



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

# **Ciroza biliară primară la copil**

**Protocol clinic național**

**PCN - 298**

*Chișinău, 2018*

**Aprobat prin ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova din 22.11.2017, proces verbal nr.4**

**Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova nr. 70 din 23.01.2018 cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Ciroza biliară primară la copil”**

**Elaborat de colectivul de autori:**

**Mihu Ion**

USMF „Nicolae Testemițanu”

**Lupașco Iuliana**

USMF „Nicolae Testemițanu”

**Recenzenți oficiali:**

**Victor Ghicavii**

Catedră farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

**Ghenadie Curocichin**

Catedra medicina de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”

**Valentin Gudumac**

Catedră medicina de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”

**Vladislav Zara**

Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale

**Maria Cumpănă**

Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate

**Diana Grosu-Axenti**

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. Exemple de diagnostic  | 4         |
| A.2. Codul bolii  | 5         |
| 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. Definiție  | 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 CONDUITĂ .....</b>   | <b>12</b> |
| C.1.1. Algoritm de conduită   | 12        |
| <b>C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR.....</b>   | <b>13</b> |
| C.2.1. Clasificarea   | 13        |
| C.2.2. Etiologie  | 13        |
| C.2.3. Profilaxia   | 14        |
| C.2.4. Screening  | 14        |
| C.2.5. Conduita   | 14        |
| C.2.5.1. Anamneza.....  | 14        |
| C.2.5.2. Diagnostic clinic .....  | 14        |
| C.2.5.3. Diagnostic paraclinic .....  | 15        |
| C.2.5.4. Diagnostic diferențial.....  | 19        |
| C.2.6. Tratament  | 19        |
| C.2.7. Supraveghere   | 19        |
| C.2.8. Complicații  | 20        |
| C.2.9. Prognostic   | 20        |
| <b>D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA<br/>PREVEDERILOR PROTOCOLULUI .....</b>                                      | <b>20</b> |
| <b>E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI .....</b>  | <b>22</b> |
| <b>BIBLIOGRAFIA .....</b>   | <b>22</b> |
| <b>ANEXA 1. GHIDUL PACIENTULUI CU CIROZĂ BILIARĂ PRIMARĂ. ....</b>  | <b>23</b> |
| <b>ANEXA 2. FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU<br/>PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „CIROZA BILIARĂ PRIMARĂ LA COPIL” .....</b> | <b>25</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>anti-GP210</b> | <i>Anticorp anti-glicoproteina-210</i>                                   |
| <b>anti-MND</b>   | <i>Anticorp anti-corp nuclear</i>  |
| <b>AST</b>        | <i>Aspartataminotransferaza</i>  |
| <b>CIM-X</b>      | <i>Clasificarea Internațională a Maladiilor, revizia a X-a</i>           |
| <b>CK</b>         | <i>Creatinkinaza</i>   |
| <b>CT</b>         | <i>Tomografie computerizată</i>  |
| <b>EEG</b>        | <i>Electroencefalografia</i>   |
| <b>ELISA</b>      | <i>Test imunoenzimatic (Enzyme-linked Immunosorbent Assay)</i>           |
| <b>FA</b>         | <i>Fosfataza alcalină</i>  |
| <b>GGT</b>        | <i>γ-glutamyltranspeptidaza</i>  |
| <b>HAI</b>        | <i>Hepatită autoimună</i>  |
| <b>HCC</b>        | <i>Carcinom hepatocelular</i>  |
| <b>HDL</b>        | <i>Lipoproteină cu densitate înaltă</i>                                  |
| <b>HLA</b>        | <i>Antigen leucocitar uman (Complexul major de histocompatibilitate)</i> |
| <b>Ig</b>         | <i>Imunoglobulină</i>  |
| <b>IMSP</b>       | <i>Instituție Medico-Sanitară Publică</i>                                |
| <b>LDH</b>        | <i>Lactatdehidrogenaza</i>   |
| <b>LDL</b>        | <i>Lipoproteină cu densitate joasă</i>                                   |
| <b>N</b>          | <i>Norma</i>   |
| <b>PCN</b>        | <i>Protocol Clinic Național</i>  |
| <b>PCR</b>        | <i>Proteina C reactivă</i>   |
| <b>RM</b>         | <i>Republica Moldova</i>   |
| <b>RMN</b>        | <i>Rezonanța magnetică nucleară</i>                                      |
| <b>SUA</b>        | <i>Statele Unite ale Americii</i>  |
| <b>T4</b>         | <i>Tiroxina</i>  |
| <b>TSH</b>        | <i>Hormonul tireotrop</i>  |
| <b>VLDL</b>       | <i>Lipoproteină cu densitate foarte joasă</i>                            |
| <b>VSH</b>        | <i>Viteza de sedimentare a hematiilor</i>                                |

## PREFAȚĂ

Protocolul național a fost elaborat de către grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS RM), constituit din specialiștii IMSP Institutul Mamei și Copilului. Protocolul de față a fost fundamentat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind „Ciroza biliară primară la copil” și va servi drept bază 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. Exemple de diagnostic:

- *Ciroză biliară primară, stadiul non-avansat.*
- *Ciroză biliară primară, stadiul avanza, tip 1.*
- *Ciroză biliară primară, stadiul avanza, tip 2.*

## A.2. Codul bolii (CIM-X):

**K74.3** | Ciroză biliară primitivă.

## A.3. Utilizatorii:

- Oficiile medicilor de familie (medic de familie);
- Centrele de sănătate (medic de familie);
- Centrele medicilor de familie (medic de familie);
- Instituțiile/secțiile consultative (medic gastroenterolog);
- Asociațiile medicale teritoriale (medic de familie, medic pediatru, hepatolog, 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:

1. Diagnosticul precoce.
2. Managementul terapeutic îndelungat pentru reducerea complicațiilor și ameliorarea prognosticului.







## 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  |
|---|---|
| <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 „Nicolae Testemițanu”. |
| <b>Dr. Lupașco Iulianna</b> , conferențiar universitar, doctor habilitat în științe medicale. | Șef Laborator Gastroenterologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.   |

## Protocolul a fost discutat aprobat și contrasemnat:

| Denumirea institutiei  | Persoana responsabila – semnatura  |
|--|--|
| Comisia Științifico-Metodică de profil Pediatrie                             |  |
| Asociația Medicilor de Familie din RM  |  |
| Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale                            |  |
| Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale |  |
| Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate                     |  |
| Compania Națională de Asigurări în Medicină                                  |  |

## A.8. Definiție

**Ciroza biliară primară** (colangita biliară primară) | maladie autoimună, cu predispoziție genetică, lent progresivă, caracterizată prin distrucția ducturilor biliare intrahepatice cu coleastăză cronică.

**A.9. Epidemiologie:**

| Țara                              | Prevalența              | Incidența |
|-----------------------------------|-------------------------|-----------|
|                                   | la 100.000 de locuitori |           |
| <b>SUA</b>                        | 40,2                    | 2,7       |
| <b>Marea Britanie (Newcastle)</b> | 24                      | -         |
| <b>Nord-Estul Angliei</b>         | 12,9                    | -         |
| <b>Australia (Victoria)</b>       | 1,9                     | -         |
| <b>Canada (Ontario)</b>           | 2,2                     | -         |
| <b>Estonia</b>                    | 2,7                     | -         |
| <b>Suedia (Umea)</b>              | 15,1                    | -         |
| <b>Suedia (Malmö)</b>             | 9.2                     | -         |

## B. PARTEA GENERALĂ

| <i>B.1. Nivel de asistență medicală primară</i>                       |  |  |
|---|--|--|
| <b>Descriere<br/>(măsuri)</b>   | <b>Motive<br/>(repere)</b>   | <b>Pași<br/>(modalități și condiții de realizare)</b>  |
| <b>I</b>  | <b>II</b>  | <b>III</b>   |
| <b>1. Profilaxia</b>  |  |  |
| 1.1. Profilaxia primară (C.2.3)                                       | <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 5).</li> </ul>  |
| 1.2. Profilaxia secundară (C.2.3)                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Prevenirea complicațiilor.</li> </ul>   | <b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Înlăturarea factorilor ce pot agrava maladia (caseta 5).</li> </ul>   |
| 1.3. Screening-ul primar (C.2.4)                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Screening primar nu există.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Măsuri de screening primar nu se întreprind (caseta 6)</li> </ul>   |
| 1.4. Screening-ul secundar (C.2.4)                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacient cu maladii autoimune, anamneză eredocolaterală agravată.</li> </ul>   | <b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluare pacientului din grupul de risc (caseta 6).</li> </ul>  |
| <b>2. Diagnosticul</b>  |  |  |
| 2.1. Suspectarea cirozei biliare primare (C.2.5)                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza patologică: sindrom Sjögren, artrita reumatoidă, tiroidota Hashimoto.</li> <li>Anamneza eredocolaterală: rude de gr. I cu maladii autoimune, ciroză biliară primară.</li> <li>Debut: neonatal, preșcolari, școlari/adolescenți.</li> <li>Manifestări clinice: fatigabilitate, prurit, discomfort în hipocondrul drept, hepatomegalie, icter, xerostomie, xeroftamie; manifestări neurologice, cutaneomucoase, endocrine, oftalmologice.</li> <li>Maladii autoimune asociate.</li> <li>Investigații de laborator: hemoleucograma, teste biochimice (ALT, AST, bilirubina și fracții, glucoza, proteina totală, albumina, ureea, creatinina, amilaza, lipaza), coagulograma, sumarul urinei, coprograma.</li> <li>La necesitate ecografia abdominală.</li> </ul> | <b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (casetele 3,4,8);</li> <li>Manifestările clinice (casetele 9,10);</li> <li>Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (caseta 18).</li> </ul> |
| 2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5) | <ul style="list-style-type: none"> <li>Suspecție la ciroză biliară primară.</li> </ul>   | <b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Consultație la medicul gastroenterolog, hepatolog.</li> <li>Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 23).</li> </ul>  |
| <b>3. Tratamentul</b>   |  |  |

|   |  |   |
|---|--|---|
| 3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6) | <ul style="list-style-type: none"> <li>Asigurarea necesităților metabolice crescute, prevenirea și controlul complicațiilor (retenției hidrice, hemoragiei digestive și encefalopatiei hepatice)</li> </ul>  | <b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recomandări privind modificarea regimului igienico-dietetic (vezi PCN,,Ciroza hepatică la copil”).</li> </ul>  |
| 3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6)   | Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre: <ul style="list-style-type: none"> <li>ameliorarea simptomatică (înlăturarea sindromului colestatic și pruritului cutanat);</li> <li>managementul complicațiilor (hipertensiunii portale, ascitei, encefalopatiei hepatice).</li> </ul> | <b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>coleretice (vezi PCN „Litiaza biliară la copil”), antipruriginoase (vezi PCN „Colestaza la copil”);</li> <li>laxative osmotice (vezi PCN,,Ciroza hepatică la copil”).</li> </ul> |
| 4. <b>Supravegherea</b> (C.2.7)         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ciroza biliară primară.</li> </ul>  | <b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, hepatolog, pediatru și medicul de familie (caseta 24).</li> </ul>                          |

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

| Descriere (măsuri)                               | Motive (repere)  | Pași (modalități și condiții de realizare)   |
|--|--|--|
| I  | II   | III  |
| <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 5).</li> </ul>  |
| 1.2. Profilaxia secundară (C.2.3)                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Prevenirea complicațiilor.</li> </ul>   | <b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Înlăturarea factorilor ce pot agrava maladia (caseta 5).</li> </ul>   |
| 1.3. Screening-ul primar (C.2.4)                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Screening primar nu există.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Măsuri de screening primar nu se întreprind (caseta 6)</li> </ul>   |
| 1.4. Screening-ul secundar (C.2.4)               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacient cu maladii autoimune, anamneză eredocolaterală agravată.</li> </ul>   | <b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluare pacientului din grupul de risc (caseta 6).</li> </ul>  |
| <b>2. Diagnosticul</b>                           |  |  |
| 2.1. Suspectarea cirozei biliare primare (C.2.5) | <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza patologică: sindrom Sjögren, artrita reumatoidă, tiroidita Hashimoto.</li> <li>Anamneza eredocolaterală: rude de gr. I cu maladii autoimune, ciroză biliară primară.</li> <li>Debut: neonatal, preșcolari, școlari/adolescenți.</li> <li>Manifestări clinice: fatigabilitate, prurit, discomfort în hipocondrul</li> </ul> | <b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (casetele 3,4,8);</li> <li>Manifestările clinice (casetele 9,10);</li> <li>Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (caseta 18).</li> </ul> |



|   |   |  |
|---|---|--|
|   | <p>drept, hepatomegalie, icter, xerostomie, xeroftamie; manifestări neurologice, cutaneomucoase, endocrine, oftalmologice.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladii autoimune asociate.</li> <li>• Investigații de laborator: hemoleucograma, teste biochimice (ALT, AST, bilirubina și fracții, FA, GGT, LDH, glucoza, proteina totală, albumina, ureea, creatinina, amilaza, lipaza, colesterol total, HDL, LDL, VLDL, trigliceride, β-lipoproteide, K, Na, Cl, HCO<sub>3</sub>, Ca, P, Mg), coagulograma, teste la markeri tumorali, teste molecular-genetice, teste imunologice, teste hormonale, sumarul urinei, coprograma;</li> <li>• La necesitate ecografia abdominală cu/fără Doppler portal, esofagogastroduodenoscopia, CT/RMN abdominală.</li> </ul> |  |
| 2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspecție la ciroză biliară primară.</li> </ul>  | <p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultație la medicul gastroenterolog, hepatolog.</li> <li>• Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 23).</li> </ul>   |
| <b>3. Tratamentul</b>   |   |  |
| 3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6)                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Asigurarea necesităților metabolice crescute, prevenirea și controlul complicațiilor (retenției hidrice, hemoragiei digestive și encefalopatiei hepatice)</li> </ul>   | <p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomandări privind modificarea regimului igienico-dietetic (vezi PCN „Ciroza hepatică la copil”).</li> </ul>  |
| 3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6)                                 | <p>Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tratamentul etiopatogenetic;</li> <li>• ameliorarea simptomatică (înlăturarea sindromului colestatic și pruritului cutanat);</li> <li>• managementul complicațiilor (hipertensiunii portale, ascitei, encefalopatiei hepatice).</li> </ul>   | <p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• imunosupresoare, corticosteroizi (vezi PCN „Hepatita autoimună la copil”);</li> <li>• coleretice (vezi PCN „Litiaza biliară la copil”),</li> <li>• antipruriginoase, vitamine liposolubile (vezi PCN „Colestaza la copil”);</li> <li>• laxative osmotice, diuretice, β-adrenoblocante, antibiotice (vezi PCN „Ciroza hepatică la copil”).</li> </ul> |
| 4. Supravegherea (C.2.7)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciroza biliară primară.</li> </ul>   | <p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, hepatolog, pediatru și medicul de familie (caseta 24).</li> </ul>  |

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

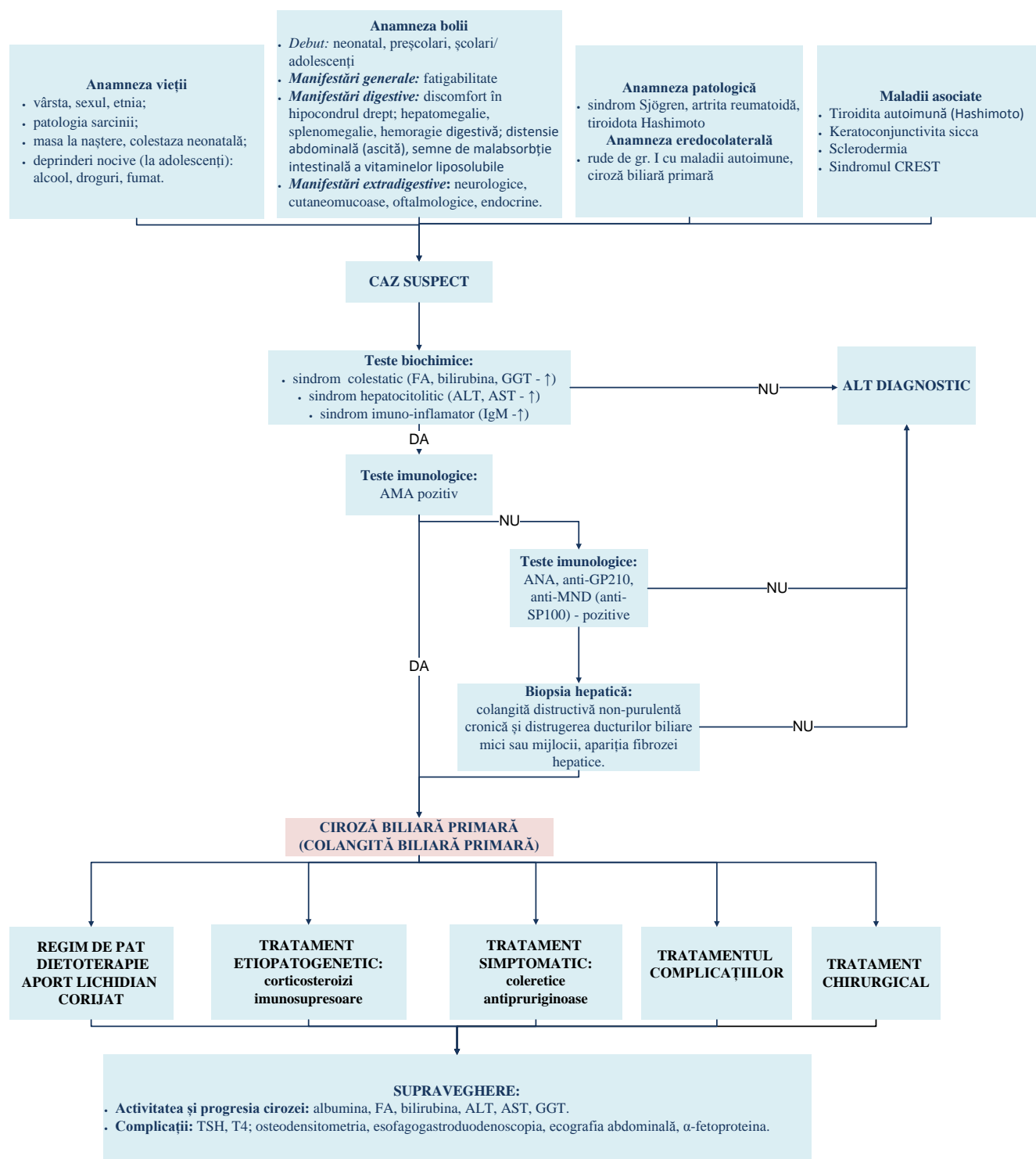
| Descriere (măsură) | Motive (reper)   | Pași (modalități și condiții de realizare)  |
|--------------------|--|---|
| I                  | II   | III   |
| 1. Spitalizare     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectuarea intervențiilor și procedurilor diagnostice și terapeutice</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 23).</li> </ul> |

|   |  |  |
|---|--|--|
|   | care nu pot fi executate în condiții de ambulator.   |  |
| <b>2. Diagnosticul</b>                                    |  |  |
| 2.1. Confirmarea diagnosticului de ciroză biliară primară | <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza patologică: sindrom Sjögren, artrita reumatoidă, tiroidota Hashimoto.</li> <li>Anamneza eredocolaterală: rude de gr. I cu maladii autoimune, ciroză biliară primară.</li> <li>Debut: neonatal, preșcolari, școlari/adolescenți.</li> <li>Manifestări clinice: fatigabilitate, prurit, disconfort în hipocondrul drept, hepatomegalie, icter, xerostomie, xeroftamie; manifestări neurologice, cutaneomucoase, endocrine, oftalmologice.</li> <li>Maladii autoimune asociate.</li> <li>Investigații de laborator: hemoleucograma, teste biochimice (ALT, AST, bilirubina și fracții, glucoza, proteina totală, albumina, ureea, creatinina, amilaza, lipaza, FA, GGT, <math>\gamma</math>-globuline, LDH, CK, colesterol total, HDL, LDL, VLDL, trigliceride, <math>\beta</math>-lipoproteide, K, Na, Cl, HCO<sub>3</sub>, Ca, P, Mg, ceruloplasmina, vitaminele liposolubile, acidul hialuronic, acizii biliari), coagulograma, sumarul urinei, coprograma.</li> <li>La necesitate ecografia abdominală cu/fără Doppler portal, esofagogastroduodenoscopia, CT/RMN abdominală, biopsia hepatică, paracenteza diagnostică.</li> </ul> | <b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (casetele 3,4,8);</li> <li>Manifestările clinice (casetele 9,10);</li> <li>Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (caseta 18).</li> </ul>   |
| <b>3. Tratamentul</b>                                     |  |  |
| 3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6)                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Asigurarea necesităților metabolice crescute, prevenirea și controlul complicațiilor (retenției hidrice, hemoragiei digestive și encefalopatiei hepatice)</li> </ul>  | <b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recomandări privind modificarea regimului igienico-dietetic (vezi PCN „Ciroza hepatică la copil”).</li> </ul>   |
| 3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6)                     | <p>Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>tratamentul etiopatogenetic;</li> <li>ameliorarea simptomatică (înlăturarea sindromului colestatic și pruritului cutanat);</li> <li>managementul complicațiilor (hipertensiunii portale, ascitei, encefalopatiei hepatice).</li> </ul>  | <b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>imunosupresoare, corticosteroizi (vezi PCN „Hepatita autoimună la copil”);</li> <li>coleretice (vezi PCN „Litiaza biliară la copil”),</li> <li>antipruriginoase, vitamine liposolubile (vezi PCN „Colestaza la copil”);</li> <li>laxative osmotice, diuretice, <math>\beta</math>-adrenoblocante, antibiotice, preparate din sânge, hemostatice (vezi PCN „Ciroza hepatică la copil”).</li> </ul> |
| 3.3. Tratamentul chirurgical (C.2.6)                      | <p>Persistența complicațiilor necorijabile conservative:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hemoragie digestivă</li> <li>ascită refractară</li> <li>peritonită bacteriană spontană</li> </ul> <p>Evaluarea necesității transplantului hepatic.</p>   | <b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>consultația și supravegerea medicului chirurg;</li> <li>intervenții hemostatice (vezi PCN „Ciroza hepatică la copil”);</li> <li>paracenteza terapeutică.</li> </ul>   |

|                      |  |  |
|----------------------|--|--|
| <b>4. Externarea</b> | <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> | Extrasul obligatoriu va conține: <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> <b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Aplicarea criteriilor de externare (<i>caseta 23</i>);</li><li>• Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, hepatolog, pediatru și medicul de familie (<i>caseta 24</i>);</li><li>• Oferirea informației pentru pacient (<i>Anexa 1</i>).</li></ul> |
|----------------------|--|--|

## C. 1. ALGORITM DE CONDUITĂ

### C.1.1. Algoritm de conduită



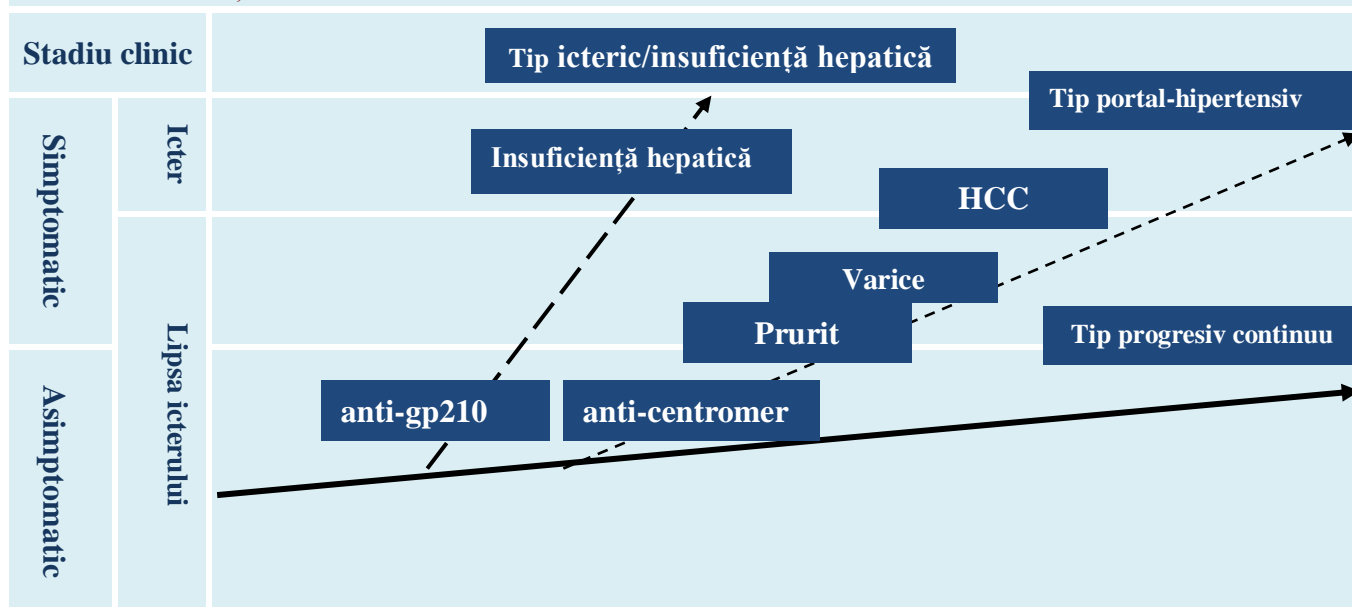
## C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

### C.2.1. Clasificarea

#### Caseta 1. Clasificare

|                   |   |
|-------------------|---|
| CBP asimptomatică | Stadiul non-avansat   |
| CBP simptomatică  | Stadiul avansat <ul style="list-style-type: none"> <li>- tip 1: bilirubina serică &lt;2.0 mg/dL</li> <li>- tip 2: bilirubina serică ≥2.0 mg/dL</li> </ul> |

#### Caseta 2. Evoluția



**Tip progresiv (>70 %)** – progresie treptată, stadiul asimptomatic mai mult de 10 ani.

**Tip portal-hipertensiv** – progresie spre hipertensiune portală fără icter.

**Tip icteric/insuficiență hepatică** – progresie rapidă: icter și insuficiență hepatică.

### C.2.2. Etiologie

#### Caseta 3. Factori etiologici și de risc

##### Interrelația predispoziției genetice cu factorii triggeri

- **Factorul genetic:**
  - risc de 100 ori mai mare la persoanele cu rude de gr. I cu ciroză biliară primară;
  - risc înalt la sexul feminin;
  - concordanță înaltă la gemenii monoziți;
  - asocierea alelelor unor HLA: DRB1, DR3, DPB1, DQA1, DQB1.
- **Factori triggeri:**
  - *infecțios* - infecții ale tractului urinar (*Escherichia coli*, *Mycobacterium gordonae*, *Novosphingobium aromaticivorans*);
  - *medicamentos* - preparate hormonale (gonadotrope);
  - *toxic* - deșeurii toxice, fumat, lac de unghii, vopsea de păr și diverse xenobiotice.

#### Caseta 4. Maladii asociate

- Tiroidita autoimună (Hashimoto)
- Keratoconjunctivita sicca
- Sclerodermia
- Sindromul CREST (*calcinoza cutanată, sindromul Raynaud, dereglări de motilitate esofagiană, sclerodactilie, teleangiectazie*)

### C.2.3. Profilaxia

#### Caseta 5. Profilaxia

- Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind.
- **Profilaxia secundară** constă în prevenirea și tratamentul precoce al complicațiilor.

### C.2.4. Screening

#### Caseta 6. Screening-ul

- Screening - ul primar nu există.
- **Screening – ul secundar** al copiilor din grupul de risc: maladii autoimune, rude de gr. I cu ciroză biliară primară.

### C.2.5. Conduita

#### Caseta 7. Conduita de diagnostic

- Anamneza
- Manifestările clinice digestive și extradigestive
- Teste paraclinice de bază
- Teste paraclinice suplimentare
- Consult multidisciplinar

#### C.2.5.1. Anamneza

#### Caseta 8. Repere anamnestic

##### Anamneza vieții

- vârsta, sexul, etnia;
- patologia sarcinii;
- masa la naștere, colestaza neonatală;
- deprinderi nocive (la adolescenți): alcool, droguri, fumat.

##### Anamneza bolii

- *Debut*: sugari, preșcolari, școlari/adolescenți
- *Acuze*: fatigabilitate, prurit, discomfort în hipocondrul drept, hepatomegalie, icter, xerostomie (uscăciunea mucoasei bucale), xeroftalmie (uscăciunea mucoasei ochilor).

**Anamneza patologică:** sindrom Sjögren, artrita reumatoidă, tiroidota Hashimoto.

**Anamneza eredocolaterală:** rude de gr. I cu maladii autoimune, ciroză biliară primară.

#### C.2.5.2. Diagnostic clinic

#### Caseta 9. Manifestări clinice

##### Asimptomatic 25%

|                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| <b>Manifestări generale</b>       | fatigabilitate 78%   |
| <b>Manifestări digestive</b>      | discomfort în hipocondrul drept 8-17%; hepatomegalie 25%, splenomegalie 15%, hemoragie digestivă (hematemeză, melenă); distensie abdominală (ascită), semne de malabsorbție intestinală a vitaminelor liposolubile |
| <b>Manifestări cutaneomucoase</b> | prurit 20-70%; icter 10%, hiperpigmentare 25%, xantelasme și xantoame 10%; steluțe vasculare, semnul „cap de meduză”, eritroză palmară, calcinoze cutanate, sindromul sicca (xeroftalmie, xerostomie) 50-75%       |
| <b>Manifestări endocrine</b>      | atrofie testiculară, ginecomastie, hipotiroidism 20%   |
| <b>Manifestări neurologice</b>    | tulburări de conștiență, encefalopatie hepatică  |
| <b>Manifestări oftalmologice</b>  | inele Kayser-Fleischer (extrem de rar)   |
| <b>Alte manifestări</b>           | edeme periferice, sindrom Raynaud.   |

### Caseta 10. Manifestările clinice în insuficiența vitaminelor liposolubile

|                           |   |
|---------------------------|---|
| <b>Hipo/avitaminoza A</b> | xeroftalmie, hemeralopie, infecții respiratorii, urinare, intestinale; retard statură/ponderal, manifestări cutanate. |
| <b>Hipo/avitaminoza D</b> | rahitism, osteomalacie.   |
| <b>Hipo/avitaminoza E</b> | neuropatie periferică, ataxie, miopatie, hemoliză.  |
| <b>Hipo/avitaminoza K</b> | sindrom hemoragic, creșterea timpului de protrombină.   |

#### C.2.5.3. Diagnostic paraclinic

### Caseta 11. Investigații de laborator și instrumentale de bază

|                          |   |
|--------------------------|---|
| <b>Hemoleucograma</b>    | - hemoglobina, eritrocite, trombocite – N, ↓; VSH – N, ↑.   |
| <b>Teste biochimice</b>  | - bilirubina și fracții, FA, GGT, HDL, LDL, VLDL, β-lipoproteine, trigliceride, colesterolul total – ↑ ( <i>sindrom colestatic</i> );<br>- ALT, AST – ↑ ( <i>sindrom hepatocitolitic</i> );<br>- proteina totală, albumina, ureea – ↓ ( <i>sindrom hepatopriv</i> );<br>- γ-globuline – ↑ ( <i>sindrom imuno-inflamator</i> );<br>- LDH, CK, creatinina, amilaza, lipaza, glucoza, Ca, P, Mg;<br>- acidul hialuronic, acizi biliari, ceruloplasmina – N, ↑.         |
| <b>Coagulograma</b>      | - timpul de coagulare – N, ↑; fibrinogenul, protrombina – N, ↓ ( <i>sindrom hepatopriv</i> ).   |
| <b>Teste imunologice</b> | - IgM, IgG - ↑ ( <i>sindrom imuno-inflamator</i> );<br>- anticorp anti-mitochondrial (AMA) 90-95% (specificitate 98%);<br>- anticorp anti-nuclear (ANA) 20-50%;<br>- anticorp anti-corp nuclear (anti-MND/ anti-SP100);<br>- anticorp anti-glicoproteina-210 (anti-GP210);<br>- anticorp anticentromer;<br>- anticorp anti-anvelopă nucleară.<br><b>Notă: ANA și anti-MND (anti- SP100) – markeri surrogat (de rezervă) în ciroza biliară primară AMA-negativă.</b> |
| <b>Biopsia hepatică</b>  | - colangita non-supurativă a conductele biliare interlobulare și septale, cu inflamație intensă și necroză în jurul canalelor biliare.<br>- infiltrat din plasmocite, macrofage, celule polimorfonucleare (în special eozinofile), uneori granuloame epiteloide prezente în stadiul incipient.<br>- venule portale comprimate și ocluzionate de reacția inflamatorie, fără leziuni arteriale.   |

### Caseta 12. Diagnostic pozitiv

- Teste biochimice:**
  - sindrom colestatic (FA↑ de ≥1,5 ori; bilirubina, GGT - ↑) și
  - sindrom hepatocitolitic (ALT, AST - ↑) (A).
- Teste imunologice:**
  - prezența auto-anticorpilor AMA titru ≥1:40 și/sau
  - prezența auto-anticorpilor ANA, anti-GP210 și/sau anti-MND (anti-SP100) (A);
- Biopsia hepatică:** colangită distructivă non-purulentă cronică și distrugerea ducturilor biliare mici sau mijlocii, apariția fibrozei hepatice (A).

#### Notă:

- **Diagnostic pozitiv** – prezența a cel puțin 2 criterii din cele 3, după excludere altor maladii (inclusiv a obstrucției bilare extrahepatice).
- În **AMA pozitiv** rolul biopsiei hepatice pentru diagnosticul CBP este discutabil.
- În **creșterea valorilor FA de 1,5 și AST de 5 ori cu biopsie hepatică normală, la pacienții AMA negativi, trebuie excluse** patologiile concomitente: HAI, steatohepatita non-alcoolică cu distrucția

progresivă mediată autoimun a ducturilor biliare intrahepatice mici, colestaza intrahepatică cronică, leziuni hepatocelulare, fibroza și formarea de septuri.

### Caseta 13. Profilurile imunologice ale anticorpilor anti-mitocondriali (AMA)

| Profilul AMA |   |
|--------------|---|
| A            | Pozitiv numai pentru anti-M9  |
| B            | Pozitiv pentru anti-M9 și/sau anti-M2 prin ELISA  |
| C            | Pozitiv pentru anti-M2, anti-M4 și/sau anti-M8 prin ELISA                                       |
| D            | Pozitiv pentru anti-M2, anti-M4 și/sau anti-M8 prin ELISA și testul de fixare a complementului. |

**Notă:** pacienții cu profilul A sau B au o evoluție mai ușoară a maladiei decât cei cu profilul C sau D.

### Caseta 14. Stadializarea histologică, conform Ludwig, 1981

| Stadiul | Aspectul histologic   |
|---------|---|
| I       | <b>portal</b><br>inflamație portală cu/ fără leziuni a canalului biliar.<br>Progresia se caracterizează prin creșterea treptată a leziunilor periportale care se extind în parenchimul hepatic numit <i>hepatită de interfață</i> (etapa II). |
| II      | <b>periportal</b><br>afectare focală neregulată, caracterizată prin necroză celulară/ apoptoză, separarea hepatocitelor de către celulele inflamatorii și macrofage.  |
| III     | <b>septal</b><br>fibroză extinsă, caracterizată printr-o distorsiune a arhitecturii hepatice cu numeroase septuri fibroase.   |
| IV      | <b>ciroza</b><br>fibroză cu noduli de regenerare.   |

### Caseta 15. Aprecierea stadiului histologic [Nakamura, 2013]

| Scor   | A. Punctajul fibrozei   |            |
|--|---|------------|
| 0  | Lipsa fibrozei portale sau fibroză limitată la tracturile portale                         |            |
| 1  | Fibroză portală cu fibroză periportală sau septală incompletă                             |            |
| 2  | Fibroză în punte cu dezorganizare lobulară variabilă                                      |            |
| 3  | Ciroză hepatică cu noduli regenerativi și fibroză extensivă                               |            |
| B. Punctajul ductopeniei                                       |   |            |
| 0  | Lipsa ductopeniei   |            |
| 1  | Ductopenie în <1/3 din tracturile portale   |            |
| 2  | Ductopenie în 1/3 – 2/3 din tracturile portale  |            |
| 3  | Ductopenie în >2/3 din tracturile portale   |            |
| C. Punctajul depozitării granulelor orceină-pozitive           |   |            |
| 0  | Lipsa depozitării de granule  |            |
| 1  | Depoziția de granule în puține hepatocite periportale în <1/3 din tracturile portale      |            |
| 2  | Depoziția de granule în câteva hepatocite periportale în 1/3 – 2/3 din tracturile portale |            |
| 3  | Depoziția de granule în multe hepatocite în >2/3 din tracturile portale                   |            |
| Stadiul, după suma totală de 2 (A, B) sau 3 (A, B, C) criterii |   |            |
| Stadiul  | Suma scorului   |            |
|  | 2 criterii  | 3 criterii |
| 1 (fără progresie)   | 0   | 0          |
| 2 (progresie ușoară)   | 1-2   | 1-3        |
| 3 (progresie moderată)   | 3-4   | 4-6        |
| 4 (progresie avansată)   | 5-6   | 7-9        |



### Caseta 16. Aprecierea activității colangitei cronice și hepatitei

#### Activitatea colangitei

|                     |   |
|---------------------|---|
| <b>0 – lipsa</b>    | absența colangitei, poate fi prezentă ductopenie ușoară |
| <b>1 – ușoară</b>   | 1 duct biliar cu colangită cronică manifestă            |
| <b>2 – moderată</b> | ≥2 ducturi biliare cu colangită cronică manifestă       |
| <b>3 – marcată</b>  | ≥1 duct cu colangită distructivă cronică non-supurativă |

#### Activitatea hepatitei

|                     |   |
|---------------------|---|
| <b>0 – lipsa</b>    | lipsa inflamației periportale, prezența sau absența hepatitei lobulare minime   |
| <b>1 – ușoară</b>   | inflamație periportală, progresivă >10 hepatocite în 1 tract sau sept fibros cu hepatită lobulară ușoară spre moderată          |
| <b>2 – moderată</b> | inflamație periportală, progresivă >10 hepatocite în ≥2 tracturi sau septuri fibroase cu hepatită lobulară ușoară spre moderată |
| <b>3 – marcată</b>  | inflamație periportală, progresivă >20 hepatocite în ≥1/2 de tract și hepatită lobulară moderată sau zone de necroză în punte.  |

### Caseta 17. Investigații de laborator și instrumentale suplimentare

|   |  |
|---|--|
| <b>Sumarul urinei</b>                                       | - evaluarea comorbidităților.  |
| <b>Coprocitograma</b>                                       | - scaun acolic; steatoree, acizii biliari.   |
| <b>Grupa sanguină, Rh</b>                                   |  |
| <b>Teste hormonale</b>                                      | - TSH, T4, parathormonul   |
| <b>Teste la markeri tumorali</b>                            | - α-fetoproteina↑ - cancer hepatic;<br>- CA-19-9↑ - cancer pancreatic.   |
| <b>Ecografia abdominală</b>                                 | - diagnosticul diferențial cu obstrucția biliară.  |
| <b>CT abdominală</b>  | - evaluarea complicațiilor (structura nodulară a ficatului, splenomegalia, varice intraabdominale, ascita).  |
| <b>RMN abdominală</b>                                       | - limfadenopatie portală 15%.  |
| <b>Colangiografia</b>                                       | - diagnosticul diferențial cu obstrucția biliară.  |
| <b>Ecografia Doppler al sistemului portal</b>               | - aprecierea complicațiilor (hipertensiunii portale).  |
| <b>Esofagogastroduodenoscopia</b>                           | - aprecierea prezenței și gradului varicelor esofagiene, gastrice, duodenale (rar); <b>indicat:</b> Fibroscan >20kPa și trombocite<150.000.<br>- gastropatie hipertensivă 59% (dilatarea/ectazia vaselor în mucoasă și submucoasă în absența modificărilor inflamatorii);<br>- diagnosticul diferențial (sindromul Mallory-Weiss, ulcerul gastric și/sau duodenal hemoragic 38%) |
| <b>Aprecierea gradientului presiunii venoase hepatice</b>   | - ≥10 mmHg - hipertensiune portală sinusoidală   |
| <b>EEG</b>  | - evaluarea complicațiilor neurologice   |
| <b>Osteodensitometria (DEXA)</b>                            | - evaluarea complicațiilor osteoarticulare (osteoporoză).  |
| <b>+ ascită:</b>  | -  |
| <b>Paracenteza diagnostică (analiza lichidului ascitic)</b> | - <b>indicații:</b> febră, ascită cu debut brusc.<br>- citoza, neutrofile, citologia, cultura microbiană;<br>- albumina, proteina totală, amilaza, PCR (în funcție de suspiciunea clinică)   |
| <b>Teste biochimice</b>                                     | - Na, K, HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , Cl;<br>- Ureea, creatinina.   |

|   |      |
|---|------|
| <b>Sumarul urinei</b>   | - Na |
| <b>Notă: dacă raportul albuminei serice la albumina din lichidul ascitic &gt;1,1 g/dL – hipertensiune portală (97% precizie) (1l=10dL).</b> |      |

| <b>Caseta 18. Examinările clinice și paraclinice în cadrul asistenței medicale (AM) primare, specializate de ambulator și spitalicească</b> |                   |                                     |                         |
|---|-------------------|-------------------------------------|-------------------------|
|   | <b>AM primară</b> | <b>AM specializată de ambulator</b> | <b>AM spitalicească</b> |
| <i>Hemoleucograma</i>   | <i>O</i>          | <i>O</i>                            | <i>O</i>                |
| <i>Coprograma</i>   | <i>O</i>          | <i>O</i>                            | <i>O</i>                |
| <i>Sumarul urinei</i>   | <i>O</i>          | <i>O</i>                            | <i>O</i>                |
| <b>Teste biochimice</b>   |                   |                                     |                         |
| <i>ALT, AST, bilirubina și fracțiile</i>  | <i>R</i>          | <i>O</i>                            | <i>O</i>                |
| <i>Proteina totală, albumina</i>  | <i>R</i>          | <i>O</i>                            | <i>O</i>                |
| <i>FA, GGT, γ-globuline</i>   |                   | <i>R</i>                            | <i>O</i>                |
| <i>Glucoza</i>  | <i>R</i>          | <i>O</i>                            | <i>O</i>                |
| <i>Amilaza, lipaza</i>  | <i>R</i>          | <i>R</i>                            | <i>O</i>                |
| <i>Ureea, creatinina</i>  | <i>R</i>          | <i>O</i>                            | <i>O</i>                |
| <i>LDH, CK</i>  |                   | <i>R</i>                            | <i>R</i>                |
| <i>Colesterol total, HDL, LDL, VLDL, trigliceride, β-lipoproteide</i>   |                   | <i>O</i>                            | <i>O</i>                |
| <i>Vitaminele liposolubile A, D, E, K</i>   |                   |                                     | <i>R</i>                |
| <i>Ca, P, Mg</i>  |                   | <i>R</i>                            | <i>R</i>                |
| <i>K, Na, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup></i>   |                   | <i>R</i>                            | <i>R</i>                |
| <i>Acidul hialuronic, acizi biliari, ceruloplasmina</i>   |                   |                                     | <i>R</i>                |
| <i>Coagulograma</i>   | <i>R</i>          | <i>O</i>                            | <i>O</i>                |
| <b>Teste imunologice</b>  |                   | <i>R</i>                            | <i>R</i>                |
| <i>Grupa sanguină, Rh</i>   |                   | <i>R</i>                            | <i>R</i>                |
| <b>Teste hormonale</b>  |                   | <i>R</i>                            | <i>R</i>                |
| <b>Teste la markeri tumorali</b>  |                   | <i>R</i>                            | <i>R</i>                |
| <i>Ecografia abdominală cu/fără Doppler</i>   | <i>R</i>          | <i>R</i>                            | <i>O</i>                |
| <i>Aprecierea gradientului presiunii venoase hepatice</i>   |                   | <i>R</i>                            | <i>R</i>                |
| <i>Esofagogastroduodenoscopia</i>   |                   | <i>R</i>                            | <i>O</i>                |
| <i>EEG</i>  |                   | <i>R</i>                            | <i>R</i>                |
| <i>Osteodensitometria (DEXA)</i>  |                   | <i>R</i>                            | <i>R</i>                |
| <i>CT/ RMN abdominală</i>   |                   | <i>R</i>                            | <i>R</i>                |
| <i>Teste non-invasive de apreciere a inflamației și fibrozei hepatice</i>   |                   | <i>R</i>                            | <i>O</i>                |
| <i>Biopsia hepatică</i>   |                   |                                     | <i>R</i>                |
| <i>Paracenteza diagnostică</i>  |                   |                                     | <i>R</i>                |

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

| <b>Caseta 19. Consult multidisciplinar</b> |          |            |            |              |         |         |
|--|----------|------------|------------|--------------|---------|---------|
| neurolog                                   | nefrolog | oftalmolog | dermatolog | endocrinolog | genetic | chirurg |

#### C.2.5.4. Diagnostic diferențial

##### Caseta 20. Diagnosticul diferențial

|   |  |
|---|--|
| <b>Maladii hepatice colestatice</b>     | colangita sclerozantă primară, colestaza intrahepatică medicamentoasă, colangita sclerozantă IgG4-asociată, atrezia biliară, icter obstructiv. |
| <b>Maladii autoimune</b>                | hepatita autoimună, boala de rejet al grefei, sarcoidoza   |
| <b>Maladii cu FA și/sau GGT majorat</b> | patologii osoase, hipertiroidism, steatoza hepatică, tumori.   |

#### C.2.6. Tratament

##### Caseta 21. Tipuri de tratament

**Tratament nemedicamentos** (vezi PCN „Ciroza hepatică la copil”):

- regim igienico-dietetic (în dependență de statut nutrițional, complicații)
- aportul de lichide (în dependență de nivelul de Na seric, complicații)
- regim de pat (în insuficiență hepatică și/sau renală severă, hemoragie variceală progresivă)

**Tratament medicamentos:**

- **etiopatogenetic** - imunosupresoare, corticosteroizi (vezi PCN „Hepatita autoimună la copil”);
- **simptomatic** - coleretice (vezi PCN „Litiaza biliară la copil”), antipruriginoase (vezi PCN „Colestaza la copil”);
- **al complicațiilor** - corijarea deficiențelor vitaminice liposolubile (vezi PCN „Colestaza la copil”); managementul encefalopatiei hepatice, ascitei recurente, hipertensiunii portale, hemoragiei digestive (vezi PCN „Ciroza hepatică la copil”).

**Tratament chirurgical** (vezi PCN „Ciroza hepatică la copil”):

- **paleativ** (paracenteza, hemostaza endoscopică (scleroterapie, ligaturare), șunt porto-sistemic transjugular intrahepatic, etc) ;
- **definitiv** (transplant hepatic) .

##### Caseta 22. Aprecierea eficienței terapeutice

|                          |  |
|--------------------------|--|
| <b>Răspuns bun</b>       | FA serică, ALT și IgM devin normale după 2 ani                           |
| <b>Răspuns favorabil</b> | FA serică, ALT și IgM devin <1.5 x limita superioară a normei după 2 ani |
| <b>Răspuns slab</b>      | FA serică, ALT și IgM rămân >1.5 x limita superioară a normei după 2 ani |

**SURSA:** Guidelines for the management of primary biliary cirrhosis, Japon, 2014.

##### Caseta 23. Criterii de spitalizare și externare

| Criteriile de spitalizare   | Criteriile de externare   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• confirmarea diagnosticului</li> <li>• prezența complicațiilor</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ameliorarea manifestărilor clinice</li> <li>• restabilirea examinărilor paraclinice</li> </ul> |

#### C.2.7. Supraveghere

##### Caseta 24. Supravegherea

| Evaluarea activității și a progresiei                                    |                  |
|--|------------------|
| <b>Teste biochimice (albumina, bilirubina totală, AST, ALT, FA, GGT)</b> | fiecare 3-6 luni |
| Evaluarea complicațiilor   |                  |
| <b>Teste hormonale (TSH, T4)</b>   | anual            |
| <b>Densitatea osoasă (DEXA)</b>  | fiecare 2-4 ani  |
| <b>Esofagogastroduodenoscopia</b>  | anual/bianual    |
| <b>Ecografia abdominală</b>  | anual            |
| <b>α-fetoproteina</b>  | anual            |

## C.2.8. Complicații

### Caseta 25. Complicațiile

- osteoporoza, deficitul vitaminelor liposolubile, hiperlipidemie 85%, dereglări de motilitate esofagiană, steatoree, insuficiență pancreatică, acidoză tubulară renală, bacteriurie asimptomatică 35%, trombocitopenie autoimună, hipoglicemie cu autoanticorpi față de receptorul insulenic, hipotiroidie 20%, mielită transversă și mielopatie necrotizantă cauzate de vasculită, neuropatie periferică xantomatoasă, hipertensiune portală, ascita, encefalopatia hepatică, carcinom hepatocelular 6% (4,1% la femei, 20% la bărbați cu maladie avansată).

## C.2.9. Prognostic

### Caseta 26. Prognosticul

- **Progresia maladiei este scăzută** la pacienții asimptomatici AMA pozitivi cu profilul biochimic hepatic în limitele normei și date histologice compatibile cu ciroza biliară primară. Din acești pacienți 40-67% dezvoltă maladie simptomatică în 5-7 ani cu o rata supraviețuirii 5,5-12 ani.
- **Durata supraviețuirii** de la momentul stabilirii diagnosticului în mediu este de 7,5 ani la pacienții simptomatici și 16 ani la pacienții asimptomatici.
- **Recurența cirozei biliare primare după transplantul hepatic** se poate întâmpla peste 3-6 ani post-transplant în 0-35% cazuri.

#### Speranța de viață în dependență de bilirubina serică

|                 |                |
|-----------------|----------------|
| <6,0 mg/dL*     | <b>4,1 ani</b> |
| 6,0-10,0 mg/dL* | <b>2,1 ani</b> |
| > 10,0 mg/dL*   | <b>1,4 ani</b> |

\***Covetor:** <http://www.endmemo.com/medical/unitconvert/Bilirubin.php>

#### Scorul de risc Mayo pentru ciroză biliară primară

**(R)** = (0.0295 \* (vârsta în ani)) + (0.5373 \* LN(bilirubina totală în mg/dL)) - (0.8389 \* (albumina serică în g/dL)) + (0.5380 \* LN(AST în UI/L) + (1.2426 \* (puncte pentru hemoragia variceală))

**unde:**

LN= indică logaritmul natural.

AST = nivelul aspartataminotransferaza serică.

Hemoragia variceală: 0 absentă, 1 prezentă.

**Calculator:** <http://www.psc-literature.org/mrscalculator.htm>

|           |                         |
|-----------|-------------------------|
| (R) ≤0    | <b>risc scăzut</b>      |
| (R) 0 – 2 | <b>risc intermediar</b> |
| (R) >2    | <b>risc majorat</b>     |

Fiecare unitate de creștere scorului Mayo (R) este asociată cu o creștere de 2,5 ori a riscului de deces.

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

| D.1. Instituții de asistență medicală primară  | D.2. Instituții de asistență medicală specializată de ambulator  | D.3. Instituții de asistență medicală spitalicească specializată   |
|--|--|--|
| <b>Personal:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- medic de familie;</li> <li>- medic imagist;</li> <li>- asistenta medicală;</li> <li>- laborant.</li> </ul> | <b>Personal:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- medic gastroenterolog;</li> <li>- medic pediatru;</li> <li>- medic imagist;</li> <li>- medic de laborator;</li> <li>- medic endoscopist;</li> <li>- asistente medicale;</li> <li>- acces la consultații: endocrinolog, neurolog, genetic,</li> </ul> | <b>Personal:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- medic gastroenterolog;</li> <li>- medic pediatru;</li> <li>- medic imagist;</li> <li>- medic de laborator;</li> <li>- medic endoscopist;</li> <li>- medic morfopatolog;</li> <li>- asistente medicale;</li> <li>- acces la consultații: endocrinolog,</li> </ul> |

|   |  |  |
|---|--|--|
|   | oftalmolog, nefrolog, chirurg.   | neurolog, genetic, oftalmolog, nefrolog, chirurg.  |
| <b>Dispozitive medicale:</b>  | <b>Dispozitive medicale:</b>   | <b>Dispozitive medicale:</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- cântar pentru sugari;</li> <li>- cântar pentru copii mari;</li> <li>- taliometru;</li> <li>- panglica-centimetru;</li> <li>- tonometru;</li> <li>- fonendoscop;</li> <li>- oftalmoscop;</li> <li>- ultrasongraf;</li> <li>- aparat Roentghen.</li> </ul>                 | <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>- oftalmoscop;</li> <li>- ultrasongraf;</li> <li>- aparat Roentghen;</li> <li>- tomografie computerizată;</li> <li>- rezonanță magnetică nucleară;</li> <li>- fibroscop.</li> </ul>  | <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>- taliometru;</li> <li>- tonometru;</li> <li>- oftalmoscop;</li> <li>- ultrasongraf;</li> <li>- aparat Roentghen;</li> <li>- tomografie computerizată;</li> <li>- rezonanță magnetică nucleară;</li> <li>- fibroscop.</li> </ul>  |
| <b>Examinări paraclinice:</b>   | <b>Examinări paraclinice:</b>  | <b>Examinări paraclinice:</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- laborator: hemoleucograma, teste biochimice (ALT, AST, bilirubina și fracții, glucoza, proteina totală, albumina, ureea, creatinina, amilaza, lipaza), coagulograma, sumarul urinei, coprograma.</li> <li>- cabinet ecografic;</li> <li>- cabinet radiologic.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- laborator: hemoleucograma, teste biochimice (ALT, AST, bilirubina și fracții, FA, GGT, LDH, glucoza, proteina totală, albumina, ureea, creatinina, amilaza, lipaza, colesterol total, HDL, LDL, VLDL, trigliceride, <math>\beta</math>-lipoproteide, K, Na, Cl, HCO<sub>3</sub>, Ca, P, Mg), coagulograma, teste la markeri tumorali, teste molecular-genetice, teste imunologice, teste hormonale, sumarul urinei, coprograma;</li> <li>- cabinet ecografic;</li> <li>- cabinet radiologic.</li> <li>- cabinet endoscopic;</li> <li>- laborator imunologic;</li> <li>- laborator bacteriologic;</li> <li>- laborator genetic.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- laborator: hemoleucograma, teste biochimice (ALT, AST, bilirubina și fracții, glucoza, proteina totală, albumina, ureea, creatinina, amilaza, lipaza, FA, GGT, <math>\gamma</math>-globuline, LDH, CK, colesterol total, HDL, LDL, VLDL, trigliceride, <math>\beta</math>-lipoproteide, K, Na, Cl, HCO<sub>3</sub>, Ca, P, Mg, ceruloplasmina, vitaminele liposolubile, acidul hialuronic, acizii biliari), coagulograma, teste la markeri tumorali, teste molecular-genetice, teste imunologice, teste hormonale, sumarul urinei, coprograma;</li> <li>- cabinet ecografic;</li> <li>- cabinet radiologic.</li> <li>- cabinet endoscopic;</li> <li>- laborator imunologic;</li> <li>- laborator bacteriologic;</li> <li>- laborator genetic;</li> <li>- laborator morfopatologic.</li> </ul> |
| <b>Medicamente:</b>   | <b>Medicamente:</b>  | <b>Medicamente:</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- coleretice (vezi PCN „Litiaza biliară la copil”),</li> <li>- antipruriginoase (vezi PCN „Colestaza la copil”);</li> <li>- laxative osmotice (vezi PCN „Ciroza hepatică la copil”).</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- imunosupresoare, corticosteroizi (vezi PCN „Hepatita autoimună la copil”);</li> <li>- coleretice (vezi PCN „Litiaza biliară la copil”),</li> <li>- antipruriginoase, vitamine liposolubile (vezi PCN „Colestaza la copil”);</li> <li>- laxative osmotice, diuretice, <math>\beta</math>-adrenoblocante, antibiotice (vezi PCN „Ciroza hepatică la copil”).</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- imunosupresoare, corticosteroizi (vezi PCN „Hepatita autoimună la copil”);</li> <li>- coleretice (vezi PCN „Litiaza biliară la copil”),</li> <li>- antipruriginoase, vitamine liposolubile (vezi PCN „Colestaza la copil”);</li> <li>- laxative osmotice, diuretice, <math>\beta</math>-adrenoblocante, antibiotice, preparate din sânge, hemostatice. (vezi PCN „Ciroza hepatică la copil”).</li> </ul>  |

## E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI

| No | Scopul   | Scopul   | Metoda de calculare a indicatorului   |   |
|----|--|--|---|---|
|    |  |  | Numărătorul   | Numitorul   |
| 1. | Depistarea precoce a pacienților cu ciroză biliară primară   | Ponderea pacienților cu diagnosticul de ciroză biliară primară stabilit în prima lună de la apariția semnelor clinice.   | Numărul pacienților cu ciroză biliară primară stabilit în prima lună de la apariția semnelor clinice, pe parcursul unui an x 100  | Numărul total de pacienți cu ciroză biliară primară, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialist pe parcursul ultimului an.                               |
| 2. | Ponderea pacienților la care a fost stabilit diagnosticul ciroză biliară primară   | Ponderea pacienților cu ciroză biliară primară cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu conform recomandărilor PCN „Ciroza biliară primară la copil”, stabilindu-se ulterior diagnosticul de bază. | Numărul pacienților cu ciroză biliară primară, cărora li sa determinat diagnosticul de bază, în rezultatul examenului clinic, paraclinic obligatoriu conform recomandărilor PCN „Ciroza biliară primară la copil” pe parcursul ultimului an x 100 | Numărul total de pacienți cu diagnosticul definitiv de ciroză biliară primară, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an. |
| 3. | Creșterea numărului de pacienți cu diagnosticul de ciroză biliară primară, supravegheați conform recomandărilor PCN „Ciroza biliară primară la copil”. | Proporția pacienților cu diagnosticul de ciroză biliară primară, care au fost supravegheați conform recomandărilor PCN „Ciroza biliară primară la copil” de către medicul de familie.                                      | Numărul pacienților cu diagnosticul de ciroză biliară primară, care au fost supravegheați conform recomandărilor PCN „Ciroza biliară primară la copil”, de către medicul de familie pe parcursul ultimului an x 100                               | Numărul total de pacienți cu diagnosticul de ciroză biliară primară, care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an.                              |

## BIBLIOGRAFIA

1. American Liver Foundation. Primary biliary cholangitis (PBC, primary biliary cirrhosis). Available at <http://www.liverfoundation.org/abouttheliver/info/pbc/>. Updated March 29, 2016; Accessed: June 3, 2016.
2. Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. Lancet. 2015 Oct 17;386(10003):1565-75. [PubMed]
3. Clasificația Internațională a Maladiilor, revizia a X-a, București, 1993, vol. 1.
4. Edwards JE, LaCerte C, Pheng LH, et al. Sa1576 Exposure-response relationship of obeticholic acid for alkaline phosphatase and total bilirubin in patients with primary biliary cirrhosis (PBC). Poster presented at Digestive Disease Week; San Diego, California; May 21, 2016.
5. Guidelines for the management of primary biliary cirrhosis: The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Hepatol Res. 2014;44 Suppl S1:71-90.
6. Keller DM. Beta blockers ameliorate GI permeability in cirrhosis. Medscape Medical News from WebMD. May 2, 2013. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/803542>. Accessed: May 14, 2013.

7. McNally RJ, Ducker S, James OF. Are transient environmental agents involved in the cause of primary biliary cirrhosis? Evidence from space-time clustering analysis. *Hepatology*. 2009 Jun 24. [Medline].
8. Pandit S, Samant H. Primary Biliary Cholangitis (Primary Biliary Cirrhosis) [Updated 2017 Oct 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017 Jun-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459209/>
9. Rudic JS, Giljaca V, Krstic MN, Bjelakovic G, Glud C. Bisphosphonates for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7. 12:CD009144. [Medline].
10. Satoru Joshita, Takeji Umemura, Eiji Tanaka et al. Genetic Contribution to the Pathogenesis of Primary Biliary Cholangitis. *Journal of Immunology Research*. 2017; Article ID 3073504, 6 pages. <https://doi.org/10.1155/2017/3073504>
11. Tsuda M, Moritoki Y, Lian ZX, Zhang W, Yoshida K, Wakabayashi K, et al. Biochemical and immunologic effects of rituximab in primary biliary cirrhosis patients with an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology*. 2011 Oct 17. [Medline].
12. US Food and Drug Administration. FDA approves Ocaliva for rare, chronic liver disease [press release]. Available at <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm503964.htm>. May 31, 2016; Accessed: June 1, 2016.

## ANEXA 1. Ghidul pacientului cu ciroză biliară primară.

### Ce este ciroza biliară primară?

**Ciroza biliară primară (colangita biliară primară)** reprezintă o maladie autoimună, cu predispoziție genetică, lent progresivă, caracterizată prin distrucția ducturilor biliare intrahepatice și coleastăză cronică.

### Care sunt cauzele?

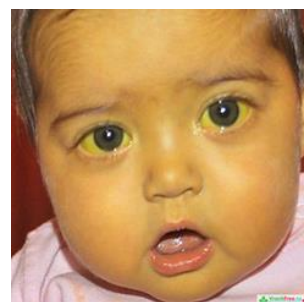
Etiologia maladei încă nu a fost elucidată definitiv, însă s-a observat declanșarea ei la persoanele cu predispoziție genetică (preponderent la sexul feminin cu rude de gr.I cu ciroză biliară primară și/sau maladii autoimune) interrelația sub acțiunea factorilor triggeri (infecții, toxice/ medicamente).

### Cum se manifestă?

Debutul instalării și progresării cirozei biliare primare poate varia din perioada neonatală până la vârsta adolescenței, în dependență de maladiile asociate și complicații, iar tabloul clinic poate include manifestări clinice atât digestive, cât și extradigestive:

- **generale:** fatigabilitate;
- **digestive:** disconfort în hipocondrul drept; hepatomegalie, splenomegalie, hemoragie digestivă; distensie abdominală, semne de deficiență a vitaminelor liposolubile (A, D, E, K);
- **cutaneomucoase:** prurit cutanat; icter, hiperpigmentare, xantelasme și xantoame; steluțe vasculare, desen abdominal vascular pronunțat (semnul „cap de meduză”), eritroză palmară, calcinoze cutanate, sindromul sicca (uscăciunea mucoasei ochilor și cavității bucale);
- **endocrine:** atrofie testiculară, ginecomastie, hipotiroidism;
- **neurologice:** tulburări de conștiință, encefalopatie hepatică;
- **alte manifestări:** edeme periferice, sindrom Raynaud.

**Se poate asocia cu alte maladii autoimune:** tiroidita autoimună (Hashimoto), keratoconjunctivita sicca, sclerodermia, sindromul CREST (calcinoza cutanată, sindromul Raynaud, dereglări de motilitate esofagiană, sclerodactilie, teleangiectazie).



### Cum se stabilește diagnosticul?

Pentru **confirmarea diagnosticului** sunt necesare efectuarea testelor de laborator: *biochimice (cu evaluarea funcției hepatice), imunologice (cu depistarea anticorpilor specifici)*, iar în unele cazuri, procedee invazive (*biopsia hepatică*), în raportul analizei riscului și beneficiului copilului. Pot fi necesare investigații de laborator suplimentare direcționate pentru evaluarea complicațiilor (*hemoleucograma, teste hormonale, coagulograma, sumarul urinei, coprograma*) și instrumentale (*esofagogastroduodenoscopia, ecografia abdominală, CT/RMN abdominală, osteodensitometria, EEG și altele la necesitate*), consultația specialiștilor de profil: endocrinolog, neurolog, hematolog, oftalmolog, dermatolog, chirurg.



### Cum se tratează?

**Ciroza biliară primară poate fi ținută sub control.**

Conduita va include mai multe direcții prin metode *nemedicamentoase, medicamentoase și chirurgicale*:

- tratamentul etiopatogenetic;
- ameliorarea simptomatică (înlăturarea stazei bilei și pruritului cutanat);
- managementul complicațiilor (deficitului de vitamine liposolubile A, D, E, K; oprirea hemoragiei digestive, înlăturarea ascitei, etc).

#### **Tratamentul nemedicamentos:**

- Esențială este o alimentație sănătoasă. În special în cazul copiilor care suferă de această afecțiune, hrana este foarte importantă, pentru că ei sunt oricum în perioada de creștere.
- Medicul poate prescrie anumite suplimente alimentare.
- **Aport nutrițional crescut:** *aportul de proteine* - sugarii necesită un aport de proteine de cca 2-4 g/kgc/zi; fiind limitat în prezența hiperamonemiei. *Aportul de lipide* - cca 30% -35% din totalul de calorii din dietă; 30% -50% din aportul de lipide trebuie să constituie trigliceride cu lanț mediu, deoarece acestea sunt absorbite direct de către epiteliul intestinal și nu necesită săruri biliare pentru digestie și absorbție.
- **Restricția de lichide** este recomandată în hiponatremie ( $\text{Na} < 125 \text{ mEq/l}$ ).

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

**Tratamentul medicamentos etiopatogenetic** (pentru diminuarea activității bolii prin oprirea inflamației - corticosteroizi, imunosupresoare), **simptomatic** (coleretice, antipruriginoase), **al complicațiilor** (laxative osmotice, diuretice, preparate din sânge, hemostatice,  $\beta$ -adrenoblocante, antibiotice).

#### **Tratamentul chirurgical va fi inițiat doar la indicația medicului specialist!**

În situațiile în care tratamentul conservativ este inefficient, la indicații stricte, prezența complicațiilor (ascită, hemoragie din varicele esofagiene, etc):

- paleativ (paracenteza, hemostaza endoscopică (scleroterapie, ligaturare), șunt porto-sistemic transjugular intrahepatic, etc)
- definitiv (transplant hepatic) – în compromiterea totală a funcției hepatice.

### Cum se va supraveghea copilul cu ciroză biliară primară?

**Cursul clinic este variabil**, fiind dependent de răspunsul procesului autoimun la terapia etiopatogenetică. Principalii factori ce afectează calitatea vieții sunt infecțiile asociate, hemoragia digestivă, encefalopatia hepatică și, nu în ultimul rând, malabsorbția intestinală cu malnutriția ulterioară, astfel fiind necesară supravegherea pe toată perioada copilăriei de către medicul de familie, pediatru, gastroenterolog și la necesitate: endocrinolog, neurolog, oftalmolog, hematolog, chirurg.

**Succese!!!**



**ANEXA 2. Fișa standardizată de audit bazat pe criteriile pentru protocolul clinic național „Ciroza biliară primară la copil”**

| <b>FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERIILE PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „ CIROZA BILIARĂ PRIMARĂ LA COPIL ”</b> |   |  |
|--|---|--|
|  | <b>Domeniul Prompt</b>  | <b>Definiții și note</b>   |
| 1  | Denumirea instituției medico-sanitare evaluată prin audit   |  |
| 2  | Persoana responsabilă de completarea Fișei  | Nume, prenume, telefon de contact  |
| 3  | Perioada de audit   | DD-LL-AAAA   |
| 4  | Numărul fișei medicale a bolnavului staționar f.300/e   |  |
| 5  | Mediul de reședință a pacientului   | 0 = urban; 1 = rural; 9 = nu se cunoaște   |
| 6  | Data de naștere a pacientului   | DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută   |
| 7  | Genul/sexul pacientului   | 0 = masculin 1 = feminin 9 = nu este specificat  |
| 8  | Numele medicului curant   |  |
|  | Patologia   | Ciroza biliară primară   |
| <b>INTERNAREA</b>  |   |  |
| 9  | Data internării în spital   | DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut  |
| 10   | Timpul/ora internării la spital   | Timpul (HH: MM) sau 9 = necunoscut   |
| 11   | Secția de internare   | Departamentul de urgență = 0 ; Secția de profil pediatric = 1; Secția de profil chirurgical = 2; Secția de terapie intensivă = 3 |
| 12   | Timpul parcurs până la transfer în secția specializată  | ≤ 30 minute = 0; 30 minute – 1 oră = 1; ≥ 1oră = 2; nu se cunoaște = 9   |
| 13   | Data debutului simptomelor  | Data (DD: MM: AAAA) 0 = până la 6 luni; 1 = mai mult de 6 luni; 9 = necunoscută  |
| 14   | Aprecierea criteriilor de spitalizare   | Au fost aplicate: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9   |
| 15   | Tratament administrat la Departamentul de urgență   | A fost administrat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9   |
| 16   | În cazul răspunsului afirmativ indicați tratamentul (medicamentul, doza, ora administrării):                      |  |
| 17   | Transferul pacientului pe parcursul internării în secția de terapie intensivă în legătură cu agravarea patologiei | A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9  |
| <b>DIAGNOSTICUL</b>  |   |  |
| 18   | Teste de laborator (biochimice, imunologice)  | Au fost efectuate după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9   |
| 19   | Ecografia abdominală  | A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9  |
| 19   | Esofagogastroduodenoscopia  | A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9  |
| 20   | CT/RMN abdominală   | A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9  |
| 21   | Aprecierea gradului de inflamație și fibroză hepatică prin metode non-invazive și/sau invazive                    | A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9  |
| 22   | Consult multidisciplinar  | A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9  |

|    |  |  |
|----|--|--|
| 23 |  | În cazul răspunsului <b>afirmativ</b> indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9 |
|    | <b>TRATAMENTUL</b>   |  |
| 24 | Tratamentul nemedicamentos   | Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9   |
| 25 | Tratamentul medicamentos (etiopatogenetic, simptomatic, al complicațiilor) | Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9   |
| 26 | Tratamentul chirurgical (paleativ, definitiv)                              | Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9   |
| 27 | Răspuns terapeutic   | Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9   |
| 28 |  | În cazul răspunsului <b>negativ</b> , tratamentul efectuat a fost în conformitate cu protocol: nu = 0; da = 1              |
|    | <b>EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA</b>   |  |
| 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 | Durata spitalizării  | ZZ   |
| 33 | Implimentarea criteriilor de externare                                     | Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9   |
| 34 | Prescrierea recomandărilor la externare                                    | Externat din spital cu indicarea recomandărilor: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9  |
|    | <b>DECESUL PACIENTULUI</b>   |  |
| 35 | Decesul în spital  | Nu = 0; Decesul cauzat de ciroza biliară primară = 1; Alte cauze de deces = 2; Nu se cunoaște = 9                          |