



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

**Sindromul Dubin – Jonson
la copil**
protocol clinic național

PCN-155

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 Mihu IMSP Institutul Mamei și Copilului
Lupașco Iuliana IMSP Institutul Mamei și Copilului

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
Maria Cumpana Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate
Vladislav Zara Agenția Medicamentului
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.....	4
A.3. Utilizatorii	4
A.4. Scopul protocolului	4
A.5. Data elaborării protocolului.....	5
A.6. Data reviziei următoare	5
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor ce au participat la elaborarea protocolului:	5
A.8. Definiție.....	5
A.9. Epidemiologie	5
B. PARTEA GENERALĂ	6
B.1. Nivel de asistență medicală primară.....	6
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator.....	7
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească	8
C. 1. ALGORITMI DE CONDUITĂ	10
C 1.1. Managementul de conduită al copiilor cu hiperbilirubinemie.....	10
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR.....	11
C.2.1. Clasificarea	11
C.2.2. Factorii etiologici.....	11
C.2.3. Profilaxia	11
C.2.4. Screening-ul.....	11
C.2.5. Conduita pacientului.....	12
C.2.5.1. Anamneza	12
C.2.5.2. Examenul clinic	12
C.2.5.3. Diagnosticul paraclinic	12
C.2.5.4. Diagnosticul diferențial	13
C.2.6. Tratamentul.....	14
C.2.7. Supravegherea	14
C.2.8. Complicațiile	14
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI.....	15
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	15
D.2. Instituțiile de asistență medicală specializată de ambulator	15
D.3. Instituția de asistență medicală spitalicească specializată	15
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI.....	16
BIBLIOGRAFIE	ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.
ANEXA 1. GHIDUL PACIENTULUI CU SINDROM DUBIN-JONSON LA COPII.....	17
ANEXA 2. FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „SINDROMUL DUBIN-JONSON LA COPII”	19

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

ALT	<i>Alaninaminotransferaza</i>
AST	<i>Aspartataminotransferaza</i>
ATP	<i>Adenozintrifosfat</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>
LDH	<i>Lactatdehidrogenaza</i>
MS	<i>Ministerul Sănătății</i>
MRP	<i>Proteina multidrog rezistentă</i>
N	<i>Norma</i>
PCN	<i>Protocol Clinic Național</i>
RM	<i>Republica Moldova</i>
RMN	<i>Rezonanță magnetică nucleară</i>
SUA	<i>Statele Unite ale Americii</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 Dubin-Jonson la copii” 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:

1. *Sindromul Dubin-Jonson.*

A.2. Codul bolii (CIM 10): E80.6

E80.6 **Alte tulburări de metabolism al bilirubinei.**
Sindromul Dubin-Johnson.

A.3. Utilizatorii:

- Oficiile medicilor de familie (medic de familie și asistente medicale 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 hepatolog, 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).

A.4. Scopul 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. Miha 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. Tighineanu Olga , doctor în științe medicale.	Secția gastroenterologie și hepatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului.

Protocolul a fost discutat aprobat și contrasemnat:

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

A.8. Definiție

Sindromul Dubin - Jonson – anomalie ereditară, caracterizată prin afectarea excreției bilirubinei conjugate (directe, legate).

A.9. Epidimiologie

Date epidemiologice referitor la sindromul Dubin - Jonson sunt minime.

• **Prevalența:**

- 1:1300 locuitori (Iran).

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 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 favorizanți. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preîntâmpinarea factorilor ce pot condiționa acutizarea (caseta 3).
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 în sindrom Dubin-Jonson nu există (caseta 5).
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea diagnosticului de sindrom Dubin-Jonson (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestările clinice sunt: icter intermitent sau cronic. • Investigațiile de laborator în sindromul Dubin-Jonson 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 3, 6). • Examenul clinic (caseta 7). • Diagnosticul diferențial (caseta 8, tabelul 3). • Investigații paraclinice obligatorii (tabelul 2). <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Investigații paraclinice recomandabile (tabelul 2).
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> • Toți pacienții cu suspecție la sindrom Dubin-Jonson vor fi îndreptați la consultația gastroenterologului pediatru, hepatologului. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toți pacienții cu suspecție la sindrom Dubin-Jonson vor fi îndreptați la consultația gastroenterologului pediatru. • Criteriile de spitalizare (caseta 10).
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6)	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomandă ca copiii și adolescenții cu diagnosticul de sindrom Dubin-Jonson să evite infecțiile intercurrente, administrarea de medicamente, stările psihoemoționale, deprinderile nocive. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recomandări privind modificarea regimului igienico-dietetic (caseta 9); • Suspendarea medicamentelor.
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6)	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul nu este justificat. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea strategiei de tratament în funcție de manifestările clinice (caseta 9). • Supravegherea eventualelor complicații (caseta 12). • Supravegherea reacțiilor adverse ale medicamentelor.

4. Supravegherea (C.2.7)	<ul style="list-style-type: none"> Supravegherea pacienților se va efectua în comun cu medicul specialist gastroenterolog pediater, hepatolog, pediater și medicul de familie. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Se va elabora un plan individual de supraveghere, în funcție de evoluția sindromului Dubin-Jonson (<i>caseta 11</i>).

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 (C.2.3)	<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 (<i>caseta 4</i>).
1.2. Profilaxia secundară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> Profilaxia secundară este direcționată spre preîntâmpinarea factorilor favorizanți. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Preîntâmpinarea factorilor ce pot condiționa acutizările (<i>caseta 3</i>).
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 în sindrom Dubin-Jonson nu există (<i>caseta 5</i>).
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea diagnosticului de sindrom Dubin-Jonson (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> Manifestările clinice pentru sindromul Dubin-Jonson sunt: icter intermitent sau cronic; Investigațiile de laborator în sindromul Dubin-Jonson trebuie să includă: hemoleucograma și reticulocite, teste biochimice (bilirubina și fracțiile, ALT, AST, FA, LDH), sumarul urinei. Ecografia abdominală pentru diferențierea diagnosticului cu alte patologii ce evoluează cu icter. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Anamneza și evaluarea factorilor de risc (<i>casetele 3, 6</i>). Examenul clinic (<i>caseta 7</i>). Diagnosticul diferențial (<i>caseta 8, tabelul 3</i>). Investigații paraclinice obligatorii (<i>tabelul 2</i>). Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> Investigații paraclinice recomandabile (<i>tabelul 2</i>).
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> Toți pacienții cu suspecție de sindrom Dubin-Jonson vor fi îndreptați la consultația gastroenterologului pediater, hepatologului. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Toți pacienții cu suspecție la sindrom Dubin-Jonson vor fi îndreptați la consultația gastroenterologului pediater. Criteriile de spitalizare (<i>caseta 10</i>).
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6)	<ul style="list-style-type: none"> Se recomandă ca copiii și adolescenții cu diagnosticul de sindrom Dubin-Jonson să evite infecțiile intercurrente, administrarea de medicamente, stările psihoemoționale, deprinderile nocive. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Recomandări privind modificarea regimului igienico-dietetic (<i>caseta 9</i>); Suspendarea medicamentelor.
3.2. Tratamentul	<ul style="list-style-type: none"> Tratamentul nu este justificat. 	Obligatoriu:

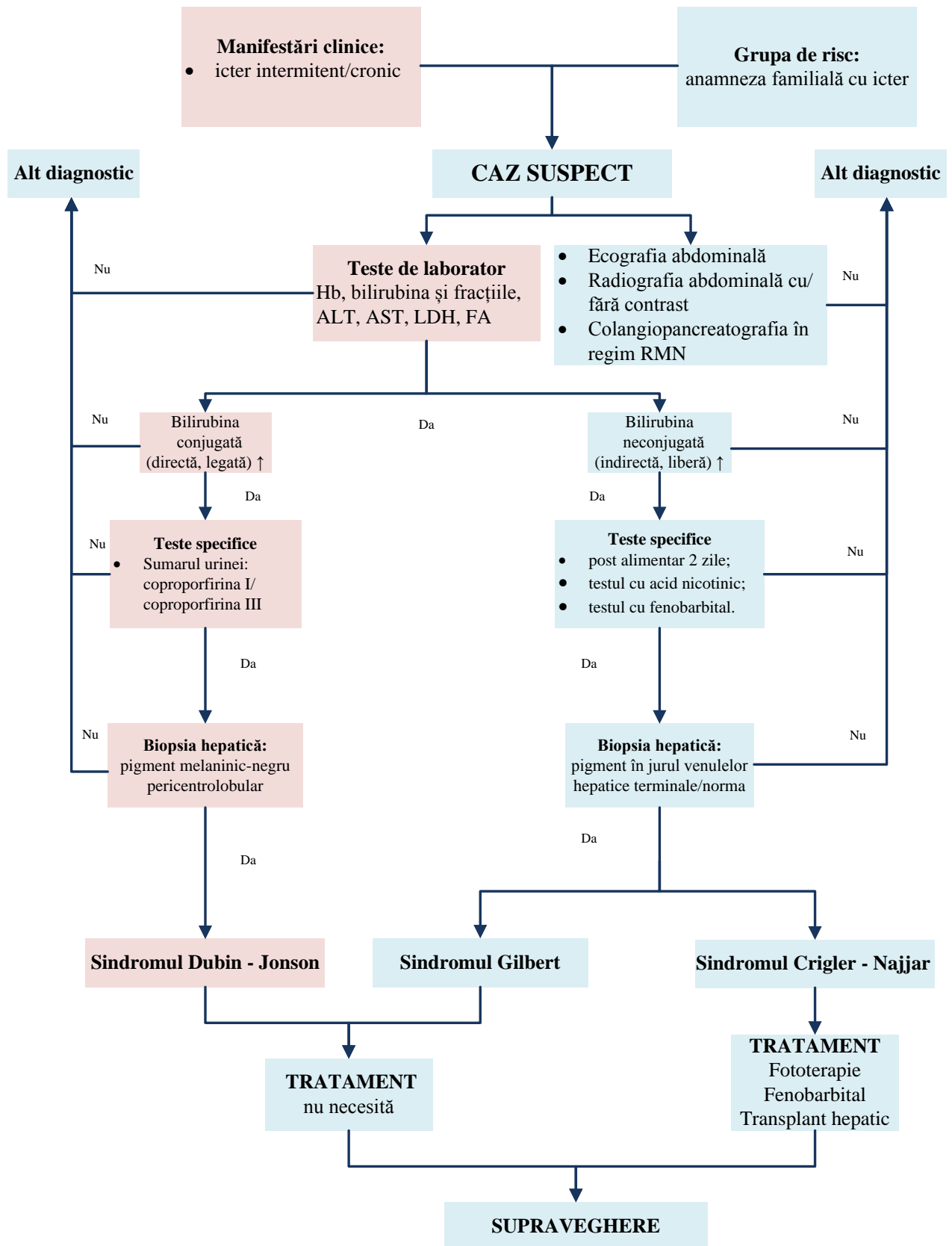
medicamentos (C.2.6)		<ul style="list-style-type: none"> Evaluarea strategiei de tratament în funcție de manifestările clinice (caseta 9). Supravegherea eventualelor complicații (caseta 12). Supravegherea reacțiilor adverse ale medicamentelor.
4. Supravegherea (C.2.7)	<ul style="list-style-type: none"> Supravegherea pacienților se va efectua în comun cu medicul specialist gastroenterolog pediater, hepatolog, pediater 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 Dubin-Jonson (caseta 11).

B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	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 10).
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului de sindrom Dubin-Jonson (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> Diagnosticul se confirmă prin evaluarea datelor anamnestice, manifestărilor clinice, datelor de laborator și paraclinice. Investigațiile de laborator în sindromul Dubin-Jonson trebuie să includă: hemoleucograma și reticulocite, teste biochimice (bilirubina și fracțiile, ALT, AST, FA, LDH, protrombina, albumina), sumarul urinei. Diagnosticul de sindrom Dubin-Jonson poate fi confirmat prin estimarea creșterii raportului dintre coproporfirina I și coproporfirina III în sumarul de urină. Ecografia abdominală pentru diferențierea diagnosticului cu alte patologii ce evoluează cu icter. Pot fi utilizate proceduri imagistice complementare (radiografia abdominală cu/fără contrast, colangiopancreatografia în regim RMN), biopsia hepatică la necesitate cu scop de diagnostic diferențial. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anamneza și evaluarea factorilor de risc (casetele 3, 6). Examenul clinic (caseta 7). Diagnosticul diferențial (caseta 8, tabelul 3). Investigații paraclinice obligatorii (tabelul 2). <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> Investigații paraclinice recomandabile (tabelul 2).
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6)	<ul style="list-style-type: none"> Se recomandă ca copiii și adolescenții cu sindrom Dubin-Jonson să evite, infecțiile intercurrente, administrarea de medicamente, stările psihoemoționale, deprinderile nocive . 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Respectarea regimului igienico-dietetic (caseta 9); Regim de staționar, care implică restricția activității fizice.
3.2. Tratamentul medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> Tratamentul nu este justificat. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Evaluarea strategiei de tratament în funcție de manifestările

(C.2.6)		<p>clinice (<i>caseta 9</i>).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supravegherea eventualelor complicații (<i>caseta 12</i>). • Supravegherea reacțiilor adverse ale medicamentelor.
4. Externarea	<ul style="list-style-type: none"> • Durata aflării în staționar poate fi până 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 medicul de familie și pacient. <p>OBLIGATORIU:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aplicarea criteriilor de externare (<i>caseta 10</i>); • Elaborarea planului individual de supraveghere în funcție de evoluția bolii, conform planului tip de supraveghere (<i>caseta 11</i>); • Oferirea informației pentru pacient (<i>Anexa 1</i>).

C. 1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C 1.1. Managementul de conduită al copiilor cu hiperbilirubinemie



C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea

Caseta 1. Clasificarea hiperbilirubinemiei conjugate (directe, legate)

- Deficit de excreție a bilirubinei:
 - sindromul Dubin – Jonson;
 - sindromul Rotor.

C.2.2. Factorii etiologici

Caseta 2. Particularități etiologice

- Transmitere autosomal-recesivă.
- Mutație în gena responsabilă pentru transportul canalicular multispecific a anionilor organici, numită proteina multidrog rezistentă 2 (MRP2) care este localizată pe banda 10q23-10q24.
- Această proteină mediază transportul canalicular al ATP-dependent, alterarea sistemului Golgi, a lizozomilor, a microvililor polului biliar al hepatocitelor, iar dereglarea excreției bilirubinei conjugate (directe) spre sistemul biliar conduce la pătrunderea parțială a acestei fracții în sânge.

Caseta 3. Factorii de risc

- **Vârsta:**
 - *rar*: debut neonatal, înainte de pubertate;
 - *frecvent*: preșcolari și școlari;
 - în adolescență pacienții tind să dezvolte icter nonpruritic.
- **Apartenența rasială și etnică:** frecvent: țările din Extremul Orient (Iran, Maroc, Izrael).
- **Sexul:** similar la ambele sexe.
- **Locul de trai:** Iran: 1 caz la 1300 locuitori; SUA: pondere redusă.
- **Factorul medicamentos:** contraceptivele orale; rifampicina; acidul ursodeoxicolic.
- **Factorul psihosocial:** stresul acut/cronic; surmenajul.
- **Factorii favorizanți:** consangvinitatea; fumatul, consumul de alcool (*adolescenții*); infecțiile intercurente; sarcina.

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 favoriza complicațiile.

C.2.4. Screening-ul

Caseta 5. Screening-ul

- Screening-ul primar nu există.
- Screening-ul copiilor diagnosticați cu sindromul Dubin - Jonson 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"> • <i>Manifestările clinice:</i> <ul style="list-style-type: none"> - icter intermitent sau cronic; - inapetență, apatie; - grețuri, vărsături; - dureri în hipocondrul drept; - senzație de presiune în hipocondrul drept. • <i>Anamnestical morbid:</i> <ul style="list-style-type: none"> - istoric familial de sindrom icteric; - icter non-pruriginos în perioada adolescenței; - afecțiuni hepato-biliare: hepatită virală B, colelită cronică, sindromul de colestază. 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Factorii de risc:</i> <ul style="list-style-type: none"> - medicamentele (contraceptive orale, estrogeni, rifampicina, acidul ursodeoxicolic); - infecțiile intercurrente; - stresul acut/cronic; - consumul de alcool. • <i>Semne de alarmă:</i> <ul style="list-style-type: none"> - sindrom icteric prelungat; - hepatosplenomegalie.
---	--

C.2.5.2. Examenul clinic

Caseta 7. Manifestările clinice

<ul style="list-style-type: none"> - icter intermitent sau cronic; - slăbiciune generală, fatigabilitate; - inapetență, apatie. 	<ul style="list-style-type: none"> - grețuri, vărsături; - dureri în hipocondrul drept; - presiune în hipocondrul drept.
--	---

Notă: *Semne de alarmă:* sindrom icteric prelungat, hepatosplenomegalie.

C.2.5.3. Diagnosticul paraclinic

Pentru stabilirea diagnosticului sunt necesare trei criterii de bază:

<ul style="list-style-type: none"> • hiperbilirubinemie conjugată (directă, legată); • prezența coproporfirinelor în sedimentul urinar; • depunerea de pigment melaninic în hepatocite.
--

Tabelul 1. Teste de laborator

Hemoleucograma	<ul style="list-style-type: none"> - hemoglobina – N; - eritrocite – N; - reticulocite – N; - leucocite – N; - VSH – N.
Teste biochimice	<ul style="list-style-type: none"> - bilirubina totală - ↑; - bilirubina conjugată (directă, legată) – ↑; - ALT, AST– N, ↑ în sindromul de citoliză; - FA - ↑ în sindromul de colestază; - LDH - ↑ în sindromul de citoliză; - activitatea protrombinei (60%) - N, ↑; - albumina- N, ↓.
Sumarul urinei	<p><i>Diagnosticul de sindrom Dubin-Jonson poate fi confirmat prin estimarea creșterii raportului dintre coproporfirina I și coproporfirina III în sumarul de urină.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - coproporfirinele sunt produsele secundare ale biosintezei hemului; - în mod normal, coproporfirina I este excretată în bilă; - coproporfirina III preferențial este excretată cu urina; - pacienții cu sindrom Dubin-Jonson – 80 % - coproporfirina I,

	20 % - coproporfirina III; - pacienții fără sindrom Dubin-Jonson – 25 % - coproporfirina I, 75 % - coproporfirina III.
Ecografia abdominală	• Diagnosticul diferențial cu alte patologii ce evoluează cu icter.
Radiografia abdominală cu/fără contrast	• Diagnosticul diferențial cu alte patologii ce evoluează cu icter.
Colangiopancreatografia în regim RMN	• Vizualizarea colecistului și a căilor biliare intra- și extrahepatice.
Biopsia hepatică	• Macroscopic: ficatul negru sau brun; • Depunerea pigmentului melaninic-negru sau brun în hepatocite, în special în regiunile pericentrolobulare.

Notă: Depozitarea de pigment în hepatocite este punctul strategic în diagnosticul diferențial a sindromului Dubin - Jonson, comparativ cu sindromul Rotor în care depozitarea de pigment lipsește.

Tabelul 2. Examinările clinice și paraclinice în cadrul asistenței medicale (AM) primare, specializată de ambulator și spitalicească

Investigațiile	AM primară	AM specializată 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>
Examen 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>
LDH		<i>O</i>	<i>O</i>
Protrombina		<i>R</i>	<i>O</i>
Albumina		<i>R</i>	<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>

C.2.5.4. Diagnosticul diferențial

Caseta 8. Diagnosticul diferențial

<ul style="list-style-type: none"> - sindromul Rotor; - sindromul Crigler Najjar; - sindrom Gilbert; - hepatitele virale B, C, D; - hepatita autoimună; - intoxicația cu medicamente. 	<ul style="list-style-type: none"> - litiază biliară; - sepsis, cancer de cap pancreatic; - abcese piogene hepato-biliare; - cancer metastatic; - intoxicația cu alcool; - colangiocarcinomă.
---	---

Tabelul 3. Diagnosticul diferențial

Criterii clinice	Sindrom Dubin - Johnson	Sindrom Rotor
Cauza	- afectarea excreției bilirubinei conjugate	- afectarea excreției bilirubinei conjugate

Manifestări clinice	- icter intermitent/cronic, fatigabilitate, inapetență, greață, disconfort în hipocondrul drept	- icter intermitent
Bilirubina	- conjugată (directă)	- conjugată (directă)
Vârsta	- școlari	- preșcolari, școlari
Pigmenți biliari în urină	- prezenți în urină	- prezenți în urină
Testele funcționale hepatice	- norma	- norma
Aspect histologic	- ficat negru, acumulare de pigment brun sau negru în regiunile pericentrolobulare	- normal, depozitarea de pigment lipsește
Hepato/splenomegalie	- hepato/splenomegalie	- hepato/splenomegalie
Tratament	- nu necesită tratament specific	- nu necesită tratament specific
Prognosticul	- benign, favorabil	- benign, favorabil

C.2.6. Tratamentul

Caseta 9. Principiile de tratament

- **Tratament nemedicamentos**
 - sindromul Dubin-Jonson nu vizează anumite restricții;
 - pacienții trebuie atenționați, că factorii favorizanți pot exacerba icterul (*caseta 3*).
- **Tratament medicamentos**
 - fiind o afecțiune benignă nu necesită tratament medicamentos;
 - protocolul terapeutic se aplică doar în agravarea manifestărilor de *colestază* (*vezi PCN „Colestaza la copil”*).

Caseta 10. Criteriile de spitalizare și externare

Criterii de spitalizare	Criterii de externare
<ul style="list-style-type: none"> • confirmarea sindromului Dubin-Jonson; • sindrom icteric persistent, ce necesită investigații suplimentare de diagnostic. 	<ul style="list-style-type: none"> • ameliorare clinică (diminuarea icterului) și paraclinică (normalizarea valorilor bilirubinei).

C.2.7. Supravegherea

Caseta 11. Supravegherea

- monitorizare în condiții de ambulator, prin metode neinvazive;
- o dată la 6 luni: bilirubina și fracțiile, ALT, AST, FA, LDH, sumarul urinei;
- perioada de supraveghere va dura pe toată perioada copilăriei (*până la 18 ani*), deoarece manifestă icter cronic.

C.2.8. Complicațiile

Caseta 12. Complicațiile

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - forme severe de icter; - hepatomegalie. | <ul style="list-style-type: none"> - splenomegalie; - alterarea funcției hepatice. |
|--|--|

Notă: Fiind o afecțiune benignă, prognosticul este favorabil cu o speranță de viață imensă.

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1. Instituții de asistență medicală primară	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie; • asistenta medicală; • laborant.
	Dispozitive medicale: <ul style="list-style-type: none"> • cântar pentru sugari; • cântar pentru copii mari; • taliometru; • panglica-centimetru; • tonometru; • fonendoscop; • oftalmoscop.
	Examinări paraclinice: <ul style="list-style-type: none"> • laborator: hemoleucograma, teste biochimice (bilirubina și fracțiile), sumarul urinei.
D.2. Instituții de asistență medicală specializată de ambulator	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • medic pediatru; • medic gastroenterolog pediatru; • medic infecționist; • medic de laborator; • medic imagist; • asistente medicale.
	Dispozitive medicale: <ul style="list-style-type: none"> • cântar pentru sugari; • cântar pentru copii mari; • panglica-centimetru; • fonendoscop; • ultrasonograf.
	Examinări paraclinice: <ul style="list-style-type: none"> • laborator: hemoleucograma și reticulocite, teste biochimice (bilirubina și fracțiile, ALT, AST, FA, LDH), sumarul urinei; • cabinet ecografic.
D.3. Instituții de asistență medicală spitalicească specializată	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: infecționist.
	Dispozitive medicale: <ul style="list-style-type: none"> • cântar pentru sugari; • cântar pentru copii mari; • panglica-centimetru; • fonendoscop; • ultrasonograf; • radiograf; • rezonanță magnetică nucleară.

	<p>Examinări paraclinice:</p> <ul style="list-style-type: none"> • laborator: hemoleucograma și reticulocite, teste biochimice (bilirubina și fracțiile, ALT, AST, FA, LDH, protrombina, albumina), sumarul urinei; • cabinet ecografic; • cabinet radiologic; • cabinet RMN; • serviciul morfologic cu citologie.
--	--

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI

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

ANEXA 1. Ghidul pacientului cu sindrom Dubin-Jonson

Noțiuni generale

Sindromul Dubin-Jonson este o maladie genetică, rar întâlnită, este mai actuală pentru populația din Extremul Orient (evrei, marocani, iranieni). Această maladie nu pune în pericol starea de sănătate a pacienților, ei duc un mod de viață obișnuit.

Sindromul Dubin-Jonson se manifestă clinic în perioada de adolescență. Sindromul icteric, adică nuanța galbenă a tegumentelor, este moderat, nonpruritic, se menține timp îndelungat și reprezintă practic unica acuză a pacientului, care îl impune în cele din urmă să apeleze la un specialist.

Sindromul Dubin-Jonson este o boală genetică, transmitere autosomal-recisivă, caracterizată prin tulburarea excreției bilirubinei conjugate în polul biliar al hepatocitului.

Care sunt factorii favorizanți sau pereclitanți ai acestui sindrom?



- medicamentele;
- infecțiile intercurrente;
- stresul acut/cronic;
- consumul de alcool;
- sarcina.



Care sunt manifestările clinice?

- icter sau îngălbenirea pielii/mucoaselor;
- slăbiciune generală;
- inapetență;
- greață, vărsături;
- oboseală cronică;
- dureri surde sau disconfort în hipocondrul drept.



Cum vom stabili diagnosticul de sindrom Dubin-Jonson?

- **Hemoleucograma** va fi în limitele normei.
- **Sumarul urinei** – coproporfirinele sunt produse secundare ale biosintezei hemului. În mod normal, coproporfirina I este excretată în bilă, coproporfirina III preferențial este excretată cu urina.
 - *pacienții cu sindrom Dubin-Jonson:*
 - 80 %- coproporphirina I;
 - 20 %- coproporphirina III.
 - *pacienții fără sindrom Dubin-Jonson:*
 - 25 %- coproporphirina I;
 - 75 %- coproporphirina III.

Diagnosticul de sindrom Dubin-Jonson poate fi confirmat prin demonstrarea creșterii raportului dintre coproporfirina I și coproporfirina III în sumarul de urină.

- **Testele biochimice:** hiperbilirubinemie, 60 % din care predomină fracția conjugată; ALAT, ASAT – norma sau crescute; albumina serică – norma sau scăzută.
- **Examenu histologic** – depunerea unui pigment melaninic în hepatocite, ficatul căpătînd aspectul brun sau negru.

NOTĂ: Acest sindrom se stabilește în baza a trei criterii de bază:

- prezența coproporfirinelor în sedimentul urinar;
- hiperbilirubinemie conjugată sau directă;
- depunerea de pigment melaninic în hepatocite.

Cum tratăm acest sindrom?

Acest sindrom **nu necesită tratament**, fiind o maladie cu o evoluție ușoară, nu se intervine cu medicamente, pentru regresarea sindromului icteric. Pacienții trebuie atenționați să respecte unele condiții, prin urmare să evite stările psihoemoționale, infecțiile intercurrente prin sanarea focarelor cronice de infecție, să evite consumul de medicamente și alcool.

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 criterii pentru Sindromul Dubin-Jonson la copil

FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „SINDROMUL DUBIN-JONSON 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 Dubin-Jonson
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	Deparatamentul 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; ≥ 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 DMU	A fost administrat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
16	În cazul răspunsului afirmativ indicați tratamentul (medicamentul, doza, ora administrării):	
17	Transferul pacientului pe parcursul internării în secția de terapie intensivă în legătură cu agravarea patologiei	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
DIAGNOSTICUL		
18	Teste biochimice	Au fost efectuate după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
19	Evaluarea coproporfirinelor în sedimentul urinar	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		
30	Decesul în spital	Nu = 0; Decesul cauzat de complicațiile sindromului Dubin-Jonson = 1; Alte cauze de deces = 2; Nu se cunoaște = 9

BIBLIOGRAFIE

1. Benz-de Bretagne I, Respaud R, Vourc'h P, et al. Urinary elimination of coproporphyrins is dependent on ABCC2 polymorphisms and represents a potential biomarker of MRP2 activity in humans. *J Biomed Biotechnol*. 2011. 2011:498757. [Medline]. [Full Text].
2. Clasificația Internațională a Maladiilor, revizia a X-a, *București*, 1993, vol. 1.
3. Fretzayas A, Kitsiou S, Papadopoulou A, Nicolaidou P. Clinical expression of co-inherited Dubin-Johnson and thalassaemic heterozygous states. *Dig Liver Dis*. 2007 Apr. 39(4):369-74. [Medline].
4. Korkmaz U, Duman AE, Ogutmen Koc D, et al. Severe jaundice due to coexistence of Dubin-Johnson syndrome and hereditary spherocytosis: a case report. *Turk J Gastroenterol*. 2011 Aug. 22(4):422-5. [Medline].
5. Liu C, Niu DM, Hsia CY, et al. Living donor liver transplantation using a graft from a donor with Dubin-Johnson syndrome. *Pediatr Transplant*. 2012 Feb. 16(1):E25-9. [Medline].
6. Mișu I., Tighineanu O. Maladiile digestive la copii. *Chișinău*, 2013.
7. Mor-Cohen R, Zivelin A, Fromovich-Amit Y, Kovalski V, Rosenberg N, Seligsohn U. Age estimates of ancestral mutations causing factor VII deficiency and Dubin-Johnson syndrome in Iranian and Moroccan Jews are consistent with ancient Jewish migrations. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2007 Mar. 18(2):139-44. [Medline].
8. Nisa AU, Ahmad Z. Dubin-Johnson syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2008 Mar. 18(3):188-9. [Medline].
9. Respaud R, Benz-de Bretagne I, Blasco H, Hulot JS, Lechat P, Le Guellec C. Quantification of coproporphyrin isomers I and III in urine by HPLC and determination of their ratio for investigations of multidrug resistance protein 2 (MRP2) function in humans. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2009 Nov 15. 877(30):3893-8. [Medline].
10. Strassburg CP. Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert-Meulengracht, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, and Rotor syndrome). *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010 Oct. 24(5):555-71. [Medline].
11. Uchiumi T, Tanamachi H, Kuchiwaki K, et al. Mutation and functional analysis of ABCC2/multidrug resistance protein 2 in a Japanese patient with Dubin-Johnson syndrome. *Hepatol Res*. 2013 May. 43(5):569-75. [Medline].
12. Zhou L, Liu C, Bai J, Dong S, Wei J. Dubin-Johnson syndrome with cholecystolithiasis and choledocholithiasis. *Int J Surg Case Rep*. 2013. 4(7):587-8. [Medline]. [Full Text].