



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE  
AL REPUBLICII MOLDOVA

**Deficitul de  
 $\alpha$ 1-antitripsină la copil  
Protocol clinic național**

**PCN-300**

*Chișinău, 2018*

**Aprobat prin ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova  
din 23.06.2017, proces verbal nr. 3**

**Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale  
al Republicii Moldova nr.71 din 23.01.2018 cu privire la aprobarea Protocolului clinic  
național „Deficitul de  $\alpha$ 1-antitripsină la copil”**

**Elaborat de colectivul de autori:**

<b>Mihu Ion</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Șciuca Svetlana</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”

**Recenzenti oficiali:**

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

CUPRINS

<b>ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT .....</b>	<b>4</b>
<b>PREFAȚĂ.....</b>	<b>4</b>
<b>A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ.....</b>	<b>5</b>
A.1. Diagnostic	5
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. Definiții	5
A.9. Epidemiologie	6
<b>B. PARTEA GENERALĂ.....</b>	<b>7</b>
<i>B.1. Nivel de asistență medicală primară</i>	7
<i>B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator</i>	8
<i>B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească</i>	9
<b>C. 1. ALGORITM DE CONDUITĂ .....</b>	<b>10</b>
C. 1.1. Algoritm de conduită	10
<b>C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR.....</b>	<b>11</b>
C.2.1. Clasificare	11
C.2.2. Etiologie	11
C.2.3. Profilaxie	11
C.2.4. Screening	11
C.2.5. Conduita pacientului	11
C.2.5.1. Anamneza.....	11
C.2.5.2. Manifestări clinice.....	11
C.2.5.3. Diagnostic.....	12
C.2.5.4. Diagnostic diferențial.....	13
C.2.6. Tratament	13
C.2.6.1. Tratament medicamentos.....	14
C.2.6.2. Tratament chirurgical.....	14
C.2.7. Supravegherea	14
<b>D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI .....</b>	<b>15</b>
D.1. Instituții de asistență medicală primară	15
D.2. Instituții de asistență medicală specializată de ambulator	15
D.3. Instituții de asistență medicală spitalicească	15
<b>E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI .....</b>	<b>16</b>
<b>BIBLIOGRAFIE .....</b>	<b>16</b>
<b>ANEXA 1. GHIDUL PACIENTULUI CU DEFICIT DE A1-ANTITRIPSINĂ. ....</b>	<b>16</b>
<b>ANEXA 2. FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „DEFICITUL DE A1-ANTITRIPSINĂ LA COPIL” .....</b>	<b>19</b>

## ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

<b>AAT</b>	<i><math>\alpha</math>1-antitripsină</i>
<b>ALT</b>	<i>Alaninaminotransferaza</i>
<b>AMA</b>	<i>Anticorp anti-mitocondrial</i>
<b>ANA</b>	<i>Anticorp antinuclear</i>
<b>AST</b>	<i>Aspartataminotransferaza</i>
<b>BPOC</b>	<i>Bronhopneunopatie obstructivă cronică</i>
<b>CIM-X</b>	<i>Clasificarea Internațională a Maladiilor, revizia a X-a;</i>
<b>CMV</b>	<i>Citomegalovirus</i>
<b>DAAT</b>	<i>Deficitul de <math>\alpha</math>-1 antitripsină</i>
<b>EBV</b>	<i>Epstein-Barr Virus</i>
<b>EBV - EA</b>	<i>Antigenul precoce difuz al virusului Epstein-Barr</i>
<b>EBV - EBNA</b>	<i>Antigenul nuclear al virusului Epstein-Barr</i>
<b>EBV -VCA</b>	<i>Antigenul capsidei virusului Epstein-Barr</i>
<b>ECG</b>	<i>Electrocardiograma</i>
<b>ECO-CG</b>	<i>Ecocardiografia</i>
<b>HAV</b>	<i>Virusul hepatitei A</i>
<b>HBeAg</b>	<i>Antigenul secretor (replicării) al virusului hepatic B</i>
<b>HBsAg</b>	<i>Antigen de suprafață al virusului hepatic B</i>
<b>HCV</b>	<i>Virusul hepatitei C</i>
<b>HDV</b>	<i>Virusul hepatitei D</i>
<b>HIV</b>	<i>Human Immunodeficiency Virus (Virusul Imunodeficienței Umane)</i>
<b>Ig</b>	<i>Imunoglobulina</i>
<b>IMSP</b>	<i>Instituție Medico-Sanitară Publică</i>
<b>LC</b>	<i>Anticorp anti-citosol hepatic</i>
<b>LKM</b>	<i>Anticorp anti-microsomal hepatic și renal</i>
<b>LP</b>	<i>Anticorp anti-hepatic, anti-pancreatic</i>
<b>MS</b>	<i>Ministerul Sănătății</i>
<b>N</b>	<i>Norma</i>
<b>PAS</b>	<i>Periodic acid-Schiff (reacția acid periodic Schiff)</i>
<b>PCN</b>	<i>Protocol clinic național</i>
<b>PiM</b>	<i>Protease inhibitor tipe M ((Inhibitorul proteazei tip M)</i>
<b>PiZ</b>	<i>Protease inhibitor tipe Z (Inhibitorul proteazei tip Z)</i>
<b>RM</b>	<i>Republica Moldova</i>
<b>RMN</b>	<i>Rezonanța magnetică nucleară</i>
<b>SERPINA 1</b>	<i>Gena pentru <math>\alpha</math>1-antitripsină</i>
<b>SLA</b>	<i>Anticorp anti-antigen solubil hepatic</i>
<b>SMA</b>	<i>Anticorp anti-musculatură netedă</i>
<b>SUA</b>	<i>Statele Unite ale Americii</i>
<b>TORCH</b>	<i>Toxoplasma, alte infecții (sifilis, HBV, enterovirus, EBV, HZV, parvovirus B19), rubeola, CMV, HSV.</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 și Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Protocolul de față a fost fundamentat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind „Deficitul de  $\alpha$ 1-antitripsină la copil” și va servi drept matrice pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MS RM pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

## A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

**A.1. Diagnostic:** Deficit de  $\alpha$ 1-antitripsină.

**A.2. Codul bolii**

**E88.0 Tulburări de metabolism al  $\alpha$ -proteinelor, neclasate la alte locuri**

– Deficit în  $\alpha$ 1-antitripsină

**A.3. Utilizatorii**

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

**A.4. Scopurile protocolului**

- Diagnosticul precoce.
- Managementul terapeutic în prevenirea complicațiilor.




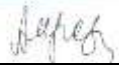


**A.5. Data elaborării protocolului:** 2018

**A.6. Data reviziei următoare:** 2020

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

Numele	Funcția deținută
<b>Mihu Ion</b>	d.h.ș.m., profesor universitar Șef secție gastroenterologie și hepatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului. USMF „Nicolae Testemițanu”.
<b>Șciuca Svetlana</b>	d.h.ș.m., profesor universitar Șef Clinică Pulmonologie. Departamentul Pediatrie. 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 MS RM	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

**A.8. Definiție**

**$\alpha$ 1-antitripsina (AAT)** – enzimă inhibitoare a serin-proteazelor (serpinelor).

**Deficitul de  $\alpha$ 1-antitripsină (DAAT)** – anomalie genetică autosomal-dominantă, caracterizată prin sinteza hepatică insuficientă de  $\alpha$ 1-antitripsină, cu afectare hepatică și pulmonară, ca rezultat a

reducerii protecției antiproteolitice.

## A.9. Epidemiologie

### • Incidența:

- 1-5% dintre pacienții cu BPOC;
- 1 :1600 persoane (Europa de Nord).
- 1 : 3000-5000 persoane (SUA).

### • Prevalența:

- 25 mln persoane – purtători de cel puțin 1 genă defectă;
- 117 mln - purtători; 3,4 mln – dezvoltă maladia (Europa).

<b>Caseta 1. Prevalența variantelor genetice ale proteinelor de <math>\alpha</math>1-antitripsină.</b>			
<b>Variantele genetice ale proteinei</b>	<b>Prevalența (%)</b>		
	<b>Global</b>	<b>America de Nord</b>	<b>Europa</b>
<b>MM</b>	96,3	93,0	91,1
<b>MS</b>	2,7	4,8	6,6
<b>MZ</b>	0,8	2,1	1,9
<b>SS</b>	0,08	0,1	0,3
<b>SZ</b>	0,02	0,1	0,1
<b>ZZ</b>	0,003	0,01	0,01
<b>QO (deficit total)</b>	-	-	-

## B. PARTEA GENERALĂ

<b>B.1. Nivel de asistență medicală primară</b>		
<b>Descriere (măsuri)</b>	<b>Motive (repere)</b>	<b>Pași (modalități și condiții de realizare)</b>
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>1. Profilaxia</b>		
1.1. Profilaxia primară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Profilaxie primară la moment nu există.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind (caseta 4).</li> </ul>
1.2. Profilaxia secundară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prevenirea complicațiilor hepatice și pulmonare.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Înlăturarea factorilor ce pot condiționa acutizările (caseta 4).</li> </ul>
1.3. Screening-ul primar (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza eredocolaterală pozitivă.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluarea genetică prenatală și postnatală a rudelor de gradul I (caseta 5).</li> </ul>
1.4. Screening-ul secundar (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacient din grupul de risc.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluare genetică a pacientului la prezența mutației (caseta 5).</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Suspectarea diagnosticului de deficit de $\alpha$ 1-antitripsină (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Manifestări clinice de afectare hepatică, pulmonară, cutanată.</li> <li>Investigații de laborator: hemoleucograma, sumarul urinei, coprograma, teste biochimice (bilirubina și fracțiile, ALT, AST, glucoza, ureea, creatinina).</li> <li>La necesitate ecografia abdominală, radiografia pulmonară, ECG.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (casetele 3,6);</li> <li>Manifestările clinice (caseta 7);</li> <li>Diagnosticul diferențial (caseta 13);</li> <li>Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (caseta 11).</li> </ul>
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspecție la deficit de <math>\alpha</math>1-antitripsină.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Consultația medicului specialist gastroenterolog, hepatolog, pneumolog.</li> <li>Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 17).</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 cu prevenirea cașexiei.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recomandări privind modificarea regimului igienico-dietetic (caseta 14).</li> </ul>
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- înlăturarea sindromului colestatic;</li> <li>- înlăturarea sindromului bronho-obstructiv.</li> </ul> </li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>vezi PCN „Colestaza la copil”(caseta 14);</li> <li>vezi PCN „Boala bronșiectatică la copil”(caseta 14);</li> <li>supravegherea eventualelor complicații și reacții adverse ale medicamentelor.</li> </ul>
4. Supravegherea (C.2.7)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Deficit de <math>\alpha</math>1-antitripsină cu afectare hepatică și pulmonară.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, hepatolog, pulmonolog, pediatru și medicul de familie (caseta 18).</li> </ul>

<b>B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator</b>		
<b>Descriere (măsuri)</b>	<b>Motive (reper)</b>	<b>Pași (modalități și condiții de realizare)</b>
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>1. Profilaxia</b>		
1.1. Profilaxia primară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Profilaxie primară la moment nu există.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind (caseta 4)</li> </ul>
1.2. Profilaxia secundară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prevenirea complicațiilor hepatice și pulmonare.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Înlăturarea factorilor ce pot condiționa acutizările (caseta 4).</li> </ul>
1.3. Screening-ul primar (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza eredocolaterală pozitivă.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluarea genetică prenatală și postnatală a rudelor de gradul I (caseta 5).</li> </ul>
1.4. Screening-ul secundar (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacient din grupul de risc.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluare genetică a pacientului la prezența mutației (caseta 5).</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Suspectarea diagnosticului de deficit de $\alpha$ 1-antitripsină (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Manifestări clinice de afectare hepatică, pulmonară, cutanată.</li> <li>Investigații de laborator: hemoleucograma, sumarul urinei, coprograma, teste biochimice (bilirubina și fracțiile, ALT, AST, glucoza, ureea, creatinina), dozarea <math>\alpha</math>1-antitripsinei serice.</li> <li>La necesitate ecografia abdominală, radiografia pulmonară, ECG, RMN toracală și/sau abdominală, examenul genetic.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (casetele 3,6);</li> <li>Manifestările clinice (caseta 7);</li> <li>Diagnosticul diferențial (caseta 13);</li> <li>Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (caseta 11).</li> </ul>
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspecție la deficit de <math>\alpha</math>1-antitripsină.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Consultația medicului specialist gastroenterolog, hepatolog, pneumolog.</li> <li>Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 17).</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 cu prevenirea cașexiei.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recomandări privind modificarea regimului igienico-dietetic (caseta 14).</li> </ul>
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>înlăturarea sindromului colestatic;</li> <li>înlăturarea sindromului bronho-obstructiv.</li> </ul> </li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>vezi PCN „Colestaza la copil”(caseta 14);</li> <li>vezi PCN „Boala bronșiectatică la copil”(caseta 14);</li> <li>supravegherea eventualelor complicații și reacții adverse ale medicamentelor.</li> </ul>
<b>4. Supravegherea</b> (C.2.7)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Deficit de <math>\alpha</math>1-antitripsină cu afectare hepatică și pulmonară.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, hepatolog, pulmonolog, pediatru și medicul de familie (caseta 18).</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 17</i>).</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Confirmarea diagnosticului de deficit de $\alpha$ 1-antitripsină (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Manifestări clinice de afectare hepatică, pulmonară, cutanată.</li> <li>Investigații de laborator: hemoleucograma, sumarul urinei, coprograma, teste biochimice (bilirubina și fracțiile, ALT, AST, glucoza, ureea, creatinina), dozarea <math>\alpha</math>1-antitripsinei serice.</li> <li>La necesitate ecografia abdominală, radiografia pulmonară, ECG, RMN toracală și/sau abdominală, examenul genetic, biopsia pulmonară și/sau hepatică.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (<i>casetele 3,6</i>);</li> <li>Manifestările clinice (<i>caseta 7</i>);</li> <li>Diagnosticul diferențial (<i>caseta 13</i>);</li> <li>Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (<i>caseta 11</i>).</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 cu prevenirea cașexiei.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recomandări privind modificarea regimului igienico-dietetic (<i>caseta 14</i>).</li> </ul>
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- înlăturarea sindromului colestatic;</li> <li>- înlăturarea sindromului bronho-obstructiv;</li> <li>- terapia de substituție enzimatică.</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>vezi PCN „Colestaza la copil” (<i>caseta 14</i>);</li> <li>vezi PCN „Boala bronșiectatică la copil” (<i>caseta 14</i>);</li> <li>inhibitorul <math>\alpha</math>1-proteinazei* (<i>caseta 15</i>);</li> <li>supravegherea eventualelor complicații și reacții adverse ale medicamentelor.</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>	<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 (<i>caseta 17</i>);</li> <li>Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, hepatolog, pulmonolog, pediatru și medicul de familie (<i>caseta 18</i>).</li> <li>Oferirea informației pentru pacient (<i>Anexa 1</i>).</li> </ul>



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

### C.2.1. Clasificare

#### Caseta 2. Tipuri genetice

- MZ
- SS
- SZ
- ZZ
- QO (deficit total)

### C.2.2. Etiologie

#### Caseta 3. Cauze și factori de risc

- **Genetic:** mutația genei SERPINA1 de pe cromosomul 14 (peste 120 alele).
- **Factori de risc:**
  - expunerea la fumul de țigară, gazele de eșapament (manifestările afectării pulmonare apar mai precoce cu 15 ani decît la cei neexpuși);
  - infecții respiratorii;
  - polinoze.

### C.2.3. Profilaxie

#### Caseta 4. Profilaxia

- Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind.
- Profilaxia secundară constă în *evitarea factorilor de risc ce pot agrava maladia:*
  - evitarea traumelor, efortului fizic, consumului de alcool;
  - evitarea inhalării fumului de țigară;
  - vaccinare anti-gripală anuală;
  - vaccinare contra pneumococului fiecare 5 ani;
  - vaccinare contra hepatitei virale A și B.

### C.2.4. Screening

#### Caseta 5. Screening-ul

- **Screening-ul primar** în cazul anamnezei eredocolaterale pozitive prevede evaluarea molecular-genetică prenatală (amniocenteza/ biopsia vilozităților corionice) și/sau postnatală a rudelor de gr. I.
- **Screening-ul secundar** prevede evaluarea genetică al *pacienților din grupul de risc* cu: emfizem pulmonar precoce; hepatită cronică de etiologie necunoscută.

### C.2.5. Conduita pacientului

#### C.2.5.1. Anamneza

#### Caseta 6. Repere anamnestice

- icter neonatal prelungit;
- istoric familial de sindrom icteric;
- patologie bronho-pulmonară cronică obstructivă cu debut precoce și etiologie nedeterminată.

#### C.2.5.2. Manifestări clinice

#### Caseta 7. Manifestările clinice

- **Debut precoce (neonatal)** - manifestări generale și digestive.
- **Debut tardiv (în adolescență)** - manifestări digestive, pulmonare, cutanate.

**Manifestări generale:** apatie, fatigabilitate, letargie; inapetență; alăptare dificilă; regurgitații; vome; retard statură-ponderal;

**Manifestări digestive:** sindrom colestatic (icter, prurit, urină hiperchromă, scaun acolic); hepatosplenomegalie 50%; insuficiență hepatică 90% (ciroză 5%, ascită, encefalopatie, hemoragii digestive).

**Manifestări pulmonare:** tuse cu expectorație; dispnee, rețracția mușchilor scaleni, poziție forțată; sindrom bronho-obstructiv; sindrom de hiperinflație 90% (torace în formă de butoi, sunet percutor hipersonor, murmur vezicular diminuat, atenuarea zgomotelor cardiace).

**Manifestări cutanate:** paniculită; vasculită.

**C.2.5.3. Diagnostic**

<b>Caseta 8. Teste de laborator</b>	
<b>Hemoleucograma</b>	- trombocite - N,↓; leucocite - N,↑; sindrom policitemic (eritrocite↑, hemoglobina↑, hematocrit↑, VSH↓).
<b>Teste biochimice</b>	- bilirubina totală - ↑; bilirubina indirectă și directă - ↑; ALT, AST - ↑; glucoza - N,↓; albumina - N, ↓; ureea și creatinina – evaluarea funcției renale.
<b>Sumarul urinei</b>	- urina hipercromă, bilirubina - ↑; depistarea cauzelor oliguriei și altor afectări renale.
<b>Coprograma</b>	- acolie, steatoree.
<b>Teste imunologice</b>	- anti-HAV IgM, anti-HAV IgG, HBsAg, HBeAg, anti-HBeAg, anti-HDV, anti-HCV; - anti-CMV Ig M, anti-CMV Ig G; - anti-Toxoplasma IgM, anti-Toxoplasma IgG; - anti-EBV-VCA IgM, anti-EBV-VCA IgG, anti-EBV-EA IgG, anti-EBV-EBNA IgG; - anti-rubeola IgM, anti-rubeola IgG; - ANA, AMA, SMA, LKM-1, 3; LC-1, SLA, LP.
<b>Dozarea <math>\alpha</math>1-antitripsinei serice</b>	- <100-300 mg/dL sau 20-60 $\mu$ mol/l.
<b>Test funcțional al <math>\alpha</math>1-antiproteazei</b>	- indicat la persoanele cu trăsături clinice înalt sugestive, dar cu nivelurile serice în raza valorilor de referință; - evaluarea capacității serului pacientului de a inhiba elastaza leucocitară umană.

<b>Caseta 9. Relația dintre nivelul seric al <math>\alpha</math>1-antitripsinei și riscul dezvoltării emfizemului la adult</b>			
	<b>Nivelurile serice ale <math>\alpha</math>1-antitripsinei</b>		
<b>Variantele genetice ale proteinei</b>	<b>Nivelul mediu adevărat, (<math>\mu</math>mol/L)</b>	<b>Standard comercial median, (mg/dL)</b>	<b>Risc de dezvoltare a emfizemului în perioada adultă</b>
<b>MM</b>	33 (20-53)	147 (102-254)	uneori
<b>MS</b>	33 (18-52)	125 (86-218)	uneori
<b>MZ</b>	25.4 (15-42)	90 (62-151)	uneori
<b>SS</b>	28 (20-48)	95 (43-154)	uneori
<b>SZ</b>	16.5 (10-23)	62 (33-108)	20-50%
<b>ZZ</b>	5.3 (3.4-7)	≤29 (≤29-52)	80-100%
<b>QO (deficit total)</b>	0	0	100%

<b>Caseta 10. Investigații instrumentale</b>	
<b>Ecografia abdominală</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pentru diagnosticul direct al maladiei este neinformativă;</li> <li>• diagnostic diferențial și aprecierea patologiilor concomitente.</li> </ul>
<b>ECG</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• semne de hipertrofie a atriului și ventriculului drept;</li> <li>• dereglări de ritm cardiac.</li> </ul>
<b>ECO-CG</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hipertrofia ventriculului drept;</li> <li>• semne de hipertensiune pulmonară.</li> </ul>
<b>Radiografia pulmonară</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zone hipertransparente, asimetrice, cu distribuție neuniformă preponderent bazală;</li> <li>• coaste orizontalizate, spații intercostale lărgite;</li> <li>• cord în formă de picătură.</li> </ul>
<b>RMN abdominală, toracală</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hepatomegalie sau schimbări asociate cu ciroză sau carcinom hepatocelular;</li> <li>• zone hipertransparente, vasele pulmonare apar mai mici, puține la număr, semnul „șinelor de tramvai”;</li> <li>• cardiomegalie.</li> </ul>

<b>Examenul genetic</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mutația genei SERPINA1.</li> </ul>
<b>Biopsia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>hepatică:</b> prezența globulelor PAS-pozitive (acumulări de glicogen în citosol);</li> <li>• <b>pulmonară:</b> distrugerea pereților alveolari, lărgirea anormală a spațiului aerian distal de bronhiola terminală.</li> </ul>

<b>Caseta 11. Examinările clinice și paraclinice în cadrul asistenței medicale primare, specializată de ambulator și spitalicească</b>			
<b>Investigația</b>	<b>AM primară</b>	<b>AM spitalizată de ambulator</b>	<b>AM spitalicească</b>
<i>Hemoleucograma</i>	<i>O</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
<i>Sumarul urinei</i>	<i>O</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
<i>Coprograma</i>	<i>O</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
<i>Bilirubina și fracțiile</i>	<i>R</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
<i>ALT, AST</i>	<i>R</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
<i>Glucoza</i>	<i>R</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
<i>Albumina</i>		<i>O</i>	<i>O</i>
<i>Ureea, creatinina</i>	<i>R</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
<i>Coagulograma</i>		<i>R</i>	<i>O</i>
<i>Teste imunologice</i>		<i>R</i>	<i>O</i>
<i>Dozarea <math>\alpha</math>1-antitripsinei serice</i>		<i>R</i>	<i>O</i>
<i>Test funcțional al <math>\alpha</math>1-antiproteazei</i>			<i>R</i>
<i>Examen genetic</i>		<i>R</i>	<i>R</i>
<i>Ecografia abdominală</i>	<i>R</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
<i>Radiografia pulmonară</i>	<i>R</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
<i>ECG</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>R</i>
<i>ECO-CG</i>		<i>R</i>	<i>R</i>
<i>RMN abdominală, toracală</i>		<i>R</i>	<i>R</i>
<i>Biopsia hepatică, pulmonară</i>			<i>R</i>

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

<b>Caseta 12. Consult multidisciplinar</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pulmonolog</li> <li>• genetic</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dermatolog</li> <li>• chirurg/transplantolog</li> </ul>

#### C.2.5.4. Diagnostic diferențial

<b>Caseta 13. Diagnosticul diferențial</b>	
<b>Patologia hepatică</b>	<b>Patologia pulmonară</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• hepatita autoimună;</li> <li>• hepatita virală;</li> <li>• hemocromatoza;</li> <li>• boala Wilson;</li> <li>• steatohepatita non-alcoolică;</li> <li>• ciroză biliară primară.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bronșiectazie;</li> <li>• bronșita;</li> <li>• BPOC;</li> <li>• mucoviscidoza;</li> <li>• emfizem;</li> <li>• sindromul Kartagener.</li> </ul>

#### C.2.6. Tratament

<b>Caseta 14. Tipuri de tratament</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>nemedicamentos</b> – dieta hipercalorică, hiperproteică, suplimentată cu vitamine.</li> <li>• <b>medicamentos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>tratament simptomatic:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sindromul colestatic (vezi PCN „Colestaza la copil”);</li> <li>- sindromul bronho-obstructiv (vezi PCN „Boala bronșiectatică la copil”).</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

- *tratament de substituție enzimatică.*
- **chirurgical**
  - transplant hepatic – tratament definitiv al deficitului de  $\alpha$ 1-antitripsină;
  - chirurgia de reducere a volumului pulmonar, transplant pulmonar.

#### C.2.6.1. *Tratament medicamentos*

##### Caseta 15. *Tratamentul de substituție enzimatică*

**Inhibitorul  $\alpha$ 1-proteinazei**  
(Aralast NP, Prolastin C, Zemaira, Glassia)\*

- **Scopul** - încetinirea progresiei emfizemului pulmonar.
- **Indicații:** la pacienți cu grad moderat de obstrucție.
- **Doza:** 60 mg/kg/săptămână, *i.v.*
- **Rata perfuziei:**
  - *Aralast NP, Prolastin C, Zemaira:* < 0,08 ml/kg/min;
  - *Glassia:* 0,04 ml/kg/min.

**Notă:**

1. Purificarea și/sau preparările medicamentelor diferă, însă toate sunt echivalente și nu au fost cauză a infectării cu HIV sau viruși hepatitici.
2. La copii siguranța și eficacitatea nu a fost stabilită.

**\*nu sunt înregistrate în RM.**

#### C.2.6.2. *Tratament chirurgical*

##### Caseta 16. *Tratamentul chirurgical*

- *Transplant hepatic* necesită 10% din bolnavii cu DAAT .
- *Transplantul pulmonar* la pacienții cu risc substanțial de mortalitate precoce.

##### Caseta 17. *Criteriile de spitalizare și externare*

Criterii de spitalizare	Criterii de externare
<ul style="list-style-type: none"> <li>• confirmarea diagnosticului;</li> <li>• prezența complicațiilor;</li> <li>• necesitatea transplantului hepatic.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ameliorare clinică;</li> <li>• normalizarea indicilor de laborator.</li> </ul>

#### C.2.7. *Supravegherea*

##### Caseta 18. *Supraveghere*

**Perioada de supraveghere va dura pînă la vârsta de 18 ani.**

- **primul an după acutizare:** bianual (ecografia abdominală);
- **ulterior:** anual (ALT, AST, bilirubina și fracțiunile, albumina, glucoza, screenig-ul fibrozei hepatice și carcinomului hepatocelular);
- consultul multidisciplinar la necesitate.

##### Caseta 19. *Complicațiile*

- **Hepatice:** ciroza hepatică, insuficiența hepatică, carcinom hepatocelular.
- **Pulmonare:** pneumonie, insuficiență respiratorie, pneumotorax.

##### Caseta 20. *Prognosticul*

- **nefavorabil** – la pacienții homozigoți, care dezvoltă emfizem precoce (principala cauză de deces 72%);
- **favorabil** – la purtători, heterozigoți și la pacienții după transplant hepatic:
  - afectarea hepatică cronică este a 2-a cauză de deces (10%);
  - 25% nu au avut nici un simptom de boală, la vârsta de 10 ani;
  - 45% au avut în continuare dovezi ale bolii hepatice, dar variabile;
  - 5% au avut nevoie de transplant hepatic în primul an de viață;
  - 25 % au avut nevoie de transplant hepatic la un moment dat al copilăriei.

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

<b>D.1. Instituții de asistență medicală primară</b>	<b>D.2. Instituții de asistență medicală specializată de ambulator</b>	<b>D.3. Instituții de asistență medicală spitalicească</b>
<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- medic de familie;</li> <li>- medic imagist;</li> <li>- asistenta medicală;</li> <li>- laborant.</li> </ul>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- medic pediatru;</li> <li>- medic gastroenterolog;</li> <li>- medic hepatolog;</li> <li>- medic de laborator;</li> <li>- medic imagist;</li> <li>- asistente medicale;</li> <li>- acces la consultații: pulmonolog, genetic, dermatolog.</li> </ul>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- medic gastroenterolog;</li> <li>- medic hepatolog;</li> <li>- medic de laborator;</li> <li>- medic imagist;</li> <li>- medic morfopatolog;</li> <li>- asistente medicale;</li> <li>- acces la consultații: pulmonolog, genetic, dermatolog, 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>- aparat Röntghen;</li> <li>- electrocardiograf;</li> <li>- ultrasonograf</li> </ul>	<p><b>Dispozitive medicale:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cântar pentru sugari;</li> <li>- cântar pentru copii mari;</li> <li>- taliometru;</li> <li>- panglica-centimetru;</li> <li>- tonometru;</li> <li>- fonendoscop;</li> <li>- aparat Röntghen;</li> <li>- electrocardiograf;</li> <li>- ultrasonograf;</li> <li>- rezonanță magnetică nucleară.</li> </ul>	<p><b>Dispozitive medicale:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cântar pentru sugari;</li> <li>- cântar pentru copii mari;</li> <li>- panglica-centimetru;</li> <li>- taliometru;</li> <li>- fonendoscop;</li> <li>- tonometru;</li> <li>- ultrasonograf;</li> <li>- electrocardiograf;</li> <li>- aparat Röntghen;</li> <li>- rezonanță magnetică nucleară.</li> </ul>
<p><b>Examinari paraclinice:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- laborator: hemoleucograma, sumarul urinei, coprograma, teste biochimice (bilirubina și fracțiile, ALT, AST, glucoza, ureea, creatinina).</li> <li>- cabinet ecografic;</li> <li>- cabinet radiologic;</li> <li>- cabinet de diagnostic funcțional.</li> </ul>	<p><b>Examinari paraclinice:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- laborator: hemoleucograma, sumarul urinei, coprograma, teste biochimice (bilirubina și fracțiile, ALT, AST, ureea, creatinina), dozarea <math>\alpha</math>1-antitripsinei serice;</li> <li>- cabinet ecografic;</li> <li>- cabinet radiologic;</li> <li>- cabinet RMN;</li> <li>- cabinet de diagnostic funcțional;</li> <li>- laborator imunologic;</li> <li>- laborator genetic.</li> </ul>	<p><b>Examinari paraclinice:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- laborator: hemoleucograma, sumarul urinei, coprograma, teste biochimice (bilirubina și fracțiile, AST, ALT, ureea, creatinina) dozarea <math>\alpha</math>1-antitripsinei serice, test funcțional al <math>\alpha</math>1-antiproteazei;</li> <li>- cabinet ecografic;</li> <li>- cabinet radiologic;</li> <li>- cabinet RMN;</li> <li>- cabinet de diagnostic funcțional;</li> <li>- laborator imunologic;</li> <li>- laborator genetic;</li> <li>- laborator morfopatologic.</li> </ul>
<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tratamentul sindromului de colestază (vezi PCN, „Colestaza la copil”);</li> <li>- tratamentul sindromului bronho-obstructiv (vezi PCN „Boala bronșiectatică la copil”).</li> </ul>	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tratamentul sindromului de colestază (vezi PCN, „Colestaza la copil”);</li> <li>- tratamentul sindromului bronho-obstructiv (vezi PCN „Boala bronșiectatică la copil”).</li> </ul>	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tratamentul sindromului de colestază (vezi PCN, „Colestaza la copil”);</li> <li>- tratamentul sindromului bronho-obstructiv (vezi PCN „Boala bronșiectatică la copil”);</li> <li>- tratament de substituție (inhibitorul <math>\alpha</math>1-proteinazei*).</li> </ul>

**E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI**

No	Indicatorul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărătorul	Numitorul
1.	Depistarea precoce a pacienților cu deficit de $\alpha$ 1-antitripsină.	Ponderea pacienților cu diagnosticul stabilit de deficit de $\alpha$ 1-antitripsină în prima lună de la apariția semnelor clinice (în %)	Numărul pacienților cu diagnosticul stabilit de deficit de $\alpha$ 1-antitripsină în prima lună de la apariția semnelor clinice, pe parcursul unui an x 100.	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de deficit de $\alpha$ 1-antitripsină, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.
2.	Ameliorarea examinării pacienților cu deficit de $\alpha$ 1-antitripsină.	Ponderea pacienților cu diagnosticul de deficit de $\alpha$ 1-antitripsină, cărora li sa efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu conform recomandărilor PCN „Deficitul de $\alpha$ 1-antitripsină la copil” (în %)	Numărul pacienților cu diagnosticul de deficit de $\alpha$ 1-antitripsină, cărora li sa efectuat examenul clinic, paraclinic și tratamentul obligatoriu conform recomandărilor PCN „Deficitul de $\alpha$ 1-antitripsină la copil”, pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de deficit de $\alpha$ 1-antitripsină care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.
3.	Ameliorarea calității tratamentului pacienților cu deficit de $\alpha$ 1-antitripsină.	Ponderea pacienților cu diagnosticul de deficit de $\alpha$ 1-antitripsină care au beneficiat de tratament conform recomandărilor PCN „Deficitul de $\alpha$ 1-antitripsină la copil”(în %)	Numărul pacienților cu diagnosticul de deficit de $\alpha$ 1-antitripsină, care au beneficiat de tratament conform recomandărilor PCN „Deficitul de $\alpha$ 1-antitripsină la copil”, pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de deficit de $\alpha$ 1-antitripsină, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.

**ANEXA 1. Ghidul pacientului cu deficit de  $\alpha$ 1-antitripsină.**

*Ce este  $\alpha$ 1-antitripsina?*

**$\alpha$ 1-antitripsina** ( $\alpha$ 1-AT sau AAT) este o enzimă produsă de către ficat care circulă în tot corpul prin fluxul sanguin.

*De ce  $\alpha$ 1-antitripsina este importantă?*

Cercetările au arătat că ea are un rol protector în prevenirea leziunii tisulare în urma activității enzimelor proteazice.

Organismul elaborează proteaze în răspuns la infecții și iritanții care pătrund din mediul exterior. Fără efectul protector al  $\alpha$ -1 antitripsinei suficiente, proteazele pot cauza leziuni ale țesuturilor și organelor cu o durată de mai mulți ani, în particular în plămâni care sunt expuși iritanților de mediu, așa cum este fumul de țigară.

*Ce este deficitul de  $\alpha$ 1-antitripsină?*

Deficitul de  $\alpha$ 1-antitripsină (DAAT) a fost identificat pentru prima dată în 1968.

La indivizii cu DAAT ficatul produce o altă formă de  $\alpha$ 1-antitripsină defectă. Această proteină anormală devine captivă în ficat, cea ce înseamnă că AAT nu este transportată în alte părți ale corpului ca la persoanele obișnuite, astfel nu întotdeauna se depistează concentrații scăzute de AAT în sângele lor.

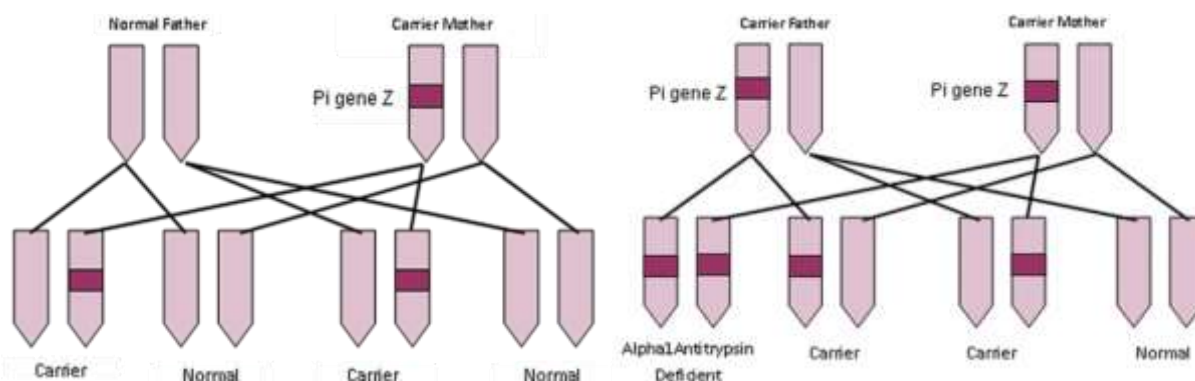


### De ce unii copii au deficit de $\alpha$ 1-antitripsină (DAAT)?

Orice individ care are DAAT s-a născut cu aceasta, cu toate acestea în unele cazuri poate rămâne nedignificat pentru mulți ani. Capacitatea copilului să dezvolte DAAT este moștenită prin genele transmise de către părinți. DAAT are loc atunci când moștenește de la ambii părinți o genă care produce proteina AAT defectă, de obicei numită PiZ (Protease inhibitor tipe Z), spre deosebire de gena PiM (Protease inhibitor type M) normală care este la majoritatea populației. Un părinte care a moștenit doar o genă Z nu are simptome de deficiență, dar este un purtător. S-a constatat că 1 din 40 indivizi sunt purtători de gena PiZ.

### Care este probabilitatea nașterii altui copil cu deficit de $\alpha$ 1-antitripsină (DAAT) în familie?

Studiile sugerează faptul că dacă primul copilul născut cu DAAT dezvoltă patologie hepatică, există probabilitatea de 80% ca următorul copil cu DAAT de la aceiași părinți să dezvoltă patologie hepatică de severitate similară.



### Este posibil screening-ul antenatal?

Da. Este posibilă testarea fătului pentru DAAT. Tehnica de prelevare a probelor din vilozitățile coriale permite testarea până la termenul de 10 săptămâni de sarcină.

### Ce trebuie să urmărească părinții?

Primele semne ale deteriorării funcției hepatice sunt de obicei identificate în timpul examenului medical și testelor sangvine. Semnele de care părinții trebuie să fie conștienți și să ceară sfatul medicului sunt:

- deficit ponderal sau eșec în adaos ponderal;
- stare de fatigabilitate persistentă sau letargie;
- progresarea sau reapariția icterului;
- splenomegalie sau colecție de lichid în abdomen;
- hemoragii nazale recurente;
- vomă cu sânge (vomă cu „zaț de cafea”);
- scaun cu sânge (scaun ca „păcura”);
- edeme la membrele inferioare, în special seara.



### Care este evoluția deficitului de $\alpha$ 1-antitripsină (DAAT)?

Deficitul de  $\alpha$ 1-antitripsină poate evolua în mod variat:

- unele persoane trec prin boală asimptomatic fără efecte negative.

- alții rămân sănătoși ani de zile, dar după 20 ani, sau mai târziu dezvoltă dificultăți de respirație cauzate de emfizem. Tulburarea poate cauza leziune pulmonară și moarte precoce. Fumatul activ și pasiv, este factorul major care contribuie la dezvoltarea emfizemului pulmonar.

- copiii pot dezvolta hepatită neinfecțioasă ce duce la leziune hepatică. Problemele hepatice de obicei devin aparente în prima lună de viață a bebelușului și pot fi atribuite ca hepatită neonatală cu următoarele **semne și simptome**: icter prelungit, scaun acolic, urină hipercromă, retard ponderal, hemoragii nazale sau ombilicale, hepatosplenomegalie.

DAAT poate să nu provoace probleme semnificative pînă ce **copilul va fi mai mare** cînd pot fi evidențiate următoarele simptome: icter, ascită, disfuncție renală.

#### **Există un careva tratament al patologiei hepatice asociate cu deficitul de $\alpha$ 1-antitripsină?**

În prezent **nu există tratament specific** pentru deficitul de  $\alpha$ 1-antitripsină.

Cu toate acestea există cercetări cu rezultate promițătoare (*tratament de substituție a enzimei deficiente*).

În ciuda faptului că nu există nici un remediu, echipele medicale vor avea grijă de ai face simptomele copilul cît mai puțin de supărătoare. *Unele din direcții vor include:*

- *dieta*
  - pentru bebeluși - alegerea unei formule de lapte speciale individuale.
  - copiilor mai mari - regim alimentar nivel crescut de calorii.
  - schimbările în dietă sunt importante sugarilor și copiilor al căror ficat are deficit de producere al bilei care afectează absorbția alimentelor ingerate. Astfel ei pot pierde în greutate sau pot avea dificultăți în adăugarea ei.
- *vitamine* – în special vitamina K, asigură coagularea normală a sîngelui.

#### **Ce se va monitoriza la copilul cu deficit de $\alpha$ 1-antitripsină?**

- *monitorizarea regulată a creșterii și dezvoltării.*
- *monitorizarea regulată a funcției hepatice (teste sangvine, ecografii și uneori biopsie hepatică) pentru recunoașterea precoce a complicațiilor și rezolvarea lor rapidă.*
- *odată cu stabilizarea stării copilului vizitele la spital vor descrește în frecvență.*

#### **Ar trebui un copil deficit de $\alpha$ 1-antitripsină să fie tratat diferit?**

Nu. Este importat faptul ca să-ți tratezi copilul ca pe oricare altul. Dacă nu are contraindicații, toate imunizările obligatorii trebuie efectuate. Dacă nu sunt complicații, majoritatea activităților unui copil vor fi posibile. Dacă aveți careva îngrijorări sau dubii cereți opinia medicului curant. La copii de vîrsta mai mare este recomandată informarea și descurajarea fumatului, consumului de alcool de la orice vîrsta. Copilul trebuie protejat de fumatul pasiv.

#### **Care este probabilitatea unui copil cu deficit de $\alpha$ 1-antitripsină să dezvolte probleme serioase?**

Este foarte variabil. În urma evaluării copiilor cu patologii hepatice în centre stiințifice mari s-a constatat faptul că dintre toți copii cu boli hepatice și deficit de  $\alpha$ 1-antitripsină:

- *25% nu manifestă nici un simptom al bolii pînă la vîrsta de 10 ani;*
- *45% au fost evidențiați cu dovezi continue dar variabile ale bolii hepatice conform rezultatelor testării sangvine;*
- *5% au necesitat transplant hepatic în primul an de viață;*
- *25 % au necesitat transplant hepatic la un moment dat al copilăriei.*

Cel mai bun ghid în prognosticul la copil este considerat biopsia hepatică, care arată gradul fibrozei și leziunii hepatice. În cazul în care leziunea hepatică progresează și se dezvoltă complicațiile cirozei hepatice este recomandat transplantul hepatic. Rata de supraviețuire la 1 an după transplantul hepatic este de 90 %.

**Succese!!!**

**ANEXA 2. Fișa standardizată de audit bazat pe criteriile pentru protocolul clinic național „Deficitul de  $\alpha$ 1-antitripsină la copil”**

<b>FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERIILE PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „DEFICITUL DE <math>\alpha</math>1-ANTITRIPSINĂ 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	Deficit de $\alpha$ 1-antitripsină
<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	$\leq 30$ minute = 0; 30 minute – 1 oră = 1; $\geq 1$ oră = 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 biochimice	Au fost efectuate după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
	Dozarea $\alpha$ 1-antitripsinei serice	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
19	RMN pulmonară, abdominală	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
20		În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
	A fost stabilit diagnosticul patologiei de bază	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>TRATAMENTUL</b>		
21	Conform protocolului	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9

22		În cazul răspunsului <b>negativ</b> tratamentul efectuat a fost în conformitate cu protocol: nu = 0; da = 1
23	Răspuns terapeutic	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA</b>		
24	Data externării sau decesului	Include data transferului la alt spital, precum și data decesului.
25		Data externării (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
26		Data decesului (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
27	Durata spitalizării	ZZ
28	Implimentarea criteriilor de externare	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
29	Prescrierea recomandărilor la externare	Externat din spital cu indicarea recomandărilor: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>DECESUL PACIENTULUI</b>		
30	Decesul în spital	Nu = 0; Decesul cauzat de deficitul de $\alpha$ 1-antitripsină = 1; Alte cauze de deces = 2; Nu se cunoaște = 9

## BIBLIOGRAFIE

1. Barrecheuren M, Monteagudo M, Simonet P, Llor C, Rodriguez E, Ferrer J, et al. Diagnosis of alpha-1 antitrypsin deficiency: a population-based study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016. 11:999-1004. [Medline].
2. Bornhorst JA, Greene DN, Ashwood ER, Grenache DG.  $\alpha$ 1-Antitrypsin phenotypes and associated serum protein concentrations in a large clinical population. *Chest*. 2013 Apr. 143(4):1000-8. [Medline].
3. Campos MA, Lascano J.  $\alpha$ 1 antitrypsin deficiency: current best practice in testing and augmentation therapy. *Ther Adv Respir Dis*. 2014 Jul 9. [Medline].
4. Clasificația Internațională a Maladiilor, revizia a X-a, București, 1993, vol. 1, pag.270.
5. Greene DN, Elliott-Jelf MC, Straseski JA, Grenache DG. Facilitating the laboratory diagnosis of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Am J Clin Pathol*. 2013 Feb. 139(2):184-91. [Medline].
6. Greulich T, Nell C, Herr C, Vogelmeier C, Kotke V, Wiedmann S, et al. Results from a large targeted screening program for alpha-1-antitrypsin deficiency: 2003 - 2015. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 Jun 10. 11 (1):75. [Medline].
7. Marciniuk DD, Hernandez P, Balter M, Bourbeau J, Chapman KR, Ford GT, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency targeted testing and augmentation therapy: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J*. 2012 Mar-Apr. 19(2):109-16. [Medline]. [Full Text].
8. Odin JA, Kesar V. Alpha-1 antitrypsin deficiency. Ahmad J, Friedman SL, Dancygier H. Mount Sinai expert guides: hepatology. 1st ed. John Willey and Sons; 2014. 17. [Full Text].
9. Stoller JK, Aboussouan LS. A review of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Feb 1. 185(3):246-59. [Medline].
10. Stoller JK, Brantly M. The challenge of detecting alpha-1 antitrypsin deficiency. *COPD*. 2013 Mar. 10 Suppl 1:26-34. [Medline].
11. Stoller JK. Alpha-1 antitrypsin deficiency: An underrecognized, treatable cause of COPD. *Cleve Clin J Med*. 2016 Jul. 83 (7):507-14. [Medline].