



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

**COLITA ULCEROASĂ
LA COPIL**
protocol clinic național

Chișinău, 2016

CUPRINS

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	3
PREFAȚĂ	3
A.PARTEA ÎNTRDUCTIVĂ.....	3
A.1. Exemple de diagnostic	3
A.2. Codul bolii	3
A.3. Utilizatorii	4
A.4. Scopurile protocolului	4
A.5. Data elaborării protocolului.....	4
A.6. Data reviziei următoare.....	4
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor ce au participat la elaborarea protocolului	4
A.8. Definiție.....	4
A.9. Epidemiologie	5
B. PARTEA GENERALĂ.....	6
B.1. Nivel de asistență medicală primară	6
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator.....	7
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească.....	8
C.1. ALGORITM DE CONDUITĂ	10
C.1.1. Algoritm de diagnostic.....	10
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR.....	11
C.2.1. Clasificare.....	11
C.2.2. Factori de risc	12
C.2.3. Profilaxia	12
C.2.4. Screening-ul.....	12
C.2.5. Conduita pacientului	12
C.2.5.1. Anamneza.....	12
C.2.5.2. Manifestările clinice.....	13
C.2.5.3. Diagnostic.....	13
C.2.5.4. Diagnostic diferențial.....	15
C.2.6. Tratament	16
C.2.6.1. Tratament nemedicamentos.....	16
C.2.6.2. Tratamentul medicamentos	17
C.2.6.2.1. Inducerea remisiei clinice.....	17
C.2.6.2.2. Menținerea remisiei clinice	19
C.2.6.3. Tratament chirurgical.....	22
C.2.6.4. Managementul terapeutic	23
C.2.7. Supraveghere	23
C.2.8. Complicații	24
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI.....	24
D.1. Instituții de asistență medicală primară	24
D.2. Instituții de asistență medicală specializată de ambulator	24
D.3. Instituții de asistență medicală spitalicească.....	24
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI	25
BIBLIOGRAFIE.....	26
ANEXA 1. Ghidul pacientului cu colită ulceroasă.....	26
ANEXA 2. Fișa standardizată de audit bazat pe criteriile pentru protocolul clinic național „Colita ulceroasă la copil”	28

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

AINS	<i>Antiinflamatoare nesteroidiene</i>
ALT	<i>Alaninaminotransferaza</i>
ASCA	<i>Anticorp anti - Saccharomyces cerevisiae</i>
AST	<i>Aspartataminotransferaza</i>
BC	<i>Boala Crohn</i>
CIC	<i>Complex imun circulant</i>
CIM 10	<i>Clasificarea Internațională a Maladiilor, revizia a X-a</i>
CT	<i>Tomografie computerizată</i>
CU	<i>Colită ulceroasă</i>
FCC	<i>Frecvența contracțiilor cardiace</i>
FR	<i>Factorul reumatoid</i>
Hb	<i>Hemoglobina</i>
HLA	<i>Complex major de histocompatibilitate</i>
Ig	<i>Imunoglobulină</i>
IL	<i>Interleukina</i>
IMSP	<i>Instituție Medico-Sanitară Publică</i>
MS	<i>Ministerul Sănătății</i>
N	<i>Norma</i>
NEE	<i>Nutriție exclusiv enterală</i>
p-ANCA	<i>Anticorp perinuclear anti-citoplasmă neutrofilică</i>
PCN	<i>Protocol Clinic Național</i>
PCR	<i>Proteina C reactivă</i>
PUCAI	<i>Indicele activității colitei ulceroase la copii</i>
RM	<i>Republica Moldova</i>
RMN	<i>Rezonanța magnetică nucleară</i>
SUA	<i>Statele Unite ale Americii</i>
TNF	<i>Factorul necrozei tumorale</i>
UI	<i>Unitate internațională</i>
VSH	<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 fondat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind „Colita ulceroasă 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 ÎNTRDUCTIVĂ

A.1. Exemple de diagnostic:

- Colita ulceroasa localizare de stînga (E2), activitate moderată (S2).
- Colita ulceroasa, proctită (E1), activitate ușoară (S1).
- Colită ulceroasa extinsă (E3) în remisie clinică (S0).

A.2. Codul bolii (CIM 10): K51

K51	Colita ulceroasă
K51.0	Enterocolita (cronica) ulceroasă
K51.1	Ileocolita (cronica) ulceroasă
K51.2	Proctita (cronica) ulceroasă

K51.3	Rectosigmoidita (cronică) ulceroasă
K51.4	Pseudopolipoza colonului
K51.5	Proctocolita a mucoasei
K51.8	Alte colite ulceroase
K51.9	Colita ulceroasă, nespecificată

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 (medic gastroenterolog);
- Asociațiile medicale teritoriale (medic de familie, medic pediatru, medic gastroenterolog);
- Secțiile de copii ale spitalelor raionale și municipale (medic pediatru, medic gastroenterolog);
- Secția gastroenterologie și hepatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului (medic gastroenterolog, medic pediatru).

A.4. Scopurile protocolului:

- Diagnosticul precoce cu inducerea și menținerea remisiei clinice.
- Asigurarea unui prognostic favorabil.




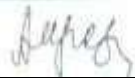


A.5. Data elaborării protocolului: 2016

A.6. Data reviziei următoare: 2019

A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor ce au participat la elaborarea protocolului:

Numele	Funcția deținută
Dr. Miha Ion , 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”.
Dr. Tofan-Scutaru Ludmila , conferențiar universitar, doctor în științe medicale.	Departamentul Medicină Internă, Disciplina de gastroenterologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Protocolul a fost discutat aprobat și 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.8. Definiție

Colita ulceroasă - maladie inflamatorie cronică a intestinului, cu afectare ulcero-hemoragică continuă cu predilecție în partea distală a intestinului gros.

A.9. Epidemiologie

Prevalența generală:

- 700.000 persoane (SUA);
- 1.000.000 persoane (Europa);
- vârsta de vîrf între 20-40 ani: 18% la 20-39 ani; 13% după 40 ani;
- debut în copilărie în 60-80% cazuri de colită ulceroasă;
- de 1,1-1,8 ori mai des la femei decît bărbați.

Prevalența la copii:

- 20-30% din toți pacienții cu colită ulceroasă, sunt copii cu vârsta ≤ 20 ani.

Incidența generală:

- 17 : 100.000 locuitori/an (Australia);
- 3,4 : 100.000 locuitori/an (China);
- 0,15 - 1,0 : 100.000 locuitori/an (Asia de Sud);
- 1-4: 100.000 locuitori/an (America de Nord, Europa).

Incidența la copii:

- 2:100.000 copii cu vârsta 10-19 ani (SUA).

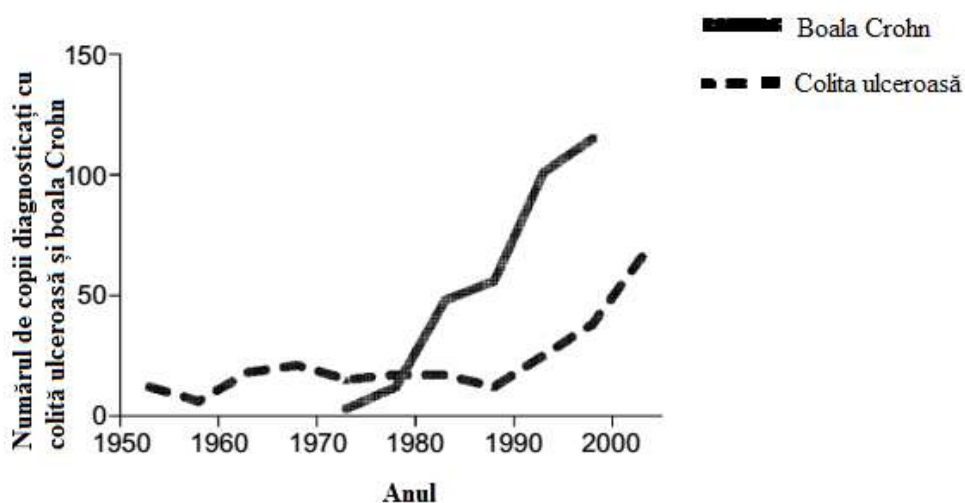


Figura 1. Tendințele istorice a numărului de copii diagnosticați cu colita ulceroasă și boala Crohn în Victoria, Austria. [Phavichitr et al., 2003; Schildkraut et al., 2013]

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind. 	<ul style="list-style-type: none"> Metode de profilaxie primară nu există (caseta 5).
1.2. Profilaxia secundară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> Profilaxia secundară este direcționată spre prevenirea complicațiilor. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Înlăturarea factorilor de risc și triggeri (caseta 4); Respectarea regimului igieno-dietetic (caseta 18).
1.3. Screening-ul (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> Screening primar nu există. Screening-ul secundar prevede depistarea precoce a complicațiilor. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Identificarea precoce a complicațiilor (caseta 6).
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea diagnosticului de colita ulceroasă (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza: intoleranță alimentară; administrare de medicamente: antibiotice, AINS; călătorii recente; intervenții chirurgicale (apendicectomie). Manifestări clinice: rectoragie, diaree cu mucus și/sau sânge, scaun frecvent nocturn, tenesme, dureri abdominale. Maladii concomitente: hepatobiliare, pancreatice, cutaneomucoase, oftalmologice, musculoscheletale, hematologice, cardiovasculare, uronefrologice, pulmonare, endocrine. Investigațiile de laborator: hemoleucograma, coprograma, examenul coproparazitologic. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Anamneza și evaluarea factorilor de risc și triggeri (casetele 4, 7); Manifestările clinice (caseta 8); Diagnosticul diferențial (casetele 13, 14, 15); Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (caseta 11).
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> Stabilirea diagnosticului. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Toți pacienții cu suspexie la colită ulceroasă vor fi îndreptați la consultația gastroenterologului pediatru, hepatologului. Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 35).
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)	<ul style="list-style-type: none"> Regimul igieno-dietetic este direcționat spre diminuarea leziunilor mucoasei intestinale. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Respectarea regimului igieno-dietetic (caseta 18).
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.2)	<ul style="list-style-type: none"> Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Consultația gastroenterologului pediatru.

4. Supravegherea (C.2.7)	<ul style="list-style-type: none"> Supravegherea pacienților se efectuează în comun cu medicul specialist gastroenterolog, reumatolog, dermatolog, oftalmolog, chirurg, pediatru și medicul de familie. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Elaborarea planului individual de supraveghere în funcție de evoluția bolii și complicații (caseta 36).
---------------------------------	--	--

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.2. Profilaxia primară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind. 	<ul style="list-style-type: none"> Metode de profilaxie primară nu există (caseta 5).
1.2. Profilaxia secundară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> Profilaxia secundară este direcționată spre prevenirea complicațiilor. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Înlăturarea factorilor de risc și triggeri (caseta 4); Respectarea regimului igienico-dietetic (caseta 18).
1.3. Screening-ul (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> Screening primar nu există. Screening-ul secundar prevede depistarea precoce a complicațiilor. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Identificarea precoce a complicațiilor (caseta 6).
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea diagnosticului de colită ulceroasă (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza: intoleranță alimentară; administrare de medicamente: antibiotice, AINS; călătorii recente; intervenții chirurgicale (apendicectomie). Manifestări clinice: rectoragie, diaree cu mucus și/sau sânge, scaun frecvent nocturn, tenesme, dureri abdominale. Maladii concomitente: hepatobiliare, pancreatice, cutaneomucoase, oftalmologice, musculoscheletale, hematologice, cardiovasculare, uronefrologice, pulmonare, endocrine. Investigațiile de laborator: hemoleucograma, teste biochimice și imunologice, coagulograma, coprograma, examenul coproparazitologic, coprocultura. Ecografia și/sau radiografia abdominală, endoscopia digestivă superioară și inferioară. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anamneza și evaluarea factorilor de risc și triggeri (casetele 4, 7); Manifestările clinice (caseta 8); Diagnosticul diferențial (casetele 13, 14, 15); Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (caseta 11).
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> Stabilirea diagnosticului. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Toți pacienții cu suspecție la colită ulceroasă vor fi îndreptați la consultația gastroenterologului pediatru, hepatologului. Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 35).
3. Tratamentul		

3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)	<ul style="list-style-type: none"> Regimul igieno-dietetic este direcționat spre diminuarea leziunilor mucoasei intestinale. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Respectarea regimului igieno-dietetic (caseta 18).
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.2)	Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei: <ul style="list-style-type: none"> tratamentul etiopatogenetic. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> derivați ai acidului 5-aminosalicilic (casetele 20, 26); corticosteroizi (casetele 21, 22); probiotice (caseta 24).
4. Supravegherea (C.2.6)	<ul style="list-style-type: none"> Supravegherea pacienților se efectuează în comun cu medicul specialist gastroenterolog, reumatolog, dermatolog, oftalmolog, chirurg, pediatru și medicul de familie. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Elaborarea planului individual de supraveghere în funcție de evoluția bolii și complicații (caseta 36).

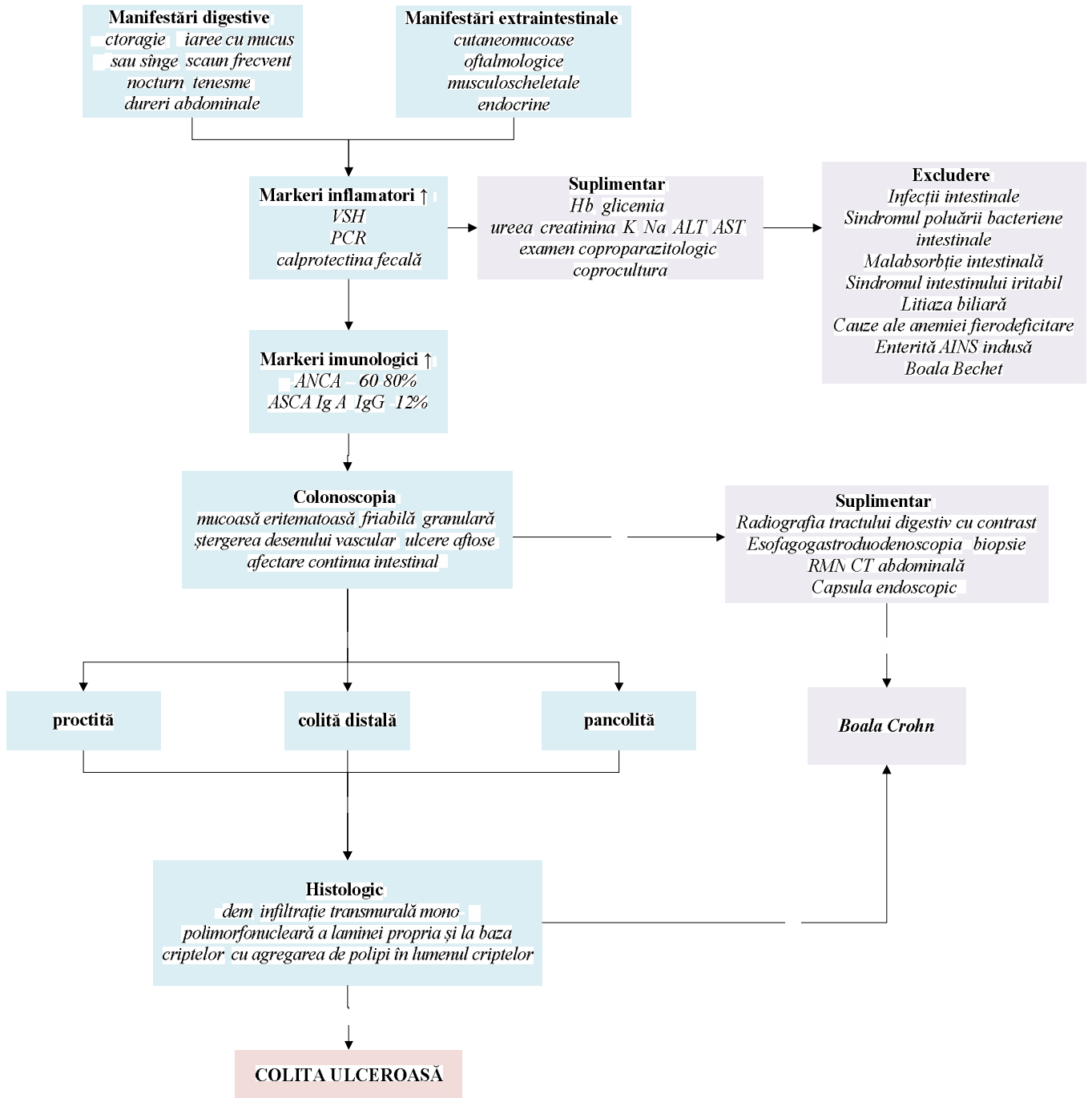
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească

Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizare	<ul style="list-style-type: none"> Spitalizarea este necesară pentru elucidarea diagnosticului definitiv și efectuarea intervențiilor și procedurilor diagnostice și terapeutice care nu pot fi executate în condiții de ambulator. 	<ul style="list-style-type: none"> Criteriile de spitalizare (caseta 35).
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului de colită ulceroasă (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza: intoleranță alimentară; administrare de medicamente: antibiotice, AINS; călătorii recente; intervenții chirurgicale (apendicectomie). Manifestări clinice: rectoragie, diaree cu mucus și/sau sânge, scaun frecvent nocturn, tenesme, dureri abdominale. Maladii concomitente: hepatobiliare, pancreatice, cutaneomucoase, oftalmologice, musculoscheletale, hematologice, cardiovasculare, uronefrologice, pulmonare, endocrine. Investigațiile de laborator: hemoleucograma, teste biochimice și imunologice, examenul coproparazitologic și coprocultura. Confirmarea diagnosticului prin biopsie intestinală. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Anamneza și evaluarea factorilor de risc și triggeri (casetele 4, 7); Manifestările clinice (caseta 8); Diagnosticul diferențial (casetele 13,14, 15); Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (caseta 11).
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)	<ul style="list-style-type: none"> Regimul igieno-dietetic este direcționat spre diminuarea leziunilor mucoasei intestinale. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Respectarea regimului igieno-dietetic (caseta 18).

<p>3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.2)</p>	<p>Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tratament etiopatogenetic. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • derivați ai acidului 5-aminosalicilic (casetele 20, 26); • corticosteroizi (casetele 21, 22); • imunomodulatori (casete 27, 28, 30); • agenți biologici (casete 31); • antibacteriene (casete 23); • probiotice (casete 24).
<p>4. Externarea</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Durata aflării în staționar poate fi pînă la 7-14 zile, în funcție de evoluția bolii, complicații și eficacitatea tratamentului. • Supravegherea pacienților se efectuează în comun cu medicul specialist gastroenterolog, reumatolog, dermatolog, oftalmolog, chirurg, pediatru și medicul de familie. 	<p>Extrasul obligatoriu va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> - diagnosticul precizat desfășurat; - rezultatele investigațiilor și tratamentului efectuat; - recomandări explicite pentru pacient și medicul de familie. <p>OBLIGATORIU:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aplicarea criteriilor de externare (casete 35); • Elaborarea planului individual de supraveghere în funcție de evoluția bolii, conform planului tip de supraveghere (casete 36); • Oferirea informației pentru pacient (Anexa 1).

C.1. ALGORITM DE CONDUIȚĂ

C.1.1. Algoritm de diagnostic



C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificare

Caseta 1. Clasificarea, după Congresul Mondial de Gastroenterologie, Montreal, 2005.

Extinderea endoscopică		
E1	Proctită ulceroasă	Extinderea limitată a rectului (limita proximală este distal de joncțiunea rectosigmoidiană)
E2	Colită ulceroasă stângă (distală)	Extinderea limitată de partea distală a flexurii lienale a colonului
E3	Colită ulceroasă extinsă (pancolită)	Extindere proximală de flexura lienală

Severitatea clinică		
S0	Remisie clinică	Asimptomatic
S1	Ușoară	≤4 scaune /zi (cu/fără sânge), absența maladiilor sistemice, valori normale ale markerilor inflamatori
S2	Moderată	≥4 scaune /zi cu semne minime de toxicitate sistemică
S3	Severă	≥6 scaune /zi cu sânge, FCC≥90/min, t≥37.5°C, Hb≤105 g/l, VSH ≥30 mm/oră

Caseta 2. Clasificarea, după indicele de activitate PUCAI

Remisie clinică	<10
Ușoară	10-34
Moderată	35-64
Severă	65-85

Caseta 3. Indicele de activitate (PUCAI - Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index)
<http://pucai.s3-website-us-west-2.amazonaws.com/> sau după criteriile ce urmează:

	Criterii	
Anamneza (ultimile 48 ore)	Durere abdominală	- absentă (0) - poate fi ignorată (5) - nu poate fi ignorată (10)
	Hemoragie rectală	- absentă (0) - striuri de sânge în <50% din toate scaunele (10) - striuri de sânge în majoritatea scaunelor (20) - cantitate mare (>50% sin conținutul scaunului) (30)

Consistența majorității sacunelor	- oformate (0) - semi-lichide (5) - lichide (10)
Numărul de scaune/24 ore	- 0-2 (0) - 3-5 (5) - 6-8 (10) - >8 (15)
Scaune nocturne	- Nu (0) - Da (10)
Nivelul de activitate cotidiană	- fără limitarea activității cotidiene (0) - ocazional limitarea activității (5) - limitarea frecventă a activității cotidiene (10)

Evaluarea rezultatelor PUCAI: Scor total = 0-85 puncte.

C.2.2. Factori de risc

Caseta 4. Factori de risc și triggeri

Factori de risc

- **Factorul genetic:**
- *defectele genelor* pentru IL23R, IL12B, JAK2, STAT3, implicate în calea patogenetică imună Th17;
- *defectele genelor* pentru IL23R, IL10 localizate pe 1p36 and 12q15.
- **Factorul eredocolateral:** rude cu CU, colite nedeterminate.
- **Factorul imun:** răspuns imun aberant la factorii prezenți în lumenul intestinal (alimentari, infecțioși, parazitari, alergici).

Factori triggeri

- **Factorul infecțios:**
- bacterian (*Chlamidia, Yersinia, Proteus, Micoplasma*);
- viral (*CMV, Retrovirus*);
- parazitar (*Giardia, Entamoeba*);
- microflora condiționat patogenă.
- **Factorul medicamentos:** AINS, antibiotice.
- **Factorul alimentar:** alimentarea artificială în perioada sugarilor (laptele de vacă); aditivii alimentari; excesul de glucide ușor asimilabile; deficitul de fibre alimentare și acizi grași polinesaturați; alimentele de tip fast food (> 2 ori în săptămână).
- **Factorul de mediu:** fumatul, stresul, surmenajul cronic.

C.2.3. Profilaxia

Caseta 5. Profilaxia

- Măsurile de profilaxie primară nu se întreprind.
- Profilaxia secundară este direcționată spre prevenirea complicațiilor prin înlăturarea factorilor de risc și triggerilor.

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. Reper anamnestic

Anamneza vieții: intoleranță alimentară; administrare anterioară de medicamente: antibiotice, AINS; călătorii recente; intervenții chirurgicale (apendicectomie).

Anamneza bolii:

- **acuze:** diaree, scaun cu sânge, dureri abdominale, tenesme, febră, deficit ponderal.

Anamneza patologică: maladii hepatobiliare, pancreatice, cutaneomucoase, oftalmologice, musculoscheletale, hematologice, cardiovasculare, uronefrologice, pulmonare, endocrine.

Anamneza eredocolaterală: rude cu colită cronică, diaree cronică, retard staturo-ponderal.

C.2.5.2. Manifestările clinice

Caseta 8. Manifestările clinice

Manifestări tipice: rectoragie; diaree cu mucus și/sau sînge, scaun frecvent nocturn, tenesme; dureri abdominale.

Generale: fatigabilitate, subfebrilitate/ febră cronică intermitentă.

Digestive

- **Gastrointestinale:** anorexie, vomă, diaree mucopurulentă sangvinolentă, durere abdominală colicativă, tenesme; perianal eritem, fisuri, hemoroizi, retard staturo-ponderal (rar).
- **Hepatobiliare:** colangita sclerozantă primară 1%, hepatita autoimună.

Extradigestive

- **Cutaneomucoase:** paliditate (anemie), icter (afectare hepatică), eritem nodos, piodermie gangrenoasă 1%.
- **Oftalmologice:** episclerită, cataracta.
- **Musculoscheletale:** artrita (articulațiilor mari, asimetrică, non-deformantă), artralgia, spondilita anchilozantă 1%.
- **Hematologice:** anemie ferodeficitară, anemie vitamina B₁₂ deficitară, anemie folioficitară, anemie în patologia cronică, anemie hemolitică autoimună, anemie post-hemoragică, trombocitoza, tromboza.
- **Endocrine:** întârzierea pubertății (stadiul 1, 2 după Tanner).

C.2.5.3. Diagnostic

Caseta 9. Examinările de laborator

Hemoleucograma	- hemoglobina – N, ↓; eritrocite – N, ↓; trombocite - N; leucocite – N, ↑; eozinofile – N, ↑; limfocite – N, ↓; VSH – N, ↑.
Teste biochimice	- proteina totală – N, ↓; albumina – N, ↓; γ-globulina – N, ↓; transferina, ceruloplasmina – N, ↓; ALT, AST – N, ↑; bilirubina și fracțiile – N, ↑; Ca, P, Fe, Mg, Zn, K; Na – N, ↓; acid folic, vitamina B ₁₂ - N, ↓; colesterol total – N, ↓; ureea, creatinina – N, ↑.
Teste imunologice	- CIC, PCR, FR – N, ↑; - anti - <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (ASCA) Ig A, anti - <i>Saccharomyces cerevisiae</i> Ig G - asociat CU în 12 %; - anticorp perinuclear anti-citoplasmă neutrofilică (p-ANCA) – asociat CU în 60-80% (specificitate 94%).
Coagulograma	- fibrinogen – N, ↓; protrombina; timpul de coagulare.
Coprograma	- pH acid; resturi alimentare nedigerate; leucocite: +, ++, +++; mucus: +, ++, +++; eritrocite, puroi (rar).
Examen coproparazitologic	- Diagnostic diferențial cu infecțiile intestinale parazitare.
Coprocultura	- Diagnostic diferențial cu infecțiile intestinale bacteriene (<i>Clostridium difficile</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Schigella</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Giardia</i> , <i>Escherichia coli</i>).

Dozarea calprotectinei fecale	- ≤ 50 μg/g mase fecale - <i>norma</i> ; - >50 μg/g mase fecale - <i>proces inflamator colorectal</i> .
--------------------------------------	--

Caseta 10. Examinările instrumentale

Ecografia abdominală	• Diagnostic diferențial cu alte maladii abdominale.
Radiografia abdominală	• Nivele hidroaerice, pneumoperitoneum.
Radiografia tractului digestiv cu dublu contrast	• Evaluarea segmentelor intestinului subțire și gros (stricturi, fistule, etc.)
CT abdominală	• Evaluarea schimbărilor inflamatorii transmurale ale tractului digestiv.
RMN abdominală	
Endoscopia superioară, inferioară, endocapsula	<ul style="list-style-type: none"> • Indicații: stabilirea diagnosticului; aprecierea: extinderii procesului inflamator (colonul); gradului de severitate; complicațiilor; răspunsului la tratament; screening pentru cancerul de colon, după trei luni de la inițierea tratamentului, anual în perioadele de remisiuni. • Contraindicații: colită activă cu evoluție severă; megacolon toxic; tendință la hemoragie și perforații. • Aspect: mucoasă eritematoasă, friabilă, granulară, ștergerea desenului vascular; ulcere aftose; afectare continua intestinală; ulcer gastric, duodenită erozivă, esofagită în <1% cazuri.
Biopsia esofagiană, gastrică, intestinală	• Edem, infiltrație transmurală mono- și polinucleară a laminei propria și la baza criptelor, cu agregarea de polipi în lumenul criptelor.
Examenul oftalmologic la lampa cu fantă	• Screening-ul manifestărilor extradigestive.
Radiografia oaselor radiocarpene (vârsta osoasă)	• Controlul și prevenirea retardului fizic.

Caseta 11. Examinările clinice și paraclinice în cadrul asistenței medicale (AM) primare, specializate de ambulator și spitalicească

Investigația	AM primară	AM specializată de ambulator	AM spitalicească
<i>Hemoleucograma</i>	<i>O</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
<i>Sumarul urinei</i>	<i>O</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
<i>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>Coprocultura</i>		<i>O</i>	<i>O</i>
<i>Proteina totală</i>		<i>O</i>	<i>O</i>
<i>Albumina</i>		<i>R</i>	<i>O</i>
<i>γ-globulina</i>		<i>R</i>	<i>O</i>
<i>ALT, AST</i>		<i>O</i>	<i>O</i>
<i>Bilirubina și fracțiile</i>		<i>O</i>	<i>O</i>
<i>Ureea, creatinina</i>		<i>O</i>	<i>O</i>

<i>Transferina, ceruloplasmina</i>			R
<i>Ca, P, Fe, Zn, Mg, K, Na</i>		R	O
<i>Coagulograma</i>		R	O
<i>Teste imunologice</i>		O	O
<i>Dozarea calprotectinei fecale</i>		O	O
<i>Ecografia abdominală</i>		O	O
<i>Endoscopia superioară, inferioară, endocapsula</i>		O	O
<i>Biopsia esofagiană, gastrică, intestinală</i>		O	O
<i>Radiografia abdominală</i>		O	O
<i>Radiografia tractului digestiv cu dublu contrast</i>		O	O
<i>CT abdominală</i>			R
<i>RMN abdominală</i>			R
<i>Examenul oftalmologic la lampa cu fantă</i>		R	R
<i>Radiografia oaselor radiocarpene</i>		R	R

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

Caseta 12. Consult multidisciplinar

<ul style="list-style-type: none"> • Oftalmolog • Reumatolog • Endocrinolog 	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatolog • Hematolog • Cardiolog 	<ul style="list-style-type: none"> • Nefrolog • Pulmonolog • Chirurg
--	--	---

C.2.5.4. Diagnostic diferențial

Caseta 13. Diagnostic diferențial

- Boala Crohn, colita pseudomembranoasă (*Clostridium difficile*), colită infecțioasă (*Escherichia coli*, *Yersinia*, *Sallmonella*, *Shigella*), amebiază, sindromul hemolit-uremic, purpura Henoch-Sconlein, sindromul intestinului iritabil.

Caseta 14. Diagnosticul diferențial

	Colita ulceroasă	Boala Crohn
Distribuție	Numai colon, stomac rar	Întreg tractul digestiv
Leziuni întrerupte	-	Implicare continuă proximală de la rect
Morfopatologic	Mucoasa	Transmural
Granuloame 30%	-	Da
Radiologic	Numai colon	Întreg tractul digestiv
Fistule, abscese, stricturi fibrotice	-	Numai în afectarea mucoasei
Riscul malignizării	Estimat la 1%/an, începînd cu al 10-lea an de la diagnostic	Crescut
Hemoragie	Foarte des	Des
Obstrucție	Rar	Des
Fistule	Niciodată	Des
Deficit ponderal	Rar	Des
Afectare perianală	Rar	Des

Caseta 15. Diagnosticul diferențial cu alte maladii

	Manifestări clinice	Investigații
Colita infecțioasă (frecventă)	Debut acut, frecvent cu febră, vomă – ocazional. Rar durează >3 săpt.	Coprocultura (<i>C. difficile</i> , paraziți, tuberculoză, <i>Yersinia</i>)
Colita alergică (frecventă la sugarii mici)	Eczemă, istoric de alergie la proteina laptelui de vaci, istoric familial de atopie.	IgE totale/specifice, teste cutanate, biopsia colonului (infiltrație eozinofilică, hiperplazie limfonodulară), teste de eliminare a proteinei laptelui de vaci și alți alergeni
Vasculită (rar)	Inflamație extraintestinală asociată (piele, articulații, ochi)	HLA-B5, biopsie cutanată, markeri serologici
Imunodeficiență	Debutul colitei în primele luni de viață, adesea cu implicare perianală; foliculită cutanată/eczemă; alte infecții fungice/bacteriene.	Consultul imunologului în orice caz de debut precoce a colitei (IL-10R și IL-10, sindromul Wiskott-Aldrich și altele)

C.2.6. Tratament

Caseta 16. Tipuri de tratament

- **Tratament nemedicamentos** – nutriție exclusiv enterală
- **Tratament medicamentos** - abordarea *step-up* (în trepte)
- **Tratament chirurgical** – caracter paliativ

Caseta 17. Sarcinile tratamentului

Inducerea remisiei	Menținerea remisiei
<ul style="list-style-type: none"> • Nutriție exclusiv enterală (NEE) • Corticoterapia 	<ul style="list-style-type: none"> • Derivații acidului 5-aminosalicylic • Imunomodulatoare (tiopurine, metotrexat) • Terapia biologică
	Post-chirurgical (tiopurine, NEE, terapia biologică)
	<ul style="list-style-type: none"> • Antibioticoterapia • Probiotice

C.2.6.1. Tratament nemedicamentos

Caseta 18. Obiectivele tratamentului nemedicamentos

Regim igienic

- **Activitate fizică obișnuită** în absența complicațiilor.
- **Evitarea activităților sportive de impact major** pentru minimalizarea riscului fracturilor la pacienții cu osteoporoză secundară corticoterapiei îndelugate.

Regim dietetic

- Evitarea alimentelor bogate în fibre insolubile (legume nepreparate, fulgi de porumb, semințe, nuci).
- **Nutriție exclusiv enterală (NEE)** – de I linie pentru inducerea remisiei:
 - *NEE ca terapie de inducție durează 6-8 săptămâni;*
 - *se administrează per os utilizând formula proteică polimerică;*

- **formulele elementare** (hidrolizate) se vor utiliza cînd există indicații medicale specifice pentru utilizarea lor (alergie la proteina laptelui de vaci);
- **tubul nazogastric** se va utiliza în cazul incapacității realizării unui aport oral adecvat;
- dacă NEE nu induce răspuns clinic timp de **2 săptămîni** se va iniția un **tratament alternativ**;
- **reintroducerea alimentelor obișnuite** se va efectua progresiv, cu reducerea concomitentă a volumului formulei fiecare 2-3 zile timp de 2-3 săptămîni.
- **Dieta hipoalergică cu amestecuri adaptate hipoalergene:** Frisopep AC, Frisopep cu nucleotide, Friso HA, Milupa, etc.
 - **Frisopep AC (1-24 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

C.2.6.2. Tratamentul medicamentos

Caseta 19. *Tratamentul în trepte în dependență de evoluția maladiei*

Evoluție	Treapta	Principiul terapeutic „step – up”	Terapia adjuvantă
Ușoară-moderată	I	<ul style="list-style-type: none"> • Derivații acidului 5-aminosalicylic (5-ASA) (mesalazina, sulfasalazina) 	<ul style="list-style-type: none"> • Antibacteriene (ciprofloxacina, azitromicina, rifamixina, metronidazol, enterofuryl) • Probioticoterapia
Moderată - severă	II	<ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroizi (prednisolon, metylprednisolon) • Imunomodulatori (6-mercaptapurina, azatioprina, metotrexat) 	
Non-răspuns	III	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia biologică (influximab, adalimumab) 	

C.2.6.2.1. Inducerea remisiei clinice

Caseta 20. *Derivații acidului 5-aminosalicylic (5-ASA)*

- 5 - ASA per os - **terapie de inducție** de I linie în **activitate ușoară și moderată**
- 5 – ASA topice în monoterapie este eficientă selectiv în **proctită ușoară și moderată**;
- Combinarea 5 – ASA per os cu cele topice (locale) este mai eficientă decît monoterapia orală. Cînd sunt tolerate clisterele/supozitoriile cu 5 – ASA (sau steroizi rectali dacă 5 – ASA nu sunt tolerați) trebuie indicate cu terapia per os pentru **inducția remisiei** chiar și în maladie extinsă.
- Terapia 5 – ASA rectală este de preferință față de terapia steroidă rectală (*caseta 26*).

Caseta 21. *Corticoterapia*

- corticosteroizii orali sunt eficienti **pentru inducerea remisiei**, dar nu și pentru menținerea ei;
- steroizii orali se recomandă în **activitate moderată cu manifestări sistemice** și selectiv în **activitate severă fără manifestări sistemice**, sau cînd nu s-a obținut remisia cu terapia optimă 5 – ASA.
- administrarea *i.v* este indicată în **activitate severă**.

Prednisolon

- comp. 5mg;
- sol. inj. 30mg/ml.

- **1 mg/kg/zi**, 1 priză, max 40 mg/zi;
- răspuns nesatisfăcător – 1,5 mg/kg/zi, 1 priză, max 60 mg/zi;
- 2-4 săptămîni;
- descreșterea dozei la interval de 7-10 zile (*caseta 22*).

Metylprednisolon

- comp. 4, 16 mg;
- pulb. inj. 40, 125, 250, 500, 1000 mg;
- sol.inj. 8mg/2ml, 20mg/2ml, 40mg/ml.

- **0,5-1,7 mg/kg/zi, i.v/p.o/i.m**, 2 prize.

Caseta 22. *Scăderea treptată a dozei de prednisolon în timpul terapiei de inducție*

Săptămîna	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Doza (mg/zi)	60	50	40	35	30	25	20	15	10	5	0
	50	40	40	35	30	25	20	15	10	5	0
	45	40	40	35	30	25	20	15	10	5	0
	40	40	30	30	25	25	20	15	10	5	0
	35	35	30	30	25	20	15	15	10	5	0
	30	30	30	25	20	15	15	10	10	5	0
	25	25	25	20	20	15	15	10	5	5	0
	20	20	20	15	15	12,5	10	7,5	5	2,5	0
	15	15	15	12,5	10	10	7,5	7,5	5	2,5	0

Notă:

• **Primele 2 - 3 săptămâni:**

- inițierea terapiei cu prednisolon cu doza de 1 mg/kg/zi/1 priză, max 40 mg/zi – colită moderată, 60 mg/zi - colită severă.
- **Fortificarea tratamentului** se efectuează la pacienții cu colită moderată - severă dacă nu are loc descreșterea PUCAI cu <20 puncte, după 7-14 zile, sau creșterea PUCAI cu ≥20 puncte.

• **După primele 2 până la 3 săptămâni:**

- PUCAI 15-30 – se păstrează doza stabilă;
- PUCAI >35 – se crește steroizii la doze precedente cu 1 - 2 trepte anterioare pentru 1 săptămînă și apoi se reîncepe procesul de scădere a dozei mai lent;
- PUCAI >60 sau creșterea PUCAI cu ≥20 puncte la orice moment – se efectuează **fortificarea tratamentului**.

- Riscul acutizării este mai mic la dozele de prednisolon >20 mg, iar riscul efectelor adverse este mai mare.

- **Scăderea dozei** se efectuează mai devreme cu în dozele mari și scăderi mai lente la doze mai mici. Scurtarea dozei de la 7 la 5 zile se va face în cazuri selectiv. Dozele minime reduc riscul reacțiilor adverse.

Caseta 23. Antibacteriene

- sunt date insuficiente pentru a recomanda de rutină antibioticoterapia la pacienții ambulatori pentru menținerea remisiei, însă unele studii mici sugerează efectul benefic al diferitor regimuri (metronidazolul, ciprofloxacina, azitromicina, rifaximina) sau combinațiile lor care pot crește rata remisiei în activitatea ușoară-severă.

Ciprofloxacina

- comp. 250; 500; 750 mg;
- susp. or. 250mg/5ml; 500mg/5ml;
- sol.inj. 200mg/100 ml; 200mg/20ml; 400mg/40ml; 400mg/200ml

- 20 mg/kg/zi, per os, 1 priză.

Azitromicina

- comp. 250, 500, 600 mg;
- susp.or. 100mg/5 ml, 200mg/5 ml;
- pulb.inj. 500mg, 2,5 g

≥6 luni:

- 30 mg/kg/zi, 1 priză, 1 zi, per os
sau

- 10 mg/kg/zi, 1 priză, 3 zile per os
sau

- 10 mg/kg/zi, 1 priză, 1 zi, apoi 5 mg/kg/zi 2-5 zile, per os.

Rifaximina

- comp.200mg, 550mg.

≥12 ani: 600 mg/zi, 3 prize, 3 zile, per os.

Metronidazol

- comp. 250; 500 mg;

- 10-20 mg/kg/zi, p.o/i.v, 7-10 zile.

• sol. inj. 500mg/100ml.	
Enterofuryl	
• susp. 200mg/5ml 90ml;	- 1 – 6 luni: 100mg (1/2 ling.), 2-3 prize
• caps. 100, 200 mg.	- 7 luni – 2 ani: 100mg (1/2 ling.), 4 prize
	- 2 ani – 7 ani: 200 mg (1 ling.), 3 prize
	- >7 ani: 200 mg (1 ling.), 4 prize

Caseta 24. Probioticoterapia

- A fost demonstrată eficacitatea probioticelor cu conținut de *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus reuteri*, *Escherichia coli* Nissle, *Saccharomyces boulardii*.
- Probioticele trebuie utilizate cu atenție la pacienții sever imunocompromiși sau la pacienții cu catetere i/v deoarece au fost raportate cazuri de sepsis. Meteorismul, flatulența, voma pot fi asociate cu probioticelor cu conținut de *Bifidobacterium longum* și *Lactobacillus acidophilus*.

Lactobex baby	<5 ani	pulb. 1,0 (1 plic / ≥1 x 10 ⁹ (mldr)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Streptococcus termophilus</i>	- 1,0 (1 plic) / zi, per os, 1 priză , dizolvat în lichid rece (apă, suc) sau în mâncare rece.
Lactobex	≥5 ani	microorganismele)		

Caseta 25. Dozajul probioticelor cu conținut de *Bifidobacterium longum* și *Lactobacillus acidophilus*, după Miele, 2009.

Vârsta, ani	Masa corporală, kg	Doza zilnică, bacterii/zi
4-6	17-23	450 miliarde
7-9	24-33	900 miliarde
11-14	34-53	1350 miliarde
15-17	54-66	1800 miliarde

C.2.6.2.2. Menținerea remisiei clinice

Caseta 26. Derivații acidului 5-aminosalicylic (5-ASA)

- 5 - ASA per os - **terapie de inducție** de I linie în **menținerea remisiei** indiferent de alte tratamente;
- 5 – ASA topice în monoterapie este efektivă selectiv în **proctită ușoară și moderată**;
- **Combinarea 5 – ASA per os cu cele topice** este mai efektivă decât monoterapia orală.
- Terapia 5 – ASA rectală este de preferință față de terapia steroidă rectală.

Sulfasalazina	- 40-70 mg/kg/zi, per os , 2 prize, max 4 g/zi.
• comp. 500 mg.	
Mesalazina	- 60-80 mg/kg/zi, per os , 2 prize, max 4,8 g/zi;
• caps., comp. 250, 400, 500, 800 mg;	- 25 mg/kg/zi, per rectum , 1 priză, max 1,0 g/zi.
• supp. rect. 250, 500 mg.	

Caseta 27. Imunomodulatoare

- *Tiopurinele* (*azatioprina*, *6-mercaptopurina*) se recomandă în **menținerea remisiei** la copiii cu intoleranță față de 5-ASA sau la acei cu recidive frecvente (2-3 recidive / an) sau **maladie steroid-dependentă**, în pofida tratamentului maximal cu 5-ASA; tiopurinele sunt ineficiente în inducerea remisiei.
- *Tiopurinele* se recomandă în menținerea tratamentului după inducerea remisiei steroidice în timpul colitei severe acute deoarece probabilitatea unei evoluții agresive a maladiei este înaltă; cu toate acestea, monoterapia de menținere cu 5-ASA poate fi considerată la copiii 5-ASA-naivi cu colită acută severă răspunzătoare la steroizi.
- *Cyclosporina* sau *tacrolimus* inițiat în timpul unui episod al colitei acute severe trebuie întrerupt

după 4 luni cu trecere la tiopurine.

- Datele prezente valabile sunt insuficiente pentru recomandarea *metotrexatului* în CU la copii, cu indicarea numai în cazurile de non-răspuns sau intoleranță la tiopurine sau când alte tratamente sunt inaccesibile.

Caseta 28. Tiopurine

- *Azatioprina/6-mercaptapurina* se recomandă ca o opțiune în **terapia de menținere** după obținerea remisiei clinice non-steroidiene la copii cu riscul unui rezultat slab.
- Tiopurinele în **monoterapie nu sunt recomandate pentru inducția remisiei**:
 - **eficacitatea maximă** a tiopurinelor necesită **10-14 săptămâni**;
 - a se testa activitatea *tiopurin-metil-transferazei* (TPMT), activitatea scăzută a căreia contraindică administrarea tiopurinelor cu risc de mielosupresie precoce profundă;
 - monitorizarea periodică a *hemoleucogramei și enzimelor hepatice* în prima lună, inițial fiecare 1-2 săptămâni, apoi 1 dată la 3 luni;
 - în primele 6 săptămâni de terapie poate surveni *pancreatita dozo-dependentă*;
 - *hipertransaminazemia* de 2 ori peste valorile normale se poate rezolva după reducerea dozei;
 - *determinarea metaboliților tiopurinelor* trebuie inițiată la pacienții cu ALT majorat, citopenie sau răspuns suboptimal, cu monitorizarea compliancei;
 - dacă este indicat allopurinolul (până la 50-75 mg/zi, în raport cu masa corporală), doza tiopurinei va fi redusă la 25-33% din cea originală și reevaluarea metaboliților;
 - *protecție solară toată viața și screening dermatologic* regulat se recomandă tuturor utilizatorilor curenți sau anteriori de tiopurine.

6-mercaptapurina

- comp. 50 mg

- 1,0-1,5 mg/kg/zi, *per os*, 1 priză.

Azatioprina

- comp. film. 50, 70, 100 mg

- 2,0-2,5 mg/kg/zi, *per os*, 1 priză.

Caseta 29. Interpretarea profilurilor metaboliților tiopurinici în cazul suspjecției efectelor adverse dozo-dependente sau refracterității

6-TGN (pmol/8.10 ⁸ Er)*	6-MMP (pmol/8.10 ⁸ Er)	Efecte adverse dozo-dependente	Interpretare	Recomandări
<i>Jos</i> (<230)	<i>Jos-normal</i> (<5700)	-	Sub-dozare sau complianță scăzută	Creșterea compliancei sau dozei de tiopurine în dependență de caz
<i>Jos</i> (<230)	<i>Înalt</i> (≥5700)	Hepatotoxicitate și altele	Hiper-metabolizatori TPMP	Se va lua în considerare co-tratamentul cu allopurinol și reducerea dozei la 25-33% din cea standard; sau schimbarea medicației
<i>Terapeutic</i> (230-450)	<i>Normal/înalt</i>	Hepatotoxicitate și altele	Eșecul terapiei	Dacă este clinic rezistent, se va schimba categoria medicamentoasă
<i>Înalt</i> (>450)	<i>Normal</i>	Mielosupresie	Activitate joasă a TPMT (heterozigot/homozigot)	Schimbarea tipului imunomodulării la homozigot (sau absența activității TPMT) sau sau reducerea dozei la jumătate la heterozigot (sau activitate moderat

				redușă a TPMT)
Înalt	Înalt	Mielosupresie și hepatotoxicitate	Supradozare	Reducerea dozei și în cazul rezistenței clinice schimbarea categoriei de medicație

Notă: 6-TGN – 6-tioguanina; 6-MMP – 6-metylmercaptipurina; Er – eritrocite.

*valorile limită din acest tabel se bazează pe metoda lui Lennard, 1987;

**valorile limită mai mari (intervalul terapeutic de 6-TGN = 600 - 1200 pmol / $8 \cdot 10^8$ Er) sunt necesare atunci când analizele se bazează pe metoda lui Dervieux și Bouliou, 1996.

Caseta 30. Metotrexat

- Opțiune în **terapia de menținere a remisiei non-steroidiene de I linie** la copiii cu **riscul evoluției nefavorabile** a bolii sau **în eșecul tiopurinelor**;
- **s.c** la fel de efectiv ca **i.m**; biovalabilitatea administrării **per os** este foarte variabilă și nu există studii de comparație cu calea parenterală;
- **acidul folic** (5 mg 24-72 ore după **metotrexat** 1 dată/săpt. sau 1 mg 1 dată/zi timp de 5 zile/săpt.) este recomandabil;
- **monitorizare periodică a hemoleucogramei și ALT** la pacienții în remisie stabilă;
- utilizarea de **metotrexat** cu ALT și AST normale nu necesită biopsii hepatice de monitorizare;
- **metotrexatul este strict contraindicat** în sarcină, în primele 3 luni de planificare a sarcinii atât la sexul feminin cât și masculin cu risc de dezvoltare a infertilității.
- administrarea ondansetronului cu 1 oră înainte de injecție de la început poate reduce greața și îmbunătăți toleranța.

Metotrexat

- sol.inj.25mg/ml;
- pulb.inj.1g.

- **15 mg/m²** (suprafață corporală) **s.c/i.m** 1 dată/săpt., max 25 mg; *apoi*,
- *se poate descrește doza pînă la 10 mg/m²* 1 dată/săpt., max 15 mg - după o perioadă de cîteva luni la remisia completă stabilă cu markeri inflamatori normali.

Caseta 31. Terapia biologică

- **Infliximabul** trebuie considerat în **CU persistent activă sau steroid-dependentă, necontrolată** de 5-ASA și tiopurine;
- **Infliximabul** trebuie considerat în **refracteritate la steroizi** (atît per os sau i/v). Dacă infliximabul a fost inițiat în timpul unui episod acut la un pacient tiopurin-naiv, atunci el poate fi folosit ca o punte spre tiopurine. În acest caz, infliximabul poate fi întrerupt în 4-8 luni.
- **Adalimumab** trebuie utilizat numai în **non-răspuns sau intoleranță față de infliximab**.

Infliximab

- liof.100 mg

≥6 ani

- **inducție: 5 mg/kg** cu 3 doze, **i.v**, timp de 6 săpt. (săptămîna 0-2-6); *apoi*
- **menținere: 5 mg/kg, i.v**, fiecare 8 săpt. ;
- **creșterea dozei pînă la 10 mg/kg, i.v și/sau intervale mai mici la 4 săpt.** poate fi necesară în cazul pierderii răspunsului față de medicament sau cînd nivelul medicamentului este jos;
- **reducerea dozei** - cînd nivelurile minime sunt peste 8-10 μg/ml și remisiunea este atinsă.

Adalimumab

- ser. preumpl./pen 20 mg/0,4ml; 40 mg/0,8ml.

≥6 ani

- **inducție: 2,4 mg/kg, s.c** (max 160 mg), *inițial; apoi*
 - **1,2 mg/kg, s.c** (max 80 mg) la săptămîna 2-a; *apoi*
 - **0,6 mg/kg, s.c** (max 40 mg) fiecare 2 săptămîni.
- alternativ**
- **<40 kg:** regim de dozare 80-40-20 mg;

- ≥ 40 kg: regim de dozare 160-80-40 mg.

- Trecerea de la anti-TNF, dacă este aleasă, ar trebui să fie la **tiopurine sau metotrexat**.
- **Oprirea tuturor tratamentelor nu este de obicei recomandabilă la copii, cu excepția**, unei minorități mici de pacienți cu maladie foarte ușoară și limitată care au intrat în profundă remisiune pentru o perioadă lungă de timp după discuții atente cu familia cu privire la riscul de recidivă și alte complicații.

Caseta 32. Evaluarea eficacității tratamentului medicamentos

Preparatul medicamentos	Etapa tratamentului
5 - ASA	14-21 zile
Corticosteroizi	7-21 zile
Tiopurine	2-3 luni
Infliximab	14 zile

Caseta 33. Factori predictivi ai răspunsului terapeutic slab

- ulceratii profunde al colonului la endoscopie
- maladie severă persistentă în pofida terapiei de inducție adecvate
- maladie extinsă (panenteric)
- retard staturo-ponderal pronunțat
- osteoporoză severă
- stricturi și fistule (B2 și/sau B3) de la debut
- afectare perianală severă

Notă: situațiile sus-numite necesită implicare cu **imunosupresoare, anticorpi monoclonali sau rezecției chirurgicale** adecvată.

C.2.6.3. Tratament chirurgical

Caseta 34. Tratamentul chirurgical

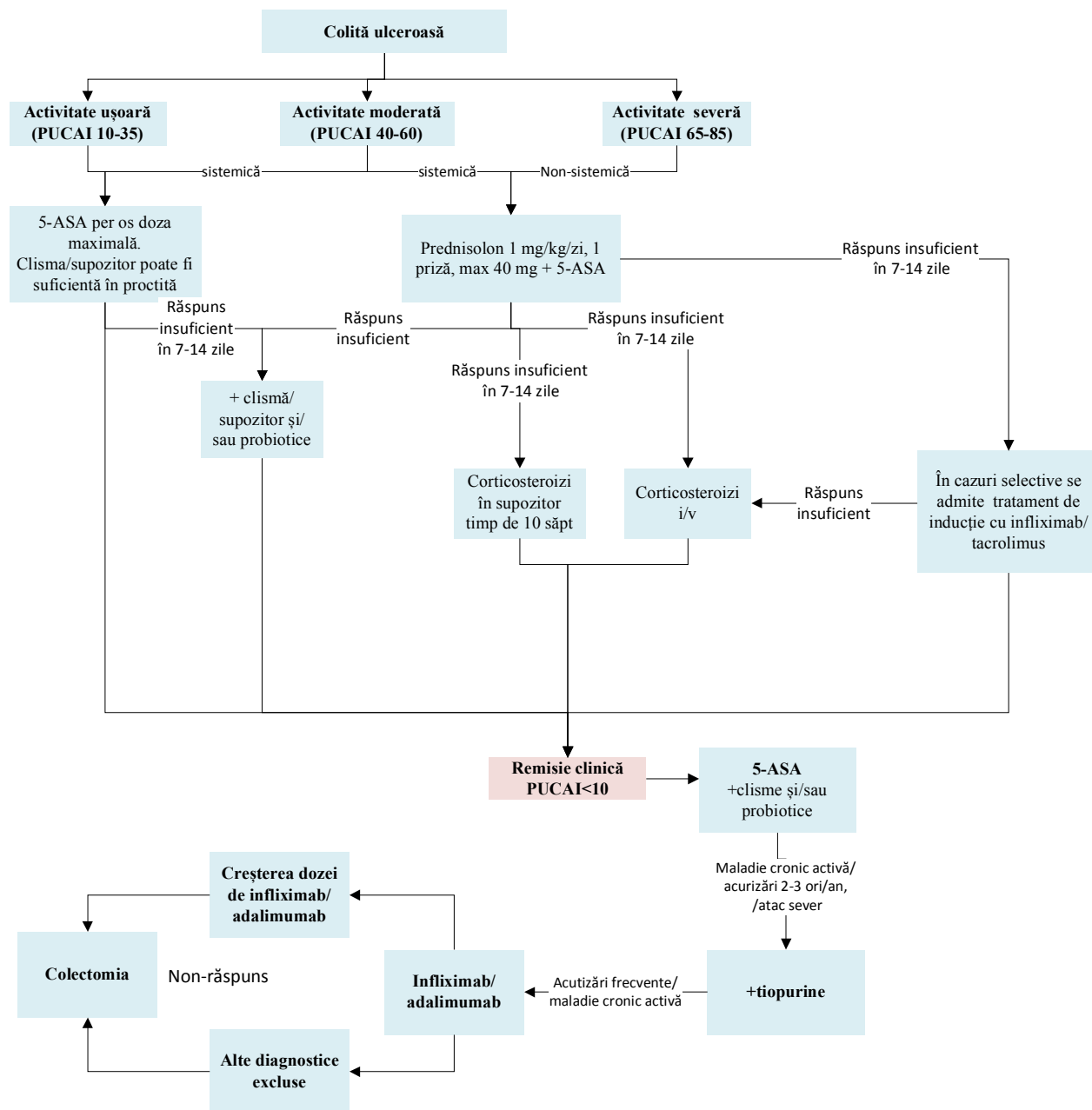
Indicații:

- eșecul terapiei medicamentoase
- retard staturo-ponderal
- obstrucție sau stenoză severă
- absces care necesită drenaj
- fistula perianală
- hemoragie cu non-răspuns la medicație
- perforația

Particularități:

- recurența bolii la locul anastomozei este specifică după rezecție
- rezecția chirurgicală este de preferință de efectuat pînă la pubertate pentru a crește șansele pacientului în avansarea staturo-ponderală
- tratamentul chirurgical în colita ulceroasă poartă caracter paliativ și nu curativ
- tehnicile laparoscopice sunt de elecție
- riscul rezecției la vârsta de 30 ani este de $48 \pm 5\%$ în cazul debutului la vârsta copilăriei și $14 \pm 2\%$ în debutul la vârsta adultă

C.2.6.4. Managementul terapeutic



Caseta 35. Criteriile de spitalizare și externare

Criteriile de spitalizare	Criteriile de externare
<ul style="list-style-type: none"> • rectoragie cronică și recurentă; • inducerea remisiunii; • faza activă a bolii. 	<ul style="list-style-type: none"> • Inițierea remisie clinice și paraclinice.

C.2.7. Supraveghere

Caseta 36. Supravegherea

Perioada de supraveghere va dura pînă la vîrsta de 18 ani.

- la necesitate în dependență de evoluția maladii
- **primul an după acutizare:** bianual
- **ulterior:** anual.

C.2.8. Complicații

Caseta 37. Complicațiile

- Pseudopolipoza, hemoroizii și prolapsul rectal, hemoragie digestivă, uneori masivă, stenoza colorectală, perforabile și fistulizarea, malignizarea, malnutriția și dezechilibrul hidro-electrolitic, megacolonul toxic, complicațiile sistemice, scăderea mineralizării osoase.

Caseta 38. Prognosticul

- **favorabil** în cazul unui tratament și sprigin adecvat.
- **nefavorabil** – în cazurile severe și complicate ale bolii cu durata spitalizării îndelungată, intervenții chirurgicale multiple, retard staturo-ponderal, malnutriție, pubertate întârziată și calitatea vieții joasă.
- **letalitate** extrem de rar.

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
Personal: <ul style="list-style-type: none"> - medic de familie; - asistenta medicală; - laborant. 	Personal: <ul style="list-style-type: none"> - medic pediatru; - medic gastroenterolog; - medic de laborator; - medic imagist; - asistente medicale. 	Personal: <ul style="list-style-type: none"> - medic gastroenterolog pediatru; - medic pediatru; - medic de laborator; - medic imagist; - asistente medicale; - acces la consultațiile calificate: reumatolog, dermatolog, oftalmolog, endocrinolog, chirurg.
Dispozitive medicale: <ul style="list-style-type: none"> - cântar pentru sugari; - cântar pentru copii mari; - taliometru; - panglica-centimetru; - tonometru; - fonendoscop. 	Dispozitive medicale: <ul style="list-style-type: none"> - cântar pentru sugari; - cântar pentru copii mari; - panglica-centimetru; - fonendoscop; - ultrasonograf; - radiograf; - fibroscop. 	Dispozitive medicale: <ul style="list-style-type: none"> - cântar pentru sugari; - cântar pentru copii mari; - panglica-centimetru; - fonendoscop; - ultrasonograf; - radiograf; - fibroscop; - rezonanță magnetică nucleară.
Examinari paraclinice: <ul style="list-style-type: none"> - laborator: hemoleucograma, sumarul urinei, coprograma, examenul coproparazitologic 	Examinari paraclinice: <ul style="list-style-type: none"> - laborator: hemoleucograma, teste biochimice (proteina totală, ALT, AST, bilirubina și fracțiile, Ca, P, Fe, Mg, Zn, K, Na, colesterolul total, ureea, creatinina), coprograma, coprocultura, examenul coproparazitologic, 	Examinari paraclinice: <ul style="list-style-type: none"> - laborator: hemoleucograma, teste biochimice (proteina totală, albumina, γ-globulina, transferina, ceruloplasmina, ALT, AST, bilirubina și fracțiile, Ca, P, Fe, Mg, Zn, K, Na, acid folic, vitamina B12, colesterolul total, ureea, creatinina), teste imunologice (Ig E totale/specifice, CIC, PCR, FR, IgA ASCA, IgG ASCA, p-ANCA), sumarul urinei, coprograma, coprocultura, examenul coproparazitologic, dozarea calprotectinei

	sumarul urinei; - cabinet ecografic; - cabinet endoscopic; - cabinet radiologic.	fecale; - cabinet ecografic; - cabinet radiologic; - cabinet endoscopic; - cabinet RMN; - laborator imunologic; - laborator bacteriologic; - laborator genetic; - serviciul morfologic cu citologie.
Medicamente: - la indicația gastroenterologului pediatru	Medicamente: - Derivați ai acidului 5-aminosalicilic - Corticosteroizi - Probiotice	Medicamente: - Derivați ai acidului 5-aminosalicilic - Corticosteroizi - Imunomodulatori - Agenți biologici - Antibacteriene - Probiotice

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Scopul	Scopul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărătorul	Numitorul
1.	Depistarea precoce a pacienților cu colită ulceroasă	Ponderea pacienților cu diagnosticul stabilit de colită ulceroasă în prima lună de la apariția semnelor clinice	Numărul pacienților cu diagnosticul stabilit de colită ulceroasă în prima lună de la apariția semnelor clinice, pe parcursul unui an x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de colită ulceroasă, care se află sub supravegherea medicului de familie și gastroenterolog pediatru, pe parcursul ultimului an.
2.	Ameliorarea examinării pacienților cu colită ulceroasă	Ponderea pacienților cu diagnosticul de colită ulceroasă, cărora li sa efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu conform recomandărilor protocolului clinic național „Colita ulceroasă la copil”	Numărul pacienților cu diagnosticul de colită ulceroasă, cărora li sa efectuat examenul clinic, paraclinic obligatoriu conform recomandărilor protocolului clinic național „Colita ulceroasă la copil”, pe parcursul ultimului an x100	Numărul total de pacienți cu colită ulceroasă care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.
3.	Sporirea calității tratamentului pacienților cu colită ulceroasă	Ponderea pacienților cu diagnosticul de colită ulceroasă, cărora li s-a administrat tratament conform recomandărilor protocolului clinic național „Colita ulceroasă la copil”	Numărul pacienților cu diagnosticul de colită ulceroasă, cărora li s-a administrat tratament conform recomandărilor protocolului clinic național „Colita ulceroasă la copil”, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu colită ulceroasă care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.

BIBLIOGRAFIE

1. Clasificația Internațională a Maladiilor, revizia a X-a, *București*, 1993, vol. 1, pag.535.
2. Claudio Romano et al. Management of Acute Severe Colitis in Children With Ulcerative Colitis in the Biologics Era. *Pediatrics*. 2016;137(5):e20151184
3. Dan Turner, Arie Levine et al. Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN Evidence-based Consensus Guidelines. *JPGN* 2012; 55: 340–361.
4. Fell JM, Muhammed R, Spray C, Crook K, Russell RK, BSPGHAN IBD working group. Management of ulcerative colitis. *Arch Dis Child*. 2015 Nov 9.
5. Fernando Magro, Paolo Gionchetti et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders.
6. Frank M. Ruemmele et al. Differences in the management of pediatric and adult onset ulcerative colitis — lessons from the joint ECCO and ESPGHAN consensus guidelines for the management of pediatric ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* (2014) 8 (1): 1-4.
7. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, et al. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:437–43.
8. Phavichitr N, Cameron DJ, Catto-Smith AG. Increasing incidence of Crohn’s disease in Victorian children. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18(3):329–332.
9. Schildkraut V, Alex G, Cameron DJ, et al. Sixty-year study of incidence of childhood ulcerative colitis finds eleven-fold increase beginning in 1990s. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(1):1–6.
10. Turner D. et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2007; 133(2):423-32.
11. Wiernicka A, Szymanska S, Cielecka-Kuszyk J, Dadalski M, Kierkus J. Histological healing after infliximab induction therapy in children with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2015 Oct 7. 21 (37):10654-61.

ANEXA 1. Ghidul pacientului cu colită ulceroasă

Ce este colita ulceroasă?

Colita ulceroasă reprezintă maladie inflamatorie intestinală cronică cu afectarea preponderentă a segmentului distal al intestinului gros. Zonele de inflamație afectează de obicei rectul cu ulcerarea suprafeței mucoase.

Colita ulceroasă:

- nu este infecțioasă sau contagioasă;
- nu este sindromul intestinului iritabil;
- nu este cancer.

Care sunt cauzele?

Deși există multe cercetări, cauza colitei ulceroase este încă incertă. În prezent mai mulți cercetători susțin că la apariția bolii participă o combinație de factori: **genele** (care predispun la această maladie) pe care copilul le moștenește de la părinți și apoi o reacție anormală a **sistemului imunitar** (sistemul de protecție a organismului) intestinal la anumiți factori nocivi din mediul înconjurător (virusi, bacterii inclusiv acele care trăiesc în mod normal în intestinul nostru), **dieta și stresul**.

Cum se manifestă?

Maladia data deseori este descrisă a avea manifestări cronice, cea ce înseamnă că se poate desfășura de-a lungul vieții cu perioade de sănătate (remisie) care alternează cu reactivări (recidive) ale bolii.

Manifestările clinice:

- durere în stomac sau burtă
- diaree uneori amestecat cu sânge și mucus



- pierderea poftei de mâncare, scăderea în greutate și creșterea încetinită în înălțime
- greață
- oboseală
- senzație generală de rău la subfebrilitate și febră
- paliditate.



Unii copii cu colită ulceroasă pot avea și afectarea altor organe cu ar fi artrita (inflamarea articulațiilor), ulcere la nivelul gurii, erupții cutanate cu mici pete roșii dureroase pe gât (eritem nodosum), hepatită (ocazional), un număr mic de copii pot prezenta inflamarea structurilor globilor ocular (cu afectarea ulterioară a vederii).

Pentru confirmarea diagnosticului sunt necesare investigații de laborator (*hemoleucograma, biochimia sîngelui, teste imunologice, sumarul urinei, coprograma, coprocultura*) și instrumentale (*endoscopie cu biopsia intestinală, RMN abdominală, ecografia organelor interne și altele la necesitate*), consultația altor specialiștilor de profil: *reumatolog, oftalmolog, dermatolog, hematolog, chirurg.*

Tratamentul

Colita ulceroasă afectează copiii în mod diferit, dar scopul tratamentului este de a face copilul să se simtă mai bine, și apoi să mențină simptomele sub control cît mai mult timp. Sunt câteva tipuri de tratament în dependență de gravitate și evoluția bolii poate fi tratată cu formule alimentare speciale, diete (cunoscute și ca terapii nutriționale sau enterale), medicamente, intervenții chirurgicale sau o combinație dintre toate acestea.

Regimul igienic: copilul dvs. va avea o activitate fizică obișnuită în absența complicațiilor. Se vor evita activitățile sportive de impact major pentru minimalizarea riscului fracturilor la copiii cu osteoporoză în urma corticoterapiei îndelugate.

Regimul dietetic

La copii tratamentul nutrițional este adesea încercat mai întâi de toate celelalte, deoarece studiile efectuate la copii au demonstrat că este la fel de eficient ca steroizi (vezi medicamentele utilizate mai jos) și are mai puține efecte secundare. De obicei, implică o dietă lichidă, în loc de alimente solide, pentru câteva săptămâni.

Majoritatea copiii răspund foarte bine la acest tratament nutrițional, și poate adesea însemna că utilizarea steroizilor poate fi redusă sau chiar evitată. Copilul dvs. poate continua mult timp medicamente pe termen lung pentru a ajuta la menținerea stării lor sub control.



Tratamentul medicamentos va fi administrat doar la indicația medicului specialist!

Medicamentele utilizate au scop de a diminua activitatea bolii prin oprirea inflamației și reducerea șanselor unei recidive sau reactivări a maladiei. Ca și în cazul majorității medicamentelor, pot exista unele reacții adverse nedorite, dar medicamentele prescrise pentru copilul dvs. vor fi folosite foarte atent și în cele mai mici doze necesare pentru a obține rezultatul dorit. Echipa de specialiști va monitoriza foarte mult sănătatea copilului dumneavoastră și vă va explica detaliat modul în care medicamentul va funcționa. În prezent sunt mai multe grupuri de preparate însă schema va fi selectată individual pentru copilul dvs. În dependență de gravitatea maladiei: corticosteroizi, aminosalicilați, preparate biologice, imunomodulatoare.

În cazuri complicate cu absces, fistule, stricturi poate fi necesară implicarea chirurgicală pentru ameliorarea stării copilului.

Cum trebuie supravegheat copilul?

Copilul dvs. va fi supravegheat toată viața de o echipă de specialiști din mai multe profiluri



medicale în dependență de simptomele maladiei, iar frecvența vizitelor și examinărilor clinice și paraclinice va fi organizată conform unui program special se monitorizare în dependență de faza bolii (activă sau remisie).

În prezent colita ulceroasă nu poate fi vindecată, cu alte cuvinte să dispară complet, dar multe pot fi făcute pentru a minimiza simptomele sale și ajuta copilul să traiască o viață normală. O dată tratamentul este început, multe dintre simptomele copilului dumneavoastră ar trebui să se diminueze în câteva săptămâni. Deși pot exista apoi perioade de recidivă cu alternarea perioadelor de remisiune când simptomele mai mult sau mai puțin dispar. Cel mai important e că tratamentul le permite copiilor continuarea studiilor și participarea la alte activități cotidiene, școlare sau sportive. Mulți pleacă apoi - la formarea continuă, formare profesională sau încadrarea în câmpul muncii.

Succese!!!

ANEXA 2. Fișa standardizată de audit bazat pe criteriile pentru protocolul clinic național „Colita ulceroasă la copil”

FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT BAZAT PE CRITERIILE PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „COLITA ULCEROASĂ LA COPIL”		
	Domeniul Prompt	Definiții și note
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	Colita ulceroasă
INTERNAREA		
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
DIAGNOSTICUL		

18	Teste biochimice și imunologice	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
19	Endoscopie superioară și/sau inferioară cu biopsia esofagiană, gastrică, intestinală	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
TRATAMENTUL		
21	Tratament conform protocolului clinic național	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
23	Răspuns terapeutic	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA		
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
DECESUL PACIENTULUI		
30	Decesul în spital	Nu = 0; Decesul cauzat de colita ulceroasă = 1; Alte cauze de deces = 2; Nu se cunoaște = 9