



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

Boala și sindromul Caroli la copil

Protocol clinic național

PCN-257

Chișinău, 2016

Aprobat prin ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova din, proces verbal nr.2 din 24.05.2016

Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr.600 din 22.07.2016 cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Boala și sindromul Caroli la copil ”

Elaborat de colectivul de autori:

Ion Mihiu IMSP Institutul Mamei și Copilului
Olga Tighineanu 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 Cumpana Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate
Vladislav Zara Agenția Medicamentului
Ghenadie Curocichin Comisia de specialitate a MS în medicina de familie

CUPRINS

| | |
|---|-----------|
| ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT | 4 |
| PREFAȚĂ | 4 |
| A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ | 4 |
| A.1. Diagnostic | 4 |
| A.2. Codul bolii | 4 |
| A.3. Utilizatorii | 4 |
| A.4. Scopurile protocolului | 4 |
| A.5. Data elaborării protocolului | 5 |
| A.6. Data reviziei următoare | 5 |
| A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor | 5 |
| A.8. Definițiile folosite în document | 5 |
| A.9. Informație epidemiologică | 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. ALGORITMI DE CONDUCĂ | 10 |
| C.1.1. Managementul de conduită | 10 |
| C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR | 11 |
| C.2.1. Clasificarea | 11 |
| C.2.2. Factorii etiologici și factorii de risc | 11 |
| C.2.3. Profilaxia | 11 |
| C.2.4. Screening-ul | 11 |
| C.2.5. Conduita pacientului | 11 |
| C.2.5.1. Anamneza | 11 |
| C.2.5.2. Examenul clinic | 11 |
| C.2.5.3. Investigații paraclinice | 11 |
| C.2.5.4. Diagnosticul diferențial | 13 |
| C.2.6. Tratamentul | 13 |
| C.2.7. Supravegherea | 13 |
| D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI..... | 14 |
| D.1. Instituțiile de asistență medicală primară | 14 |
| D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator | 14 |
| D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de hepatologie și gastroenterologie | 15 |
| E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI..... | 15 |
| BIBLIOGRAFIE..... | 16 |
| ANEXA 1. GHIDUL PACIENTULUI CU BOALA ȘI SINDROMUL CAROLI | 16 |
| ANEXA 2. FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „BOALA ȘI SINDROMUL CAROLI LA COPIL”..... | 17 |

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

| | |
|--------------|--|
| AgHBs | <i>Antigenul de suprafață al virusului hepatitei B</i> |
| ALT | <i>Alaninaminotransferaza</i> |
| AST | <i>Aspartataminotransferaza</i> |
| CIM-X | <i>Clasificarea Internațională a Maladiilor, revizia a X-a</i> |
| CMV | <i>Citomegalovirus</i> |
| EASL | <i>European Association for the Study of the Liver</i> |
| FA | <i>Fosfataza alcalină</i> |
| GGT | <i>Gamaglutamiltranspeptidaza</i> |
| HCV | <i>Hepatitis virală C</i> |
| HDV | <i>Hepatitis virală D</i> |
| Ig | <i>Imunoglobulină</i> |
| IMSP | <i>Instituție Medico-Sanitară Publică</i> |
| LDH | <i>Lactatdehidrogenaza</i> |
| MS | <i>Ministerul Sănătății</i> |
| N | <i>Norma</i> |
| PCN | <i>Protocol Clinic Național</i> |
| RM | <i>Republica Moldova</i> |
| RMN | <i>Rezonanța magnetică nucleară</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. Protocolul de față a fost fundamentat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind „Boala și Sindromul Caroli la copil” și va servi drept matrice pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MS RM pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnostic:

1. *Sindromul Caroli*
2. *Boala Caroli*

A.2. Codul bolii (CIM 10):

E 80.7 Tulburări de metabolism ale bilirubinei, fără precizare.

A.3. Utilizatorii:

- Oficiile medicilor de familie (medic de familie și asistentele medicale de familie);
- Centrele de sănătate (medic de familie);
- Centrele medicilor de familie (medic de familie);
- Instituțiile/secțiile consultative (hepatolog, gastroenterolog);
- Asociațiile medicale teritoriale (medic de familie, pediatru, hepatolog, gastroenterolog, infecționist);
- Secțiile de copii ale spitalelor raionale și municipale (pediatru, hepatolog, gastroenterolog, infecționist, urolog);
- Secția gastroenterologie și hepatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului (hepatolog, gastroenterolog).

A.4. Scopurile protocolului:

1. Diagnosticul precoce.
2. Ameliorarea pronosticului, prin reducerea complicațiilor.





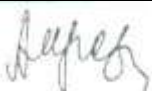


A.5. Data elaborării protocolului: 2016

A.6. Data reviziei următoare: 2019

A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor:

| 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 „N. Testemițanu”. |
| Dr. Tighineanu Olga | Secția gastroenterologie și hepatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului. |

Protocolul a fost discutat aprobat si contrasemnat:

| Denumirea institutiei | Persoana responsabila - semnatura |
|--|---|
| Societatea Științifico-Practică a Pediatriilor din Moldova |  |
| 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. Definițiile folosite în document

Boala Caroli – anomalie congenitală, autosomal recesivă, cu ectazia sau dilatarea segmentară a ductelor mari intrahepatice, fără fibroză hepatică.

Sindromul Caroli – anomalie congenitală, autosomal recesivă, cu ectazia sau dilatarea ductelor mari și mici intrahepatice, cu fibroză hepatică congenitală.

A.9. Informație epidemiologică

- **Incidența generală:**
 - sindromului Caroli 1 caz la 100.000 de persoane.

B. PARTEA GENERALĂ

| B.1. Nivel de asistență medicală primară | | |
|---|--|---|
| Descriere (măsurile) | Motive (repere) | Pași (modalități și condiții de realizare) |
| I | II | III |
| 1. Profilaxia | | |
| 1.1. Profilaxia secundară (C.2.3) | <ul style="list-style-type: none"> Sabilirea precoce a diagnosticului și prevenirea apariției complicațiilor. | <ul style="list-style-type: none"> Sabilirea precoce a diagnosticului și prevenirea apariției complicațiilor (caseta 3). |
| 1.2. Screening-ul (C.2.4) | <ul style="list-style-type: none"> Screening-ul este recomandat pentru: <ul style="list-style-type: none"> testarea prenatală; stabilirea precoce a diagnosticului; supravegherea. | <ul style="list-style-type: none"> Screening-ul secundar impune evaluarea tuturor rudelor de gradul I al unui caz diagnosticat (caseta 4). |
| 2. Diagnosticul | | |
| 2.1. Suspectarea diagnosticului de Boală și Sindrom Caroli (C.2.5) | <ul style="list-style-type: none"> Manifestările clinice la <i>nou-născuți</i>: evoluție severă, cu sindrom de colestază, asociat cu polichistoză renală (60%); la <i>adolescenți</i>, – predominarea manifestărilor hepatice: icter moderat, periodic; prurit; febră; dureri abdominale intermitente în hipocondrul drept; hematemeză/melenă; ascită. Investigațiile de laborator: hemoleucograma, biochimia (bilirubina și fracțiile, ALT, AST), sumarul urinei. | <p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anamneza și evaluarea factorilor de risc (casetele 3, 5). Examenul clinic (casetele 6, 7). Diagnosticul diferențial (caseta 8). Investigații paraclinice obligatorii (tabelul 3). <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> Investigații paraclinice recomandabile (tabelul 3). |
| 2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5) | <ul style="list-style-type: none"> Stabilirea diagnosticului. | <ul style="list-style-type: none"> Toți pacienții cu suspecție la Boala Caroli și Sindromul Caroli vor fi îndreptați la hepatolog, gastroenterolog. Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 11). |
| 3. Tratamentul | | |
| 3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6) | <ul style="list-style-type: none"> Ameliorarea simptomatologiei în perioadele de acutizare. | <ul style="list-style-type: none"> Ameliorarea simptomatologiei în perioadele de acutizare (caseta 9). |
| 3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6) | <ul style="list-style-type: none"> Tratament specific nu există. Tratament simptomatic – ameliorarea manifestărilor clinice (vezi PCN „Colestaza la copil”). | <ul style="list-style-type: none"> Evaluarea conduitei terapeutice în funcție de manifestările clinice (caseta 9). Supravegherea eventualelor complicații (caseta 12). |
| 4. Supravegherea (C.2.7) | <ul style="list-style-type: none"> Monitorizarea evoluției manifestărilor clinice. Ajustarea conduitei terapeutice. Depistarea precoce a complicațiilor. | <ul style="list-style-type: none"> Se va elabora un plan individual de supraveghere, în funcție de evoluția patologiei (caseta 14). Supraveghere multidisciplinară (la necesitate): medicul de familie, pediatru, hepatolog, gastroenterolog, urolog. |

| B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator | | |
|---|---|---|
| Descriere (măsurile) | Motive (repere) | Pași (modalități și condiții de realizare) |
| I | II | III |
| 1. Profilaxia | | |
| 1.1. Profilaxia secundară (C.2.3) | <ul style="list-style-type: none"> Sabilirea precoce a diagnosticului și prevenirea apariției complicațiilor. | <ul style="list-style-type: none"> Sabilirea precoce a diagnosticului și prevenirea apariției complicațiilor (caseta 3). |
| 1.2. Screening-ul (C.2.4) | <ul style="list-style-type: none"> Screening-ul este recomandat pentru: <ul style="list-style-type: none"> testarea prenatală; stabilirea precoce a diagnosticului; supravegherea. | <ul style="list-style-type: none"> Screening-ul secundar impune evaluarea tuturor rudelor de gradul I al unui caz diagnosticat (caseta 4). |
| 2. Diagnosticul | | |
| 2.1. Suspectarea diagnosticului de Boală și Sindrom Caroli (C.2.5) | <ul style="list-style-type: none"> Manifestările clinice la <i>nou-născuți</i>: evoluție severă, cu sindrom de colestază, asociat cu polichistoză renală (60%); la <i>adolescenți</i>, – predominarea manifestărilor hepatice: icter moderat, periodic; prurit; febră; dureri abdominale intermitente în hipocondrul drept; hematemeză/melenă; ascită. Investigațiile de laborator: hemoleucograma, biochimia (bilirubina și fracțiile, ALT, AST, FA, GGT, colesterol, trigliceride, ureea, creatinina), sumarul urinei. Teste imunologice: Ig G, M, A; anti CMV IgM, anti CMV IgG; Epstein Barr IgM, Epstein Barr IgG; AgHBs, anti HCV. Consult multidisciplinar: genetic; urolog. Investigații paraclinice: examenul ecografic complex; examenul ecografic cu Doppler. | <p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anamneza și evaluarea factorilor de risc (casetele 3, 5). Examenul clinic (casetele 6, 7). Diagnosticul diferențial (caseta 8). Investigații paraclinice obligatorii (tabelul 3). <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> Investigații paraclinice recomandabile (tabelul 3). |
| 2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5) | <ul style="list-style-type: none"> Stabilirea precoce a diagnosticului. Elaborarea conduitei terapeutice. | <ul style="list-style-type: none"> Toți pacienții cu suspecție la la Boala Caroli și Sindromul Caroli vor fi îndreptați la hepatolog, gastroenterolog. Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 11). |
| 3. Tratamentul | | |
| 3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6) | <ul style="list-style-type: none"> Ameliorarea simptomatologiei în perioadele de acutizare. | <ul style="list-style-type: none"> Ameliorarea simptomatologiei în perioadele de acutizare (caseta 9). |

| | | |
|---------------------------------------|---|---|
| 3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6) | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Tratament specific nu există.</i> • Tratament simptomatic – ameliorarea manifestărilor clinice (vezi PCN „<i>Colestaza la copil</i>”). | <ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea conduitei de tratament în funcție de manifestările clinice (<i>caseta 9</i>). • Supravegherea eventualelor complicații (<i>caseta 12</i>). |
| 4. Supravegherea (C.2.7) | <ul style="list-style-type: none"> • Monitorizarea evoluției manifestărilor clinice. • Depistarea precoce a complicațiilor. | <ul style="list-style-type: none"> • Se va elabora un plan individual de supraveghere, în funcție de evoluția patologiei (<i>caseta 14</i>). • Supraveghere multidisciplinară (<i>la necesitate</i>): medicul de familie, pediatru, hepatolog, gastroenterolog, urolog. |

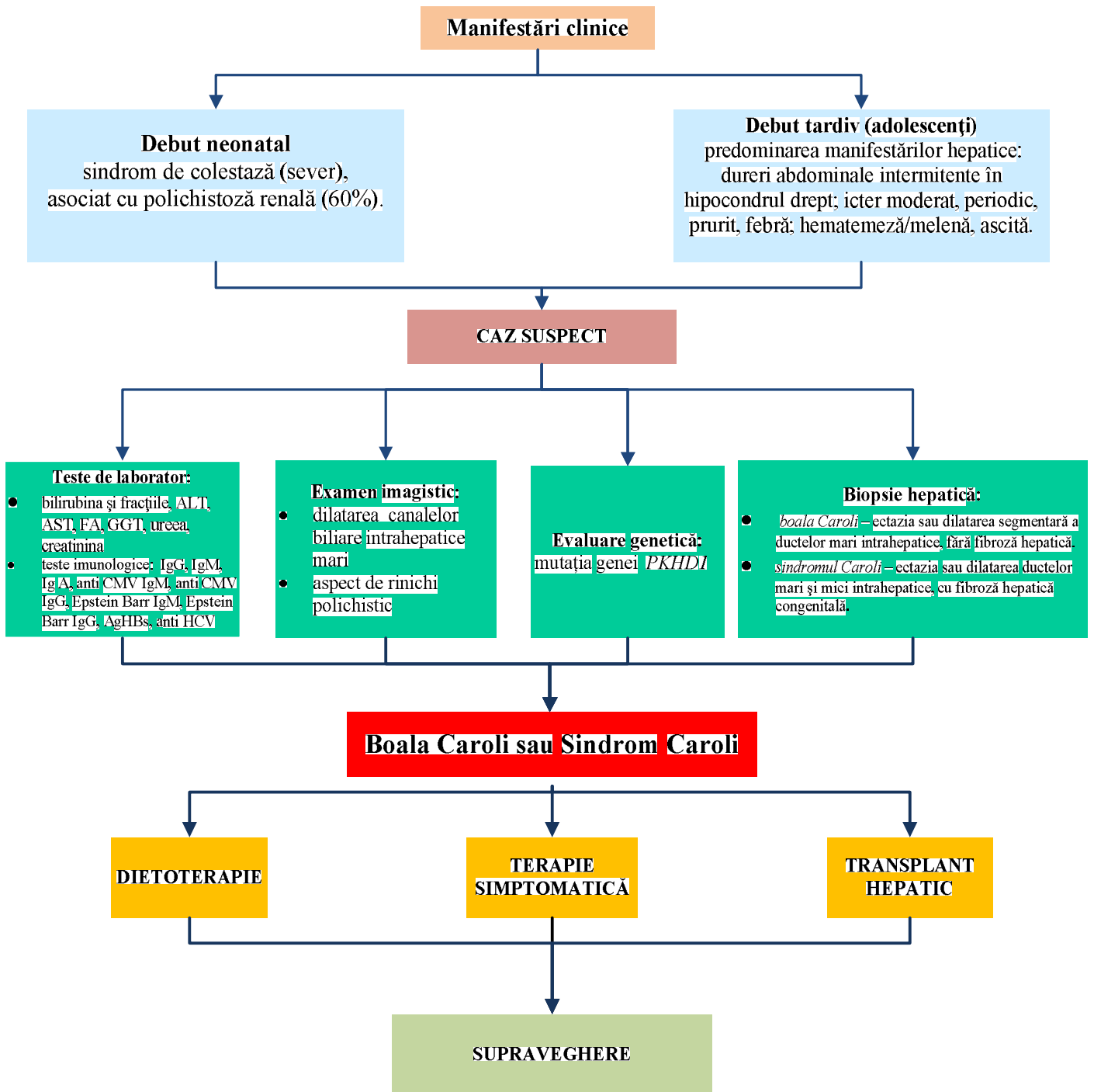
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească

| 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 confirmarea diagnosticului și în prezența complicațiilor. | <ul style="list-style-type: none"> • Criteriile de spitalizare (<i>caseta 11</i>). |
| 2. Diagnosticul | | |
| 2.1. Confirmarea diagnosticului de Boală și Sindrom Caroli (C.2.5) | <ul style="list-style-type: none"> • Manifestările clinice la <i>nou-născuți</i>: evoluție severă, cu sindrom de colestază, asociat cu polichistoză renală (60%); la <i>adolescenți</i>, – predominarea manifestărilor hepatice: icter moderat, periodic; prurit; febră; dureri abdominale intermitente în hipocondrul drept; hematemeză/melenă; ascită. • Investigațiile de laborator: hemoleucograma, biochimia (bilirubina și fracțiile, ALT, AST, FA, GGT, colesterol, trigliceride, ureea, creatinina), sumarul urinei. • Teste imunologice: Ig G, M, A; anti CMV IgM, anti CMV IgG; Epstein Barr IgM, Epstein Barr IgG; AgHBs, anti HCV. • Evaluarea genetică: mutația genei <i>PKHD1</i>. • Consult multidisciplinar: genetic; urolog. • Investigații paraclinice: examenul ecografic complex; examenul ecografic cu Doppler, RMN în regim colangiografic, biopsia hepatică. | <p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza și evaluarea factorilor de risc (<i>casetele 3, 5</i>). • Examenul clinic (<i>casetele 6, 7</i>). • Diagnosticul diferențial (<i>caseta 8</i>). • Investigații paraclinice obligatorii (<i>tabelul 3</i>). <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Investigații paraclinice recomandabile (<i>tabelul 3</i>). |
| 3. Tratamentul | | |
| 3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6) | <ul style="list-style-type: none"> • Ameliorarea simptomatologiei în perioadele de acutizare. | <ul style="list-style-type: none"> • Recomandări privind modificarea regimului igienico-dietetic |

| | | |
|--|---|---|
| | | |
| <p>3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6)</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Tratament simptomatic – ameliorarea manifestărilor clinice (vezi PCN „<i>Colestaza la copil</i>”). • Chirurgical – transplant hepatic. | <ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea conduitei de tratament în funcție de manifestările clinice (caseta 9). • Supravegherea eventualelor complicații (caseta 12). • Supravegherea reacțiilor adverse ale medicamentelor. |
| <p>4. Externarea</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Durata aflării în staționar poate fi 7-14 zile, în funcție de evoluția bolii. | <p>Extrasul obligatoriu va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ diagnosticul precizat desfășurat; ✓ rezultatele investigațiilor și tratamentului efectuat; ✓ recomandări explicite pentru medicul de familie și pacient. <p>OBLIGATORIU:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se va elabora un plan individual de supraveghere, în funcție de evoluția patologiei (caseta 14). • Supraveghere multidisciplinară (<i>la necesitate</i>): medicul de familie, pediatru, hepatolog, gastroenterolog, urolog. • Oferirea informației pentru pacient (Anexa 1). |

C. 1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C.1.1. Managementul de conduită



C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea

Caseta 1. Clasificarea

- Boala Caroli
- Sindrom Caroli

C.2.2. Factorii etiologici și factorii de risc

Caseta 2. Factorul etiologic și factorii de risc

- în boala Caroli – mutația genetică nu este cunoscută, poate apărea sporadic, ca rezultat al unei mutații genetice spontane;
- în sindromul Caroli – mutația genei *PKHD1*, care codifică proteina *fibrocistina*, implicată în tubulogeneza ductelor biliare.

C.2.3. Profilaxia

Caseta 3. Profilaxia

Profilaxia primară nu există.

Profilaxia secundară constă în prevenirea complicațiilor.

C.2.4. Screening-ul

Caseta 4. Screening-ul

- **Screening-ul** primar nu există.
- **Screening-ul** secundar, în anamneza eredocolaterală pozitivă.

C.2.5. Conduita pacientului

C.2.5.1. Anamneza

Caseta 5. Repere anamnestice

- anamneza eredo-colaterală;
- prezența manifestărilor hepatice;
- prezența afecțiunilor asociate.

C.2.5.2. Examenul clinic

Caseta 6. Manifestările clinice

- **Debut neonatal** – evoluție severă cu sindrom de coleastăză, asociat cu polichistoză renală (60%).
- **Debut tardiv (adolescenți)** – predominarea manifestărilor hepatice:
 - dureri abdominale intermitente în hipocondrul drept;
 - icter moderat, periodic, prurit, febră;
 - hematemeză/melenă, ascită.
- **Afecțiuni asociate:** polichistoză renală; ectazia tubulară renală; fibroză interstițială renală; insuficiență renală; litiaza biliară.

Caseta 7. Examenul fizic

- tegumente icterice;
- abdomenul mărit în volum, hepatomegalie moderată, indoloră netedă, regulată, asociată cu splenomegalie minimă sau moderată;
- în *ciroză hepatică compensată* – splenomegalie, steluțe vasculare, „cap de meduză” (circulație colaterală abdominală), eritroza palmară, atrofie testiculară, ginecomastie;
- în *ciroza hepatică decompensată* – icter, ascita, edeme periferice și encefalopatie hepatică.

C.2.5.3 Investigații paraclinice

- teste de laborator
- investigații paraclinice
- teste genetice
- biopsia hepatică

Tabelul 1. Teste de laborator

| Examinarea paraclinică | Rezultatele scontate |
|---------------------------|--|
| Hemoleucograma | - leucocite – N, ↓, ↑; - trombocite – N, ↓; - VSH – N, ↑. |
| Teste biochimice | - bilirubina totală – ↑, bilirubina directă– ↑; indirectă – N. - ALT, AST – N, ↑; - FA - N, ↑; - GGT - N, ↑; - ureea - N, ↑; - creatinina - N, ↑. |
| Coagulograma | - timpul de protrombină – N, ↑; - timpul parțial de tromboplastină activă – N, ↑. |
| Sumarul urinei | - absența pigmentilor biliari în sedimentul urinar. |
| Teste imunologice | - Ig M, G, A; - AgHBs, anti HCV; - anti CMV Ig M, anti CMV Ig G; - Epstein Barr Ig M, Epstein Barr Ig G. |
| Evaluarea genetică | - mutația genei PKHD1. |

Tabelul 2. Investigațiile paraclinice

| Investigația | Rezultatele scontate |
|------------------------------------|---|
| Examenul ecografic | <ul style="list-style-type: none"> • Dilatarea ductelor biliare intra- și/sau extrahepatice; • Aspect de rinichi polichistic. |
| RMN în regim colangiografic | <ul style="list-style-type: none"> • Vizualizarea arborelui biliar intra- și extrahepatice. |
| Biopsia hepatică | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Boala Caroli</i> – ectazia sau dilatarea segmentară a ductelor mari intrahepatice, fără fibroză hepatică. • <i>Sindromul Caroli</i> – ectazia sau dilatarea ductelor mari și mici intrahepatice, cu fibroză hepatică congenitală. |

Tabelul 3. Examinările clinice și paraclinice în cadrul asistenței medicale primare, specializată de ambulator și spitalicească

| Investigația | AM primară | AM spitalizată 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>Examen copro parazitologic</i> | <i>O</i> | <i>O</i> | <i>O</i> |
| <i>Bilirubina și fracțiile ei</i> | <i>O</i> | <i>O</i> | <i>O</i> |
| <i>ALT, AST</i> | <i>O</i> | <i>O</i> | <i>O</i> |
| <i>FA</i> | | <i>O</i> | <i>O</i> |
| <i>GGT, LDH</i> | | <i>O</i> | <i>O</i> |
| <i>Ureea</i> | | <i>O</i> | <i>O</i> |
| <i>Creatinina</i> | | <i>O</i> | <i>O</i> |
| <i>AgHBs, anti HCV</i> | | <i>R</i> | <i>O</i> |
| <i>Ig G, M, A</i> | | <i>R</i> | <i>R</i> |
| <i>anti CMV Ig M, anti CMV Ig G</i> | | <i>R</i> | <i>O</i> |
| <i>Epstein Barr Ig M, Epstein Barr Ig G</i> | | <i>R</i> | <i>O</i> |
| <i>Examen ecografic cu Doppler</i> | | <i>O</i> | <i>O</i> |
| <i>Examen endoscopic</i> | | <i>R</i> | <i>R</i> |
| <i>RMN în regim colangiografic</i> | | <i>R</i> | <i>R</i> |
| <i>Biopsia hepatică</i> | | | <i>R</i> |

Legendă: O – obligatoriu; R – recomandabil.

C.2.5.4. Diagnosticul diferențial

Caseta 8. Diagnosticul diferențial

- icter neonatal, atrezia biliară, boala și sindromul Caroli, mucoviscidoza, colestaza familială intrahepatică progresivă, tirozinemia.

C.2.6. Tratamentul

Caseta 9. Tratament

- **nemedicamentos** – respectarea regimului igienico-dietetic în perioadele de acutizare;
- **medicamentos:**
 - tratament specific nu există;
 - tratament simptomatic – ameliorarea simptomatologiei clinice (vezi *Protocolul Clinic Național „Colestaza la copil”*);
- **chirurgical** – transplant hepatic și/sau renal combinat.

Caseta 10. Tratamentul chirurgical

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Indicațiile segmentectomiei hepatice <ul style="list-style-type: none"> – afectare monolobară; – episoade recurente de colangită; – funcția hepatică păstrată. | <ul style="list-style-type: none"> • Indicațiile transplantului hepatic <ul style="list-style-type: none"> – afecțiune difuză; – decompensarea progresivă a funcției hepatice. |
|---|---|

Caseta 11. Criteriile de spitalizare și externare

| Criteriile de spitalizare | Criteriile de externare |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • confirmarea diagnosticului • prezența complicațiilor | <ul style="list-style-type: none"> • ameliorare clinică • normalizarea indicilor de laborator |

Caseta 12. Complicații

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • bacteriemie și/sau sepsis; • coledocolitiază biliară; • episoade recurente de colangită; • colangiocarcinom (7-14 %); • hipertensiune portală; | <ul style="list-style-type: none"> • hemoragii din varicele esofagiene; • abces hepatic; • insuficiență hepatică; • nefrocalcinoză, ureterală, ale vezicii urinare; • hidroureteronefroză obstructivă. |
|--|---|

Caseta 13. Pronosticul

- prognosticul este variabil și depinde de frecvența și severitatea episoadelor de colangită, prezența patologiilor asociate și riscul crescut de cancer al tractului biliar;
- în debutul precoce, progresiv supraviețuirea este de 5-10 ani.

C.2.7. Supravegherea

Caseta 14. Supravegherea

- perioada de supraveghere va dura pe toată perioada copilăriei (*până la 18 ani*);
- determinarea testelor biochimice în dinamică, în funcție de gradul de afectare;
- monitorizare multidisciplinară (urolog, genetic) la necesitate.

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

| | |
|---|-------------------------------|
| D.1. Instituțiile de asistență medicală primară | Personal: |
| | Dispozitive medicale: |
| | Examinări paraclinice: |
| | Medicamente |
| D.2. Instituțiile/sectiile de asistență medicală specializată de ambulator | Personal: |
| | Dispozitive medicale: |
| | Examinări paraclinice: |
| | Medicamente |

| | |
|--|---|
| D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de hepatologie și gastroenterologie | Personal: |
| | <ul style="list-style-type: none"> • medic pediatru; • medic hepatolog; • medic gastroenterolog; • medic urolog; • medic de laborator; • medic imagist; • asistente medicale; • acces la consultațiile calificate: genetic; urolog. |
| | Dispozitive medicale: |
| | <ul style="list-style-type: none"> • cântar pentru sugari; • cântar pentru copii mari; • panglica-centimetru; • fonendoscop; • ultrasonograf; • rezonanța magnetică nucleară. |
| | Examinări paraclinice: |
| | <ul style="list-style-type: none"> • investigațiile de laborator: hemoleucograma, biochimia (bilirubina și fracțiile, ALT, AST, FA, GGT, colesterol, trigliceride, ureea, creatinina), sumarul urinei. • teste imunologice: Ig G, M, A; anti CMV IgM, anti CMV IgG; Epstein Barr IgM, Epstein Barr IgG; AgHBs, anti HCV. • cabinet ecografic cu Doppler; • cabinet de diagnostic funcțional; • laborator de genetică; • laborator radioizotopic; • laborator imunologic; • laborator virusologic; • serviciul morfologic cu citologie. |
| | Medicamente: |
| | <ul style="list-style-type: none"> • coleretice (acid ursodeoxicolic); • barbiturice (fenobarbital); • vitaminele liposolubile (vitaminele A, D, E, K), <i>vezi PCN „Coolestaza la copil”</i>. |

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI

| No | Scopul | Indicatorul | Metoda de calculare a indicatorului | |
|----|---|--|---|---|
| | | | Numărătorul | Numitorul |
| 1. | Depistarea precoce a pacienților cu diagnosticul stabilit de Boala și Sindromul Caroli la copii | Ponderea pacienților cu diagnosticul de Boala și Sindromul Caroli diagnosticați în prima lună de la apariția semnelor clinice | Numărul pacienților cu diagnosticul de Boala și Sindromul Caroli la copii în prima lună, de la apariția semnelor clinice, pe parcursul unui an x 100 | Numărul total de pacienți cu diagnosticul de Boala și Sindromul Caroli la copii, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an. |
| 2. | Ameliorarea examinării pacienților cu diagnosticul de Boala și Sindromul Caroli | Ponderea pacienților cu diagnosticul de Boala și Sindromul Caroli, cărora li sa efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu conform | Numărul pacienților cu diagnosticul stabilit de Boala și Sindromul Caroli, cărora li sa efectuat examenul clinic, paraclinic și tratamentul obligatoriu | Numărul total de pacienți cu diagnosticul stabilit de Boala și Sindromul Caroli, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an. |

| | | | |
|--|---|---|--|
| | recomandărilor protocolului clinic național „Boala și Sindromul Caroli la copil.” | conform recomandărilor protocolului clinic național „Boala și Sindromul Caroli la copil.” pe parcursul ultimului an x 100 | |
|--|---|---|--|

BIBLIOGRAFIE

1. Clasificația Internațională a Maladiilor, revizia a X-a, *București*, 1993, vol. 1.
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *European Association for the Study of the Liver / Journal of Hepatology* 51 (2009) 237–267.
3. Ibraghimov-Beskrovnaya O, Bukanov N. Polycystic kidney diseases: from molecular discoveries to targeted therapeutic strategies. *Cell Mol Life Sci.* 2008 Feb. 65(4):605-19.
4. Leelawat K, Sakchinabut S, Narong S, Wannaprasert J. Detection of serum MMP-7 and MMP-9 in cholangiocarcinoma patients: evaluation of diagnostic accuracy. *BMC Gastroenterol.* 2009 Apr 30. 9:30.
5. Mișu I., Tighineanu O. Maladiile digestive la copii. *Chișinău* 2013.
6. Millwala F, Segev DL, Thuluvath PJ. Caroli's disease and outcomes after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008 Jan. 14(1):11-7.
7. Nakanuma Y, Harada K, Sato Y, Ikeda H. Recent progress in the etiopathogenesis of pediatric biliary disease, particularly Caroli's disease with congenital hepatic fibrosis and biliary atresia. *Histol Histopathol.* 2010 Feb. 25 (2):223-35.
8. Rawat D, Kelly DA, Milford DV, et al. Phenotypic Variation and Long-Term Outcome in Children With Congenital Hepatic Fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* August 2013. 57 (2):161-6.
9. Sato Y, Ren XS, Nakanuma Y. Caroli's Disease: Current Knowledge of Its Biliary Pathogenesis Obtained from an Orthologous Rat Model. *Int J Hepat.* July 2012. doi:10.1155/2012/107945.
10. Srinath A, Shneider BL. Congenital Hepatic Fibrosis and Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 May. 54(5):580-7.
11. Wang ZX, Yan LN, Li B, Zeng Y, Wen TF, Wang WT. Orthotopic liver transplantation for patients with Caroli's disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2008 Feb. 7(1):97-100.

ANEXA 1. Ghidul pacientului cu Boala și Sindromul Caroli

Definiție

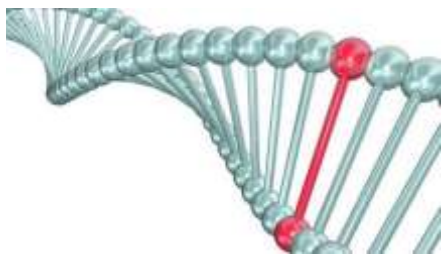
Boala Caroli – afecțiune congenitală, caracterizată prin ectazia sau dilatarea segmentară a ductelor mari intrahepatice, fără fibroză hepatică.

Sindromul Caroli – afecțiune congenitală, caracterizată prin ectazia ductelor mari și mici, asociată cu diferite grade de fibroza hepatică congenitală difuză sau segmentară. Des asociată cu polichistoză renală congenitală.



Etiologia

- în boala Caroli – mutația genetică nu este cunoscută, poate apărea sporadic, ca rezultat al unei mutații genetice spontane;
- în sindromul Caroli – mutația genei *PKHD1*, care codifică proteina *fibrocistina*, implicată în tubulogeneza ductelor biliare.



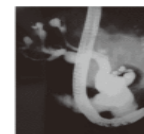
Manifestările clinice

- **Debut neonatal** – evoluție severă cu sindrom de colestază, asociat cu polichistoză renală (60%).
- **Debut tardiv (adolescenți)** – predominarea manifestărilor hepatice:
 - dureri abdominale intermitente în hipocondrul drept;
 - icter moderat, periodic, prurit, febră;
 - hematemeză/melenă, ascită.
- **Afecțiuni asociate:** polichistoza renală; ectazia tubulară renală; fibroză interstițială renală; insuficiență renală; litiaza biliară.



Cum vom stabili diagnosticul de Boala sau sindrom Caroli?

Pentru a stabili diagnosticul sunt necesare investigațiile: teste biochimice, examen ecografic al organelor interne și rinichi; rezonanța magnetică nucleară în regim colangiografic; biopsia hepatică.



Cum tratăm?

Tratament specific nu există, acești copii de obicei sunt tratați simptomatic cu: coleretice, vitamine liposolubile, la necesitate antibiotice. În cazul formelor grave și în prezența complicațiilor copii primesc indicații la tratament chirurgical, până la transplant hepatic și/sau renal.



Fiecare dintre noi este responsabil de viitorul copiilor noștri, atunci să-i ajutăm împreună să urmeze spre un viitor sănătos și luminos.

Succese!!!

ANEXA 2. Fișa standardizată de audit bazat pe criteriile pentru protocolul clinic național „Boala și sindromul Caroli la copil”

| FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERIILE PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „BOALA ȘI SINDROMUL CAROLI LA COPIL” | |
|--|---|
| Domeniul Prompt | Definiții și note |
| 1 | Denumirea instituției medico-sanitare evaluată prin audit |
| 2 | Persoana responsabilă de completarea |
| | Nume, prenume, telefon de contact |

| | | |
|----|---|--|
| | Fișei | |
| 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 | |
| 9 | Patologia | 0 = Boala Caroli; 1 = Sindromul Caroli |
| | INTERNAREA | |
| 10 | Data internării în spital | DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut |
| 11 | Timpul/ora internării la spital | Timpul (HH: MM) sau 9 = necunoscut |
| 12 | Secția de internare | Departamentul de urgență = 0 ; Secția de profil pediatric = 1; Secția de profil chirurgical = 2; Secția de terapie intensivă = 3 |
| 13 | Timpul parcurs până la transfer în secția specializată | ≤ 30 minute = 0; 30 minute – 1 oră = 1; ≥ 1oră = 2; nu se cunoaște = 9 |
| 14 | Data debutului simptomelor | Data (DD: MM: AAAA) 0 = debut neonatal; 1 = debut tardiv; 9 = necunoscută |
| 15 | Aprecierea criteriilor de spitalizare | Au fost aplicate: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9 |
| 16 | Tratament administrat la Departamentul de urgență | A fost administrat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9 |
| 17 | În cazul răspunsului afirmativ indicați tratamentul (medicamentul, doza, ora administrării): | |
| 18 | Transferul pacientului pe parcursul internării în secția de terapie intensivă în legătură cu agravarea patologiei | A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9 |
| | DIAGNOSTICUL | |
| 19 | Teste biochimice | Au fost efectuate după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9 |
| 20 | Examenul ecografic complex | A fost efectuat după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9 |
| 21 | Evaluarea genetică | A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9 |
| 22 | | În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9 |
| 23 | RMN în regim colangiografic | A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9 |
| 24 | | În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9 |
| 25 | Consult multidisciplinar (urolog) | A fost efectuat după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9 |
| 26 | În cazul răspunsului afirmativ indicați specialistul și concluzia | |
| | TRATAMENTUL | |
| 27 | Tratament simptomatic | Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9 |
| 28 | | În cazul răspunsului negativ tratamentul efectuat a fost în conformitate cu protocol: nu = 0; da = 1 |
| | EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA | |

| | | |
|----------------------------|---|--|
| 29 | Data externării sau decesului | Include data transferului la alt spital, precum și data decesului. |
| 30 | | Data externării (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută |
| 31 | | Data decesului (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută |
| 32 | Prescrierea recomandărilor la externare | Externat din spital cu indicarea recomandărilor: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9 |
| DECESUL PACIENTULUI | | |
| 33 | Decesul în spital | Nu = 0; Decesul cauzat de b./sdr. Caroli = 1; Moartea nu ar fi survenit în absența b./sdr. Caroli = 2; Alte cauze de deces = 3; nu se cunoaște = 9 |