



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

Sindromul Gilbert la copil

protocol clinic național

PCN- 152

Chișinău, 2016

**Aprobat prin ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova
din, proces verbal nr.3 din 29.09.2016
Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr.757 din 30.09.2016 cu
privire la actualizarea unor Protocoale clinice naționale**

Elaborat de colectivul de autori:

Ion Mihiu IMSP Institutul Mamei și Copilului
Lupașco Iulianna Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Recenzenți oficiali:

Victor Ghicavii Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Valentin Gudumac Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Iurie Osoianu Compania Națională de Asigurări în Medicină
Maria Cumpăna Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate
Vladislav Zara Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale
Ghenadie Curocichin Comisia de specialitate a MS în medicina de familie

CUPRINS

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	4
PREFAȚĂ	4
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	4
A.1. Diagnostic	4
A.2. Codul bolii (CIM 10)	4
A.3. Utilizatorii	4
A.4. Scopurile protocolului	4
A.5. Data elaborării protocolului	4
A.6. Data reviziei următoare	4
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor ce au participat la elaborarea protocolului	4
A.8. Definiție	5
A.9. Epidemiologie	5
B. PARTEA GENERALĂ	6
B.1. Nivel de asistență medicală primară	6
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator	6
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească	7
C. 1. ALGORITM DE CONDUITĂ	9
C.1.1. Algoritm de conduită în hiperbilirubinemie	9
C.2.1. Clasificarea	10
C.2.2. Factorii etiologici și factorii de risc	10
C.2.3. Profilaxia	10
C.2.4. Screening-ul	10
C.2.5. Conduita pacientului	10
C.2.5.1. Anamneza	10
C.2.5.2. Examenul clinic	11
C.2.5.3. Diagnosticul paraclinic.....	11
C.2.5.4. Diagnosticul diferențial	12
C.2.6. Tratamentul	13
C.2.7. Supravegherea	14
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	14
D.1. INSTITUȚII DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ PRIMARĂ	14
D.2. INSTITUȚII DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ SPECIALIZATĂ DE AMBULATOR	14
D.3. INSTITUȚII DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ SPECIALIZATĂ SPITALICEASCĂ	14
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI	14
BIBLIOGRAFIE	15
ANEXA 1. GHIDUL PACIENTULUI CU SINDROM GILBERT	15
ANEXA 2. FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „SINDROMUL GILBERT LA COPIL”	16

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

ALT	<i>Alaninaminotransferaza</i>
AST	<i>Aspartataminotransferaza</i>
CIM 10	<i>Clasificarea Internațională a Maladiilor, revizia a 10-a</i>
FA	<i>Fosfataza alcalină</i>
Hb	<i>Hemoglobina</i>
IMSP	<i>Instituția Medico-Sanitară Publică</i>
MS	<i>Ministerul Sănătății</i>
N	<i>Norma</i>
RM	<i>Republica Moldova</i>
RMN	<i>Rezonanță magnetică nucleară</i>
SUA	<i>Statele Unite ale Americii</i>
UGT/UDP	<i>Uridin-glucuronil-transferaza</i>
VSH	<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 „Sindromul Gilbert 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:

- *Sindromul Gilbert.*

A.2. Codul bolii (CIM 10): E80.4

E80.4	Sindromul Gilbert
--------------	-------------------

A.3. Utilizatorii:

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

A.4. Scopurile protocolului:

- Diagnosticul diferențial al hiperbilirubinemiei.








A.5. Data elaborării protocolului: 2016

A.6. Data reviziei următoare: 2018

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

Numele	Funcția deținută
Dr. Mișu Ion , profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale.	Șef secție gastroenterologie și hepatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”.
Dr. Lupășco Iulianna , conferențiar universitar, doctor habilitat în științe medicale.	Șef Laboratorului Gastroenterologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Protocolul a fost discutat aprobat si contrasemnat:

Denumirea institutiei	Persoana responsabila - semnatura
Comisia Științifico-Metodică de profil „Pediatrie”	
Asociația Medicilor de Familie din RM	
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	
Consiliul de experți al Ministerului Sănătății	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	
Asociația Medicilor de Familie din RM	

A.8. Definiție

Sindromul Gilbert	anomalie autosomal – dominantă, cu deficit parțial de bilirubin – uridin – glucuronil – transferază.
--------------------------	--

A.9. Epidemiologie• **Prevalența:**

- 3-7 % global;
- 3 % (Asia);
- 36 % (Africa).

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> • Metode de profilaxie primară pentru sindromul Gilbert nu se întreprind. 	<ul style="list-style-type: none"> • Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind (caseta 4).
1.2. Profilaxia secundară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia secundară este direcționată spre preîntâmpinarea factorilor de risc. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preîntâmpinarea factorilor ce pot condiționa acutizările (caseta 4).
1.3. Screening-ul (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> • Screening-ul primar nu se efectuează. 	<ul style="list-style-type: none"> • Metode de screening nu există (caseta 5).
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea diagnosticului de sindrom Gilbert (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestările clinice pentru sindromul Gilbert sunt: icter moderat, periodic, disconfort în hipocondrul drept; iritabilitate, fatigabilitate. • Investigațiile inițiale de laborator în sindromul Gilbert trebuie să includă: hemoleucograma, teste biochimice (bilirubina și fracțiile), sumarul urinei. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza și evaluarea factorilor de risc (casetele 2, 3, 6); • Examenul clinic (caseta 7); • Diagnosticul diferențial (casetele 11-13); • Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (caseta 10).
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> • Toți pacienții cu suspecție la sindrom Gilbert vor fi îndreptați la consultația gastroenterologului pediatru, hepatologului. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toți pacienții cu suspecție la sindrom Gilbert vor fi îndreptați la consultația gastrologului pediatru. • Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 15).
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomandă ca copiii și adolescenții cu diagnosticul de sindrom Gilbert să evite infecțiile intercurrente, efortul fizic, traumatismul, deprinderile nocive, stările psihoemoționale. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recomandări privind un mod de viață sănătos (caseta 14).
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.2)	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul medicamentos nu este justificat. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul medicamentos nu este justificat (caseta 14).
4. Supravegherea (C.2.7)	<ul style="list-style-type: none"> • Supravegherea pacienților se va efectua în comun cu medicul specialist gastroenterolog pediatru, hepatolog, pediatru și medicul de familie. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se va elabora un plan individual de supraveghere, în funcție de evoluția sindromului Gilbert (caseta 17).

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	<ul style="list-style-type: none"> • Metode de profilaxie primară nu se întreprind. 	<ul style="list-style-type: none"> • Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind (caseta 4).

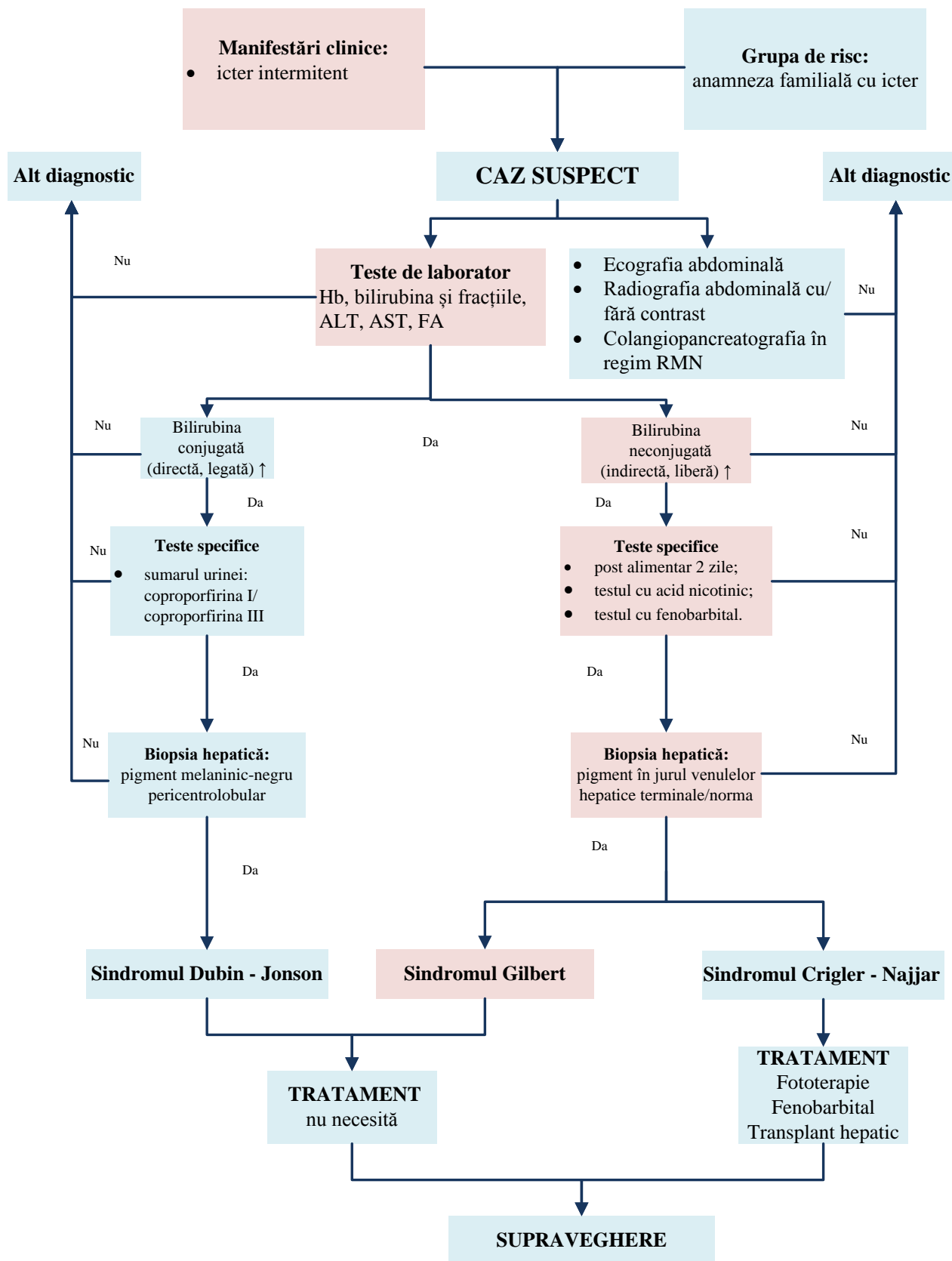
(C.2.3)		
1.2. Profilaxia secundară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia secundară este direcționată spre preîntâmpinarea factorilor de risc. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Preîntâmpinarea factorilor ce pot condiționa acutizările (caseta 4).
1.3. Screening-ul (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> • Screening-ul primar nu se efectuează. 	<ul style="list-style-type: none"> • Metode de screening nu există (caseta 5).
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea diagnosticului de sindrom Gilbert (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestările clinice pentru sindromul Gilbert sunt: icter moderat, periodic, disconfort în hipocondrul drept, iritabilitate, fatigabilitate. • Investigațiile inițiale de laborator în sindromul Gilbert trebuie să includă: hemoleucograma și reticulocite, teste biochimice (bilirubina și fracțiile, AST, ALT, FA), sumarul urinei; • Ecografia abdominală pentru diagnosticul diferențial cu alte patologii ce evoluează cu icter. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza și evaluarea factorilor de risc (casetele 2, 3, 6); • Examenul clinic (caseta 7); • Diagnosticul diferențial (casetele 11-13); • Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (caseta 10).
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> • Toți pacienții cu suspecție la sindrom Gilbert vor fi îndreptați la consultația gastroenterologului pediatru, hepatologului. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Toți pacienții cu suspecție la sindrom Gilbert vor fi îndreptați la consultația gastrologului pediatru. • Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 15).
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomandă ca copiii și adolescenții cu diagnosticul de sindrom Gilbert să evite infecțiile intercurrente, efortul fizic, traumatismul, deprinderile nocive, stările psihoemoționale. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Recomandări privind un mod de viață sănătos (caseta 14).
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.2)	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul medicamentos nu este justificat. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul medicamentos nu este justificat (casetele 14).
4. Supravegherea (C.2.7)	<ul style="list-style-type: none"> • Supravegherea pacienților se va efectua în comun cu medicul specialist gastroenterolog pediatru, hepatolog, pediatru și medicul de familie. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Se va elabora un plan individual de supraveghere, în funcție de evoluția sindromului Gilbert (caseta 17).

B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească		
Descriere (măsuri)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizare	<ul style="list-style-type: none"> • Spitalizarea este necesară pentru efectuarea intervențiilor și procedurilor diagnostice și terapeutice care nu pot fi executate în condiții de ambulator. 	<ul style="list-style-type: none"> • Criteriile de spitalizare (caseta 15).
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului de sindrom Gilbert	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestările clinice pentru sindromul Gilbert sunt: icter moderat, periodic, disconfort în hipocondrul drept, iritabilitate, fatigabilitate. • Investigațiile inițiale de laborator în sindromul Gilbert trebuie să 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza și evaluarea factorilor de risc (casetele 2, 3, 6); • Examenul clinic (caseta 7);

(C.2.5)	<p>include: hemoleucograma și reticulocite, teste biochimice (bilirubina și fracțiile, AST, ALT, FA), sumarul urinei,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ecografia abdominală pentru diagnosticul diferențial cu alte patologii ce evoluează cu icter. • Teste specifice: postul alimentar timp de 2 zile, testul cu acid nicotinic, cu fenobarbital. • Reacția de polimerizare în lanț - metodă rapidă de a indentifica noi polimorfisme genetice. • Pot fi utilizate proceduri imagistice complementare (radiografia abdominală cu/fără contrast, colangiopancreatografia în regim RMN), biopsia hepatică la necesitate cu scop de diagnostic diferențial. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticul diferențial (<i>casetele 11-13</i>); • Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (<i>caseta 10</i>).
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomandă ca copiii și adolescenții cu sindrom Gilbert să evite evite infecțiile intercurente, efortul fizic, traumatismul, deprinderile nocive, stările psihoemoționale. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recomandări privind un mod de viață sănătos (<i>caseta 14</i>).
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.2)	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul medicamentos în cadrul sindromului Gilbert nu este justificat. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul medicamentos în cadrul sindromului Gilbert nu este justificat (<i>casetele 14</i>).
4. Externarea	<ul style="list-style-type: none"> • Durata aflării în staționar poate fi pînă la 7-14 zile, în funcție de evoluția bolii. 	<p>Extrasul obligatoriu va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ diagnosticul precizat desfășurat; ✓ rezultatele investigațiilor și tratamentului efectuat; ✓ recomandări explicite pentru pacient; ✓ recomandări pentru medicul de familie. <p>OBLIGATORIU:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aplicarea criteriilor de externare (<i>caseta15</i>); • Elaborarea planului individual de supraveghere în funcție de evoluția bolii, conform planului tip de supraveghere (<i>caseta 17</i>); • Oferirea informației pentru pacient (<i>Anexa 1</i>)

C. 1. ALGORITM DE CONDUITĂ

C.1.1. Algoritm de conduită în hiperbilirubinemie



C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea

Caseta 1. Clasificarea hiperbilirubinemiei neconjugate

- sindromul Gilbert;
- sindromul Crigler – Najjar:
 - tip I
 - tip II (sindromul Arias).

C.2.2. Factorii etiologici și factorii de risc

Caseta 2. Factorii favorizanți

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• deshidratarea;• postul, foamea;• bolile intercurrente (infecțiile virale);• efortul fizic excesiv;• oboseala;• medicamente: paracetamol, ibuprofen; | <ul style="list-style-type: none">• traumele;• intervențiile chirurgicale;• stresul acut/cronic;• surmenajul;• depresia;• insomniile. |
|--|--|

Caseta 3. Factorii de risc

- **Factorul genetic:**
 - deficit parțial al enzimei *bilirubin - uridin -glucuronil – transferaza*, gena acestei enzime este localizată pe cromozomul 2.
- **Vârsta:**
 - pubertară: diagnosticat mai frecvent, grație inhibării enzimei de glucuronconjugare de către hormonii steroizi endogeni;
 - postpubertară și ulterior, diagnosticul se face atunci când hiperbilirubinemia neconjugată este prezentă în testele de rutină sau demascată de factorii favorizanți (caseta 2).
- **Apartenența rasială și etnică:** nu se limitează la un grup etnic și apare la persoanele de toate rasele.
- **Sexul:** raportul bărbați/femei variază 2-7/1.
- **Locul de trai:** SUA (3-7%); Africa (36 %); populația asiatică (3 %).
- **Factorul alimentar:** erori în regimul alimentar (foamea, postul, abuzul alimentar); alcoolul (adolescenți).
- **Factorul medicamentos:** antiinflamatoarele nesteroidiene: paracetamol, ibuprofen.
- **Factorul psihosocial:** stresul acut/cronic; surmenajul.
- **Afecțiuni asociate cu sindromul Gilbert:** litiaza biliară; talasemia; deficit de glucoză - 6 – fosfat-dehidrogenaza.
- **Fumatul la adolescenți:** activ/pasiv duce la repercursiuni/recidivare.

C.2.3. Profilaxia

Caseta 4. Profilaxia

- Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind.
- Profilaxia secundară: preîntâmpinarea factorilor de risc și a celor ce pot precipita acutizările.

C.2.4. Screening-ul

Caseta 5. Screening-ul

- Screening primar nu există.
- Screening-ul secundar al copiilor diagnosticați cu sindromul Gilbert prevede monitorizarea clinică și paraclinică a pacienților în condiții de ambulator.

C.2.5. Conduita pacientului

C.2.5.1. Anamneza

Caseta 6. Repere anamnestice

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Manifestările clinice<ul style="list-style-type: none">- icter intermitent;- iritabilitate, fatigabilitate;- stare de rău general;- disconfort abdominal; | <ul style="list-style-type: none">• Anamnestical morbid<ul style="list-style-type: none">- istoric familial de sindrom icteric;- prezența anomaliilor de dezvoltare și a diverselor stigme;- afecțiuni hepato-biliare; |
|---|---|

<ul style="list-style-type: none"> - crampe abdominale. • Caracteristica icterului <ul style="list-style-type: none"> - debutul, intensitatea; - nuanța icterului; - gradul icterului, recidivarea; - prezența sau absența leziunilor de grataj. 	<ul style="list-style-type: none"> - afecțiuni hematologice; - traume, intervenții chirurgicale suportate. • Factori alimentari <ul style="list-style-type: none"> - perioadele de post prelungite ; - deshidratarea, foamea. • Deprinderi vicioase <ul style="list-style-type: none"> - consumul de alcool; - fumatul pasiv/activ; - stresul acut/cronic.
--	---

C.2.5.2. Examenul clinic

Caseta 7. Manifestările clinice

<ul style="list-style-type: none"> - icter moderat, periodic; - discomfort în hipocondrul drept; - crampe abdominale. 	<ul style="list-style-type: none"> - fatigabilitate; - iritabilitate, anxietate; - stare de rău general.
--	---

Notă: Doar 3 – 10 % din populație este simptomatică.

C.2.5.3. Diagnosticul paraclinic

Caseta 8. Teste de laborator

Hemoleucograma	<ul style="list-style-type: none"> - hemoglobina – N, ↑; - eritrocite – N, ↓; - leucocite – N; - VSH – N; - reticulocite - ↑.
Teste biochimice	<ul style="list-style-type: none"> - bilirubina totală - ↑; - bilirubina neconjugată (indirectă, liberă) – ↑; - bilirubina conjugată (directă, legată) – N; - ALT, AST –N; - FA – N, ↑.
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Ecografia abdominală, radiografia abdominală cu/fără contrast, colangiopancreatografia în regim RMN sunt fără modificări, astfel fiind neinformative, fiind efectuate pentru diagnosticul diferențial cu alte patologii, ce evoluează cu icter.</i> • <i>Biopsia hepatică relevă aspectul normal al țesutului hepatic.</i> 	

Caseta 9. Teste clinice

<ul style="list-style-type: none"> • Post alimentar 2 zile <ul style="list-style-type: none"> – crește nivelul bilirubinei de 2 – 3 ori în raport cu nivelul inițial; – la reluarea regimului alimentar, nivelul bilirubinei revine la normal în decurs de 24 ore; – dieta hipocalorică (<400 kcal/zi, din contul lipidelor) contribuie la creșterea bilirubinei; – suplimentarea rației alimentare cu lipide, normalizează indicii bilirubinei. • Testul cu acid nicotinic <ul style="list-style-type: none"> – administrarea intravenoasă a 5-20 mg/zi de acid nicotinic, duce la creșterea de 2-3 ori a nivelului bilirubinei neconjugate în plasmă, în următoarele 3 ore; – sensibilitate și specificitate – 100%. <i>Mecanisme posibil implicate:</i> <ul style="list-style-type: none"> - fragilitatea osmotică ridicată a globulelor roșii din sânge; - creșterea producției bilirubinei în splină; - inhibarea tranzitorie a activității hepatice bilirubin – UGT. • Testul cu fenobarbital <ul style="list-style-type: none"> – administrarea a 3-6 mg/kg de fenobarbital într-o priză, timp de 3-5 zile, scade nivelul bilirubinei; – hormonii steroizi, de asemenea, pot reduce nivelul plasmatic al bilirubinei, prin creșterea preluării și depozitării bilirubinei de către hepatocit. • Cromatografia în strat subțire <ul style="list-style-type: none"> – se folosește atunci, când prezintă o proporție semnificativ mai mare a bilirubinei neconjugate, comparativ cu persoanele cu hemoliză sau boli hepatice cronice, sau cu cei sănătoși;
--

– arată un raport crescut de monoglucuronid bilirubină la diglucuronid, reflectând activitatea redusă a bilirubin – UGT.

- **Reacția de polimerizare în lanț** este o metodă rapidă de a indentifica noi polimorfisme genetice.
- **Examenul histologic:** aspectul histologic al țesutului hepatic normal, cu excepția, acumulării ocazionale de un pigment brun sau negru în jurul venulelor hepatice terminale.

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

Investigația	AM primară	AM spitalizată de ambulator	AM spitalicească
Hemoleucograma, reticulocite	<i>O</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
Sumarul urinei	<i>O</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
Coprograma	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>R</i>
Examenul coproparazitologic	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>R</i>
Bilirubina și fracțiile	<i>O</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
ALT, AST		<i>O</i>	<i>O</i>
FA		<i>O</i>	<i>O</i>
Teste clinice			<i>O</i>
Ecografia abdominală		<i>O</i>	<i>O</i>
Radiografia abdominală cu/fără contrast		<i>R</i>	<i>R</i>
Colangiopancreatografia în regim RMN			<i>R</i>
Biopsia hepatică			<i>R</i>

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

C.2.5.4. Diagnosticul diferențial

Caseta 11. Diagnosticul diferențial

- Sindromul Crigler – Najjar, sindromul Rotor, sindromul Dubin – Johnson, bolile hepatice acute/cronice, hepatitele virale, rabdomioliză, medicamente (rifampicină, antibioticele), insuficiență cardiacă congestivă, proteze valvulare cardiace, hematoame, colestază, tireotoxicoză, hiperbilirubinemie primară din eritropoieză inefficientă.

Caseta 12. Diagnosticul diferențial al sindromului Gilbert cu alte sindroame genetice

Criterii clinice	Sindrom Gilbert	Sindrom Crigler – Najjar	Sindrom Dubin – Johnson	Sindrom Rotor
Cauza	- deficit parțial al enzimei bilirubin-UGT	- deficit total al enzimei bilirubin-UGT	- afectarea excreției bilirubinei conjugate	- afectarea excreției bilirubinei conjugate
Vârsta	- adolescență	- după naștere	- adolescență	- copilărie - adolescență
Manifestări clinice	- icter moderat - iritabilitate - fatigabilitate - disfuncții vegetative	- icter intens - icter nuclear	- icter - discomfort în hipocondrul drept - fatigabilitate - inapetență - greață	- icter intermitent
Bilirubina	neconjugată (indirectă, liberă) moderată	neconjugată (indirectă, liberă) severă	conjugată (directă, legată)	conjugată (direct, legată)
Pigmenți biliari în urină	- absenți	- absenți	- prezenți	- prezenți
Teste funcționale hepatice	- normale	- normale	- normale	- normale
Aspect	- normal	- normal	- ficat negru	- normal

histologic			- acumulare de pigment brun sau negru în regiunile pericentrolobulare	
Hepato/splenomegalie	- absentă	- absentă	- prezentă	- prezentă
Tratament	- nu necesită tratament	- fototerapie - fenobarbital - plasmoterapie	- nu necesită tratament	- nu necesită tratament
Prognostic	- benign - favorabil	- nefavorabil - deces în primele 6-18 luni de viață	- benign - favorabil	- benign - favorabil

Caseta 13. Diagnosticul diferențial al sindromului Gilbert și anemia hemolitică		
Criterii de diagnostic	Sindromul Gilbert	Anemia hemolitică
Caracteristica icterului	nuanță portocalie-roșietică (rubinicterus).	concomitent cu paliditatea tegumentelor, nuanță de lămâie a tegumentelor (flavinicterus)
Cauza icterului	deficit parțial al enzimei glucuronil-transferaza	producerea în exces a bilirubinei, ce depășește capacitatea ficatului de excreție a ei
Prurit cutanat	absent	absent
Leziuni de grataj	absent	absent
Hepatomegalie	absentă	absentă/neînsemnată
Splenomegalia	absentă	prezentă
Anemie	absentă	prezentă
Reticulocitoză	absentă	prezentă
Probe funcționale hepatice	normale	normale
Bilirubina	indirectă moderată	indirectă severă
Rezistența osmotică a eritrocitelor	nemodificată	scăzută
Urobilinogenurie	absentă	prezentă
Scaun acolic	absentă	prezentă
Biopsia hepatică	aspect normal	aspect normal/hemosideroză
Hiperplazia măduvei osoase	absentă	prezentă
Testul cu fenobarbital	scade nivelul bilirubinei	nu are nici un efect

C.2.6. Tratamentul

Caseta 14. Principii terapeutice
Tratamentul nemedicamentos:
<ul style="list-style-type: none"> • Alimentație rațională calitativă conform vârstei. • Evitarea posturilor (foamei) prelungite.
Tratamentul medicamentos: nu este justificat.

Caseta 15. Criteriile de spitalizare și externare	
Criteriile de spitalizare	Criteriile de externare
<ul style="list-style-type: none"> • confirmarea sindromului Gilbert; • diagnosticul diferențial al sindromului icteric. 	<ul style="list-style-type: none"> • ameliorare clinică (diminuarea icterului) și paraclinică (normalizarea valorilor bilirubinei).

Caseta 16. Complicații și prognostic
<ul style="list-style-type: none"> • Nu există dovezi, ce ar evidenția prezența complicațiilor în cadrul sindromului Gilbert; • Această patologie are un prognostic favorabil, nefiind periclitat stilul de viață cotidian al pacienților.

C.2.7. Supravegherea

Caseta 17. Supravegherea

- Perioada de supraveghere va dura pe toată perioada copilăriei (pînă la vîrsta de 18 ani).
- Determinarea valorilor bilirubinei în dinamică;
- Consultul specialiștilor la necesitate.

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1. Instituții de asistență medicală primară	D.2. Instituții de asistență medicală specializată de ambulator	D.3. Instituții de asistență medicală specializată spitalicească
Personal: <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie; • asistenta medicală; • laborant. 	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • medic pediatru; • medic gastroenterolog pediatru; • medic infecționist; • medic de laborator; • medic imagist; • asistente medicale. 	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • medic gastroenterolog pediatru; • medic pediatru; • medic de laborator; • medic imagist; • medic morfopatolog; • asistente medicale; • acces la consultațiile calificate: chirurg, infecționist.
Dispozitive medicale: <ul style="list-style-type: none"> • cîntar pentru sugari; • cîntar pentru copii mari; • taliometru; • panglica-centimetru; • tonometru; • fonendoscop; • oftalmoscop. 	Dispozitive medicale: <ul style="list-style-type: none"> • cîntar pentru sugari; • cîntar pentru copii mari; • panglica-centimetru; • fonendoscop; • ultrasonograf. 	Dispozitive medicale: <ul style="list-style-type: none"> • cîntar pentru sugari; • cîntar pentru copii mari; • panglica-centimetru; • fonendoscop; • ultrasonograf; • radiograf; • rezonanța magnetică nucleară.
Examinari paraclinice: <ul style="list-style-type: none"> • laborator: hemoleucograma, teste biochimice (bilirubina și fracțiile), sumarul urinei. 	Examinări paraclinice: <ul style="list-style-type: none"> • laborator: hemoleucograma și reticulocite, teste biochimice (bilirubina și fracțiile, AST, ALT, FA), sumarul urinei; • cabinet ecografic. 	Examinări paraclinice: <ul style="list-style-type: none"> • laborator: hemoleucograma și reticulocite, teste biochimice (bilirubina și fracțiile, AST, ALT, FA), sumarul urinei, teste clinice specifice; • cabinet ecografic; • cabinet radiologic; • cabinet RMN; • serviciul morfologic cu citologie.

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărătorul	Numitorul
1.	Depistarea precoce a pacienților cu diagnosticul stabilit de sindrom Gilbert	Ponderea pacienților cu diagnosticul de sindrom Gilbert diagnosticați în prima lună de la apariția semnelor clinice	Numărul pacienților cu diagnosticul de sindrom Gilbert în prima lună, de la apariția semnelor clinice, pe parcursul unui an x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de sindrom Gilbert, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.
2.	Ameliorarea examinării pacienților cu sindrom Gilbert	Ponderea pacienților cu diagnosticul de sindrom Gilbert, cărora li sa efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu conform recomandărilor protocolului clinic	Numărul pacienților cu diagnosticul de sindrom Gilbert, cărora li sa efectuat examenul clinic, paraclinic și tratamentul obligatoriu conform recomandărilor protocolului clinic național „Sindromul	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de sindrom Gilbert, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.

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

BIBLIOGRAFIE

1. Canu G, Minucci A, Zuppi C, Capoluongo E. Gilbert and Crigler Najjar syndromes: An update of the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) gene mutation database. *Blood Cells Mol Dis.* 2013 Apr. 50(4):273-80. [Medline].
2. Chang PF, Lin YC, Liu K, Yeh SJ, Ni YH. Prolonged unconjugated hyperbilirubinemia in breast-fed male infants with a mutation of uridine diphosphate-glucuronosyl transferase. *J Pediatr.* 2009 Dec. 155(6):860-3.[Medline].
3. Clasificația Internațională a Maladiilor, revizia a X-a, București, 1993, vol. 1.
4. Fretzayas A, Moustaki M, Liapi O, Karpathios T. Gilbert syndrome. *Eur J Pediatr.* 2012 Jan. 171(1):11-5. [Medline].
5. Lankisch TO, Behrens G, Ehmer U, Möbius U, Rockstroh J, Wehmeier M, et al. Gilbert's syndrome and hyperbilirubinemia in protease inhibitor therapy--an extended haplotype of genetic variants increases risk in indinavir treatment. *J Hepatol.* 2009 May. 50(5):1010-8. [Medline].
6. Lopardo G, Bissio E, Espinola L, Gallego P, Stambullian M, Gadano A. Short communication: fasting increases serum concentrations of bilirubin in patients receiving atazanavir: results from a pilot study. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2013 Mar. 29(3):456-60. [Medline]. [Full Text]
7. Origa R, Galanello R, Perseu L, Tavazzi D, Domenica Cappellini M, Terenzani L, et al. Cholelithiasis in thalassemia major. *Eur J Haematol.* 2009 Jan. 82(1):22-5. [Medline].
8. Papez MJ, Civalier CJ, Thorne LB, Gulley ML. UGT1A1 promoter genotype is not strongly associated with severity of coronary artery disease. *Diagn Mol Pathol.* 2009 Dec. 18(4):226-31. [Medline].
9. Sneitz N, Bakker CT, de Knecht RJ, Halley DJ, Finel M, Bosma PJ. Crigler-Najjar syndrome in The Netherlands: identification of four novel UGT1A1 alleles, genotype-phenotype correlation, and functional analysis of 10 missense mutants. *Hum Mutat.* 2010 Jan. 31(1):52-9. [Medline].
10. Tapan S, Dogru T, Tasci I, Ercin CN, Ozgurtas T, Erbil MK. Soluble CD40 ligand and soluble P-selectin levels in Gilbert's syndrome: a link to protection against atherosclerosis?. *Clin Biochem.* 2009 Jun. 42(9):791-5. [Medline].
11. Tsezou A, Tzetis M, Giannatou E, Spanos I, Roma E, Fretzayas A, et al. Gilbert syndrome as a predisposing factor for cholelithiasis risk in the Greek adult population. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2009 Feb. 13(1):143-6. [Medline].

ANEXA 1. Ghidul pacientului cu sindrom Gilbert

Noțiuni generale

Sindromul Gilbert este o patologie rară, care afectează în special adolescenții, deci ea se declanșează în perioada pubertară. De obicei, ea decurge fără semne clinice și este depistată ocazional, la un examen de rutină, prin efectuarea unui test de sânge, care identifică valori crescute ale bilirubinei. Acest sindrom nu pereclitează starea de sănătate a pacientului și nu aduce prejudicii sau complicații, dacă nu ne adresăm la timp sau dacă nu urmăm tratament medicamentos. Este necesar de evitat și de respectat unele condiții, care vor fi expuse mai jos în context.

Sindromul Gilbert este o afecțiune ereditară, cauzată de o genă anormală transmisă din generație în generație și se caracterizează prin existența unor nivele crescute de bilirubină liberă în sânge.

Care sunt cauzele sindromului Gilbert: stresul acut/cronic; insomniile; infecțiile intercurrente; deshidratarea; perioadele prelungite de post; foamea; efortul fizic excesiv; depresiile.

Care sunt manifestările clinice?



- icter sau gălbeneța pielii/mucoaselor;
- oboseală;
- iritabilitate;
- disfuncții vegetative;
- dereglări de somn;
- stare de rău general.



Cum vom stabili diagnosticul de sindrom Gilbert?

Îl vom stabili în baza datelor de laborator, deci facem un test de sânge, care ne va pune în evidență creșterea nivelului de bilirubină liberă în sânge. Probele de laborator al ficatului și aici mă refer la ALT, AST, LDH, fosphataza alcalină vor fi în limitele normei. La fel va fi neinformativ și examenul ecografic. Pentru a face diferențiere cu alte patologii, este necesar de efectuat teste de provocare sau de specialitate, cum ar fi:

• **Post alimentar**

- timp de 2 zile crește nivelul bilirubinei de 2-3 ori în raport cu nivelul inițial;
- la reluarea regimului alimentar obișnuit, nivelul bilirubinei revine la normă în decurs de 24 ore;
- dietă hipocalorică (< 400 kcal/zi, din contul lipidelor), contribuie la majorarea nivelului bilirubinei și suplimentarea rației alimentare cu lipide, duce la normalizarea indicilor bilirubinei.

• **Testul cu acid nicotinic**

- administrarea intravenoasă a 5-20 mg/zi de acid nicotinic, duce în cele din urmă, la creșterea de 2-3 ori a nivelului bilirubinei neconjugate în plasmă, în următoarele 3 ore (sensibilitatea și specificitatea acestui test este de 100 %).



• **Testul cu fenobarbital**

- administrarea fenobarbitalului, timp de 3-5 zile, scade nivelul bilirubinei;
- hormonii steroizi, de asemeni, pot reduce nivelul bilirubinei, prin creșterea preluării și depozitării bilirubinei de către ficat.

Cum tratăm acest sindrom?

Se recomandă alimentație rațională calitativă conform vârstei cu evitarea posturilor prelungite, tratamentul medicamentos fiind nejustificat.

Această patologie are un prognostic favorabil, nefiind periclitat stilul de viață cotidian al pacienților. Supravegherea se va efectua toată perioada copilăriei cu controlul periodic al valorilor bilirubinei și consultul specialiștilor la necesitate.

Succese!!!

ANEXA 2. Fișa standardizată de audit bazat pe criteriile pentru protocolul clinic național „Sindromul Gilbert la copil”

FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERIILE PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „SINDROMUL GILBERT 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	Sindromul Gilbert
INTERNAREA		
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
DIAGNOSTICUL		
18	Teste biochimice	Au fost efectuate după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
19	Teste clinice	Au fost efectuate după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
20	Ecografia abdominală	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
21	Rezonanța magnetică nucleară	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
22		În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
TRATAMENTUL		
23	Tratament nemedicamentos	Nu = 0; da = 1
24		În cazul răspunsului negativ tratamentul efectuat a fost în conformitate cu protocol: nu = 0; da = 1
EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA		
25	Data externării sau decesului	Include data transferului la alt spital, precum și data decesului.
26		Data externării (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
27		Data decesului (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
28	Durata spitalizării	ZZ
29	Implimentarea criteriilor de externare	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
30	Prescrierea recomandărilor la externare	Externat din spital cu indicarea recomandărilor: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
DECESUL PACIENTULUI		
31	Decesul în spital	Nu = 0; Decesul cauzat de complicațiile sindromului Gilbert = 1; Alte cauze de deces = 2; Nu se cunoaște = 9