------------|
|  | 1-3 ani  | 6 mg/kg                           | 200 mg                |
|  | 3-8 ani  | 7 mg/kg                           | 300 mg                |
|  | 8-13 ani | 11 mg/kg                          | 600 mg                |
|  | >13 ani  | 6 mg/kg                           | 800 mg                |

| <b>Retinol (vit. A)</b><br>• draj. 3300 U (1,32mg)<br>• sol. ul. 3,44 %, 5,5%<br>*IU =0,3 μg |           |        |        |
|--|-----------|--------|--------|
|  | <6 luni   | 400 μg | 1333 U |
|  | 6-12 ani  | 500 μg | 1666 U |
|  | 1-3 ani   | 300 μg | 1000 U |
|  | 3-8 ani   | 400 μg | 1333 U |
|  | 8-13 ani  | 600 μg | 2000 U |
|  | 13-18 ani | 900 μg | 3000 U |

| <b>Ergocalceferol (vit. D)</b><br>• sol.buv.D <sub>3</sub> 15000U/ml;<br>• sol. inj. 600000 U/1ml. |               |        |  |
|--|---------------|--------|--|
|  | <12 luni      | 400 UI |  |
|  | 1 an – 18 ani | 600 UI |  |

| <b>Fitomenadiona (vit. K)</b><br>• comp. 15mg;<br>• sol. inj. 1%-1ml. |           |        |  |
|---|-----------|--------|--|
|   | <6 luni   | 2 μg   |  |
|   | 6-12 luni | 2,5 μg |  |
|   | 1-3 ani   | 30 μg  |  |
|   | 4-8 ani   | 55 μg  |  |
|   | 9-13 ani  | 60 μg  |  |
|   | 14-18 ani | 75 μg  |  |

#### Antipruriginoase

|  |  |
|--|--|
| <b>Colestiramina</b><br>• pulb. 500mg                                      | - 0,25-0,5 g/kg/zi, <i>per os</i> , 2 prize.   |
| <b>Antihistaminice</b>   | - vezi PCN „Dermatita atopică la copil”  |
| <b>Naltrexona*</b><br>• microsferi inj. 380 mg                             | - 0,25-0,5 mg/kg/zi, <i>i.m.</i><br>*hepatotoxicitate, nefrotoxicitate   |
| <b>Ondansetron*</b><br>• comp. 4mg, 8mg ;<br>• sol. inj. 4mg/2ml, 8mg/4ml. | - 5-10 mg/kg/zi, <i>per os</i> , <i>i.m.</i> , <i>i.v.</i><br>*paliativ în controlul emezisului, pe o durată scurtă. |
| <b>Rifampicina*</b>  | - 5-10 mg/kg/zi, <i>per os</i> .   |

|  |   |
|--|---|
| • comp. 150, 300 mg  | *inducerea enzimelor hepatice, hepatotoxicitate                         |
| <b>Preparate din sânge</b>                                 |   |
| <b>Albumina</b><br>• sol. 5% (50mg/ml),<br>10% (100mg/ml). | – 5-10 ml/kg/zi, <i>i.v.</i><br>*Monitorizarea indicilor albuminei.     |
| <b>Plasmă proaspăt congelată</b>                           | – 5-10 ml/kg/zi, <i>i.v.</i><br>*Monitorizarea indicilor coagulogramei. |

### C.2.6.3. Tratamentul chirurgical

#### Caseta 13. *Tratament chirurgical*

**Tratamentul chirurgical:** în dependență de etiologie (colecistectomie, litotriție, transplant hepatic, etc)

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

| <b>Criterii de spitalizare</b>   | <b>Criterii de externare</b>  |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>toți copii suspecți cu colestază;</li> <li>agravarea patologiei de bază.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>stabilirea diagnosticului definitiv ce a indus dezvoltarea sindromului de colestază;</li> <li>ameliorarea manifestărilor clinice și de laborator;</li> <li>excluderea complicațiilor;</li> <li>răspuns la tratamentul medicamentos.</li> </ul> |

### C.2.7. Supravegherea

#### Caseta 15. *Supravegherea*

**Perioada de supraveghere va dura până la vârsta de 18 ani.**

- **primul an după acutizare:** bianual
- **ulterior:** anual

### C.2.8. Complicațiile

#### Caseta 16. *Complicații*

|  |  |   |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>icter nuclear;</li> <li>hipercolesterolemie.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>ciroză hepatică;</li> <li>insuficiență hepatică.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>insuficiență renală;</li> <li>hepatocarcinom.</li> </ul> |
|--|--|---|

### C.2.9. Prognosticul

#### Caseta 17. *Prognosticul*

- **Deficit de  $\alpha$ 1-antitripsină:** 60-70% din cei care debutează cu colestază neonatală, necesită transplant hepatic până la vârsta de 15 ani.
- **Sindromul Alagille:** din copiii cu colestază precoce - 50% dezvoltă colestază gravă cu ciroză biliară și/sau fibroză portală severă, indicație pentru transplant până la vârsta adultă.
- **Hemocromatoza neonatală:** supraviețuirea în cazul terapiei cu flebotomie și  $\gamma$ -globulină ajunge la 75%, în cazuri contrare – transplant hepatic.
- **Fibroza chistică:** ciroză terminală 17-38%.
- **Tirozinemia:** supraviețuirea - 29% în cazul debutului manifestărilor până la vârsta de 2 luni, 96% - în debut la vârsta peste 6 luni. Hepatocarcinom în 40% cazuri până la vârsta de 3 ani.
- **Atrezia biliară:** mortalitate 100 %, <3 ani din cauza dezvoltării cirozei biliare și insuficienței hepatice; după tratament chirurgical, fluxul biliar: 50% se restabilește complet, 20% - se restabilește parțial și în 30% nu se restabilește, cu necesitatea transplantului hepatic în următoarele luni. Supraviețuirea fără necesitatea transplantului hepatic, la 2 ani – 55%, 4 ani-45%, 10 ani – 35%.

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

|  |   |
|--|---|
| <b>D.1. Instituții de asistență medicală primară</b> | <b>Personal:</b>  |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>medic de familie;</li> <li>asistenta medicală;</li> <li>laborant.</li> </ul> |
|  | <b>Dispozitive medicale:</b>  |

|  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• cântar pentru sugari;</li> <li>• cântar pentru copii mari;</li> <li>• taliometru;</li> <li>• panglica-centimetru;</li> <li>• tonometru;</li> <li>• fonendoscop;</li> <li>• oftalmoscop.</li> </ul>  |
|  | <p><b>Examinari paraclinice:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• laborator: hemoleucograma, teste biochimice (bilirubina și fracțiile, ALT, AST, FA), sumarul urinei, coprograma.</li> </ul>  |
|  | <p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• barbiturice (fenobarbital);</li> <li>• coleretice (<i>vezi PCN „Litiaza biliară la copil”</i>);</li> <li>• vitamine liposolubile (vitaminele A, D, E, K);</li> <li>• chelatori ai acizilor biliari (colestiramina);</li> <li>• antihistaminice (<i>vezi PCN „Dermatita atopică la copil”</i>);</li> <li>• antibiotice (rifampicina);</li> <li>• antagoniști ai receptorilor opioizi (naltrexona);</li> <li>• antagoniștii serotoninerfici (ondansetron);</li> <li>• antibiotice (<i>vezi PCN „Colecistita la copil”</i>);</li> <li>• preparate din sânge (albumina, plasmă proaspăt congelată).</li> </ul> |
| <p><b>D.2.Instituții de asistență medicală specializată de ambulator</b></p> | <p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic pediatru;</li> <li>• medic gastrolog;</li> <li>• medic infecționist;</li> <li>• medic de laborator;</li> <li>• medic imagist;</li> <li>• asistente medicale.</li> </ul>   |
|  | <p><b>Dispozitive medicale:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cântar pentru sugari;</li> <li>• cântar pentru copii mari;</li> <li>• panglica-centimetru;</li> <li>• fonendoscop;</li> <li>• ultrasonograf.</li> </ul>   |
|  | <p><b>Examinari paraclinice:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• laborator: hemoleucograma și reticulocite, teste biochimice (bilirubina și fracțiile, AST, ALT, FA, GGT, LDH), sumarul urinei, coprograma;</li> <li>• cabinet ecografic.</li> </ul>  |
|  | <p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• barbiturice (fenobarbital);</li> <li>• coleretice (<i>vezi PCN „Litiaza biliară la copil”</i>);</li> <li>• vitamine liposolubile (vitaminele A, D, E, K);</li> <li>• chelatori ai acizilor biliari (colestiramina);</li> <li>• antihistaminice (<i>vezi PCN „Dermatita atopică la copil”</i>);</li> <li>• antibiotice (rifampicina);</li> <li>• antagoniști ai receptorilor opioizi (naltrexona);</li> <li>• antagoniștii serotoninerfici (ondansetron);</li> <li>• antibiotice (<i>vezi PCN „Colecistita la copil”</i>);</li> <li>• preparate din sânge (albumina, plasmă proaspăt congelată).</li> </ul> |

|   |   |
|---|---|
| <b>D.3. Instituții de asistență medicală spitalicească specializată</b> | <b>Personal:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic gastroenterolog pediatru;</li> <li>• medic pediatru;</li> <li>• medic de laborator;</li> <li>• medic imagist;</li> <li>• asistente medicale;</li> <li>• acces la consultațiile calificate: chirurg, infecționist.</li> </ul>  |
|   | <b>Dispozitive medicale:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cântar pentru sugari;</li> <li>• cântar pentru copii mari;</li> <li>• panglica-centimetru;</li> <li>• fonendoscop;</li> <li>• radiograf;</li> <li>• ultrasonograf;</li> <li>• fibroscop;</li> <li>• rezonanță magnetică nucleară.</li> </ul>  |
|   | <b>Examinari paraclinice:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• laborator: hemoleucograma (reticulocite, morfologia eritrocitelor), teste biochimice (bilirubina și fracțiile, AST, ALT, FA, GGT, LDH, HDL, colesterol total, β- lipoproteinele, fosfolipide totale, 5 – nucleotidaza, teste imunologice, hormonale, dozarea α1-antitripsinei și galactozo-1-P-uridil-transferazei, aminoacizilor serici și urinari), sumarul urinei, coprograma;</li> <li>• cabinet ecografic;</li> <li>• cabinet radiologic;</li> <li>• cabinet endoscopic;</li> <li>• cabinet RMN;</li> <li>• laborator imunologic;</li> <li>• laborator de morfologie și citologie.</li> </ul> |
|   | <b>Medicamente:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• barbiturice (fenobarbital);</li> <li>• coleretice (<i>vezi PCN „Litiaza biliară la copil”</i>);</li> <li>• vitamine liposolubile (vitaminele A, D, E, K);</li> <li>• chelatori ai acizilor biliari (colestiramina);</li> <li>• antihistaminice (<i>vezi PCN „Dermatita atopică la copil”</i>);</li> <li>• antibiotice (rifampicina);</li> <li>• antagoniști ai receptorilor opioizi (naltrexona);</li> <li>• antagoniștii serotoninerfici (ondansetron);</li> <li>• antibiotice (<i>vezi PCN „Colecistita la copil”</i>);</li> <li>• preparate din sânge (albumina, plasmă proaspăt congelată).</li> </ul>   |

#### E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI

| No | Scopul                                       | Scopul  | Metoda de calculare a indicatorului   |   |
|----|--|---|---|---|
|    |  |   | Numărătorul   | Numitorul   |
| 1. | Depistarea precoce a pacienților cu coleastă | Ponderea pacienților cu coleastă stabilită în prima lună de la apariția semnelor clinice. | Numărul pacienților cu coleastă stabilită în prima lună de la apariția semnelor clinice, pe parcursul unui an x 100 | Numărul total de pacienți cu coleastă, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialist pe parcursul ultimului an. |
| 2. | Ponderea pacienților la                      | Ponderea pacienților cu coleastă cărora li sa   | Numărul pacienților cu coleastă, cărora li sa   | Numărul total de pacienți cu diagnosticul definitiv a   |

|    |  |   |   |  |
|----|--|---|---|--|
|    | care a fost stabilit diagnosticul patologiei de bază ce a indus dezvoltarea colestazei | efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu conform recomandărilor PCN „Colestaza la copil”, stabilindu-se ulterior diagnosticul de bază.                | determinat diagnosticul de bază, în rezultatul examenului clinic, paraclinic obligatoriu conform recomandărilor PCN „Colestaza la copil”, pe parcursul ultimului an x 100                       | patologiei de bază, ce a indus colestaza, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an. |
| 3. | Sporirea calității tratamentului pacienților cu colestază                              | Ponderea pacienților cu diagnosticul de colestază cărora li s-a administrat tratament conform recomandărilor protocolului clinic național „Colestaza la copil”. | Numărul pacienților cu diagnosticul de colestază cărora li s-a administrat tratament conform recomandărilor protocolului clinic național „Colestaza la copil”, pe parcursul ultimului an x 100. | Numărul total de pacienți cu colestază care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.    |

## ANEXA 1. Ghidul pacientului cu colestază

### *Ce este colestaza?*

*Colestaza reprezintă diminuarea sau întreruperea fluxului biliar prin căile intra- și/sau extrahepatice.*

### *Care sunt cauzele colestazei?*

**Cele mai frecvente cauze: intrahepatice** (hepatita virală A, B, C; deficit de  $\alpha$ 1-antitripsină; erori congenitale în sinteza acizilor biliari; medicamente; nutriție parenterală totală; colestaza familială recurentă cu limfedem, hepatita neonatală, mucoviscidoza), **extrahepatice** (atrezia biliară; colelitiaza, pancreatita cronică; colangita infecțioasă; sindromul Alagille; anomalii congenitale ale ductului biliar; colangita sclerozantă primară; ciroza biliară autoimună; chistul hidatic), etc.

### *Cum se manifestă colestaza?*

Manifestările clinice pot avea debut acut sau treptat în episoade și pot fi variate:



- icterul mucoaselor, pielii;
- prurit;
- escoriații/leziuni de grataj;
- urină de culoare întunecată sau scutecul pătat;
- scaune grăsoase, albu;

- xantoame (mici papule albe sau plachete localizate în zona de trunchi sau cutele mari);
- hepatomegalie/splenomegalie;
- retard ponderal/statural.
- durere în hipocondrul drept/epigastru;
  - inapetență.



### *Cum se stabilește diagnosticul de colestază?*

Pentru stabilirea diagnosticului de sunt necesare examinări de laborator și investigații imagistice.

**Teste de laborator:** hemoleucograma (pentru detectarea semnelor de inflamație), biochimia (evaluarea funcției

hepatice),sumarul urinei, coprograma.

**Investigații instrumentale** ecografia abdominală (metoda principală) și alte metode mai sofisticate la necesitate.

### Cu ce putem să ne ajutăm copii?



Tratamentul copiilor cu coleastă urmărește identificarea cauzei.

#### Regimul dietetic

- Dietă hipercalorică (120%-150% din aportul caloric normal), normo-/hipoproteică (în dependență de severitatea hepatopatiei) și hipolipidică.
- *Sugari* – formula lactată ideală este cea cu hidrolizat de cazeină (aport lipidic bazat pe trigliceride cu catenă medie) la 15-17 %, suplimentată cu ulei cu

trigliceride de catenă medie și dextrinomaltoză (sugarul <3 luni) sau cereale cu dextrină la 10% (sugarii>3-6 luni).

- În perioada acută este recomandată dieta hipoalergică, iar la copii <1 an amestecuri adaptate hipoalergene: Frisopep AC (1-12 luni) – hidrolizat proteic total fără lactoză; Frisopep cu nucleotide (0-12 luni) – hidrolizat proteic înalt, cu lactoză 50%; Friso HA 1 (0-6 luni) și 2 (6-12 luni) – hidrolizat proteic parțial; Novalac HA (0-12 luni) – hidrolizat proteic parțial, nu conține cazeină.

*Preșcolari, școlari* –evitarea prânzurilor bogate (vezi tabelul).

| Produse                      | Permise  | Interzise   |
|------------------------------|--|---|
| <b>Cereale</b>               | Rafinate, paste din griș, orez alb, ovăs, mei, porumb  | Intergrale  |
| <b>Carne</b>                 | Carne slabă: de pește, vită, piept de găină.   | Carne procesată (mezeluri/cîrnați)  |
| <b>Produse lactate</b>       | Degresate  | Unt/margarină, brânză coaptă, cremă de brânză, smântână dulce, lapte integral, iaurt semidegresat/integral, înghețată pe bază de cremă, milkshake-uri |
| <b>Ouă</b>                   | Albuș fiert  | Gălbenuș prăjit   |
| <b>Dulciuri</b>              | Compot din mere, jeleu, înghețată din fructe, bomboane fără lapte și cu conținut scăzut de zahăr | Crème din ouă, prăjituri, ciocolată, frișcă, caramel, nuci, nucă de cocos   |
| <b>Zarzavaturi și legume</b> | Fierate în diverse preparate: piureuri, budinci, sufleuri, etc.                                  | Boboase   |
| <b>Fructe</b>                | Proaspete, fierate, coapte, uscate, congelate  | Prăjite, avocado  |
| <b>Băuturi</b>               | Apă, ceai, cafea, capuccino cu lapte degresat, sucuri de fructe/legume                           | Alcool, băuturi cu lapte/smîntîină/crème, carbogazate   |
| <b>Condimente</b>            | Numai pentru condimentare: ulei de măsline, porumb, floarea-soarelui.                            | Sosuri: maioneza, ketchup   |

#### Tratamentul medicamentos va fi administrat doar la indicația medicului specialist!

- **Tratamentul patologiei de bază.**
- **Tratamentul sindromului de coleastă:**
  - *Ameliorarea fluxului biliar* (barbiturice, coleretice )
  - *Suport nutrițional* (vitamine liposolubile K, E, D3, A)
- **Tratamentul pruritului intens:** chelatori ai acizilor biliari, antihistaminice, antagoniști ai receptorilor opioizi, antagoniștii serotoninergici.
- **Tratamentul complicațiilor:** antibiotice, preparate din sânge. la indicația medicului.



**În cazul ineficienței tratamentului conservativ și apariției complicațiilor** pot fi necesare proceduri terapeutice endoscopice sau intervenții chirurgicale complexe, în cazuri grave – transplant hepatic.

*Supravegherea* se va efectua toată perioada copilăriei cu examinare bianuală în în primul an după acutizare și anuală – ulterior. Pentru prevenirea recidivelor se recomandă de respectat dieta în mediu 6 luni.

**Succese!!!**



**ANEXA 2. Fișa standardizată de audit bazat pe criterii pentru Colestaza la copil**

| <b>FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERIILE PENTRU<br/>PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „COLESTAZA LA COPIL”</b> |   |  |
|---|---|--|
|   | <b>Domeniul Prompt</b>  | <b>Definiții și note</b>   |
| 1   | Denumirea instituției medico-sanitare evaluată prin audit   |  |
| 2   | Persoana responsabilă de completarea Fișei  | Nume, prenume, telefon de contact  |
| 3   | Perioada de audit   | DD-LL-AAAA   |
| 4   | Numărul fișei medicale 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   |  |
|   | Patologia   | Colestaza  |
| <b>INTERNAREA</b>   |   |  |
| 9   | Data internării în spital   | DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut  |
| 10  | Timpul/ora internării la spital   | Timpul (HH: MM) sau 9 = necunoscut   |
| 11  | Secția de internare   | Departamentul de urgență = 0 ; Secția de profil pediatric = 1; Secția de profil chirurgical = 2; Secția de terapie intensivă = 3 |
| 12  | Timpul parcurs până la transfer în secția specializată  | ≤ 30 minute = 0; 30 minute – 1 oră = 1; ≥ 1oră = 2; nu se cunoaște = 9   |
| 13  | Data debutului simptomelor  | Data (DD: MM: AAAA) 0 = până la 6 luni; 1 = mai mult de 6 luni; 9 = necunoscută  |
| 14  | Aprecierea criteriilor de spitalizare   | Au fost aplicate: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9   |
| 15  | Tratament administrat la Departamentul de urgență   | A fost administrat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9   |
| 16  | În cazul răspunsului afirmativ indicați tratamentul (medicamentul, doza, ora administrării):                      |  |
| 17  | Transferul pacientului pe parcursul internării în secția de terapie intensivă în legătură cu agravarea patologiei | A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9  |
| <b>DIAGNOSTICUL</b>   |   |  |
| 18  | Teste biochimice  | Au fost efectuate după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9   |
|   | Ecografia abdominală  | A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9  |
| 19  | Colangiopancreatografia în regim de rezonanță magnetică nucleară  | A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9  |
| 20  |   | În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9              |
|   | A fost stabilit diagnosticul patologiei de bază   | Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9   |
| <b>TRATAMENTUL</b>  |   |  |
| 21  | Tratament al patologiei de bază   | Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9   |
| 22  |   | În cazul răspunsului <b>negativ</b> tratamentul efectuat a fost în conformitate cu protocol: nu = 0; da = 1                      |
| 23  | Răspuns terapeutic  | Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9   |
| <b>EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA</b>  |   |  |



|                            |   |  |
|----------------------------|---|--|
| 24                         | Data externării sau decesului           | Include data transferului la alt spital, precum și data decesului.                   |
| 25                         |   | Data externării (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută                                   |
| 26                         |   | Data decesului (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută                                    |
| 27                         | Durata spitalizării                     | ZZ   |
| 28                         | Implimentarea criteriilor de externare  | Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9   |
| 29                         | Prescrierea recomandărilor la externare | Externat din spital cu indicarea recomandărilor: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9  |
| <b>DECESUL PACIENTULUI</b> |   |  |
| 30                         | Decesul în spital                       | Nu = 0; Decesul cauzat de colestază = 1; Alte cauze de deces = 2; Nu se cunoaște = 9 |

## BIBLIOGRAFIA

1. Arnon R, Suchy F. Neonatal Cholestasis. El Zouki A, Harfi H, Nazer H, et al. *Textbook of Clinical Pediatrics*. 2nd edition. Heidelberg Dordrecht, London, New York: Springer-Verlag Berlin, Heidelberg; 2012. Vol 3: Chapter 205, pages 1987-2001. [Full Text].
2. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Pruritus in chronic cholestatic liver disease. *Clin Liver Dis*. 2012 May. 16(2):331-46. [Medline]
3. Decock S, Roelandts R, Van Steenberghe W, et al. Cholestasis-Induced Pruritus Treated with Ultraviolet B Phototherapy: An Observational Case Series Study. *J Hepatol*. 2012 May 18. [Medline].
4. Faverey LC, Vandenplas Y. Hemorrhagic diathesis as the presenting symptom of neonatal cholestasis. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2014 Sep. 17(3):191-5. [Medline]. [Full Text].
5. Bradu A. Ghid în îngrijiri paliative (cu particularități în TB, HIV, pediatrie). *Chișinău*, 2016.
6. Gupta K, Wang H, Amin SB. Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis in Premature Infants: Role of Macronutrients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014 Oct 13. [Medline]
7. Lauriti G, Zani A, Aufieri R, Cananzi M, Chiesa PL, Eaton S, et al. Incidence, prevention, and treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis and intestinal failure-associated liver disease in infants and children: a systematic review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014 Jan. 38 (1):70-85. [Medline]
8. Mișu I., Tighineanu O. Maladiile digestive la copii. *Chișinău*, 2013, pag 89-108.
9. Park HW, Lee NM, Kim JH, Kim KS, Kim SN. Parenteral fish oil-containing lipid emulsions may reverse parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr*. 2015 Feb. 145 (2):277-83. [Medline].
10. Shen YM, Wu JF, Hsu HY, et al. A Pilot Study of an Oral Absorbable Fat-Soluble Vitamin Formulation in Pediatric Patients with Cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 May 16. [Medline].
11. Vajro P, Ferrante L, Paoletta G. Alagille syndrome: An overview. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012 Jun. 36(3):275-7. [Medline].