



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE  
AL REPUBLICII MOLDOVA**

# **Colestaza familială intrahepatică progresivă la copil**

## **Protocol clinic național**

**PCN-296**

*Chișinău, 2018*

*Protocol Clinic Național „Colestaza familială intrahepatică progresivă la copil”, 2018*  
**Aprobat prin ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova  
din 23.06.2017, proces verbal nr. 3**  
**Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale  
al Republicii Moldova nr.68 din 23.01.2018 cu privire la aprobarea Protocolului clinic  
național „Colestaza familială intrahepatică progresivă la copil”**

**Elaborat de colectivul de autori:**

<b>Mihu Ion</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Eva Gudumac</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”

**Recenzenti oficiali:**

<b>Victor Ghicavii</b>	Catedră farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Ghenadie Curocichin</b>	Catedra medicina de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Valentin Gudumac</b>	Catedră medicina de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Vladislav Zara</b>	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale
<b>Maria Cumpănă</b>	Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate
<b>Diana Grosu-Axenti</b>	Compania Națională de Asigurări în Medicină

**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	5
A.4. Scopurile protocolului	5
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. Definiții	5
A.9. Epidemiologie	6
<b>B. PARTEA GENERALĂ.....</b>	<b>7</b>
<i>B.1. Nivel de asistență medicală primară</i>	7
<i>B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator</i>	8
<i>B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească</i>	9
<b>C. 1. ALGORITM DE CONDUIȚĂ .....</b>	<b>11</b>
C.1.1. Algoritm de diagnostic	11
<b>C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR.....</b>	<b>12</b>
C.2.1. Clasificarea	12
C.2.2. Etiologie	12
C.2.3. Profilaxie	12
C.2.4. Screening	12
C.2.5. Conduita pacientului	12
<i>C.2.5.1. Anamneza.....</i>	<i>12</i>
<i>C.2.5.2. Manifestări clinice.....</i>	<i>12</i>
<i>C.2.5.3. Diagnostic.....</i>	<i>13</i>
<i>C.2.5.4. Diagnostic diferențial.....</i>	<i>14</i>
C.2.6. Tratament	15
<i>C.2.6.1. Tratament chirurgical.....</i>	<i>15</i>
C.2.7. Supraveghere	15
<b>D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI .....</b>	<b>16</b>
D.1. Instituții de asistență medicală primară	16
D.2. Instituții de asistență medicală specializată de ambulator	16
D.3. Instituții de asistență medicală spitalicească	16
<b>E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI .....</b>	<b>17</b>
<b>BIBLIOGRAFIE .....</b>	<b>21</b>
<b>ANEXA 1. GHIDUL PACIENTULUI CU COLESTAZĂ FAMILIALĂ INTRAHEPATICĂ PROGRESIVĂ .....</b>	<b>17</b>
<b>ANEXA 2. FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „COLESTAZA FAMILIALĂ INTRAHEPATICĂ PROGRESIVĂ LA COPIL” .....</b>	<b>18</b>

**ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT**

<b>ALT</b>	<i>Alaninaminotransferaza</i>
<b>AMA</b>	<i>Anticorp anti-mitochondrial</i>
<b>ANA</b>	<i>Anticorp antinuclear</i>
<b>AST</b>	<i>Aspartataminotransferaza</i>
<b>AȘM</b>	<i>Academia de Științe a Moldovei</i>
<b>CFIP</b>	<i>Colestaza familială intrahepatică progresivă</i>
<b>CIM-X</b>	<i>Clasificarea Internațională a Maladiilor, revizia a X-a</i>
<b>CMV</b>	<i>Citomegalovirus</i>
<b>CPER</b>	<i>Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă</i>
<b>EBV</b>	<i>Epstein-Barr Virus</i>
<b>EBV - EA</b>	<i>Antigenul precoce difuz al virusului Epstein-Barr</i>
<b>EBV - EBNA</b>	<i>Antigenul nuclear al virusului Epstein-Barr</i>
<b>EBV -VCA</b>	<i>Antigenul capsidei virusului Epstein-Barr</i>
<b>GGT</b>	<i>γ-glutamyltranspeptidaza</i>
<b>HAV</b>	<i>Virusul hepatitei A</i>
<b>HBeAg</b>	<i>Antigenul secretor (replicării) al virusului hepatic B</i>
<b>HBsAg</b>	<i>Antigen de suprafață al virusului hepatic B</i>
<b>HCV</b>	<i>Virus hepatic C</i>
<b>HDL</b>	<i>Lipoproteine cu densitate înaltă</i>
<b>HDV</b>	<i>Virusul hepatitei D</i>
<b>HSV</b>	<i>Herpes Simplex Virus</i>
<b>Ig</b>	<i>Imunoglobulina</i>
<b>IMSP</b>	<i>Instituție Medico-Sanitară Publică</i>
<b>LC</b>	<i>Anticorp anti-citosol hepatic</i>
<b>LKM</b>	<i>Anticorp anti-microsomal hepatic și renal</i>
<b>LP</b>	<i>Anticorp anti-hepatic, anti-pancreatic</i>
<b>MS</b>	<i>Ministerul Sănătății</i>
<b>N</b>	<i>Norma</i>
<b>PCN</b>	<i>Protocol clinic național</i>
<b>RM</b>	<i>Republica Moldova</i>
<b>RMN</b>	<i>Rezonanța magnetică nucleară</i>
<b>SLA</b>	<i>Anticorp anti-antigen solubil hepatic</i>
<b>SMA</b>	<i>Anticorp anti-musculatură netedă</i>
<b>TORCH</b>	<i>Toxoplasma, alte infecții (sifilis, HBV, enterovirus, EBV, HZV, parvovirus B19), rubeola, CMV, HSV.</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 fundamentat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind „Colestaza familială intrahepatică progresivă 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:** *Colestază familială intrahepatică progresivă tip 1.*

**A.2. Codul bolii**

**E 80.7** Tulburări de metabolism ale bilirubinei, fără precizare.

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

### A.4. Scopurile protocolului

- Diagnosticul precoce.
- Managementul terapeutic în prevenirea complicațiilor.

A.5. Data elaborării protocolului: 2018

A.6. Data reviziei următoare: 2020

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

Numele	Funcția deținută
Mihu Ion	d.h.ș.m., profesor universitar Șef secție gastroenterologie și hepatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului. USMF „Nicolae Testemițanu”.
Eva Gudumac	academician AȘM, d.h.ș.m., profesor universitar, Șef catedră Chirurgie, ortopedie și anestezilogie pediatrică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

### Protocolul a fost discutat aprobat si contrasemnat

Denumirea institutiei	Persoana responsabila – semnatura
Comisia Științifico-Metodică de profil Pediatrie	
Asociația Medicilor de Familie din RM	
Agencia Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	
Consiliul de Experti al MS RM	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

### A.8. Definiții

**Colestază familială intrahepatică progresivă (CFIP)** – grup heterogen de maladii transmise autosomal-recesiv, cu dereglarea sintezei bilei și colestază intrahepatică.

**Colestază familială intrahepatică progresivă tip 1 (Maladia Byler)** – maladie autosomal-recesivă, cauzată de defectul genei ATP8B1, caracterizată prin afectarea membranei fosfolipidice hepatocitare și scăderea transportului acizilor biliari.

**Colestază familială intrahepatică progresivă tip 2** (Sindromul Byler) – maladie autosomal-recisivă, cauzată de defectul genei ABCB11, caracterizată prin scăderea transportului acizilor biliari ce condiționează retenția lor hepatocitară și absența sărurilor biliare în bila canaliculară.

**Colestază familială intrahepatică progresivă tip 3** – maladie autosomal-recisivă, cauzată de defectul genei ABCB4, caracterizată prin afectarea membranei fosfolipidice în urma cristalizării colesterolului și obstrucției ducturilor biliare.

#### **A.9. Epidemiologie**

- **Incidența:**

- 1/50 000 - 100 000 de nașteri.

- **Prevalența:**

- 10-15% din cauzele colestazei la copii;
- 10-15% din indicațiile pentru transplantul hepatic la copii.
- CFIP tip 1 și 2 afectează toate grupurile etnice, CFIP tip 3 - în Europa de Vest, Africa de Nord.

**B. PARTEA GENERALĂ**

<b>B.1. Nivel de asistență medicală primară</b>		
<b>Descriere (măsuri)</b>	<b>Motive (repere)</b>	<b>Pași (modalități și condiții de realizare)</b>
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>1. Profilaxia</b>		
1.1. Profilaxia primară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaxie primară la moment nu există</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind (caseta 4).</li> </ul>
1.2. Profilaxia secundară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevenirea complicațiilor.</li> </ul>	<p><b>Obligatori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Înlăturarea factorilor ce pot condiționa acutizările (caseta 4).</li> </ul>
1.3. Screening-ul primar (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza eredocolaterală pozitivă.</li> </ul>	<p><b>Obligatori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluarea genetică prenatală și postnatală a rudelor de gradul I (caseta 5).</li> </ul>
1.4. Screening-ul secundar (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacient din grupul de risc.</li> </ul>	<p><b>Obligatori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluare genetică a pacientului la prezența mutației (caseta 5).</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Suspectarea diagnosticului de colestază familială intrahepatică progresivă (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza: icter neonatal prelungit, istoric familial de sindrom icteric.</li> <li>• Manifestări clinice de afectare hepatică: icter al mucoaselor și tegumentelor, prurit, hepatomegalie, retard staturo-ponderal; și extrahepatică (pierderea auzului).</li> <li>• Investigații de laborator: hemoleucograma, sumarul urinei, coprograma, teste biochimice (bilirubina și fracțiile, ALT, AST, fosfataza alcalină, glucoza).</li> <li>• La necesitate ecografia abdominală.</li> </ul>	<p><b>Obligatori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (casetele 3,6);</li> <li>• Manifestările clinice (caseta 7);</li> <li>• Diagnosticul diferențial (casetele 12,13);</li> <li>• Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (caseta 10).</li> </ul>
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspecție la colestază familială intrahepatică progresivă.</li> </ul>	<p><b>Obligatori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultația medicului specialist gastroenterolog, hepatolog.</li> <li>• Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 16).</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asigurarea aportului alimentar hipoalergic (în perioada acută), normocaloric, normo-/ hipoproteic (în dependență de severitatea hepatopatiei) și hipolipidic.</li> </ul>	<p><b>Obligatori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomandări privind modificarea regimului igienico-dietetic (vezi PCN „Colestaza la copil”) (caseta 14).</li> </ul>
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei, fiind direcționat spre înlăturarea sindromului colestatic.</li> </ul>	<p><b>Obligatori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vezi PCN „Colestaza la copil”) (caseta 14);</li> <li>• Supravegherea eventualelor complicații și reacții adverse ale medicamentelor.</li> </ul>

<b>4. Supravegherea</b> (C.2.7)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colestază familială intrahepatică progresivă cu afectare hepatică și extrahepatică.</li> </ul>	<p><b>Obligatori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, hepatolog, audiolog, pediatru și medicul de familie (caseta 17).</li> </ul>
---------------------------------	---	--

<b>B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator</b>		
<b>Descriere (măsuri)</b>	<b>Motive (repere)</b>	<b>Pași (modalități și condiții de realizare)</b>
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>1. Profilaxia</b>		
1.1. Profilaxia primară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaxie primară la moment nu există</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind (caseta 4).</li> </ul>
1.2. Profilaxia secundară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevenirea complicațiilor.</li> </ul>	<p><b>Obligatori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Înlăturarea factorilor ce pot condiționa acutizările (caseta 4).</li> </ul>
1.3. Screening-ul primar (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza eredocolaterală pozitivă.</li> </ul>	<p><b>Obligatori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluarea genetică prenatală și postnatală a rudelor de gradul I (caseta 5).</li> </ul>
1.4. Screening-ul secundar (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacient din grupul de risc.</li> </ul>	<p><b>Obligatori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluare genetică a pacientului la prezența mutației (caseta 5).</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Suspectarea diagnosticului de colestază familială intrahepatică progresivă (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza: icter neonatal prelungit, istoric familial de sindrom icteric.</li> <li>• Manifestări clinice de afectare hepatică: icter al mucoaselor și tegumentelor, prurit, hepatomegalie, retard staturo-ponderal; și extrahepatică (pierderea auzului).</li> <li>• Investigații de laborator: hemoleucograma, sumarul urinei, coprograma, teste biochimice (bilirubina și fracțiile, ALT, AST, fosfataza alcalină, glucoza, GGT, 5-nucleotidaza, acizii biliari serici, colesterol total, HDL, ureea, creatinina, <math>\alpha</math>-fetoproteina), coagulograma, teste imunologice.</li> <li>• La necesitate ecografia abdominală, RMN abdominală, examenul genetic.</li> </ul>	<p><b>Obligatori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (casetele 3,6);</li> <li>• Manifestările clinice (caseta 7);</li> <li>• Diagnosticul diferențial (casetele 12,13);</li> <li>• Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (caseta 10).</li> </ul>
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspecție la colestază familială intrahepatică progresivă.</li> </ul>	<p><b>Obligatori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultația medicului specialist gastroenterolog, hepatolog.</li> <li>• Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 16).</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		



3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asigurarea aportului alimentar hipoalergic (în perioada acută), normocaloric, normo-/ hipoproteic (în dependență de severitatea hepatopatiei) și hipolipidic.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recomandări privind modificarea regimului igienico-dietetic (vezi PCN „Colestaza la copil”) (caseta 14).</li> </ul>
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei, fiind direcționat spre înlăturarea sindromului colestatic.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>vezi PCN „Colestaza la copil”) (caseta 14);</li> <li>Supravegherea eventualelor complicații și reacții adverse ale medicamentelor.</li> </ul>
4. Supravegherea (C.2.7)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Colestază familială intrahepatică progresivă cu afectare hepatică și extrahepatică.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, hepatolog, audiolog, pediatru și medicul de familie (caseta 17).</li> </ul>

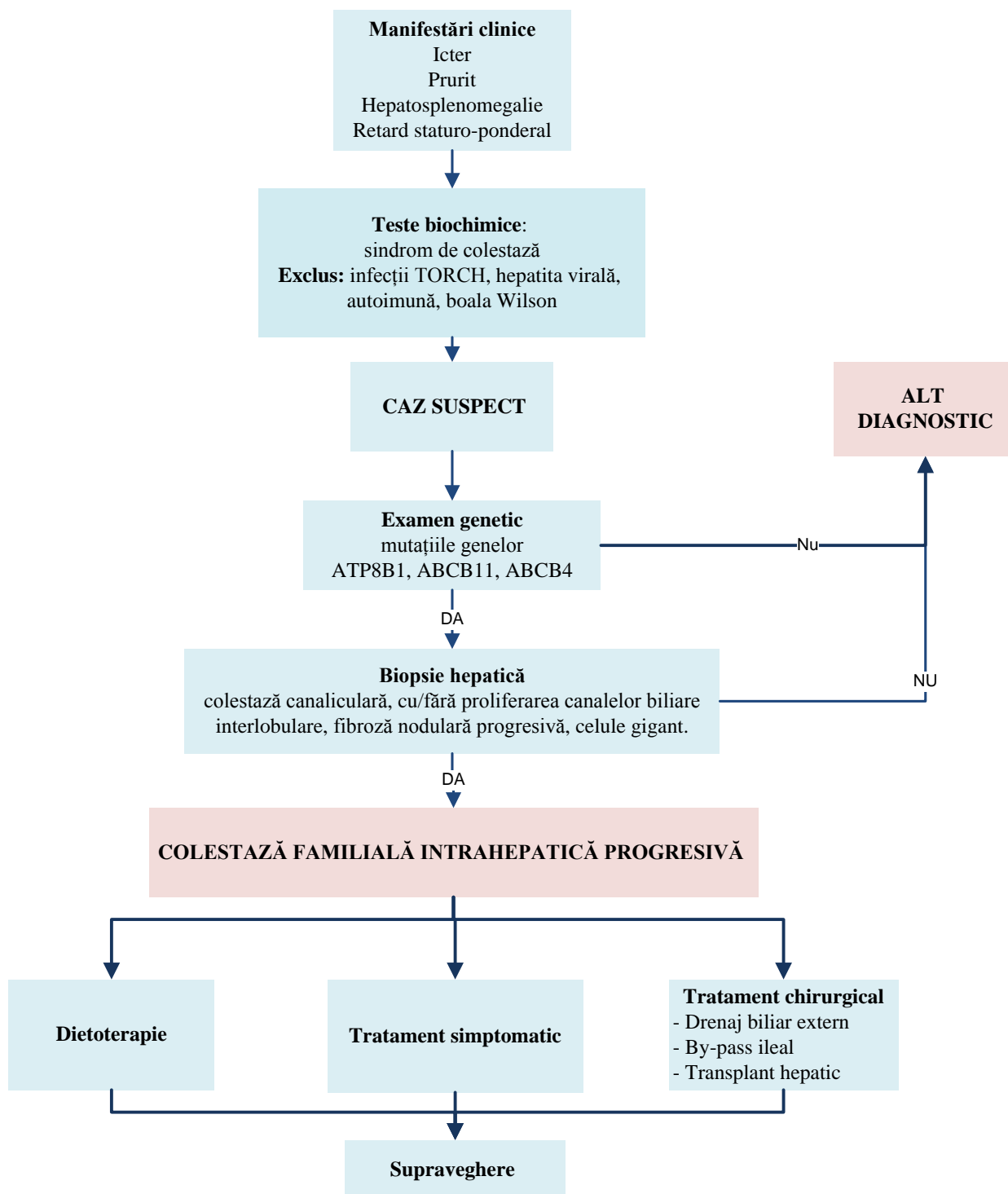
**B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească**

Descriere (măsurii)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Spitalizare</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Efectuarea intervențiilor și procedurilor diagnostice și terapeutice care nu pot fi executate în condiții de ambulator.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 16).</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Confirmarea diagnosticului de colestază familială intrahepatică progresivă (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza: icter neonatal prelungit, istoric familial de sindrom icteric.</li> <li>Manifestări clinice de afectare hepatică: icter al mucoaselor și tegumentelor, prurit, hepatomegalie, retard staturo-ponderal; și extrahepatică (pierderea auzului).</li> <li>Investigații de laborator: hemoleucograma, sumarul urinei, coprograma, teste biochimice (bilirubina și fracțiile, ALT, AST, fosfataza alcalină, glucoza, GGT, 5-nucleotidaza, acizii biliari serici, colesterol total, HDL, ureea, creatinina, α-fetoproteina), coagulograma, teste imunologice.</li> <li>La necesitate ecografia abdominală, RMN abdominală, examenul genetic, colangiopancreatografia endoscopică retrogradă, examenul conținutului biliar, biopsia hepatică.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (casetele 3,6);</li> <li>Manifestările clinice (caseta 7);</li> <li>Diagnosticul diferențial (casetele 12,13);</li> <li>Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (caseta 10).</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asigurarea aportului alimentar hipoalergic (în perioada acută), normocaloric, normo-/ hipoproteic (în dependență de severitatea hepatopatiei) și hipolipidic.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recomandări privind modificarea regimului igienico-dietetic (vezi PCN „Colestaza la copil”) (caseta 14).</li> </ul>

<p>3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.2)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei, fiind direcționat spre înlăturarea sindromului colestatic.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vezi PCN „Colestaza la copil”(caseta 14);</li> <li>• Supravegherea eventualelor complicații și reacții adverse ale medicamentelor.</li> </ul>
<p><b>4. Externarea</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evoluția maladiei, complicațiile și răspunsul la tratament vor determina durata aflării în staționar, care poate fi pînă la 7-14 zile.</li> </ul>	<p>Extrasul obligatoriu 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>• Aplicarea criteriilor de externare (caseta 16);</li> <li>• Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, hepatolog, audiolog, pediatru și medicul de familie (caseta 17).</li> <li>• Oferirea informației pentru pacient (Anexa 1).</li> </ul>

## C. 1. ALGORITM DE CONDUITĂ

### C.1.1. Algoritm de conduită



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

### C.2.1. Clasificarea

<b>Caseta 1. Clasificarea</b>	
•	Colestaza familială intrahepatică progresivă tip 1 (Maladia Byler)
•	Colestaza familială intrahepatică progresivă tip 2 (Sindrom Byler)
•	Colestaza familială intrahepatică progresivă tip 3

<b>Caseta 2. Clasificarea conform mutației genetice</b>			
Criteriu	CFIP		
	tip 1	tip 2	tip 3
<b>Gena implicată</b>	ATP8B1	ABCB11	ABCB4
<b>Locusul cromozomial</b>	18q21-22	2q24	7q21
<b>Defectul transportului</b>	aminofosfolipidelor	acizilor biliari	fosfolipidelor
<b>Localizarea hepatocitară</b>	membrana canaliculară		
<b>Compoziția bilei</b>	acid biliar primar ↓	acid biliar primar ↓↓↓	fosfolipide ↓↓

### C.2.2. Etiologie

<b>Caseta 3. Cauze și factori de risc</b>	
<b>Genetice:</b>	
–	mutațiile genelor: ATP8B1, ABCB11, ABCB4;
–	cromozomii implicați: 18q21-22, 2q24, 7q21;
–	transmitere autosomal-recesivă.
<b>Factor de risc:</b> consanguinitatea.	

### C.2.3. Profilaxie

<b>Caseta 4. Profilaxia</b>	
•	Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind.
•	Profilaxia secundară constă în <i>evitarea factorilor de risc ce pot agrava maladia:</i>
–	evitarea traumelor, efortului fizic, consumului de alcool.

### C.2.4. Screening

<b>Caseta 5. Screening-ul</b>	
•	<b>Screening-ul primar</b> în cazul anamnezei eredocolaterale pozitive prevede evaluarea molecular-genetică prenatală (amniocenteza/biopsia vilozităților corionice) și/sau postnatală a rudelor de gr.I.
•	<b>Screening-ul secundar</b> prevede evaluarea genetică a <i>pacienților din grupul de risc</i> cu hepatită cronică de etiologie necunoscută.

### C.2.5. Conduita pacientului

#### C.2.5.1. Anamneza

<b>Caseta 6. Repere anamnestice</b>	
•	icter neonatal prelungit
•	retard staturo-ponderal
•	istoric familial de sindrom icteric

#### C.2.5.2. Manifestări clinice

<b>Caseta 7. Manifestările clinice</b>			
Caracteristici	CFIP tip 1	CFIP tip 2	CFIP tip 3
<b>Debut</b>	neonatal	neonatal	variabil
<b>Icter</b>	hiperbilirubinemie conjugată (directă) progresantă în primele 3-6 luni	hiperbilirubinemie conjugată (directă), icter permanent din primele luni de viață și apariția rapidă a cirozei hepatice	hiperbilirubinemie conjugată (directă), icter intens

<b>Prurit</b>	sever	sever	moderat
<b>Leziuni de grataj</b>	la urechi, ochi, mai severe pe suprafețele extensorii ale brațelor, picioare și pe flancuri.		
<b>Manifestări extrahepatice*</b>	prezente	absente	absente
<b>Hipovitaminoză (A, D, E, K)</b>	severă	ușoară	ușoară
<b>Dezvoltarea fizică</b>	hipostatură, retard pubertar	retard staturo-ponderal	retard staturo-ponderal
<b>Colelitiază</b>	absentă	1/3 pacienți	adolescenți
<b>Carcinom hepatocelular</b>	lipsă	risc de la 1 an	lipsă

Notă: \* - diaree, pancreatită, pierderea auzului.

### C.2.5.3. Diagnostic

<b>Caseta 8. Teste de laborator</b>	
<b>Teste biochimice</b>	- bilirubina totală – ↑; bilirubina conjugată (directă) – ↑; bilirubina neconjugată (liberă, indirectă) – N; acizi biliari - ↑; 5'-nucleotidaza - ↑; fosfataza alcalină – ↑; ALT, AST – N, ↑; GGT – N, ↑; HDL - N, ↓; colesterol total – N, ↑; α-fetoproteina – N, ↑.
<b>Sumarul urinei</b>	- pigmenti biliari;
<b>Coprograma</b>	- N, steatoree.
<b>Teste imunologice</b>	- anti-HAV IgM, anti-HAV IgG, HBsAg, HBeAg, anti-HBeAg, anti-HCV, anti-HDV. - anti-CMV IgM, anti-CMV IgG; - anti-Toxoplasma IgM, anti-Toxoplasma IgG; - anti-HSV tip1 IgM, anti-HSV tip 1 IgG; anti-HSV tip 2 IgM, anti-HSV tip 2 IgG; - anti-EBV - VCA IgM, anti EBV - VCA IgG; anti-EBV-EA IgG, anti-EBV-EBNA IgG; - anti-rubeola IgM, anti-rubeola IgG; - ANA, AMA, SMA, LKM-1,3; LC-1, SLA, LP.
<b>Examen genetic</b>	- mutațiile genelor ATP8B1, ABCB11, ABCB4.

<b>Caseta 9. Examinări instrumentale</b>	
<b>Ecografia abdominală</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ficat în normă, uneori vezica biliară mărită.</li> <li>• Litiază biliară.</li> </ul>
<b>Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (CPER)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluarea arborelui biliar și colectarea directă a bilei pentru analiza lipidelor biliare (fosfolipide), utilă în diagnosticul CFIP tip 3;</li> <li>• Excluderea obstrucției biliare extrahepatice și colangitei sclerozante.</li> </ul>
<b>Examinarea conținutului biliar prin puncția vezicii biliare sau prin aspirare duodenală</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puncția vezicii biliare – risc de rezultat fals (contaminarea bilei cu sânge).</li> <li>• Aspirția duodenală - risc de rezultat fals (diluarea bilei/ contaminare biliară cu fosfolipide alimentare).</li> <li>• Sărurile biliare scăzute dramatic (&lt;1 mM) în CFIP 2 și CFIP 1 (3-8 mM).</li> <li>• Săruri biliare în normă - CFIP 3, însă nivel de fosfolipide biliare scăzut dramatic (1-15% din totalul lipidelor biliare; intervalul normal de 19-24%). Procentul rezidual al fosfolipidelor biliare depinde direct de severitatea mutației MDR3. Pacienții cu mutații "severe" (nonsens, decalare) au un procent scăzut de fosfolipide biliare &lt;2%, în timp ce pacienții cu mutații missense au un procent ridicat de fosfolipide biliare ≥ 2%. Fosfolipide biliare de 7% - pragul unui răspuns pozitiv la terapia cu acid ursodeoxicolic în CFIP 3.</li> </ul>
<b>RMN abdominală</b>	• Identificarea defectelor transportului canalicular.
<b>Biopsie hepatică</b>	<b>CFIP tip 1 și CFIP tip 2</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colestază canaliculară, absența proliferării ductare cu metaplazia hepatocitelor periportale; inflamație și fibroză lobulară portală pronunțată, necroză hepatocitară și formarea celulelor gigant, care se</li> </ul>

	<p>întâlnesc preponderent în timpul copilăriei la 57% dintre pacienți și pot diminua odată cu vârsta.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Degenerarea epiteliului biliar cu modificari apoptotice (nuclee mici hiperchrome, citoplasmă atenuată și pierderea lumenul conductei) și inflamație absentă.</li> <li>• Progresia fibrozei începe precoce (de la vârsta de 2 ani în 76%) cu scleroză inițial pericentrală și/sau fibroză portală. Proliferarea ducturilor biliare se dezvoltă la marginea tractului portal în fibroza semnificativă. Rata progresiei fibrozei corelează cu severitatea bolii și cu dezvoltarea carcinomului hepatocelular.</li> <li>• Examinarea cu microscopie electronică în CFIP1 atestă reținerea bilei cu granulare grosieră (așa-numita bilă Byler) în spațiile canaliculare.</li> </ul>
	<p><b>CFIP tip 3</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zone extinse de proliferare a canalelor biliare interlobulare înfundate cu bilă. Se evidențiază fibroză progresivă nodulară cu dezvoltarea ulterioară a cirozei hepatice.</li> </ul>

**Caseta 10. Examinările clinice și paraclinice în cadrul asistenței medicale (AM) primare, specializate de ambulator și spitalicească**

Investigația	AM primară	AM spitalizată de ambulator	AM spitalicească
Hemoleucograma	O	O	O
Sumarul urinei	O	O	O
Coprograma	O	O	O
Glucoza	R	O	O
Bilirubina și fracțiile	R	O	O
ALT, AST	R	O	O
Fosfataza alcalină	R	O	O
GGT		O	O
5-nucleotidaza		R	O
Acizi biliari serici		R	O
Colesterol total, HDL		O	O
Ureea, creatinina		R	O
Coagulograma		R	O
Teste imunologice		R	O
α-fetoproteina		R	R
Ecografia abdominală	R	O	O
RMN abdominală		R	R
CPER			R
Examen genetic		R	R
Biopsie hepatică			R

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

**Caseta 11. Consult multidisciplinar**

• audiolog	• genetic
------------	-----------

**C.2.5.4. Diagnostic diferențial**

**Caseta 12. Diagnosticul diferențial**

- sindrom Aagenaes, sindrom Alagille, deficit de α1-antitripsină, hepatita autoimună, atrezia biliară, chist de coledoc, colelitiază, fibroza chistică, galactozemia, hipopituitarism, hipotiroidie, ciroză hepatică, septicemia, infecții TORCH, intoxicație alimentară, tulburarea sintezei acizilor biliari, sindrom Williams, tirozinemie.

<b>Caseta 13. Diagnosticul diferențial cu patologii manifestate prin coleastă</b>		
<b>GGT↓</b>	<b>GGT↑</b>	<b>Maladii hepatice cronice</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– erori congenitale ale metabolismului acidului biliar</li> <li>– hiperchloremia familială</li> <li>– artrogripoza</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– atrezie biliară</li> <li>– colangită sclerozantă primară</li> <li>– infecție cu CMV</li> <li>– deficit de <math>\alpha</math>1-antitripsină</li> <li>– sindromul Aagenaes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– hepatita virală cronică</li> <li>– hepatita autoimună</li> <li>– colangită sclerozantă autoimună</li> <li>– hepatite metabolice</li> <li>– boala Wilson</li> </ul>

#### C.2.6. Tratament

<b>Caseta 14. Tipuri de tratament</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tratament nemedicamentos:</b> regim igienico-dietetic (vezi PCN „Colestaza la copil”).</li> <li>• <b>Tratament medicamentos</b> simptomatic al sindromului colestatic (vezi PCN „Colestaza la copil”).</li> <li>• <b>Tratament chirurgical</b></li> </ul>

##### C.2.6.1. Tratament chirurgical

<b>Caseta 15. Tratamentul chirurgical</b>	
<b>Drenaj biliar extern</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Îmbunătățește creșterea și poate întârzia progresia bolii în CFIP tip 1 și 2;</li> <li>• A se efectua înainte de instalarea cirozei hepatice.</li> </ul>
<b>By-pass ileal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Indicat</i> în cazul prezenței contraindicațiilor pentru drenajul biliar extern.</li> </ul>
<b>Transplant hepatic</b>	<p><b>Indicații:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CFIP tip 3 (tratament de elecție)</li> <li>• Ineficiența drenajului biliar extern</li> <li>• Ciroză hepatică decompensată</li> </ul>

<b>Caseta 16. Criteriile de spitalizare și externare</b>	
<b>Criterii de spitalizare</b>	<b>Criterii de externare</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• confirmarea diagnosticului;</li> <li>• prezența complicațiilor;</li> <li>• necesitatea transplantului hepatic.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ameliorare clinică (diminuarea pruritului) și paraclinică (normalizarea valorilor bilirubinei și GGT).</li> </ul>

#### C.2.7. Supraveghere

<b>Caseta 17. Planul de supraveghere</b>				
<b>Perioada de supraveghere va dura pînă la vârsta de 18 ani.</b>				
	<b>1 lună</b>	<b>Trimestrial</b>	<b>6 luni</b>	<b>1 an</b>
<b>Teste biochimice*</b>	+	+	+	+
$\alpha$ -fetoproteina	+	-	+	+
Ecografia abdominală	+	-	+	+

\* albumina, bilirubina și fracțiile, ALT, AST, proba cu timol, fosfataza alcalină, glucoza.

<b>Caseta 18. Complicațiile</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prurit cronic sever; malabsorbția lipidelor și vitaminelor liposolubile; hiperlipidemie; retard fizic; insuficiență hepatică cronică; carcinom hepatocelular (CFIP tip 2).</li> </ul>

<b>Caseta 19. Prognosticul</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Toate formele sunt letale</b> în lipsa tratamentului în perioada copilăriei</li> <li>• 87% dintre pacienți cu terapie și valori normale ale GGT au durată medie a vieții 10,5 ani (1-36 ani).</li> <li>• Puțini pacienți cu forme severe de boală supraviețuiesc &gt;20 de ani fără tratament.</li> <li>• În drenaj biliar extern prognostic la 3 ani: lipsa pruritului 45%, prurit ușor 27 %, ineficient 27%.</li> </ul>

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

<b>D.1. Instituții de asistență medicală primară</b>	<b>D.2. Instituții de asistență medicală specializată de ambulator</b>	<b>D.3. Instituții de asistență medicală spitalicească</b>
<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- medic de familie;</li> <li>- medic imagist;</li> <li>- asistenta medicală;</li> <li>- laborant.</li> </ul>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- medic pediatru;</li> <li>- medic gastroenterolog;</li> <li>- medic hepatolog;</li> <li>- medic de laborator;</li> <li>- medic imagist;</li> <li>- asistenta medicală;</li> <li>- acces la consultații: infecționist, oftalmolog, neurolog, hematolog, endocrinolog, audiolog, genetic.</li> </ul>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- medic gastroenterolog;</li> <li>- medic hepatolog;</li> <li>- medic pediatru;</li> <li>- medic de laborator;</li> <li>- medic imagist;</li> <li>- medic endoscopist;</li> <li>- medic morfopatolog;</li> <li>- asistente medicale;</li> <li>- acces la consultații: infecționist, oftalmolog, neurolog, hematolog, endocrinolog, audiolog, genetic, chirurg.</li> </ul>
<p><b>Dispozitive medicale:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cântar pentru sugari;</li> <li>- cântar pentru copii mari;</li> <li>- taliometru;</li> <li>- panglica-centimetru;</li> <li>- tonometru;</li> <li>- fonendoscop;</li> <li>- ultrasonograf.</li> </ul>	<p><b>Dispozitive medicale:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cântar pentru sugari;</li> <li>- cântar pentru copii mari;</li> <li>- panglica-centimetru;</li> <li>- taliometru;</li> <li>- fonendoscop;</li> <li>- tonometru;</li> <li>- audiometru;</li> <li>- ultrasonograf;</li> <li>- rezonanță magnetică nucleară.</li> </ul>	<p><b>Dispozitive medicale:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cântar pentru sugari;</li> <li>- cântar pentru copii mari;</li> <li>- panglica-centimetru;</li> <li>- taliometru;</li> <li>- fonendoscop;</li> <li>- tonometru;</li> <li>- audiometru;</li> <li>- ultrasonograf;</li> <li>- radiograf;</li> <li>- rezonanță magnetică nucleară;</li> <li>- fibroscop.</li> </ul>
<p><b>Examinari paraclinice:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- laborator: hemoleucograma, teste biochimice (bilirubina și fracțiile, AST, ALT, fosfataza alcalină, glucoza), sumarul urinei, coprograma;</li> <li>- cabinet ecografic.</li> </ul>	<p><b>Examinari paraclinice:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- laborator: hemoleucograma, teste biochimice (bilirubina și fracțiile, AST, ALT, fosfataza alcalină, GGT, 5-nucleotidaza, acizii biliari serici, colesterol total, HDL, ureea, creatinina, <math>\alpha</math>-fetoproteina), coagulograma, teste imunologice, sumarul urinei, coprograma;</li> <li>- cabinet ecografic;</li> <li>- cabinet audiologic;</li> <li>- cabinet RMN;</li> <li>- laborator imunologic;</li> <li>- laborator genetic.</li> </ul>	<p><b>Examinari paraclinice:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- laborator: hemoleucograma, teste biochimice (bilirubina și fracțiile, AST, ALT, fosfataza alcalină, GGT, 5-nucleotidaza, acizii biliari serici, colesterol total, HDL, ureea, creatinina, <math>\alpha</math>-fetoproteina), coagulograma, teste imunologice, sumarul urinei, coprograma;</li> <li>- cabinet ecografic;</li> <li>- cabinet audiologic;</li> <li>- cabinet endoscopic;</li> <li>- cabinet radiologic;</li> <li>- cabinet RMN;</li> <li>- laborator imunologic;</li> <li>- laborator genetic;</li> <li>- laborator morfopatologic.</li> </ul>
<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tratamentul sindromului de colestază (vezi PCN „Colestaza la copil”)</li> </ul>	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tratamentul sindromului de colestază (vezi PCN „Colestaza la copil”)</li> </ul>	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tratamentul sindromului de colestază (vezi PCN „Colestaza la copil”)</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 colestază familială intrahepatică progresivă	Ponderea pacienților cu diagnosticul stabilit de colestază familială intrahepatică progresivă în prima lună de la apariția semnelor clinice (in %)	Numărul pacienților cu diagnosticul stabilit de colestază familială intrahepatică progresivă la copil în prima lună de la apariția semnelor clinice, pe parcursul unui an x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de de colestază familială intrahepatică progresivă, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.
2.	Ameliorarea examinării pacienților cu diagnosticul de colestază familială intrahepatică progresivă	Ponderea pacienților cu diagnosticul de colestază familială intrahepatică progresivă cărora li sa efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu conform recomandărilor PCN „Colestaza familială intrahepatică progresivă la copil” (in %)	Numărul pacienților cu diagnosticul de colestază familială intrahepatică progresivă, cărora li sa efectuat examenul clinic, paraclinic obligatoriu conform recomandărilor PCN „Colestaza familială intrahepatică progresivă la copil”, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de colestază familială intrahepatică progresivă, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.
3.	Ameliorarea calității tratamentului pacienților cu colestază familială intrahepatică progresivă	Ponderea pacienților cu diagnosticul de colestaza familială intrahepatică progresivă care au beneficiat de tratament conform recomandărilor PCN „Colestaza familială intrahepatică progresivă la copil” (in %)	Numărul pacienților cu diagnosticul de colestaza familială intrahepatică progresivă, care au beneficiat de tratament conform recomandărilor PCN „Colestaza familială intrahepatică progresivă la copil”, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de colestază familială intrahepatică progresivă, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.

#### ANEXA 1. Ghidul pacientului cu colestază familială intrahepatică progresivă

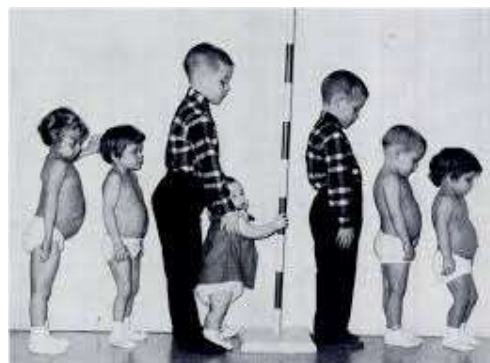
**Colestază familială intrahepatică progresivă (CFIP)** – este o afecțiune rară ereditară, caracterizată prin defectul drenării bilei prin ducturile bilare mari deschise (colestază).

De obicei debutează în jurul vârstei de 6 luni și progresează foarte rapid, sunt cazuri rare când boala debutează după vârsta adolescentă cu o evoluție lentă.

În multe cazuri colestaza familială intrahepatică progresează spre ciroză hepatică și insuficiență hepatică în primii 10 ani de viață. Transplantul hepatic fiind necesar pentru supraviețuire.

#### Cum se manifestă?

- retard staturo-ponderal și mental;
- astenie, grețuri, vomă;
- icter, prurit sever;
- hepatomegalie.





### Complicații

- Hipovitaminoze: D, E, A, K;
- Litiază biliară;
- Cancer hepatic;
- Ciroză hepatică timp de 5-10 ani cu dezvoltarea insuficienței hepatice.

### Cum se stabilește diagnosticul?

Diagnosticul este stabilit printr-un examen multidisciplinar și complex al copilului, bazat pe teste de laborator: funcția hepatică și sistemului biliar; examen genetic cu depistarea genei defecte; examen imagistic (ecografia abdominală, RMN abdominală).

**Diagnosticul pozitiv** se stabilește pe baza biopsiei hepatice cu 3 tipuri de aspect histologic: CFIP tip 1, 2 și 3 specifice acestei patologii.

### Tratamentul

În ciuda faptului că nu există nici un remediu, echipa medicală va avea grijă de ai ameliora simptomele copilului maximal posibil. Unele din direcții vor include:

#### Regimul igieno-dietetic

- mese fracționate 5-6 ori în zi, în cantități mici, la unele și aceleași ore;
- în acutizări se micșorează valoarea calorică din contul lipidelor și proteinilor;
- suplimentarea adecvată cu fibre alimentare, care stimulează excreția intestinală a colesterolului și trigliceridelor prin conjugarea acizilor biliari în intestin;
- sunt permise fructe și legume, terciurile, peștele, carnea fiartă de pasăre, iepure, curcan, de vită;
- **trebuie de exclus:** gălbenușul de ou, ciocolata, boboasele, cremele dulci, frișca, smântâna, produsele picante, sărate, acre, prăjite, grase;
- hidratare orală adecvată.

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

#### • Tratamentul sindromului de colestază:

- Ameliorarea fluxului biliar (barbiturice, coleretice )
- Suport nutrițional (vitamine liposolubile K, E, D3, A)

#### • Tratamentul pruritului intens: chelatori ai acizilor biliari, antihistaminice, antagoniști ai receptorilor opioizi, antagoniștii serotoninergici.

#### • Tratamentul complicațiilor: antibiotice, preparate din sânge la indicația medicului.

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

**Copilul va fi supravegheat toată viața cu evaluare periodică** clinică și paraclinică: teste funcționale hepatice (la 1, 3, 6, 12 luni, apoi anual), ecografie abdominală (la 1,6, 12 luni, apoi anual), screening-ul complicațiilor maligne hepatice ( $\alpha$ -fetoproteina – la 1, 6, 12 luni, apoi anual).

**Succese!!!**

### ANEXA 2. Fișa standardizată de audit bazat pe criterii pentru protocolul clinic național „Colestaza familială intrahepatică progresivă la copil”

FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU

<b>PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „COLESTAZA FAMILIALĂ INTRAHEPATICĂ PROGRESIVĂ LA COPIL”</b>		
<b>Domeniul Prompt</b>	<b>Definiții și note</b>	
1	Denumirea IMS evaluată prin audit	
2	Persoana responsabilă de completarea Fișei	Nume, prenume, telefon de contact
3	Perioada de audit	DD-LL-AAAA
4	Numărul FM a bolnavului staționar f.300/e	
5	Mediul de reședință a pacientului	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu se cunoaște
6	Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
7	Genul/sexul pacientului	0 = masculin 1 = feminin 9 = nu este specificat
8	Numele medicului curant	
	Patologia	Colestaza familială intrahepatică progresivă
<b>INTERNAREA</b>		
9	Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
10	Timpul/ora internării la spital	Timpul (HH: MM) sau 9 = necunoscut
11	Secția de internare	DMU= 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 DMU	A fost administrat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
16	În cazul răspunsului afirmativ indicați tratamentul (medicamentul, doza, ora administrării):	
17	Transferul pacientului pe parcursul internării în secția de terapie intensivă în legătură cu agravarea patologiei	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>DIAGNOSTICUL</b>		
18	Teste biochimice	după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
	Ecografia abdominală	după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
19	Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă, RMN abdominală, biopsia hepatică	după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
20		În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
	A fost stabilit diagnosticul patologiei de bază	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>TRATAMENTUL</b>		
21	Tratament conform protocolului	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
22		În cazul răspunsului <b>negativ</b> tratamentul efectuat a fost în conformitate cu protocol: nu = 0; da = 1
23	Răspuns terapeutic	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA</b>		
24	Data externării sau decesului	Include data transferului la alt spital, precum și data decesului.
25		Data externării (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
26		Data decesului (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută

27	Durata spitalizării	ZZ
28	Implimentarea criteriilor de externare	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
29	Prescrierea recomandărilor la externare	Externat din spital cu indicarea recomandărilor: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>DECESUL PACIENTULUI</b>		
30	Decesul în spital	Nu = 0; Decesul cauzat de colestază familială intrahepatică progresivă = 1; Alte cauze de deces = 2; Nu se cunoaște = 9

## **BIBLIOGRAFIE**

1. Ahmad Mohamed Sira, Mostafa Mohamed Sira. Department of Pediatric Hepatology, National Liver Institute, Menofiya University, Egypt. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. February 13, 2013. DOI: 10.5772/51769.
2. Christiane BAUSSAN, Emmanuel GONZALES, Emmanuel JACQUEMIN, Anne SPRAUL. ORPHANET. Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1. May 2011.
3. Clasificația Internațională a Maladiilor, revizia a X-a, București, 1993, vol. 1.
4. Delaunay JL, Durand-Schneider AM, Dossier C, Falguières T, Gautherot J, Anne DS, et al. A functional classification of ABCB4 variations causing progressive familial intrahepatic cholestasis type 3. *Hepatology*. 2015 Oct 17. [Medline]
5. Emmanuel Gonzales, Anne Spraul, Emmanuel Jacquemin. Clinical utility gene card for: Progressive familial intrahepatic cholestasis type 2. *European Journal of Human Genetics* (2014) 22, doi:10.1038/ejhg.2013.187; published online 28 August 2013.
6. Gunaydin M, Tander B, Demirel D, Caltepe G, Kalayci AG, Eren E, et al. Different techniques for biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg*. 2015 Aug 22. [Medline]
7. Jankowska I, Socha P. Progressive familial intrahepatic cholestasis and inborn errors of bile acid synthesis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012 Jun. 36(3):271-4. [Medline].
8. van der Woerd WL, Kokke FT, van der Zee DC, Houwen RH. Total biliary diversion as a treatment option for patients with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille syndrome. *J Pediatr Surg*. 2015 Jul 27. [Medline].
9. Varma S, Revencu N, Stephenne X, Scheers I, Smets F, Beleza-Meireles A, et al. Retargeting of bile salt export pump and favorable outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis type 2. *Hepatology*. 2015 Jul. 62 (1):198-206. [Medline]