



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

# **Ciroza hepatică la copil**

**Protocol clinic național**

**PCN-299**

**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.72 din 23.01.2018 cu privire la aprobarea Protocolului clinic național  
„Ciroza hepatică la copil”**

**Elaborat de colectivul de autori:**

**Mihu Ion** USMF „Nicolae Testemițanu”

**Lupașco Iuliana** USMF „Nicolae Testemițanu”

**Recenzenti 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 (CIM-X)	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
<b>B. PARTEA GENERALĂ.....</b>	<b>7</b>
B.1. Nivel de asistență medicală primară	7
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator	8
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească	10
<b>C. 1. ALGORITM DE CONDUIȚĂ.....</b>	<b>12</b>
<b>C.1.1. ALGORITM DE CONDUIȚĂ.....</b>	<b>12</b>
<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. Profilaxie	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. Tratamentul	19
C.2.6.1. Tratamentul nemedicamentos și medicamentos	19
C.2.6.2. Tratamentul chirurgical	22
C.2.7. Supraveghere	23
C.2.8. Complicații	23
<b>D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI.....</b>	<b>24</b>
<b>E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI .....</b>	<b>25</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>26</b>
<b>ANEXA 1. GHIDUL PACIENTULUI CU CIROZĂ HEPATICĂ .....</b>	<b>27</b>
<b>ANEXA 2. FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „CIROZA HEPATICĂ LA COPIL” .....</b>	<b>28</b>

**ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT**

<b>FR</b>	<i>Factorul reumatoid</i>
<b>AINS</b>	<i>Antiinflamatoare nesteroidiene</i>
<b>ALT</b>	<i>Alaninaminotransferaza</i>
<b>AMA</b>	<i>Anticorp anti-mitochondrial</i>
<b>ANA</b>	<i>Anticorp antinuclear</i>
<b>Anti-HCV</b>	<i>Anticorp contra virusului hepatic C</i>
<b>Anti-HDV</b>	<i>Anticorp contra virusului hepatic D</i>
<b>AST</b>	<i>Aspartataminotransferaza</i>
<b>BII</b>	<i>Boala inflamatorie intestinală</i>
<b>CBP</b>	<i>Ciroza biliară primitivă</i>
<b>CIC</b>	<i>Complex imun circulant</i>
<b>CIM-X</b>	<i>Clasificarea Internațională a Maladiilor, revizia a X-a</i>
<b>CK</b>	<i>Creatinkinaza</i>
<b>CSP</b>	<i>Colangita sclerozantă primară</i>
<b>CT</b>	<i>Tomografie computerizată</i>
<b>DS</b>	<i>Deviație standard</i>
<b>EEG</b>	<i>Electroencefalografia</i>
<b>FA</b>	<i>Fosfataza alcalină</i>
<b>GGT</b>	<i><math>\gamma</math>-glutamyltranspeptidaza</i>
<b>HBsAg</b>	<i>Antigenul de suprafață al virusului hepatic B</i>
<b>HDL</b>	<i>Lipoproteină cu densitate înaltă</i>
<b>HIV</b>	<i>Virusul imunodeficienței umane</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>LKM</b>	<i>Anticorp anti-microsomal hepatic și renal</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>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 elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind „Ciroza hepatică 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:**

- *Ciroza hepatică de etiologie virală C, genotip 1b, faza neactivă, compensată, Child-Pugh A.*
- *Ciroza hepatică de etiologie autoimună tip I, activitate moderată, decompensată, Child-Pugh B.*
- *Ciroză hepatică criptogenă, activitate maximală, decompensată, Child-Pugh C.*

**A.2. Codul bolii (CIM-X):****K74.6**      Ciroză hepatică (alte și neprecizate).**A.3. Utilizatorii:**

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





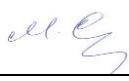

**A.4. Scopurile protocolului**

1. Diagnosticul precoce.
2. Managementul terapeutic îndelungat pentru 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
<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 Experti 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 hepatică**      proces hepatic difuz, reversibil, caracterizat prin fibroză, regenerare nodulară și dezorganizarea arhitectonicii hepatice.

**A.9. Epidimiologie**

<b>Prevalența cirozei</b>		
	<b>Populația pediatrică</b>	<b>Populația generală</b>
<i>Hepatita autoimună</i>	44-80% 20,5% (Brazilia) 16% (Argentina) 11,3% (Iran) 4% (India)	1,9% (Japonia)
<i>Atrezia biliară</i>	72,9% (Japonia) 50% (Brazilia) 30% (Argentina) 17,9 % (Iran)	-
<i>Criptogenă</i>	27% (Tunisia) 17,6% (Brazilia) 13,2% (Iran) 8,1 % (Japonia)	29,9% (Iran)
<i>Sindromul colestazei neonatal</i>	26% (India)	-
<i>Sindromul Alagille</i>	20-25%	-
<i>Boala Wilson</i>	21% (India) 20,7% (Iran) 2,7% (Japonia)	-
<i>Maladii metabolice non-Wilsoniene</i>	16% (India)	-
<i>Hepatita neonatală</i>	9,5% (Iran)	-
<i>Tirozinemia</i>	8,5% (Iran)	-
<i>Glicogenozele</i>	5,7 % (Iran)	-
<i>Sindromul Budd-Chiari</i>	5,4% (Japonia)	-
<i>CFIP</i>	5,4% (Japonia) 3,85 (Iran)	30% (Oman)
<i>HCV</i>	2%	60,9% (Japonia)
<i>Chist al coledocului</i>	1,9% (Iran)	-
<i>Maladii cardiace</i>	1,9% (Iran)	-
<i>Boala Caroli</i>	0,9% (Iran)	-
<i>Hepatita alcoolică</i>	-	13,6% (Japonia)
<i>HBV</i>	-	13,9% (Japonia) 26,5% (Iran)

**Sistemul Oxford de apreciere a nivelului de evidență și gradului de recomandare**

<b>Nivel de evidență</b>		<b>Grad de recomandare</b>	
<b>1</b>	Reviuri sistematice ( <i>înalt</i> )	<b>A</b>	studii consecvente de nivelul 1 ( <i>puternic</i> )
<b>2</b>	Trialuri randomizate	<b>B</b>	studii de nivelul 2 sau 3 sau extrapolări din studii de nivelul 1
<b>3</b>	Studii de cohortă	<b>C</b>	studii de nivelul 4 sau extrapolări din studii de nivelul 2 sau 3
<b>4</b>	Studii caz - control	<b>D</b>	studii de nivelul 5 sau neconcludente de orice nivel ( <i>slab</i> )
<b>5</b>	Raport de caz ( <i>jos</i> )		

## B. PARTEA GENERALĂ

<i>B.1. Nivel de asistență medicală primară</i>		
<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 6).</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 de bază (caseta 6).</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 7)</li> </ul>
1.4. Screening-ul secundar (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacient din grupul de risc cu maladiie hepatică cronică, maladii autoimune, anamneză eredocolaterală agravată.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluare gradului de inflamație și fibroză hepatică (caseta 7).</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Suspectarea cirozei hepatice (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza patologică: icter, hepatită cronică, BII, manopere chirurgicale, nutriția parenterală totală, tratamente medicamentoase anterioare, hemotransfuzii.</li> <li>Anamneza eredocolaterală: consanguinitate, maladii hepatice, ciroză hepatică, maladii autoimune.</li> <li>Debut: neonatal, preșcolari, școlari/adolescenți.</li> <li>Manifestări clinice <i>generale</i>: malnutriție/obezitate, febră, fatigabilitate, anorexie; <i>digestive</i>: durere abdominală, greață, vomă, distensie abdominală, semne de hipertensiune portală; ficat mic, dur, indolor, neregulat, margine inferioară ascuțită; splenomegalie; <i>extradigestive</i>: neurologice, osteomusculare, cutanate, endocrine, cardiace.</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 5,9);</li> <li>Manifestările clinice (casetele 10,11);</li> <li>Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (caseta 17).</li> </ul>
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspecție la ciroză hepatică.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Consultație la medicul gastroenterolog, hepatolog.</li> <li>Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 27).</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratamentul	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asigurarea necesităților metabolice crescute, prevenirea și controlul</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b>

nemedicamentos (C.2.6.1)	complicațiilor (retenției hidrice, hemoragiei digestive și encefalopatiei hepatice)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recomandări privind modificarea regimului igienodietetic (caseta 21).</li> </ul>
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.1)	<p>Protocolul terapeutic necesită gestionare conform maladiei de bază și simptomatologiei fiind direcționat spre:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>tratamentul maladiei hepatice de bază;</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>coleretice (vezi PCN „Litiaza biliară la copil”), antipruriginoase (vezi PCN „Colestaza la copil”);</li> <li>laxative osmotice (caseta 23).</li> </ul>
<b>4. Supravegherea</b> (C.2.7)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ciroza hepatică.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei de bază, la medicul specialist gastroenterolog, hepatolog, pediatru și medicul de familie (caseta 28).</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 6).</li> </ul>
1.2. Profilaxia secundară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prevenirea complicațiilor.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Înlăturarea factorilor ce pot agrava maladia de bază (caseta 6).</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 7)</li> </ul>
1.4. Screening-ul secundar (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacient din grupul de risc cu maladie hepatică cronică, maladii autoimune, anamneză eredocolaterală agravată.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluare gradului de inflamație și fibroză hepatică (caseta 7).</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Suspectarea cirozei hepatice (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza patologică: icter, hepatită cronică, BII, manopere chirurgicale, nutriția parenterală totală, tratamente medicamentoase anterioare, hemotransfuzii.</li> <li>Anamneza eredocolaterală: consanguinitate, maladii hepatice, ciroză hepatică, maladii autoimune.</li> <li>Debut: neonatal, preșcolari, școlari/adolescenți.</li> <li>Manifestări clinice <i>generale</i>: malnutriție/obezitate, febră, fatigabilitate,</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (casetele 5,9);</li> <li>Manifestările clinice (casetele 10,11);</li> <li>Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (caseta 17).</li> </ul>



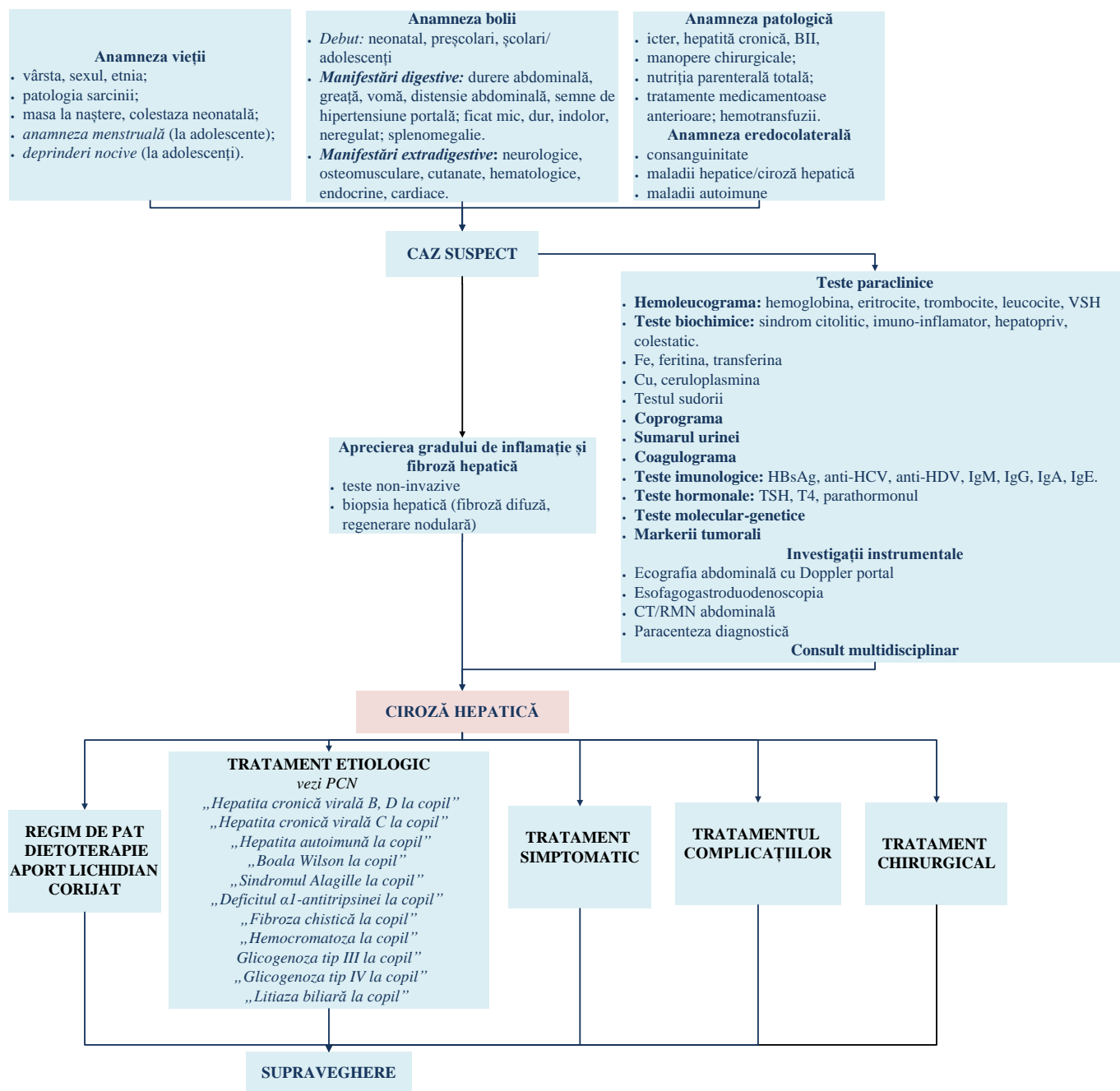
	<p>anorexie; <i>digestive</i>: durere abdominală, greață, vomă, distensie abdominală, semne de hipertensiune portală; ficat mic, dur, indolor, neregulat, margine inferioară ascuțită; splenomegalie; <i>extradigestive</i>: neurologice, osteomusculare, cutanate, endocrine, cardiace.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Investigații de laborator: hemoleucograma, teste biochimice (ALT, AST, bilirubina și fracții, 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, Fe, feritina, transferina, Cu, ceruloplasmina), coagulograma, dozarea α1-antitripsinei serice, test funcțional al α1-antiproteazei, testul sudorii, 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 hepatică.</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 27).</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)	<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 igienodietetic (caseta 21).</li> </ul>
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.1)	<p>Protocolul terapeutic necesită gestionare conform maladiei de bază și simptomatologiei fiind direcționat spre:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tratamentul maladiei hepatice de bază;</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>• antivirale, corticosteroizi, chelatori de Cu, chelatori de Fe, enzimoterapie de substituție, etc. (vezi PCN: „Hepatita cronică virală B, D la copil”, „Hepatita cronică virală C la copil”, „Hepatita autoimună la copil”, „Boala Wilson la copil”, „Sindromul Alagille la copil”, „Deficitul α1-antitripsinei la copil”, „Fibroza chistică la copil”, „Hemocromatoza la copil”, „Glicogenoza tip III la copil”, „Glicogenoza tip IV la copil”, „Litiata biliară la copil”);</li> <li>• coleretice (vezi PCN „Litiata biliară la copil”), antipruriginoase (vezi PCN „Colestaza la copil”);</li> <li>• laxative osmotice; diuretice; β-adrenoblocante; antibiotice; preparate din sânge (albumină, plasmă proaspăt congelată); hemostatice (vasoconstrictoare) (caseta 23).</li> </ul>
4. Supravegherea (C.2.7)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Ciroza hepatică.</i></li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei de bază, la medicul specialist gastroenterolog, hepatolog, chirurg, pediatru și medicul de familie (caseta 28).</li> </ul>

<b>B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească</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. 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 (<i>caseta 27</i>).</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Confirmarea diagnosticului de ciroză hepatică	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza patologică: icter, hepatită cronică, BII, manopere chirurgicale, nutriția parenterală totală, tratamente medicamentoase anterioare, hemotransfuzii.</li> <li>Anamneza eredocolaterală: consanguinitate, maladii hepatice, ciroză hepatică, maladii autoimune.</li> <li><i>Debut</i>: neonatal, preșcolari, școlari/adolescenți.</li> <li>Manifestări clinice <i>generale</i>: malnutriție/obezitate, febră, fatigabilitate, anorexie; <i>digestive</i>: durere abdominală, greață, vomă, distensie abdominală, semne de hipertensiune portală; ficat mic, dur, indolor, neregulat, margine inferioară ascuțită; splenomegalie; <i>extradigestive</i>: neurologice, osteomusculare, cutanate, endocrine, cardiace.</li> <li>Investigații de laborator: hemoleucograma, teste biochimice (ALT, AST, bilirubina și fracții, glucoza, proteina totală, FA, GGT, <math>\gamma</math>-globuline, albumina, ureea, creatinina, amilaza, lipaza, LDH, CK, colesterol total, HDL, LDL, VLDL, trigliceride, <math>\beta</math>-lipoproteide, K, Na, Cl, HCO<sub>3</sub>, Ca, P, Mg, Fe, feritina, transferina, Cu, ceruloplasmina, vitaminele liposolubile, aminoacizii, acizii biliari), coagulograma, dozarea <math>\alpha</math>1-antitripsinei serice, test funcțional al <math>\alpha</math>1-antiproteazei, testul sudorii, 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, biopsia hepatică, paracenteza diagnostică.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (<i>casetele 5,9</i>);</li> <li>Manifestările clinice (<i>casetele 10,11</i>);</li> <li>Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (<i>caseta 17</i>).</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratamentul nemedicamentos ( <i>C.2.6.1</i> )	<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 igienodietetic (<i>caseta 21</i>).</li> </ul>

<p>3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.1)</p>	<p>Protocolul terapeutic necesită gestionare conform maladiei de bază și simptomatologiei fiind direcționat spre:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tratamentul maladiei hepatice de bază;</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>• antivirale, corticosteroizi, chelatori de Cu, chelatori de Fe, enzimoterapie de substituție, etc. (vezi PCN: „Hepatita cronică virală B, D la copil”, „Hepatita cronică virală C la copil”, „Hepatita autoimună la copil”, „Boala Wilson la copil”, „Sindromul Alagille la copil”, „Deficitul <math>\alpha</math>1-antitripsinei la copil”, „Fibroza chistică la copil”, „Hemocromatoza la copil”, „Glicogenoza tip III la copil”, „Glicogenoza tip IV la copil”, „Litiata biliară la copil”);</li> <li>• coleretice (vezi PCN „Litiata biliară la copil”), antipruriginoase (vezi PCN „Colestaza la copil”);</li> <li>• laxative osmotice; diuretice; <math>\beta</math>-adrenoblocante; antibiotice;</li> <li>• preparate din sânge (albumină, plasmă proaspăt congelată); hemostatice (vasoconstrictoare) (caseta 23).</li> </ul>
<p>3.3. Tratamentul chirurgical (C.2.6.2)</p>	<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>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• consultația și supravegerea medicului chirurg;</li> <li>• intervenții hemostatice (caseta 24);</li> <li>• paracenteza terapeutică.</li> </ul>
<p><b>4. Externarea</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evoluția maladiei de bază, 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 27);</li> <li>• Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, hepatolog, pediatru și medicul de familie (caseta 28);</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

#### Caseta 1. Clasificarea cirozei

<b>Etiologică</b>	– genetică, infecțioasă, autoimună, toxică/medicamentoasă, vasculară, biliară obstructivă, criptogenă
<b>Clinică</b>	– compensată, decompensată
<b>Morfologică</b>	– macronodulară, micronodulară, mixtă
<b>Histologică</b>	– portală, postnecrotică, biliară, congestivă
<b>După severitate</b>	– gradul A, B, C
<b>După activitate</b>	– minimă, moderată, maximă

#### Caseta 2. Severitatea cirozei, conform scorului Child-Turcotte-Pugh

Criterii	Scor		
	1	2	3
<b>Encefalopatia</b>	absentă	grad 1-2	grad 3-4
<b>Ascita</b>	absentă	ușoară	moderată
<b>Bilirubina totală (mg/dL)*</b>	<2	2-3	>3
<b>Bilirubina totală (mg/dL)* în CBP și CSP</b>	<4	4-10	>10
<b>Albumina (g/dL)</b>	>3,5	2,8 – 3,5	<2,8
<b>Timpul de protrombină (%)</b>	>70%	40-70%	<40%
<b>INR</b>	<1.7	1.7-2.3	>2.3
	<b>Grad A</b>	<b>5-6 puncte</b>	
	<b>Grad B</b>	<b>7-9 puncte</b>	
	<b>Grad C</b>	<b>10-15 puncte</b>	

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

#### Caseta 3. Activitatea procesului inflamator hepatic, conform sindromului de citoliză

<b>Activitate minimă</b>	- ALT și/sau AST ≤ 2 Norme.
<b>Activitate moderată</b>	- ALT și/sau AST >2 Norme și < 5 Norme.
<b>Activitate maximă</b>	- ALT și/sau AST ≥ 5 Norme.

#### Caseta 4. Stadializarea cirozei hepatice, conform consensului Baveno IV, 2005

<b>Stadiul I</b>	– fără varice, fără ascită	• ciroză compensată
<b>Stadiul II</b>	– cu varice, fără ascită	
<b>Stadiul III</b>	– cu ascită cu/fără varice	• ciroză decompensată
<b>Stadiul IV</b>	– cu hemoragie variceală cu/fără ascită	

Notă: diferența între ciroza compensată și decompensată este ascita.

### C.2.2. Etiologie

#### Caseta 5. Factori etiologici și de risc

<b>Maladii genetico-metabolice</b>	deficit de α1-antitripsină, glicogenoza tip III și IV, galactozemia, fructozemia, tirozinemia de tip 1, boala Wilson, hepatopatii mitocondriale, porfirie cutanea tarda, fibroza chistică, hemocromatoza, boala Wolman, boala Zellweger, steatoza hepatică
<b>Maladii infecțioase</b>	hepatitele virale B, D, C, E.
<b>Maladii autoimune</b>	hepatita autoimună, colangita sclerozantă primară, ciroza biliară primară.
<b>Factori toxici și medicamentoși</b>	nutriție parenterală totală, izoniazida, metotrexatul, vitamina A.

<b>Maladii cardiovasculare</b>	sindromul Budd-Chiari, cardiopatie congenitală, insuficiență cardiacă congestivă, pericardită constrictivă, boala veno-ocluzivă.
<b>Maladii biliare obstructive</b>	atrezie biliară, chist coledocian, litiaza biliară, stenoza canalului biliar, colestaza intrahepatică familială (tip 1 - deficitul FIC1 (ATP8B1), tip 2 - deficitul BSEP (ABCB11), tip 3 - deficitul MDR3 (ABCB4)); sindromul Alagille, defecte ale sintezei acizilor biliari.
<b>Criptogenă</b>	

### C.2.3. Profilaxie

#### Caseta 6. Profilaxia

- **Profilaxia primară** constă în evitarea factorilor de risc (infecțioși, toxici/medicamentoși, traumatici) ce pot agrava maladia de bază.
- **Profilaxia secundară** constă prevenirea și tratamentul precoce al complicațiilor cirozei hepatice.

### C.2.4. Screening

#### Caseta 7. Screening-ul

- Screening primar nu există.
- **Screening-ul secundar** al copiilor din grup de risc: *cu maladie hepatică cronică, maladii autoimune, anamneză eredocolaterală agravată.*

### C.2.5. Conduita

#### Caseta 8. Conduita de diagnostic

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

#### C.2.5.1. Anamneza

#### Caseta 9. Repere anamnestice

##### Anamneza vieții

- vârstă, sexul, etnia;
- patologia sarcinii;
- masa la naștere, colestaza neonatală;
- *anamneza menstruală* (la adolescente);
- *deprinderi nocive* (la adolescenți): alcool, droguri, tatuaje, piercing.

##### Anamneza bolii

*Debut:* sugari, preșcolari, școlari/adolescenți

*Acuze:*

- anorexie, fatigabilitate, miastenie, retard staturo-ponderal;
- greață, vomă, durere abdominală, diaree, dispepsie;
- icter, prurit, urina și scaun hipocrome;
- distensie abdominală, edeme periferice;
- hemoragie – nazală, gingivală, cutanată, gastrointestinală;
- osalgii/artralgii, fracturi.

**Anamneza patologică:** icter, hepatită cronică, BII, manopere chirurgicale, nutriția parenterală totală, tratamente medicamentoase anterioare, hemotransfuzii.

**Anamneza eredocolaterală:** consanguinitate, maladii hepatice, ciroză hepatică, maladii autoimune.

#### C.2.5.2. Diagnostic clinic

#### Caseta 10. Manifestările clinice

##### Asimptomatic 40%

<b>Manifestări generale</b>	malnutriție/obezitate, febră, fatigabilitate, anorexie.
<b>Manifestări digestive</b>	durere abdominală, greață, vomă, distensie abdominală (percutor -

	semnul vălului, matitate lemnoasă, deplasabilă pe flancuri, cu concavitatea în sus), hernie ombilicală, semne de hipertensiune portală (desen vascular abdominal pronunțat, varice esofagiene și gastrice, gastropatie portal-hipertensivă); ficat mic, dur, indolor, neregulat, margine inferioară ascuțită; splenomegalie.
<b>Manifestări neurologice</b>	scăderea performanței intelectuale, dereglări de somn, asterixis, semnul Babinski pozitiv, dereglări ale statutului mental.
<b>Manifestări cutanate</b>	icter, eritem/paliditate, steluțe vasculare, telangiectazii, eritem palmar, degete hipocratice, unghii albe, xantoame, prurit.
<b>Manifestări hematologice</b>	epistaxis recurent, echimoze, hemoragii nazale și gastrice.
<b>Manifestări osteomusculare</b>	fracturi (osteodistrofie), rahitism, artralгии, contractură Dupuytren, atrofie musculară, miastenii
<b>Manifestări cardiace</b>	„cardiomiopatie cirotică”, anomalii cardiace (în cadrul sindromului Alagille, maladiilor mitocondriale, atreziei biliare)
<b>Manifestări endocrine</b>	semne de feminizare (la adolescenți): reducerea pilozității, ginecomastie, atrofie testiculară, pubertate întârziată.
<b>Alte manifestări</b>	edeme periferice, hidrototax (drept), anasarcă.

### Caseta 11. Encefalopatia hepatică

<b>Grad 0</b>	Minime modificări de memorie, concentrare, coordonare.
<b>Grad 1</b>	Iritabilitate, scăderea atenției, dereglări de somn ( <i>exemplu: somn inversat</i> ), confuzie ușoară, euforie/ depresie.
<b>Grad 2</b>	Somnolență, letargie, modificări de personalitate, comportament inadecvat, dezorientare intermitentă (temporo-spațială).
<b>Grad 3</b>	Somnolență, confuzie, dezorientare în timp și loc, amnezie, accese ocazionale de furie.
<b>Grad 4</b>	Comă, cu/ fără răspuns la stimuli dureroși.

#### C.2.5.3. Diagnostic paraclinic

### Caseta 12. Investigații de laborator și instrumentale de bază

<b>Hemoleucograma</b>	- hemoglobina, eritrocite, leucocite, trombocite.
<b>Teste biochimice</b>	- ALT, AST – ↑ ( <i>sindrom hepatocitolitic</i> ); - bilirubina și fracții, FA, GGT, HDL, LDL, VLDL, β-lipoproteine, trigliceride, colesterolul total – ↑ ( <i>sindrom colestatic</i> ); - proteina totală, albumina, ureea – ↓ ( <i>sindrom hepatopriv</i> ); - γ-globuline – ↑ ( <i>sindrom imuno-inflamator</i> ). - 25-OH-vitamina D, Ca, P, Mg; - amilaza, lipaza, creatinina; - lactatul; glucoza; acidul uric; - Fe, transferina, feritina; - Cu, ceruloplasmina; - Aminoacizii; - Acizii biliari.
<b>Coagulograma</b>	- fibrinogenul, protrombina - ↓ ( <i>sindrom hepatopriv</i> ); factorii de coagulare V, VII, XII, plasminogenul, timpul de coagulare.
<b>Biopsia hepatică</b>	- standard de aur, pentru stabilirea gradului de inflamație și fibroză hepatică (în sistemul coagulant competent)

### Caseta 13. Clasificarea gradului de inflamație hepatică

EASL	Batts-Ludwig	METAVIR
Hepatită cronică activitate minimă	Grad 1	A1

Hepatită cronică activitate ușoară	Grad 2	A2
Hepatită cronică activitate moderată	Grad 3	A3

#### Caseta 14. Clasificarea gradului de fibroză hepatică

Scor	EASL	Batts-Ludwig	METAVIR
F0	Lipsa fibrozei	Lipsa fibrozei	Lipsa fibrozei
F1	Fibroză ușoară	Fibroză portală	Fibroză periportală extinsă, fără septuri
F2	Fibroză moderată	Septuri și noduli rare	Sept periportal, din spațiul port în parenchim
F3	Fibroză severă	Multe septuri și noduli (> 1 sept)	Sept central portal (porto-portal, porto-central), fără ciroză
F4	Ciroză	Ciroză	Ciroză

#### Caseta 15. Teste non-invasive de apreciere a gradului de fibroză

Test	Componente	Cerințe	Interpretare	Fibroza	Cheltuieli
APRI	- trombocite - AST	Hemoleucogram a Teste biochimice	<0,5 lipsa fibroză >1,5 ciroză 0,5-1,5 fibroză 1 - 4	≥F2, F4 (cirrhosis)	+

$$APRI = \left[ \frac{\text{AST (UI/L)}}{\text{AST\_ULN (UI/L)}} \times 100 \right] / \text{număr de trombocite (10}^9\text{/L)}$$

Exemplu:

AST – 63 UI/L (la pacient), ASAT – 42 UI/L (norma), Trombocite – 137.000

Numărător = AST(la pacient)/AST (norma) (63/42) = 1,5.

$$APRI \text{ scor} = 1,5 \times 100 / 137 = 1,09$$

Calculator: <https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri>

FIB4	- vîrsta - trombocite - ALT - AST	Hemoleucogram a Teste biochimice	<1,45 lipsa fibroză 1,45 - 3,25 incert, necesită metode suplimentare >3,25 ciroză	≥F3	+
------	--	---	---	-----	---

$$FIB4 = \text{vîrsta (ani)} \times \text{AST(UI/L)} / \text{număr de trombocite (10}^9\text{/L)} \times [\text{ALT(UI/L)}]^{1/2}$$

Calculator: <https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>

FibroIndex	- AST - trombocite - $\gamma$ -globulina		≤1,25 fibroză ușoară (F0 sau F1) ≥2,25 fibroză severă (F2 sau F3)		
------------	--	--	--	--	--

$$[1,738 - 0,064 \times \text{număr de trombocite (10}^4\text{/mm}^3)] + [0,005 \times \text{AST(UI/L)}] + [0,463 \times \gamma\text{-globulina (g/dL)}]$$

FibroIndex	- trombocite - GGT - colesterol		>6,9 fibroză	≥F2, ≥F3, F4	
------------	---------------------------------------	--	--------------	-----------------	--

Notă: *contraindicații*: pacienții cu HCV genotip 3; *dezavantaje*: calcul complicat.

$$[7,811 - 3,131 \times \log_e(\text{număr de trombocite (10}^9\text{/L)})] + [0,781 \times \log_e(\text{GGT (IU/L)})] + [3,467 \times \log_e(\text{vârsta}) - 0,014 \times \text{colesterol (mg/dL)}]$$

Fibrotest	- bilirubina - GGT - haptoglobina - A1apolipoproteina - a2 - maroglobulina	Teste biochimice  Teste efectuate în laboratoarele specializate		≥F2, ≥F3, F4, ciroză	++
-----------	--	--	--	-------------------------	----



<b>Fibroscan*</b>	- elastografia tranzitorie (vârsta > 1 an)	Echipment specializat	<10 kPa – ciroză absentă 10-15 kPa – ciroză sugestivă >15 kPa – probabilitate înaltă de ciroză	≥F2, ≥F3, F4, ciroză	+++
-------------------	--	-----------------------	--	----------------------	-----

\*Costul unui aparat fix este 100.000\$, portabil 30.000\$, iar costul anual de întreținere este de 4.700\$.

### Caseta 16. Investigații de laborator și instrumentale suplimentare (pentru stabilirea maladiei de bază și complicațiilor)

<b>Grupa sanguină, Rh</b>	
<b>Sumarul urinei</b>	- bilirubinurie marcată; urină hipercromă; absența urobilinogenului în urină; - excluderea patologiei renale (pielonefrită, litiaza renală); - Cu /24 ore (la vârsta >3 ani); - Aminoacizii, acizii organici. - Acizii biliari
<b>Coprocitograma</b>	scaun acolic; steatoree, acizii biliari.
<b>Teste imunologice</b>	- CIC, PCR, FR; - IgM, IgG, IgA, IgE - ↑ (sindrom imuno-inflamator); - HBsAg, anti-HCV; anti-HDV - HIV; - AMA, ANA, anti-LKM-1.
<b>Teste hormonale</b>	- TSH, T4, parathormonul
<b>Teste la markeri tumorali</b>	- α-fetoproteina ↑ - cancer hepatic; - CA-19-9 ↑ - cancer pancreatic.
<b>Dozarea α1-antitripsinei serice</b>	- <100-300 mg/dL sau 20-60 μmol/l.
<b>Test funcțional al α1-antiproteazei</b>	- indicat la persoanele cu trăsături clinice înalt sugestive pentru deficitul α1-antitripsinei, dar cu nivelurile serice în raza valorilor de referință; - evaluarea capacității serului pacientului de a inhiba elastaza leucocitară umană.
<b>Teste molecular-genetice</b>	- diagnosticul diferențial (deficitul α1-antitripsinei, sindromul Alagille, etc)
<b>Testul sudorii</b>	- diagnosticul diferențial cu fibroza chistică.
<b>Mielograma</b>	- diagnosticul diferențial cu glicogenozele.
<b>Biopsia cutanată</b>	
<b>Ecografia abdominală</b>	- diagnostic diferențial (litiază, chisturi al coledocului, maladia Caroli); - aprecierea comorbidităților
<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. - gastropatie hipertensivă 59% (dilatarea/ectazia vaselor în mucoasă și submucoasă în absența modificărilor inflamatorii); - diagnosticul diferențial (sindromul Mallory-Weiss, ulcerul gastric și/sau duodenal hemoragic 38%)
<b>Aprecierea gradientului presiunii</b>	- ≥10 mmHg - hipertensiune portală sinusoidală

<b>venoase hepatice</b>	
<b>CT/RMN abdominală</b>	Vizualizarea arborelui biliar intra- și extrahepatic.
<b>EEG</b>	Evaluarea complicațiilor neurologice
<b>Osteodensitometria (DEXA)</b>	Evaluarea complicațiilor osteoarticulare (osteoporoză).
<b>+ ascită:</b>	
<b>Paracenteza diagnostică</b> (analiza lichidului ascitic)	<b>Indicații:</b> febră, ascită cu debut brusc. - citoza, neutrofile, citologia, cultura microbiană; - albumina, proteina totală, amilaza, PCR (în funcție de suspiciunea clinică)
<b>Teste biochimice</b>	Na, K, HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , Cl; Ureea, creatinina.
<b>Sumarul urinei</b>	Na
<b>Notă:</b> dacă raportul albuminei serice la albumina din lichidul ascitic >1,1 g/dL - hipertensiune portală (97% precizie) (1 l=10 dl).	

### Caseta 17. Examinările clinice și paraclinice în cadrul asistenței medicale (AM) primare, specializate de ambulator și spitalicească

	AM primară	AM specializată de ambulator	AM spitalicească
<b>Hemoleucograma</b>	<i>O</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
<b>Coprograma</b>	<i>O</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
<b>Sumarul urinei</b>	<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>Lactatul, acidul uric</i>			<i>R</i>
<i>Fe, feritina, transferina</i>		<i>R</i>	<i>R</i>
<i>Cu, ceruloplasmina</i>		<i>R</i>	<i>R</i>
<i>Aminoacizii, acizii biliari</i>			<i>R</i>
<b>Coagulograma</b>	<i>R</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
<b>Dozarea α1-antitripsinei serice</b>		<i>R</i>	<i>R</i>
<b>Test funcțional al α1-antiproteazei</b>		<i>R</i>	<i>R</i>
<b>Teste molecular-genetice</b>		<i>R</i>	<i>R</i>
<b>Teste imunologice</b>		<i>R</i>	<i>R</i>
<b>Grupa sanguină, Rh</b>		<i>R</i>	<i>R</i>
<b>Testul sudorii</b>		<i>R</i>	<i>R</i>

Teste hormonale		R	R
Teste la markeri tumorali		R	R
Ecografia abdominală cu/fără Doppler	R	R	O
Aprecierea gradientului presiunii venoase hepatice		R	R
Esofagogastroduodenoscopia		R	O
Mielograma		R	R
Biopsia cutanată		R	R
EEG		R	R
Osteodensitometria (DEXA)		R	R
CT/RMN abdominală		R	R
Teste non-invazive de apreciere a inflamației și fibrozei hepatice		R	O
Biopsia hepatică			R
Paracenteza diagnostică			R

O – obligatoriu; R – recomandabil.

### Caseta 18. Consult multidisciplinar

neurolog	nefropolog	cardiolog	infecționist	endocrinolog	genetic	chirurg
----------	------------	-----------	--------------	--------------	---------	---------

#### C.2.5.4. Diagnostic diferențial

### Caseta 19. Diagnosticul diferențial

- ciroza biliară primitivă
- fibroza hepatică
- cancerul hepatic

#### C.2.6. Tratamentul

### Caseta 20. Tipuri de tratament

#### Tratament nemedicamentos:

- 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:

- **etiologic** (vezi PCN: „Hepatita cronică virală B, D la copil”, „Hepatita cronică virală C la copil”, „Hepatita autoimună la copil”, „Boala Wilson la copil”, „Sindromul Alagille la copil”, „Deficitul  $\alpha$ 1-antitripsinei la copil”, „Fibroza chistică la copil”, „Hemocromatoza la copil”, „Glicogenoza tip III la copil”, „Glicogenoza tip IV la copil”, „Litiază biliară la copil”);
- **simptomatic**: coleretice (vezi PCN „Litiază biliară la copil”), antipruriginoase (vezi PCN „Colestaza la copil”);
- **al complicațiilor**: laxative osmotice, diuretice, preparate din sânge, hemostatice (vasoconstrictoare),  $\beta$ -adrenoblocante, antibiotice.

#### Tratament chirurgical:

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

#### C.2.6.1. Tratamentul nemedicamentos și medicamentos

### Caseta 21. Managementul complicațiilor

	Principii
Malnutriția	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Aport nutrițional crescut:</b> Aportul de proteine:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- nu trebuie limitat în absența hiperamonemiei;</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- aport de proteine de cca 2-4 g/kg/zi, la sugarii cirofici cu colestază (necesar pentru menținerea creșterii și evitarea catabolismului excesiv).</li> </ul> <p><i>Aportul de lipide:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cca 30% -35% din totalul de calorii din alimentație;</li> <li>- 30% -50% din aportul de lipide trebuie să constituie <i>trigliceride cu lanț mediu</i> (acestea fiind absorbite direct de către epiteliul intestinal și nu necesită săruri biliare pentru digestie și absorbție).</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nutriția per os</b> este de elecție;</li> <li>• <b>Suplimentarea</b> enterală/ parenterală se instituie dacă necesitățile nutriționale nu pot fi asigurate prin nutriția per os;</li> <li>• <b>Suplimentarea enterală:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aportul per os acoperă &lt;60% din necesarul de energie recomandat;</li> <li>- în malnutriție severă.</li> </ul> </li> <li>• <b>Monitorizarea nivelurilor vitaminelor liposolubile</b> (în sindromul colestatic)</li> </ul>
<b>Infecțiile</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Suplimentarea nutrițională</b></li> <li>• <b>Vaccinoprofilaxia</b> anti-pneumococică și anti-meningococică (la copiii cu asplenie funcțională în urma hipertensiunii portale)</li> <li>• <b>Antibioticoprofilaxia</b> procedurilor invazive</li> <li>• Program de vaccinare <i>accelerat</i> la candidații pentru transplant hepatic</li> </ul>
<b>Varicele gastroesofagiene și hemoragia gastrointestinală</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Medicamentos</b></li> <li>• <b>Endoscopic</b></li> <li>• <b>Mecanic</b></li> <li>• <b>Chirurgical</b></li> </ul>
<b>Ascita</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Restricția de lichide</b> dacă Na seric &lt;125 mEq/l</li> <li>• <b>Diuretice</b></li> <li>• <b>Paracenteza</b> (în progresarea bruscă a ascitei/episoade noi de retenție de lichide)</li> <li>• <b>Examenul lichidului ascitic</b> (albumina, amilaza, citologia, PCR, cultura microbiană) pentru diagnosticul diferențial cu ascita pancreatică, tumori maligne, tuberculoză.</li> <li>• <b>Evitarea:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- antibiotice aminoglicozide (insuficiență renală)</li> <li>- AINS (retenție de Na, hiponatriemie, insuficiență renală)</li> </ul> </li> </ul>
<b>Ascită refractară + tulburări respiratorii</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Paracenteză pînă la 100 ml/kg</b> de lichid la o drenare cu infuzie de albumină post-paracenteză (soluție albumină 25% - 1g/kg)</li> <li>• <b>Șunt porto-sistemic</b> transjugular intrahepatic (manoperă pre-transplant hepatic)</li> </ul>
<b>Peritonita bacteriană spontană</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Antibioticoterapia</b> cu cefalosporine generația III i/v (cefotaxim) 14 zile, după care <i>antibioticoprofilaxia</i> p/o: co-trimoxazol, ciprofloxacina.</li> </ul>
<b>Encefalopatia hepatică</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Reducerea aportului proteic</b> pînă la 2-3 g/kg/zi</li> <li>• <b>Tratamentul etiologic</b> este crucial în cca 90% cazuri</li> <li>• <b>Laxative osmotice</b></li> <li>• <b>Evitarea:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dietei hipo-proteice îndelungate</li> <li>- sedativelor (benzodiazepine, opioide)</li> </ul> </li> </ul>

**Caseta 22. Managementul hipertensiunii portale, conform Consensusului Baveno VI, Milan, 2015**

Recomandare	Nivel de evidență	Grad de recomandare
Tratamentul etiologic al maladiei hepatice de bază poate reduce	1b	A

hipertensiunea portală și preveni complicațiile cirozei		
Respectarea regimului igienico-dietetic și efortului fizic favorizează scăderea IMC și gradientului portal venos hepatic la obezi cu ciroză	2b	B
Tratament de I linie $\beta$ -adrenoblocantele non-selective (propranolol)	1a	A
Siguranța $\beta$ -adrenoblocantelor non-selective în subgrupurile cu maladie terminală (ascită refractară și/sau peritonită bacteriană spontană) este pusă la îndoială	2b	B
Contraindicațiile $\beta$ -adrenoblocantelor non-selective pot fi absente la indicarea primară, dar necesită monitorizare pe parcursul evoluției maladii	5	D
Monitorizare minuțioasă necesită pacienții cu ascită refractară, iar reducerea dozei $\beta$ -adrenoblocantelor non-selective poate fi considerată în cazul dezvoltării hipotensiunii și hipoperfuziei renale	4	C
La anularea $\beta$ -adrenoblocantelor non-selective se va efectua ligaturarea endoscopică	5	D
<b>Varice absente/ varice mici:</b>		
$\beta$ -blocantele nu sunt indicate în prevenirea formării varicelor	1b	A
$\beta$ -blocante non-selective sunt indicate în varicele mici / Child-Pugh C au risc înalt de hemoragie	5	D
$\beta$ -blocante non-selective sunt indicate pentru prevenirea hemoragiei din varicele mici fără semne de risc crescut	1b	A
<b>Varice medii-mari:</b>		
$\beta$ -blocante non-selective/ ligaturarea endoscopică sunt indicate pentru prevenirea hemoragiei primare din varicele medii/mari	1a	A
Metoda terapeutică se va alege în dependență de resursele și experiența locală, pacient individual, contraindicații și efectele adverse	5	D

### Caseta 23. Preparate medicamentoase

<b>Laxative osmotice</b>	
<b>Lactuloza</b>	- 0,3-0,4 ml/kg, 2-3 ori/zi; - la adolescenți 10-30 ml 3 ori/zi.
<b>Diuretice</b>	
<b>Spironolactona</b> comp. 25 mg; caps. 50mg	3 mg/kg/zi, per os, în 1 priză.
<b>Furosemid</b> comp. 40mg; sol. 40mg/2ml	<b>Nou-născuți (&lt;28 de zile):</b> 0,5-1 mg/kg, i/v, i/m. <b>Vârsta &gt;28 de zile:</b> - inițial 1-2 mg/kg, i/v, i/m, 1 priză; - apoi 1-2 mg/kg, per os, în 1-2 prize; max 6 mg/kg/zi.
*Spironolactona 1-6 mg/kg/zi, la necesitate în combinație cu Furosemid 1-6 mg/kg/zi	
<b><math>\beta</math>-adrenoblocante non-selective</b>	
<b>Propranolol</b> sol. 1mg/ml, comp. 10mg, 40mg	- inițial - 0,5-1mg/kg/zi, per os, în 2-4 prize; - apoi a se crește gradat fiecare 5-7 zile; interval obișnuit: 2-4 mg/kg/zi, per os, în 2 prize.
<b>Preparate din sânge</b>	
<b>Albumina</b> sol. 5% (50mg/ml), 10% (100mg/ml).	- 5-10 ml/kg/zi, i.v. *Monitorizarea indicilor albuminei.

<b>Plasmă proaspăt congelată</b>	– 5-10 ml/kg/zi, <i>i.v.</i> *Monitorizarea indicilor coagulogramei.
<b>Antibiotice</b>	
<b>Cefotaxim</b> pulb.inj.500mg, 1g, 2g	<1 săptăm: 50 mg/kg i/v de 2 ori/zi 1-4 săptăm: 50 mg/kg i/v de 3 ori/zi 1 lună-12 ani: 50-180 mg/kg/zi, i/v în 3 prize >12 ani: 1-2 g i/v, i/m în 3 prize
<b>Trimethoprim/sulfamethoxazole (Co-trimoxazol)</b> comp. 80mg/400mg; susp.or. (40mg/200mg)/5 ml	>2 luni: 8 mg/kg/zi, per os, 2 prize.
<b>Ciprofloxacină</b> comp.250mg, 500mg	≥1 an: 10-20 mg/kg de 2 ori/zi; per os, max 750 mg de 2 ori/zi.
<b>Hemostatice vasoconstrictoare</b>	
<b>Octreotid (analog sintetic al somatostatinei)</b> sol. inj. 0,1mg/ml	- inițial 1μg/kg i/v în bolus, apoi 1μg/kg/oră în perfuzie continuă; se reduce cu 50% atunci când nu este sângerare activă timp de 24 de ore; - în prezența riscului de reactivare a hemoragiei: 2-5μg/kg/oră, i/v în perfuzie continuă sau în bolus în prima oră; minim 5 zile. * nu provoacă spasm coronarian
<b>Vasopresină</b> sol. 20 U/ml	- 0,3 U/kg, i/v; max 20 U; - inițial - 0,002-0,005 U/kg/min, i/v; poate fi crescut până la 0,01U/kg/min i/v; - dacă hemoragia este controlată timp de 12-24 ore, se reduce peste 24-36 ore. *poate provoca spasm coronarian.

### C.2.6.2. Tratamentul chirurgical

#### Caseta 24. Intervenții hemostatice

<b>Scleroterapia</b>	<i>Indicații:</i> hemoragia acută din varice esofagiene, terapia primară în managementul hemoragiei varicelae recurente/cronice <i>Contraindicații relative:</i> coagulopatie severă necorijabilă, febra, statut respirator compromise <i>Complicații:</i> ulcere, stricturi, re-sângerare, perforație, bacteriemie.
<b>Tubul (sonda) Sengstaken-Blakemore</b>	<i>Indicații:</i> hemoragie masivă cu risc vital, eșecul scleroterapiei, imposibilitatea ligaturării.
<b>Ligaturarea</b>	<i>Indicații:</i> controlul hemoragiei active și prevenirea recurențelor
<b>Șuntare porto-sistemică intrahepatică transjugulară</b>	<i>Indicații:</i> imposibilitatea scleroterapiei, hemoragia refractară pre-transplant hepatic

#### Caseta 25. Transplantul hepatic

<b>Indicații</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• scor Child-Pugh ≥ 8;</li> <li>• bilirubină totală ≥5.0 mg/dl + cel puțin o complicație: stare generală agravată; insomnie; osteomalacie severă; carcinom hepatocelular; hemoragie gastrointestinală; hipertensiune portală; ascită refractară și/sau revărsat pleural; peritonită bacteriană spontană; sindrom hepatorenal; sindrom hepatopulmonar; comă hepatică.</li> </ul>
<b>Contraindicații</b>	probleme psihosociale, ce ar putea pune în pericol abilitățile pacienților să urmeze regimuri terapeutice după transplant; consumul de droguri; infecția cu HIV; tumori ale altor organe; patologii pulmonare, cardiovasculare severe; sepsis.

**Caseta 26. Scorul PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease) de apreciere a severității afectării hepatice și stabilirea priorității pe lista de transplant, la copii < 12 ani, 2002**

**Scorul PELD**=10 x ((0,480 x loge(bilirubina)) + (1,857 x loge(INR)) – (0,687 x loge(albumina)) + 4,36 (<1an) + 6,67 (deficit de creștere, <2 DS)

SURSA: <http://reference.medscape.com/calculator/peld-score-end-stage-liver-disease>

**Caseta 15. Scorul MELD (Model for End-Stage Liver Disease) de apreciere a severității afectării hepatice și stabilirea priorității pe lista de transplant, la copii > 12 ani, 2002**

**Scorul MELD**= 10 x ((0,957 x loge(creatinina)) + (0,378 x loge(bilirubina)) + (1,12 x loge(INR))) + 6,43

Riscul decesului în următoarele 3 luni: ≤ 9 puncte - 2,9%; 10-19 puncte - 7,7%; 20-29 puncte - 23,5%; 30-39 puncte - 60%; ≥ 40 puncte - 81%.

SURSA: <http://reference.medscape.com/calculator/meld-score-end-stage-liver-disease>

**Caseta 27. Criteriile de spitalizare și externare**

Criteriile de spitalizare	Criteriile de externare
<ul style="list-style-type: none"> <li>ineficacitatea tratamentului ambulator;</li> <li>prezența semnelor de decompensare;</li> <li>prezența complicațiilor.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ameliorarea manifestărilor clinice și de laborator;</li> <li>excluderea complicațiilor;</li> <li>răspuns la tratamentul medicamentos.</li> </ul>

**C.2.7. Supraveghere**

**Caseta 28. Supravegherea**

Supravegherea va dura pînă la vârsta de 18 ani

- Regim igienodietetic
- Consult multidisciplinar: hepatolog, gastroenterolog, infecționist, endocrinolog, nefrolog, neurolog, cardiolog, chirurg.
- Ecografia abdominală - *bianual*
- $\alpha$ -fetoproteina – *bianual*

- Esofagogastroduodenoscopia, conform Consensusului Baveno VI, Milan, 2015:

	Nivel de evidență	Grad de recomandare
Ciroza compensată fără varice (în care factorul etiologic a fost înlăturat și nu există co-factori de risc) – <i>fiecare 3 ani</i>	5	D
Ciroza compensată fără varice (cu persistența factorului etiologic și co-factorilor de risc) – <i>fiecare 2 ani</i>		
Ciroza compensată cu varice mici (în care factorul etiologic a fost înlăturat și nu există co-factori de risc) – <i>fiecare 2 ani</i>		
Ciroza compensată cu varice mici (cu persistența factorului etiologic și co-factorilor de risc) – <i>anual</i>		

**C.2.8. Complicații**

**Caseta 29. Complicațiile**

Malnutriția, infecții (respiratorii, urinare), peritonita bacteriană spontană, encefalopatie, ascita, sindrom hepatorenal, insuficiența hepatică, sindrom hepatopulmonar, dereglări hematologice, hepatocarcinom celular 2%.

**Caseta 30. Prognosticul**

Depinde de:

- maladia hepatică de bază;
- diagnosticul precoce;
- complicațiile asociate;
- complianța pacientului la tratamentul nemedicamentos, medicamentos;
- răspunsul la tratamentul etiologic, simptomatic, chirurgical.

**Nefavorabil** – asocierea complicațiilor.

**Favorabil** – dacă hemoragia din varicele esofagiene este controlată.

## 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 specializată</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 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, hematolog, genetic, cardiolog, nefrolog, chirurg.</li> </ul>	<p><b>Personal:</b></p> <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 morfofopatolog;</li> <li>- asistente medicale;</li> <li>- acces la consultații: endocrinolog, neurolog, hematolog, genetic, cardiolog, nefrolog, 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>- oftalmoscop;</li> <li>- ultrasonograf;</li> <li>- aparat Roentghen.</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>- oftalmoscop;</li> <li>- ultrasonograf;</li> <li>- aparat Roentghen;</li> <li>- tomografie computerizată;</li> <li>- rezonanță magnetică nucleară;</li> <li>- fibroscop.</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>- fonendoscop;</li> <li>- taliometru;</li> <li>- tonometru;</li> <li>- oftalmoscop;</li> <li>- ultrasonograf;</li> <li>- aparat Roentghen;</li> <li>- tomografie computerizată;</li> <li>- rezonanță magnetică nucleară;</li> <li>- fibroscop.</li> </ul>
<p><b>Examinări paraclinice:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- laborator: hemoleucograma, teste biochimice (ALT, AST, bilirubina și fracții, glucoza, proteina totală, albumina, ureea, creatinina, amilaza, lipaza),</li> </ul>	<p><b>Examinări paraclinice:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- laborator: hemoleucograma, teste biochimice (ALT, AST, bilirubina și fracții, 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, Fe, feritina, transferina, Cu, ceruloplasmina), coagulograma, dozarea <math>\alpha</math>1-</li> </ul>	<p><b>Examinări paraclinice:</b></p> <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, Fe, feritina, transferina, Cu, ceruloplasmina, vitaminele liposolubile, aminoacizii, acizii</li> </ul>



<p>coagulograma, sumarul urinei, coprograma.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cabinet ecografic;</li> <li>- cabinet radiologic.</li> </ul>	<p>antitripsinei serice, test funcțional al <math>\alpha</math>1-antiproteazei, testul sudorii, teste la markeri tumorali, teste molecular-genetice, teste imunologice, teste hormonale, sumarul urinei, coprograma;</p> <ul style="list-style-type: none"> <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>	<p>biliari), coagulograma, dozarea <math>\alpha</math>1-antitripsinei serice, test funcțional al <math>\alpha</math>1-antiproteazei, testul sudorii, teste la markeri tumorali, teste molecular-genetice, teste imunologice, teste hormonale, sumarul urinei, coprograma;</p> <ul style="list-style-type: none"> <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>
<p><b>Medicamente:</b></p> <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 (lactuloză).</li> </ul>	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- antivirale, corticosteroizi, chelatori de Cu, chelatori de Fe, enzimoterapie de substituție, etc. (vezi PCN: „Hepatita cronică virală B, D la copil”, „Hepatita cronică virală C la copil”, „Hepatita autoimună la copil”, „Boala Wilson la copil”, „Sindromul Alagille la copil”, „Deficitul <math>\alpha</math>1-antitripsinei la copil”, „Fibroza chistică la copil”, „Hemocromatoza la copil”, „Glicogenoza tip III la copil”, „Glicogenoza tip IV la copil”, „Litiaza biliară la copil”);</li> <li>- coleretice (vezi PCN „Litiaza biliară la copil”),</li> <li>- antipruriginoase (vezi PCN „Colestaza la copil”);</li> <li>- laxative osmotice (lactuloză);</li> <li>- diuretice (spironolactonă, furosemid);</li> <li>- <math>\beta</math>-adrenoblocante (propranolol);</li> <li>- antibiotice (co-trimoxazol, ciprofloxacină).</li> </ul>	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- antivirale, corticosteroizi, chelatori de Cu, chelatori de Fe, enzimoterapie de substituție, etc. (vezi PCN: „Hepatita cronică virală B, D la copil”, „Hepatita cronică virală C la copil”, „Hepatita autoimună la copil”, „Boala Wilson la copil”, „Sindromul Alagille la copil”, „Deficitul <math>\alpha</math>1-antitripsinei la copil”, „Fibroza chistică la copil”, „Hemocromatoza la copil”, „Glicogenoza tip III la copil”, „Glicogenoza tip IV la copil”, „Litiaza biliară la copil”);</li> <li>- coleretice (vezi PCN „Litiaza biliară la copil”),</li> <li>- antipruriginoase (vezi PCN „Colestaza la copil”);</li> <li>- laxative osmotice (lactuloză);</li> <li>- diuretice (spironolactonă, furosemid);</li> <li>- <math>\beta</math>-adrenoblocante (propranolol);</li> <li>- antibiotice (cefuroxim, co-trimoxazol, ciprofloxacină);</li> <li>- preparate din sânge (albumină, plasmă proaspăt congelată);</li> <li>- hemostatice (vasoconstrictoare).</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 hepatică	Ponderea pacienților cu diagnosticul de ciroză hepatică stabilit în prima lună de la apariția semnelor clinice.	Numărul pacienților cu ciroză hepatică stabilit în prima lună de la apariția semnelor clinice, pe parcursul unui an x 100	Numărul total de pacienți cu ciroză hepatică, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialist pe parcursul ultimului an.
2.	Ponderea	Ponderea pacienților cu	Numărul pacienților cu	Numărul total de pacienți

	pacienților la care a fost stabilit diagnosticul ciroză hepatică	ciroză hepatică cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu conform recomandărilor PCN „Ciroza hepatică la copil”, stabilindu-se ulterior diagnosticul de bază.	ciroză hepatică, cărora li sa determinat diagnosticul de bază, în rezultatul examenului clinic, paraclinic obligatoriu conform recomandărilor PCN „Ciroza hepatică la copil” pe parcursul ultimului an x 100	cu diagnosticul definitiv de ciroză hepatică, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.
3.	Creșterea numărului de pacienți cu diagnosticul de ciroză hepatică, supravegheați conform recomandărilor PCN „Ciroza hepatică la copil”.	Proporția pacienților cu diagnosticul de ciroză hepatică, care au fost supravegheați conform recomandărilor PCN „Ciroza hepatică la copil” de către medicul de familie.	Numărul pacienților cu diagnosticul de ciroză hepatică, care au fost supravegheați conform recomandărilor PCN „Ciroza hepatică la copil”, de către medicul de familie pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de ciroză hepatică, care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Angeli P, Fasolato S, Mazza E, et al. Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in non-azotaemic patients with cirrhosis: results of an open randomised clinical trial. *Gut*. 2010; 59(1):98-104.
2. Chen H, Liu L, Qi X, et al. Efficacy and safety of anticoagulation in more advanced portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016; 28 (1):82-9.
3. Clasificația Internațională a Maladiilor, revizia a X-a, București, 1993, vol. 1.
4. Dehghani SM, Imanieh MH, Haghighat M, Malekpour A, Falizkar Z. Etiology and Complications of Liver Cirrhosis in Children: Report of a Single Center from Southern Iran. *Middle East Journal of Digestive Diseases*. 2013;5(1):41-46.
5. Dirchwolf M, Podhorzer A, Marino M, et al. Immune dysfunction in cirrhosis: distinct cytokines phenotypes according to cirrhosis severity. *Cytokine*. 2016; 77:14-25.
6. Kondo T, Maruyama H, Sekimoto T, et al. Impact of portal hemodynamics on Doppler ultrasonography for predicting decompensation and long-term outcomes in patients with cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 2016; 51 (2):236-44.
7. Lewis JH, Stine JG. Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis - a practical guide. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37(12):1132-56.
8. Nader LA, de Mattos AA, Bastos GA. Burden of liver disease in Brazil. *Liver Int*. 2014; 34(6):844-9.
9. Pinto RB, Schneider ACR, da Silveira TR. Cirrhosis in children and adolescents: An overview. *World Journal of Hepatology*. 2015;7(3):392-405.
10. Roberto de Franchis et al. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *Journal of Hepatology*. 2015; 63: 743–752.
11. Romano C, Oliva S, Martellosi S, et al. Pediatric gastrointestinal bleeding: Perspectives from the Italian Society of Pediatric Gastroenterology. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(8):1328-1337.
12. Sezer OB, Çelik D, Tutar N, Özçay F. Can platelet count/spleen diameter ratio be used for cirrhotic children to predict esophageal varices? *World Journal of Hepatology*. 2016 ; 8(33):1466-1470.

13. Shanmugam NP, Karthikeyan P, Dhawan A. Chronic liver disease, cirrhosis, and complications: Part 2: Hepatic encephalopathy and other systemic effects. In: Disease of the liver in children. Evaluation and management. Eds. Murray KF, Horslen S. New York, Springer; 2014. pp. 497–516.
14. Shepherd R.W. Chronic Liver Disease, Cirrhosis, and Complications: Part 1 (Portal Hypertension, Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP), and Hepatorenal Syndrome (HRS)). Diseases of the Liver in Children. 2014. pp 483-495.
15. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. Lancet. 2014; 383 (9930):1749-61. [Medline].

## ANEXA 1. Ghidul pacientului cu ciroză hepatică

### Ce este ciroza hepatică?

**Ciroza hepatică** este un proces hepatic difuz reversibil, caracterizat prin fibroză și regenerare nodulară cu dezorganizarea arhitectonicii hepatice.

### Care sunt cauzele?

Ciroza hepatică este condiția finală a mai multor maladii hepatice cronice de diversă etiologie. Apare în cadrul maladiilor congenitale (genetice, metabolice, autoimune), cât și dobândite (infecțioase, toxice/medicamentoase) ale ficatului, inclusiv din cauze necunoscute pînă în prezent.

### Cum se manifestă?

Debutul instalării și progresării cirozei hepatice variază de la perioada neonatală pînă la vârsta adolescenței, în dependență de factorul etiologic, răspunsul la tratament, maladii asociate și complicații, iar tabloul clinic poate include manifestări clinice atât digestive, cât și extradigestive:

- **generale:** malnutriție/obezitate, febră, fatigabilitate, anorexie.
- **digestive:** durere abdominală, greață, vomă, distensie abdominală (percutor - semnul vălului, matitate lemnoasă, deplasabilă pe flancuri, cu concavitatea în sus), hernie ombilicală, semne de hipertensiune portală (desen vascular abdominal pronunțat, varice esofagiene și gastrice, gastropatie portal-hipertensivă); ficat mic, dur, indolor, neregulat, margine inferioară ascuțită; splenomegalie.
- **neurologice:** scăderea performanței intelectuale, dereglări de somn, asterixis, semnul Babinski pozitiv, dereglări ale statutului mental.
- **cutanate:** icter, eritem/paliditate, steluțe vasculare, telangiectazii, eritem palmar, degete hipocratice, unghii albe, xantoame, prurit.
- **hematologice:** epistaxis recurent, echimoze, hemoragii nazale și gastrice.
- **osteomusculare:** fracturi (osteodistrofie), rahitism, artralгии, contractură Dupuytren, atrofie musculară, miastenie
- **cardiace:** „cardiomiopatie cirotică”, anomalii cardiace (în cadrul sindromului Alagille, maladiilor mitocondriale, atreziei biliare)
- **endocrine:** semne de feminizare (la adolescenți): reducerea pilozității, ginecomastie, atrofie testiculară, pubertate întârziată.
- **alte manifestări:** edeme periferice, hidrototax (drept), anasarcă.

### Cum se stabilește diagnosticul?

Pentru **confirmarea diagnosticului** de ciroză hepatică se utilizează metode de apreciere a gradului de inflamație și fibroză hepatică atât prin metode non-invazive, cât și invazive (biopsia hepatică) în raportul analizei riscului și beneficiului copilului. Pot fi necesare investigații de laborator direcționate pentru concretizarea maladii de bază (cauzei cirozei hepatice) și evaluarea complicațiilor (*hemoleucograma, biochimia sîngelui, teste imunologice, hormonale, sumarul urinei, coprograma*) și



instrumentale (esofagogastroduodenoscopia, ecografia abdominală, CT/RMN abdominală și altele la necesitate, EEG), consultația specialiștilor de profil: endocrinolog, neurolog, hematolog, chirurg.

**Cum se tratează?**

**Ciroza hepatică nu se vindecă, dar poate fi ținută sub control.**

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

- tratamentul maladiei hepatice de bază;
- ameliorarea simptomatică;
- managementul complicațiilor.

**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 (Na<125 mEq/l).

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

**Tratamentul medicamentos al maladiei de bază, simptomatic, al complicațiilor:** coleretice, antipruriginoase, laxative osmotice, diuretice, preparate din sânge, hemostatice, β-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 hepatică?**

**Cursul clinic este variabil**, deoarece este dependent de caracterul maladiei de bază. Principalii factori ce afectează calitatea vieții sunt infecțiile asociate, hemoragia digestivă, encefalopatia hepatică și, nu în ultimul rând, malnutriția, astfel fiind necesară supravegherea pe toată perioada copilăriei de către medicul de familie, pediatru, gastroenterolog și la necesitate: endocrinolog, neurolog, oftalmolog, hematolog, cardiolog, pulmonolog, nefrolog, chirurg.

**Succese!!!**



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

FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERIILE PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „CIROZA HEPATICĂ LA COPIL”		
	Domeniul Prompt	Definiții și note
1	Denumirea instituției medico-sanitare evaluată prin audit	
2	Persoana responsabilă de completarea Fișei	Nume, prenume, telefon de contact
3	Perioada de audit	DD-LL-AAAA
4	Numărul fișei medicale a bolnavului staționar f.300/e	
5	Mediul de reședință a pacientului	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu se cunoaște

6	Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
7	Genul/sexul pacientului	0 = masculin 1 = feminin 9 = nu este specificat
8	Numele medicului curant	
	Patologia	Ciroza hepatică
<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 (în dependență de maladia de bază)	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 (etiologic, 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 hepatică = 1; Alte cauze de deces = 2; Nu se cunoaște = 9