



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA**

**Sindromul Alagille la copil**  
**Protocol clinic național**

**PCN-259**

**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.602 din 22.07.2016 cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Sindromul Alagille la copil”**

**Elaborat de colectivul de autori:**

**Ion Mihu** 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

<b>ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT .....</b>	<b>4</b>
<b>PREFAȚĂ.....</b>	<b>4</b>
<b>A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ.....</b>	<b>4</b>
A.1. 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 ce au participat la elaborarea protocolului	5
A.8. Definițiile folosite în document	5
A.9. Informație epidemiologică	5
<b>B. PARTEA GENERALĂ.....</b>	<b>6</b>
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
<b>C. 1. ALGORITM DE CONDUITĂ .....</b>	<b>10</b>
C 1.1. Managementul de conduită	10
<b>C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR.....</b>	<b>11</b>
C.2.1. Clasificarea	11
C.2.2. Factorii etiologici și 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.....	12
C.2.5.3. Investigațiile paraclinice .....	12
C.2.5.4. Diagnosticul diferențial.....	14
C.2.6. Tratamentul	14
C.2.7. Supravegherea	14
<b>D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI .....</b>	<b>15</b>
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	15
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator	15
D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de hepatologie și gastroenterologie	16
<b>E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI .....</b>	<b>16</b>
<b>BIBLIOGRAFIE .....</b>	<b>17</b>
<b>ANEXA 1. GHIDUL PACIENTULUI CU SINDROM ALAGILLE.....</b>	<b>18</b>
<b>ANEXA 2. FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „SINDROMUL ALAGILLE LA COPIL”.....</b>	<b>19</b>

## ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

<b>AgHBs</b>	<i>Antigenul de suprafață al virusului hepatitei B</i>
<b>ALT</b>	<i>Alaninaminotransferaza</i>
<b>anti HCV</b>	<i>Anticorp contra virusului hepatitei C</i>
<b>AST</b>	<i>Aspartataminotransferaza</i>
<b>CIM-X</b>	<i>Clasificarea Internațională a Maladiilor, revizia a X-a</i>
<b>CMV</b>	<i>Citomegalovirus</i>
<b>EASL</b>	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
<b>ECG</b>	<i>Electrocardiograma</i>
<b>Eco-CG</b>	<i>Ecocardiografia</i>
<b>FA</b>	<i>Fosfataza alcalină</i>
<b>GGT</b>	<i>Gamaglutamiltranspeptidaza</i>
<b>HDV</b>	<i>Hepatită virală D</i>
<b>Ig</b>	<i>Imunoglobulină</i>
<b>IMSP</b>	<i>Instituție Medico-Sanitară Publică</i>
<b>LDH</b>	<i>Lactatdehidrogenaza</i>
<b>MS</b>	<i>Ministerul Sănătății</i>
<b>N</b>	<i>Norma</i>
<b>PCN</b>	<i>Protocol Clinic Național</i>
<b>RM</b>	<i>Republica Moldova</i>
<b>RMN</b>	<i>Rezonanța magnetică nucleară</i>

## 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 „Sindromul Alagille 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 Alagille tip I.
2. Sindromul Alagille tip II.

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

**Q 44.7** Alte malformații congenitale ale ficatului. Sindrom Alagille.

### 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);
- Secția gastroenterologie și hepatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului (hepatolog, gastroenterolog).

### A.4. Scopurile protocolului:

1. Diagnosticul precoce.

2. Ameliorarea pronosticului, prin reducerea complicațiilor.


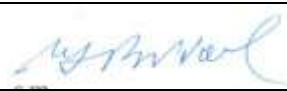


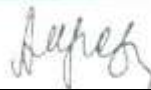


**A.5. Data elaborării protocolului: 2016**

**A.6. Data reviziei următoare: 2018**

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

Numele	Funcția deținută
<b>Dr. Miha Ion</b> , profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale.	Șef secție gastroenterologie și hepatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”.
<b>Dr. Tighineanu Olga</b>	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:**

**Sindromul Alagille** – anomalie congenitală, autosomal dominantă, multisistemică, cu reducerea ducturilor biliare intrahepatice, ce induce colestaza cronică.

#### Sinonime

- |   |  |
|---|--|
| • Sindromul Alagille-Watson                     | • Displazia arteriohepatică                  |
| • Sindromul hepato-facio-neuro-cardio-vertebral | • Colestază cu stenoză pulmonară periferică  |
| • Sindromul cardiovertebral                     | • Hipoplazie ductală hepatică                |
| • Sindromul Watson-Miller                       | • Reducerea ducturilor biliare intrahepatice |

**A.9. Informație epidemiologică:**

- Incidența generală:**
  - 1 la 100 000 de nou-născuți;
  - datele epidemiologice sunt subestimate, din cauza fenotipului variabil [Kamath et al., 2003].

## B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Profilaxia</b>		
1.1. Profilaxia secundară (C2.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Profilaxia secundară prevede prevenirea complicațiilor.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Preîntâmpinarea factorilor ce pot condiționa acutizările (caseta 3).</li> </ul>
1.2. Screening-ul (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Screening-ul este recomandat pentru:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>testarea prenatală;</li> <li>stabilirea precoce a diagnosticului;</li> <li>supravegherea.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Screening-ul secundar impune evaluarea tuturor rudelor de gradul I al unui caz diagnosticat (caseta 4).</li> <li>Screening-ul secundar prenatal, în cazul anamnezei eredocolaterale pozitive (caseta 4):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>mutația genetică, detectabilă după 15 săptămâni de sarcină;</li> <li>amniocenteză sau biopsia vilozităților corionice.</li> </ul> </li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Suspectarea diagnosticului de sindrom Alagille (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Manifestările clinice majore : dismorfism facial, manifestări hepatice, osoase, cardiovasculare, oculare, renale.</li> <li>Investigațiile de laborator: hemoleucograma, biochimia (bilirubina și fracțiile, ALT, AST), sumarul urinei.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza și evaluarea factorilor de risc (casetele 3, 5).</li> <li>Examenul clinic (casetele 6, 7).</li> <li>Diagnosticul diferențial (caseta 9).</li> <li>Investigații paraclinice obligatorii (tabelul 3).</li> </ul> <p><b>Recomandabil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Investigații paraclinice recomandabile (tabelul 3).</li> </ul>
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stabilirea precoce a diagnosticului.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Toți pacienții cu suspecție la sindrom Alagille necesită consultul la gastroenterolog, hepatolog.</li> <li>Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 12).</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ameliorarea simptomatologiei în perioadele de acutizare.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recomandări privind modificarea regimului igienico-dietetic (caseta 10).</li> </ul>
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratament specific nu există.</li> <li><b>Tratament simptomatic</b> – ameliorarea manifestărilor clinice (vezi PCN „Colestaza la copil”).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluarea strategiei de tratament în funcție de manifestările clinice (caseta 10).</li> <li>Supravegherea eventualelor complicații (caseta 14).</li> <li>Supravegherea reacțiilor adverse ale medicamentelor.</li> </ul>

<b>4. Supravegherea (C.2.7)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorizarea evoluției manifestărilor clinice.</li> <li>• Ajustarea conduitei terapeutice.</li> <li>• Depistarea precoce a complicațiilor.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se va elabora un plan individual de supraveghere, în funcție de evoluția patologiei (<i>caseta 13</i>).</li> <li>• Supraveghere multidisciplinară (<i>la necesitate</i>): medicul de familie, pediatru, hepatolog, gastroenterolog, cardiolog, ortoped, oftalmolog, neurolog, endocrinolog, nefrolog.</li> </ul>
---------------------------------	---	---

### B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator

Descriere (măsurile)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Profilaxia</b>		
1.1. Profilaxia secundară (C2.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaxia secundară prevede prevenirea complicațiilor.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preîntâmpinarea factorilor ce pot condiționa acutizările (<i>caseta 3</i>).</li> </ul>
1.2. <i>Screening</i> -ul (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Screening</i>-ul este recomandat pentru:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– testarea prenatală;</li> <li>– stabilirea precoce a diagnosticului;</li> <li>– supravegherea.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Screening</i>-ul secundar impune evaluarea tuturor rudelor de gradul I al unui caz diagnosticat (<i>caseta 4</i>).</li> <li>• <i>Screening</i>-ul secundar prenatal, în cazul anamnezei eredocolaterale pozitive (<i>caseta 4</i>):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– mutația genetică, detectabilă după 15 săptămâni de sarcină;</li> <li>– amniocenteză sau biopsia vilozităților corionice.</li> </ul> </li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Suspectarea diagnosticului de sindrom Alagille (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manifestările clinice majore : dismorfism facial, manifestări hepatice, osoase, cardiovasculare, oculare, renale.</li> <li>• Investigațiile de laborator: hemoleucograma, biochimia (bilirubina și fracțiile, ALT, AST, FA, GGT, colesterol, trigliceride, ureea, creatinina), sumarul urinei.</li> <li>• Teste imunologice: Ig G, M, A; anti CMV IgM, anti CMV IgG; Epstein Barr IgM, Epstein Barr IgG; AgHBs, anti HCV.</li> <li>• Consult multidisciplinar: genetic, cardiolog, cardiochirurg, ortoped, oftalmolog, neurolog, endocrinolog, nefrolog.</li> <li>• Evaluarea genetică: JAG1 (crom. 20p12); NOTCH 2</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza și evaluarea factorilor de risc (<i>casetele 3, 5</i>).</li> <li>• Examenul clinic (<i>casetele 6, 7</i>).</li> <li>• Diagnosticul diferențial (<i>caseta 9</i>).</li> <li>• Investigații paraclinice obligatorii (<i>tabelul 3</i>).</li> </ul> <p><b>Recomandabil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Investigații paraclinice recomandabile (<i>tabelul 3</i>).</li> </ul>

	(crom. 1p13 - p11).	
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stabilirea precoce a diagnosticului.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Toți pacienții cu suspecție la sindrom Alagille necesită consultația la gastroenterolog, hepatolog.</li> <li>Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (<i>caseta 12</i>).</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ameliorarea simptomatologiei în perioadele de acutizare.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recomandări privind modificarea regimului igienico-dietetic (<i>caseta 10</i>).</li> </ul>
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6)	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Tratament simptomatic</b> – ameliorarea manifestărilor clinice (<i>vezi PCN „Colestaza la copil”</i>).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluarea strategiei de tratament în funcție de manifestările clinice (<i>caseta 10</i>).</li> <li>Supravegherea eventualelor complicații (<i>caseta 14</i>).</li> <li>Supravegherea reacțiilor adverse ale medicamentelor</li> </ul>
<b>4. Supravegherea (C.2.7)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monitorizarea evoluției manifestărilor clinice.</li> <li>Depistarea precoce a complicațiilor.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se va elabora un plan individual de supraveghere, în funcție de evoluția patologiei (<i>caseta 13</i>).</li> <li>Supraveghere multidisciplinară (<i>la necesitate</i>): medicul de familie, pediatru, hepatolog, gastroenterolog, cardiolog, ortoped, oftalmolog, neurolog, endocrinolog, nefrolog.</li> </ul>

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

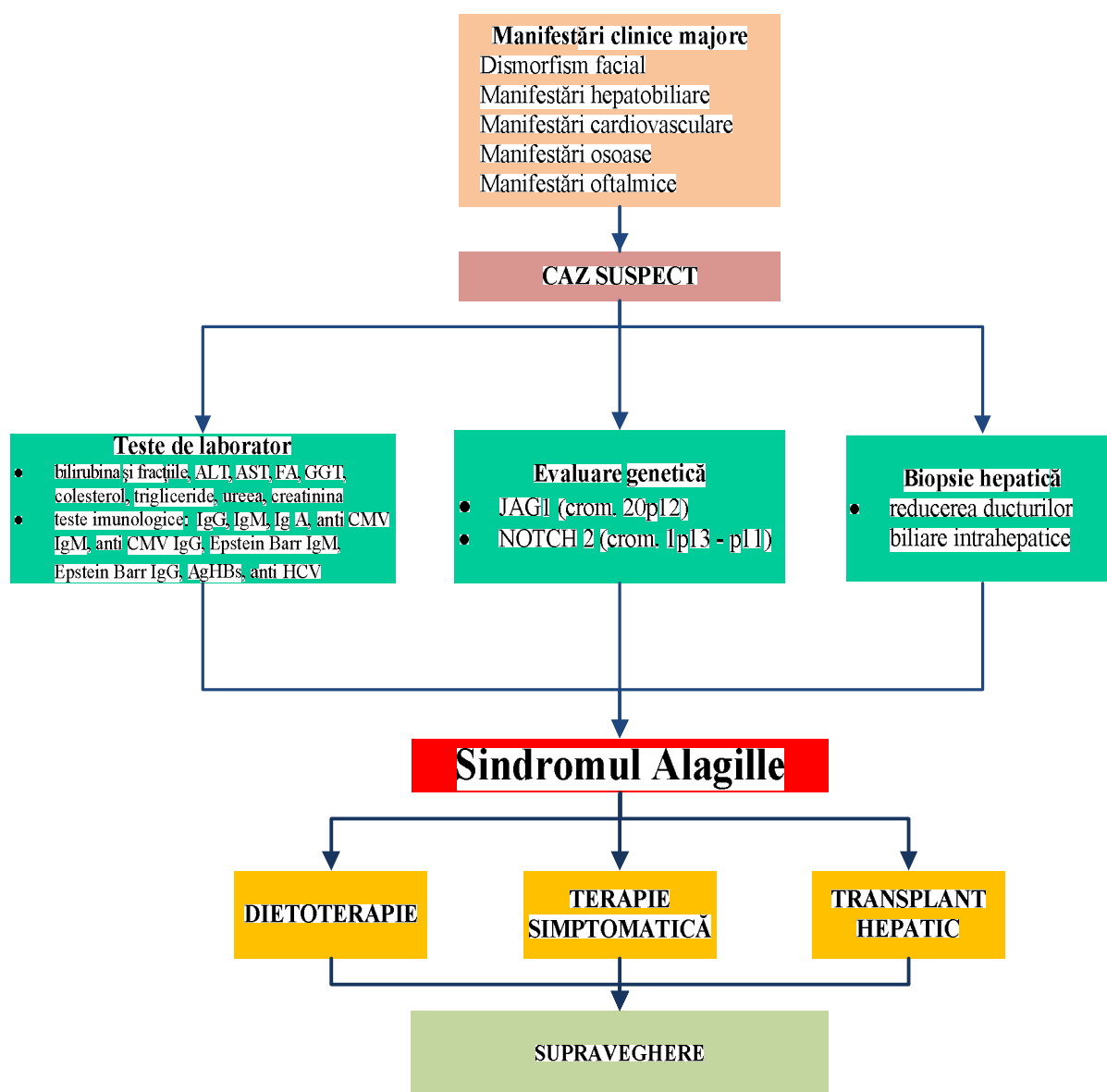
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Spitalizare</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Spitalizarea este necesară pentru confirmarea diagnosticului și în prezența complicațiilor.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Criteriile de spitalizare (<i>caseta 12</i>).</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Confirmarea diagnosticului de sindrom Alagille (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza eredocolaterală pozitivă.</li> <li>Manifestările clinice majore : dismorfism facial, manifestări hepatice, osoase, cardiovasculare, oculare, renale.</li> <li>Investigațiile de laborator: hemoleucograma, sumarul de urină, bilirubina și fracțiile, ALT, AST, FA, GGT, trigliceride, colesterol, ureea, creatinina.</li> <li>Markerii virali: AgHBs, anti HCV.</li> <li>Teste imunologice: Ig A, M, G, anti CMV IgM, anti CMV IgG; Epstein Barr IgM, Epstein Barr IgG.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza și evaluarea factorilor de risc (<i>casetele 3, 5</i>).</li> <li>Examenul clinic (<i>casetele 6, 7</i>).</li> <li>Diagnosticul diferențial (<i>caseta 9</i>).</li> <li>Investigații paraclinice obligatorii (<i>tabelul 3</i>).</li> </ul> <p><b>Recomandabil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Investigații paraclinice recomandabile (<i>tabelul 3</i>).</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consult multidisciplinar: genetic, cardiolog, cardiochirurg, ortoped, oftalmolog, neurolog, endocrinolog, nefrolog.</li> <li>• Evaluarea genetică: JAG1 (crom. 20p12); NOTCH 2 (crom. 1p13 - p11).</li> <li>• Investigații paraclinice: examenul ecografic complex, RMN în regim colangiografic, biopsia hepatică, radiografia coloanei vertebrale, ECG, Eco-CG, oftalmoscopia.</li> </ul>	
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ameliorarea simptomatologiei în perioadele de acutizare.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomandări privind modificarea regimului igienico-dietetic (<i>caseta 10</i>).</li> </ul>
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tratament simptomatic</b> – ameliorarea manifestărilor clinice (<i>vezi PCN „Colestaza la copil”</i>).</li> <li>• <b>Chirurgical</b> – transplant hepatic, corecția malformațiilor congenitale de cord.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluarea strategiei de tratament în funcție de manifestările clinice (<i>caseta 10</i>).</li> <li>• Supravegherea eventualelor complicații (<i>caseta 14</i>).</li> <li>• Supravegherea reacțiilor adverse ale medicamentelor</li> </ul>
<b>4. Externarea</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durata aflării în staționar poate fi 7-14 zile, în funcție de evoluția bolii, complicații și de eficacitatea tratamentului.</li> </ul>	<p>Extrasul <b>obligatoriu</b> va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ diagnosticul precizat desfășurat;</li> <li>✓ rezultatele investigațiilor și tratamentului efectuat;</li> <li>✓ recomandări explicite pentru medicul de familie și pacient.</li> </ul> <p><b>OBLIGATORIU:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supraveghere multidisciplinară (<i>la necesitate</i>): medicul de familie, pediatru, hepatolog, gastroenterolog, cardiolog, ortoped, oftalmolog, neurolog, endocrinolog, nefrolog.</li> <li>• Oferirea informației pentru pacient (<i>Anexa 1</i>).</li> </ul>

## C. 1. ALGORITM DE CONDUITĂ

### C 1.1. Managementul de conduită



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

### C.2.1. Clasificarea

#### Caseta 1. Clasificarea, după mutația genetică

- **Sindrom Alagille tip I** – mutația genei JAG1 (94%)
- **Sindrom Alagille tip II** – mutația genei NOTCH2

### C.2.2. Factorii etiologici și de risc

#### Caseta 2. Factorii etiologici

- **Factorul genetic:**
  - mutația sau deleția genei:
    - JAG1 (cromozomul 20p12)
    - NOTCH 2 (cromozomul 1p13 – p11)
- **Anamneza eredocolaterală:**
  - 30% -50% istoric familial.
- **Vârsta de debut** în primii doi ani.
- **Apartenența gender:** băieți/fete – 1/1.

### C.2.3. Profilaxia

#### Caseta 3. Profilaxia

- Măsurile de *profilaxie primară* nu se întreprind.
- *Profilaxia secundară* constă în:
  - evitarea traumelor, efortului fizic;
  - sanarea focarelor cronice de infecții;
  - prevenirea complicațiilor.

### C.2.4. Screening-ul

#### Caseta 4. Screening-ul

- *Screening-ul primar* nu există.
- *Screening-ul secundar prenatal*, în anamneza eredocolaterală pozitivă:
  - mutația genetică, detectabilă după 15 săptămâni de sarcină;
  - amniocenteză sau biopsia vilozităților corionice.

### C.2.5. Conduita pacientului

#### C.2.5.1. Anamneza

#### Caseta 5. Repere anamnestic

- **Anamnesticul morbid**
  - icter (95%) în perioada neonatală sau în primele 3 luni de viață;
  - stigme de disembriogeneză;
  - istoric familial de sindrom icteric ;
  - anomalii de dezvoltare (hepatobiliare, cardiovasculare, oculare, osoase, retard statural și mental, afecțiuni renale).

### C.2.5.2. Examenul clinic

#### Caseta 6. Manifestările clinice clasice

- |  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Manifestări hepatice (95%):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- icter neonatal persistent sau</li> <li>- icter în primii 2 ani de viață</li> <li>- prurit persistent</li> <li>- xantoame</li> <li>- hepatosplenomegalie</li> </ul> </li> <li>• <b>Dismorfism facial:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- frunte proeminentă</li> <li>- față cu aspect de triunghi inversat;</li> <li>- hipertelorism moderat cu ochi înfundați în orbite;</li> <li>- nas drept sau în formă de șa.</li> </ul> </li> <li>• <b>Manifestări osoase:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- anomalii de vertebre, coaste și mâini:</li> <li>- reducerea distanței interpedicular la nivelul coloanei vertebrale lombare</li> <li>- hemivertebre și absența coastei 12.</li> <li>- scurtarea falangelor distale</li> <li>- degete cu aspect fusiform</li> <li>- vertebre fluturo (Butterfly 80%)</li> <li>- craniosintoză.</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Manifestări cardiovasculare (90%):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stenoza arterelor pulmonare periferice</li> <li>- atrezia pulmonară</li> <li>- defect de sept ventricular sau atrial</li> <li>- persistența canalului arterial</li> <li>- stenoza sau coarctația aortei</li> <li>- tetralogia Fallot (16%)</li> <li>- sindromul hipoplaziei inimii stângi</li> </ul> </li> <li>• <b>Manifestări oculare (90%):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- embriotoxon posterior (70%)</li> <li>- anomalia Axenfeld (atașarea irisului la membrana Descemet) (13%)</li> <li>- retinita pigmentară (33%)</li> <li>- anomalii pupilare și ale discului optic (76%)</li> </ul> </li> </ul> |
|--|--|

#### Caseta 7. Manifestările clinice suplimentare

- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Manifestări renale (45 – 50%):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stenoza arterei renale</li> <li>- displazie renală</li> <li>- nefroza lipoidă</li> <li>- glomeruloscleroza</li> <li>- hipertensiune renală, proteinurie</li> </ul> </li> <li>• <b>Dezvoltarea fizică:</b> retard statural</li> <li>• <b>Manifestări neurologice:</b> retard mental</li> <li>• <b>Manifestări endocrine:</b> hipotiroidie</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Manifestări vasculare:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aneurisme ale arterei bazilare</li> <li>- anomalii ale arterei carotide</li> <li>- aneurism artera cerebrală mijlocie</li> <li>- aneurism aortic</li> <li>- coarctația aortei</li> </ul> </li> <li>• <b>Afectarea pancreatică:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- insuficiență pancreatică (40%)</li> <li>- diabet zaharat tip II</li> </ul> </li> </ul> |
|---|--|

### C.2.5.3. Investigațiile paraclinice

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

Tabelul 1. Teste de laborator

Examinarea paraclinică	Rezultatele scontate
<b>Teste biochimice</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bilirubina totală – ↑, bilirubina directă – ↑; indirectă – N.</li> <li>- ALT, AST – ↑;</li> <li>- FA – N, ↑;</li> <li>- GGT – ↑;</li> <li>- trigliceride – ↑;</li> <li>- colesterolul – ↑;</li> <li>- ureea, creatinina – N, ↑.</li> </ul>
<b>Coagulograma</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- timpul de protrombină – ↑;</li> <li>- timpul parțial de tromboplastină activă – ↑.</li> </ul>

<b>Sumarul urinei</b>	- absența pigmentilor biliari în sedimentul urinar.
<b>Teste imunologice</b>	- Ig G, M, A; - anti CMV IgM, anti CMV IgG; - Epstein Barr IgM, Epstein Barr IgG; - AgHBs, anti HCV.
<b>Evaluarea genetică</b>	- JAG1 (crom. 20p12); - NOTCH 2 (crom. 1p13 - p11).

**Tabelul 2. Investigații paraclinice**

Investigația	Rezultatele scontate
<i>Examenul ecografic</i>	• Diagnostic diferențial și aprecierea patologiilor concomitente.
<i>RMN în regim colangiografic</i>	• Vizualizarea arborelui biliar intra- și extrahepatic.
<i>R-fia coloanei vertebrale</i>	• Aprecierea anomaliilor vertebrale.
<i>ECG</i>	• Excluce sindromul Wolf-Parkinson-White, alte malformații cardiace.
<i>Echo-CG</i>	• Diagnostic diferențial.
<i>Oftalmoscopia</i>	• Aprecierea anomaliilor oftalmologice.
<i>Biopsia hepatică</i>	• Reducerea ducturilor biliare intrahepatice; • Colestază cronică.

**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 coproparazitologic</i>	<i>O</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
<i>Bilirubina și fracțiile</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</i>		<i>O</i>	<i>O</i>
<i>Trigliceride</i>		<i>O</i>	<i>O</i>
<i>Colesterol</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</i>		<i>O</i>	<i>O</i>
<i>Examen ecografic Doppler a sist. portal</i>		<i>R</i>	<i>O</i>
<i>Examen endoscopic</i>		<i>R</i>	<i>R</i>
<i>RMN în regim colangiografic</i>		<i>R</i>	<i>O</i>
<i>Radiografia coloanei vertebrale</i>		<i>O</i>	<i>O</i>
<i>ECG</i>		<i>O</i>	<i>O</i>
<i>Echo-CG</i>		<i>O</i>	<i>O</i>
<i>Oftalmoscopia</i>		<i>O</i>	<i>O</i>
<i>Biopsia hepatică</i>		<i>R</i>	<i>O</i>

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

#### Caseta 8. Consult multidisciplinar

- |             |              |                |            |
|-------------|--------------|----------------|------------|
| • genetic   | • ortoped    | • neurolog     | • nefrolog |
| • cardiolog | • oftalmolog | • endocrinolog |            |

#### C.2.5.4. Diagnosticul diferențial

##### Caseta 9. Diagnosticul diferențial

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

#### C.2.6. Tratamentul

##### Caseta 10. Tratament

- **nemedicamentos** – respectarea regimului igieno-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, corecția malformațiilor congenitale de cord.

##### Caseta 11. Indicațiile transplantului hepatic

- insuficiență hepatică progresivă;
- hipertensiune portală severă;
- retard staturoponderal.

#### Caseta 12. Criteriile de spitalizare și externare

##### Criteriile de spitalizare

- confirmarea diagnosticului
- prezența complicațiilor

##### Criteriile de externare

- ameliorare clinică
- normalizarea indicilor de laborator

#### C.2.7. Supravegherea

##### Caseta 13. Supravegherea

- perioada de supraveghere va dura pe toată perioada copilăriei (*până la 18 ani*);
- evaluarea clinică și paraclinică trimestrial;
- consultul multidisciplinar la necesitate.

##### Caseta 14. Complicațiile

- insuficiența pancreatică (40%), insuficiența hepatică (25%), hemoragii intracraniene (25%), accidente neurovasculare (15%), afecțiuni cardiace congenitale (15%), carcinom hepatic, hipertensiune portală, insuficiență renală, rahitism, fracturi ale oaselor lungi, retard pubertar, dificultăți de dezvoltare psiho-motorie.

##### Caseta 15. Pronosticul

- 75% cazuri – vârsta medie de supraviețuire 20 de ani.
- Supraviețuirea: în 40% în prezența afecțiunilor cardiace și 80% fără afectare cardiacă.

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

<b>D.1. Instituțiile de asistență medicală primară</b>	<b>Personal:</b>
	<b>Dispozitive medicale:</b>
	<b>Examinări paraclinice:</b>
	<b>Medicamente:</b>
<b>D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator</b>	<b>Personal:</b>
	<b>Dispozitive medicale:</b>
	<b>Examinări paraclinice:</b>
	<b>Medicamente:</b>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>vitaminele liposolubile (vitaminele A, D, E, K).</li> </ul>
<b>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de hepatologie și gastroenterologie</b>	<b>Personal:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>medic pediatru;</li> <li>medic gastroenterolog;</li> <li>medic hepatolog;</li> <li>medic pediatru;</li> <li>medic de laborator;</li> <li>medic imagist;</li> <li>asistente medicale;</li> <li>acces la consultațiile calificate: genetic, cardiolog, cardiochirurg, ortoped, oftalmolog, neurolog, endocrinolog, nefrolog.</li> </ul>
	<b>Dispozitive medicale:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>cântar pentru sugari;</li> <li>cântar pentru copii mari;</li> <li>panglica-centimetru;</li> <li>fonendoscop;</li> <li>ultrasonograf;</li> <li>tomograf computerizat;</li> <li>rezonanța magnetică nucleară.</li> </ul>
	<b>Examinări paraclinice:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>teste laborator: hemoleucograma, biochimia (bilirubina și fracțiile, ALT, AST, FA, GGT, trigliceride, colesterol, ureea, creatinina), sumarul urinei;</li> <li>Teste imunologice: Ig G, M, A, anti CMV IgM, anti CMV IgG; Epstein Barr IgM, Epstein Barr IgG; AgHBs, anti HCV.</li> <li>evaluarea genetică: JAG1 (crom. 20p12); NOTCH 2 (crom. 1p13 - p11).</li> <li>cabinet radiologic;</li> <li>cabinet de diagnostic funcțional;</li> <li>laborator de genetică;</li> <li>laborator radioizotopic;</li> <li>laborator imunologic;</li> <li>laborator virusologic;</li> <li>serviciul morfologic cu citologie.</li> </ul>
	<b>Medicamente:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>coleretice (acid ursodeoxicolic);</li> <li>barbiturice (fenobarbital);</li> <li>vitaminele liposolubile (vitaminele A, D, E, K).</li> </ul>

### E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Indicatorul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărătorul	Numitorul
1.	Depistarea precoce a pacienților cu sindrom Alagille	Ponderea pacienților cu diagnosticul stabilit sindrom Alagille în prima lună de la apariția semnelor clinice	Numărul pacienților cu diagnosticul stabilit de sindrom Alagille în prima lună de la apariția semnelor clinice, pe parcursul unui an x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de sindrom Alagille, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.
2.	Ameliorarea examinării pacienților cu	Ponderea pacienților cu diagnosticul sindrom Alagille, cărora li sa	Numărul pacienților cu diagnosticul de sindrom Alagille, cărora li sa	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de sindrom Alagille, care se



	sindrom Alagille	efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu conform recomandărilor protocolului clinic național „Sindromul Alagille la copii”	efectuat examenul clinic, paraclinic și tratamentul obligatoriu conform recomandărilor protocolului clinic național „Sindromul Alagille la copii”, pe parcursul ultimului an x 100	află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.
3.	Ameliorarea calității tratamentului pacienților cu sindrom Alagille	Ponderea pacienților cu diagnosticul de sindrom Alagille care au beneficiat de tratament conform recomandărilor protocolului clinic național „Sindromul Alagille la copii”	Numărul pacienților cu diagnosticul de sindrom Alagille, care au beneficiat de tratament conform recomandărilor protocolului clinic național „Sindromul Alagille la copii”, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de sindrom Alagille, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.

## BIBLIOGRAFIE

1. Arnon R, Annunziato R, Miloh T, et al. Orthotopic liver transplantation for children with Alagille syndrome. *Pediatr Transplant.* 2010 Jan 11.
2. Clasificația Internațională a Maladiilor, revizia a X-a, *București*, 1993, vol. 1.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases European Association for the Study of the Liver. doi:10.1016/j.jhep.2009.04.009.
4. Kamath BM, Chen Z, Romero R, et al. Quality of Life and Its Determinants in a Multicenter Cohort of Children with Alagille Syndrome. *J Pediatr.* 2015 Aug. 167 (2):390-6.e3.
5. Kamath BM, Podkameni G, Hutchinson AL, et al. Renal anomalies in Alagille syndrome: A disease-defining feature. *Am J Med Genet A.* 2011 Nov 21.
6. Kamath BM, Spinner NB, Rosenblum ND. Renal involvement and the role of Notch signalling in Alagille syndrome. *Nat Rev Nephrol.* 2013. 9:409-18.
7. Lalani SR, Thakuria JV, Cox GF, Wang X, Bi W, Bray MS. 20p12.3 microdeletion predisposes to Wolff-Parkinson-White syndrome with variable neurocognitive deficits. *J Med Genet.* 2009 Mar. 46(3):168-75.
8. McDaniell R, Warthen DM, Sanchez-Lara PA, et al. NOTCH2 mutations cause Alagille syndrome, a heterogeneous disorder of the notch signaling pathway. *Am J Hum Genet.* 2006 Jul. 79(1):169-73.
9. Mișu I., Tighineanu O. Maladiile digestive la copii. *Chișinău*, 2013.
10. Mouzaki M, Bass LM, Sokol RJ, Piccoli DA, Quammie C, Loomes KM, et al. Early life predictive markers of liver disease outcome in an International, Multicentre Cohort of children with Alagille syndrome. *Liver Int.* 2015 Jul 22.
11. Sparks EE, Huppert KA, Brown MA, Washington MK, Huppert SS. Notch Signaling Regulates Formation of the Three-Dimensional Architecture of Intrahepatic Bile Ducts in Mice. *Hepatology.* 2009.

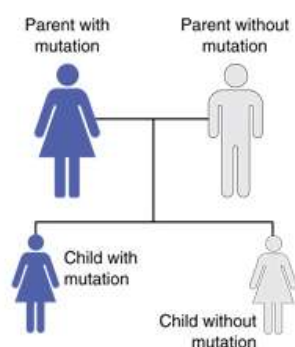
## ANEXA 1. Ghidul pacientului cu sindrom Alagille

### *Ce este sindromul Alagille?*

**Sindromul Alagille** este o anomalie genetică care se caracterizează prin faptul că persoana afectată are mai puține canale biliare în ficat comparativ cu o persoană sănătoasă.

Canalele biliare sau canalele hepatice sunt tuburi prin care bila este transportată din ficat și vezicula biliară în intestinul subțire. Bila este un lichid produs în ficat cu dublu rol de: transport al toxinelor și al reziduurilor nocive din organism și contribuie la digestia grăsimilor și a vitaminelor solubile A, D, E, K. Scăderea numărului de canale biliare duce la acumularea bilei în ficat și provoacă cicatrici care împiedică ficatul să funcționeze corespunzător pentru a elimina deșeurile din fluxul sanguin

**Sindromul Alagille** afectează: inima, rinichii, vasele de sânge, ochii, fața și constituția scheletică.



### *Cît de des se întâlnește și cum se transmite?*

Sindromul apare la una din 100.000 de sarcini și are o incidență similară la fete și băieți. Simptomele sindromului Alagille se manifestă în primii doi ani de viață.

- sindromul Alagille se transmite autosomal dominant;
- 30% -50% au istoric familial.

### *Manifestări clinice:*

Semnele și simptomele cauzate de leziuni hepatice în cazul sindromului Alagille poate include tegumente icterice, prurit, precum și depunerile de colesterol în piele (xantoame).

Sindromul Alagille este, de asemenea, asociat cu mai multe probleme cardiace, fiind afectat fluxul de sânge de la inima în plămîni (stenoza pulmonară), care poate avea loc, împreună cu un defect între cele două camere inferioare ale inimii (defect septal) și alte anomalii cardiace. Această combinație de defecte cardiace este numită tetralogia Fallot.



Persoanele cu sindrom Alagille pot avea trăsături faciale distincte, inclusiv o frunte largă, proeminent; cu ochii adînciți; și o mică, bărbia ascuțită.

Din anomaliile osoase se evidențiază: vertebre în formă de fluture, anomalii ale coaste și mâinilor (falange hipoplazice).



Maladia poate afecta vasele de sânge din creier și măduva spinării (sistemul nervos central) și rinichii. persoanele afectate pot avea o formă de fluture neobișnuită oasele coloanei vertebrale (vertebrele), care pot fi văzute într-o radiografie.



Problemele asociate cu sindromul Alagille în general, devin evidente în copilărie sau copilăria timpurie. Gravitatea tulburărilor variază de la ușoare pînă la severe, cu progresie spre insuficiență hepatică progresivă.

### *Cum stabilim diagnosticul?*

Diagnosticul este stabilit printr-un examen multidisciplinar și complex al copilului, bazat pe câteva teste de laborator, teste genetice specifice: mutația sau deleția genei: JAG1 (cromozomul 20p12), NOTCH

2 (cromozomul 1p13 - p11) și **examen histologic** recomandabil, pentru aprecierea anomaliilor prezente și gradul de afectare a ficatului, cu scopuri de prognostic sau pentru decizia terapeutică

### **Cum poate fi tratat Sindromul Alagille?**

Tratament specific nu există, în dependență de severitatea patologiei tratamentul este simptomatic cu suplینirea deficiențelor instalate: vitamine A, E, K, D și Zn, la fel antihistaminice, ș.a. În cazul progresiei afectării hepatice este indicat transplantul de ficat, iar în prezența anomaliilor cardiace severe se recomandă tratament chirurgical.

*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 criterii pentru Sindromul Alagille la copil**

<b>FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU SINDROMUL ALAGILLE LA COPIL</b>		
	<b>Domeniul Prompt</b>	<b>Definiții și note</b>
1	Denumirea instituției medico-sanitare evaluată prin audit	
2	Persoana responsabilă de completarea Fișei	Nume, prenume, telefon de contact
3	Perioada de audit	DD-LL-AAAA
4	Numărul fișei medicale a bolnavului staționar f.300/e	
5	Mediul de reședință a pacientului	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu se cunoaște
6	Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
7	Genul/sexul pacientului	0 = masculin 1 = feminin 9 = nu este specificat
8	Numele medicului curant	
9	Sindromul, după mutația genetică	0 = Sindrom Alagille tip I – mutația genei JAG1 1 = Sindrom Alagille tip II – mutația genei NOTCH2
<b>INTERNAREA</b>		
10	Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
11	Timpul/ora internării la spital	Timpul (HH: MM) sau 9 = necunoscut
12	Secția de internare	Departamentul de urgență = 0 ; Secția de profil pediatric = 1; Secția de profil chirurgical = 2; Secția de terapie intensivă = 3
13	Timpul parcurs până la transfer în secția specializată	≤ 30 minute = 0; 30 minute – 1 oră = 1; ≥ 1 oră = 2; nu se cunoaște = 9
14	Data debutului simptomelor	Data (DD: MM: AAAA) sau 9 = necunoscută
15	Aprecierea criteriilor de spitalizare	Au fost aplicate: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
16	Tratament administrat la 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
<b>DIAGNOSTICUL</b>		
19	Teste biochimice	Au fost efectuate după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9

20	Evaluarea genetică	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
21		În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
22	RMN în regim colangiografic	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
23		În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
24	Consult multidisciplinar (cardiolog, cardiochirurg; ortoped; oftalmolog; neurolog; endocrinolog; nefrolog)	A fost efectuat după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
25	În cazul răspunsului afirmativ indicați specialistul și concluzia	
<b>TRATAMENTUL</b>		
26	Tratament simptomatic	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
27		În cazul răspunsului <b>negativ</b> tratamentul efectuat a fost în conformitate cu protocol: nu = 0; da = 1
<b>EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA</b>		
28	Data externării sau decesului	Include data transferului la alt spital, precum și data decesului.
29		Data externării (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
30		Data decesului (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
31	Prescrierea recomandărilor la externare	Externat din spital cu indicarea recomandărilor: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>DECESUL PACIENTULUI</b>		
32	Decesul în spital	Nu = 0; Decesul cauzat de sdr. Alagille = 1; Moartea nu ar fi survenit în absența sdr. Alagille = 2; Alte cauze de deces = 3; nu se cunoaște = 9