



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

**Sindromul Crigler – Najjar
la copil
protocol clinic național**

PCN-154

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
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. Diagnosticul	4
A.2. Codul bolii (CIM 10)	4
A.3. Utilizatorii	4
A.4. Scopul 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	5
A.8. Definiții	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. ALGORITM DE CONDUITĂ.....	10
C.1.1. Algoritm de conduită în 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	13
C.2.5.4. Diagnosticul diferențial.....	14
C.2.6. Tratamentul	15
C.2.6.1. Tratamentul nemedicamentos	15
C.2.6.2. Tratamentul medicamentos.....	16
C.2.6.3. Tratamentul chirurgical.....	16
C.2.7. Supravegherea	16
C.2.8. Complicațiile	16
C.2.9. Prognosticul	17
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI.....	17
D.1. Instituții de asistență medicală primară	17
D.2. Instituțiile de asistență medicală specializată de ambulator	17
D.3. Instituția de asistență medicală spitalicească specializată	17
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI.....	17
BIBLIOGRAFIE	18
ANEXA 1. GHIDUL PACIENTULUI CU SINDROM CRIGLER - NAJJAR	19
ANEXA 2. FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „SINDROMUL CRIGLER - NAJJAR LA COPIL” .	20

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>
PCN	<i>Protocol Clinic Național</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 Crigler-Najjar 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. Diagnosticul:

1. *Sindromul Crigler-Najjar tip I.*
2. *Sindromul Crigler - Najjar tip II.*

A.2. Codul bolii (CIM 10): E80.5

E80.5	Boala Crigler-Najjar
--------------	-----------------------------

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).

A.4. Scopul protocolului

- Diagnosticul precoce pentru monitorizarea clinică, paraclinică și terapeutică cu minimalizarea complicațiilor.

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. Lupașco Iulianna , conferențiar universitar, doctor habilitat în științe medicale.	Șef Laborator Gastroenterologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Protocolul a fost discutat aprobat și contrasemnat:

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

A.8. Definiții

Sindromul Crigler - Najjar tip I	anomalie autosomal – recisivă, caracterizată prin absența totală a UDP-glucuronil-transferazei.
Sindromul Crigler - Najjar tip II	anomalie autosomal – recisivă, caracterizată prin scăderea marcată (pînă la niveluri nedetectabile) a activității UDP-glucuronil-transferazei hepatocitare
Icter nuclear	lezarea ireversibilă a centrilor nucleari, în special a ganglionilor bazali, datorită nivelurilor crescute de bilirubină neconjugată (indirectă, liberă).

A.9. Epidemiologie

- **Incidența:**
 - tip I - 1:1 000 000 de nașteri în lume;
 - tip II - sporadic (cîteva sute de cazuri au fost descrise în literatura mondială).

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 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 Crigler-Najjar (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestările clinice pentru sindromul Crigler-Najjar sunt: tip I (forma gravă) - icter sever, hipotonie, convulsii, dereglări auditive, vizuale, coorodonare, refuz alimentare, plîns neliniștit; tip II (forma moderată) – icter moderat. • Investigațiile inițiale de laborator în sindrom Crigler-Najjar 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 (casetele 7- 9); • Diagnosticul diferențial (casetele 13-15); • Investigații paraclinice obligatorii și paraclinice recomandabile (caseta 12).
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> • Toți pacienții cu suspecție la sindrom Crigler-Najjar vor fi îndreptați la consultația gastroenterologului pediatru, hepatologului. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spitalizarea copiilor cu sindrom Crigler-Najjar este în funcție de vîrstă, manifestări clinice și evoluția bolii; • Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 20).
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 Crigler-Najjar să evite administrarea de medicamente, infecțiile intercurrente, stresul. • Fototerapie pentru diminuarea hiperbilirubinemiei neconjugate la nou-născutul icteric. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recomandări privind modificarea regimului igienico-dietetic. • Fototerapia (caseta 17).
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.2)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Crigler - Najjar tip I</i> necesită tratamentul prompt al icterului nuclear, pentru a reduce sau a evita sechelele neurologice severe. • <i>Crigler - Najjar tip II</i> - nu necesită tratament sau fenobarbital, fiind unica metodă de tratament, avînd ca scop, gestionarea simptomelor neurologice și prevenirea apariției complicațiilor (vezi PCN „Colestaza la copil”). 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea strategiei de tratament în funcție de manifestările clinice (caseta 18).

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 Crigler-Najjar (caseta 21).
------------------------------------	---	--

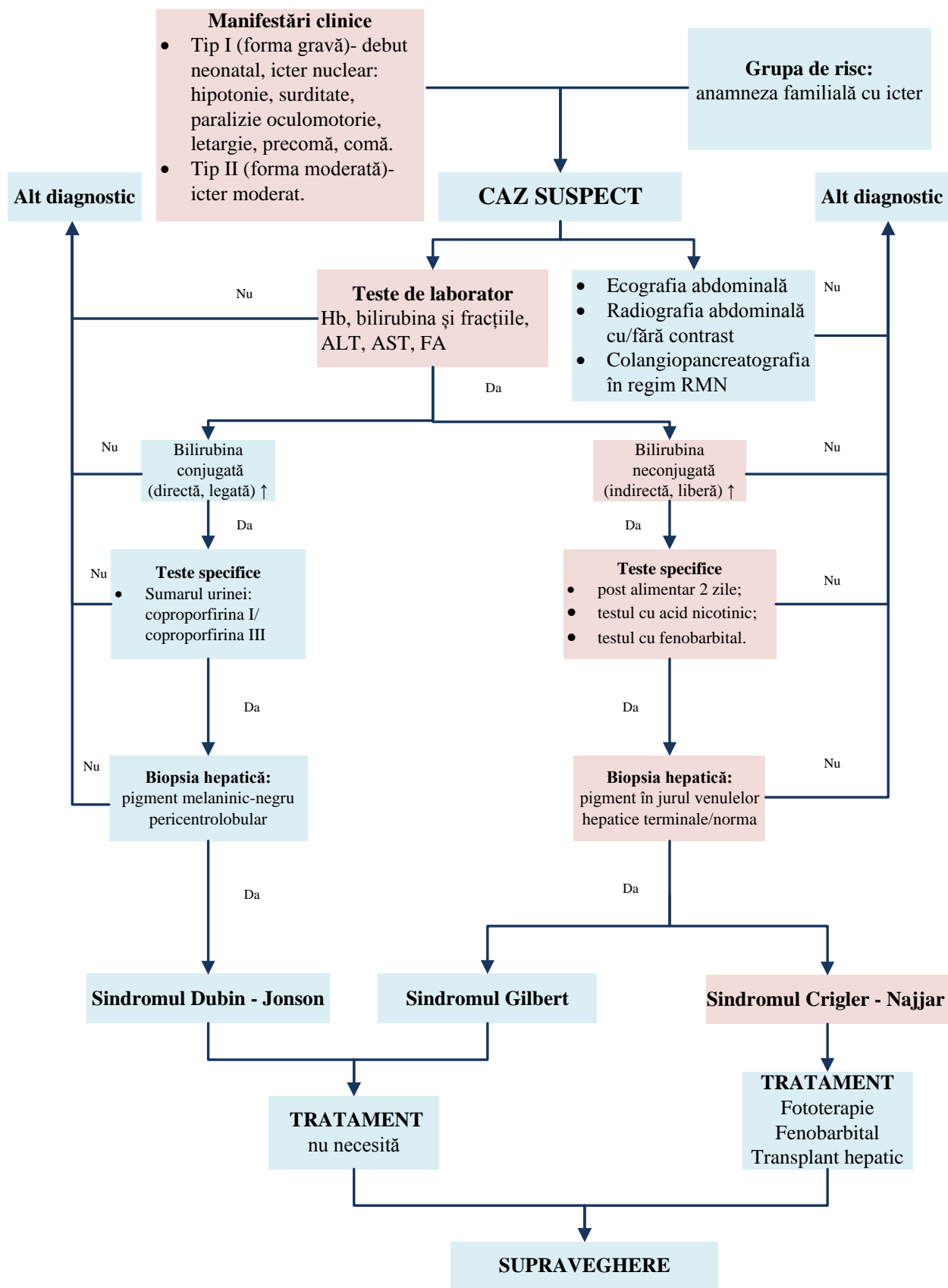
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> Metode de profilaxie primară nu se întreprind. 	<ul style="list-style-type: none"> Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind (caseta 4).
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 Crigler-Najjar (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> Manifestările clinice pentru sindromul Crigler-Najjar sunt: tip I (forma gravă) - icter sever, hipotonie, convulsii, dereglări auditive, vizuale, coorodonare, refuz alimentare, plîns neliniștit; tip II (forma moderată) – icter moderat. Investigațiile inițiale de laborator în sindrom Crigler-Najjar 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 3, 6); Examenul clinic (casetele 7- 9); Diagnosticul diferențial (casetele 13-15); Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (caseta 12).
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> Toți pacienții cu suspjecție la sindrom Crigler-Najjar vor fi îndreptați la consultația gastroenterologului pediatru, hepatologului. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Spitalizarea copiilor cu sindrom Crigler-Najjar este în funcție de vîrstă, manifestări clinice și evoluția bolii; Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 20).
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)	<ul style="list-style-type: none"> Se recomandă ca copiii cu sindrom Crigler-Najjar să evite abministrarea de medicamente, infecțiile intercurente, stresul. Fototerapie pentru diminuarea hiperbilirubinemiei neconjugate la nou-născutul icteric. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Recomandări privind modificarea regimului igienico-dietetic. Fototerapia (caseta 17).
3.2. Tratamentul medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> Crigler - Najjar tip I necesită tratamentul prompt al icterului nuclear, pentru a reduce sau a evita sechelele neurologice severe. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Evaluarea strategiei de tratament în funcție de manifestările

(C.2.6.2)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Crigler - Najjar tip II</i> - nu necesită tratament sau fenobarbital, fiind unica metodă de tratament, avînd ca scop, gestionarea simptomelor neurologice și prevenirea apariției complicațiilor (vezi PCN „<i>Colestaza la copil</i>”). 	clinice (<i>caseta 18</i>).
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 Crigler-Najjar (<i>caseta 21</i>).

B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească		
Descriere (măsură)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizare	<ul style="list-style-type: none"> • Spitalizarea este necesară pentru efectuarea intervențiilor și procedurilor diagnostice și terapeutice care nu pot fi executate în condiții de ambulator (radiografia abdominală cu/fără contrast, colangiopancreatografia în regim RMN, biopsia hepatică). 	<ul style="list-style-type: none"> • Criteriile de spitalizare (<i>caseta 20</i>).
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului de sindrom Crigler-Najjar (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticul se confirmă prin evaluarea clinică, corelarea investigațiilor de laborator și examinărilor paraclinice. • Investigațiile inițiale de laborator în sindrom Crigler-Najjar trebuie să includă: hemoleucograma (reticulocite, morfologia eritrocitelor), teste biochimice (bilirubina și fracțiile, AST, ALT, FA), sumarul urinei. • Ecografia abdominală pentru diagnosticul diferențial cu alte patologii, ce evoluează cu icter însă rămîne neinformativă în sindromul Crigler-Najjar. • Pot fi utilizate proceduri imagistice complementare (radiografia abdominală cu/fără contrast, colangiopancreatografia în regim RMN), biopsia hepatică la necesitate cu scop de diagnostic diferențial. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza și evaluarea factorilor de risc (<i>casetele 3, 6</i>); • Examenul clinic (<i>casetele 7- 9</i>); • Diagnosticul diferențial (<i>casetele 13-15</i>); • Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (<i>caseta 12</i>).
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomandă ca copiii cu sindrom Crigler-Najjar să evite administrarea de medicamente, infecțiile intercurente, stresul. • Fototerapie pentru diminuarea hiperbilirubinemiei neconjugate la nou-născutul icteric. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Respectarea regimului igienico-dietetic; • Restricția activității fizice. • Fototerapia (<i>caseta 17</i>).
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.2)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Crigler - Najjar tip I</i> necesită tratamentul prompt al icterului nuclear, pentru a reduce sau a evita sechelele neurologice severe. • <i>Crigler - Najjar tip II</i> - nu necesită tratament sau fenobarbital, fiind unica metodă de tratament, avînd ca scop, gestionarea simptomelor neurologice și prevenirea apariției complicațiilor (vezi PCN „<i>Colestaza la copil</i>”). 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea strategiei de tratament în funcție de manifestările clinice (<i>caseta 18</i>)

3.3. Tratament chirurgical (C.2.6.3)	<i>Evaluarea necesității</i> transplantului hepatic la pacienți cu sindromul Crigler - Najjar tip I, pînă la apariția sechelelor neurologice.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Consultația chirurgului (<i>caseta 19</i>).
4. Externarea	<ul style="list-style-type: none"> • Durata aflării în staționar poate fi pînă la 14-21 zile, în funcție de evoluția bolii, complicații și de eficacitatea tratamentului. 	<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 20</i>); • Elaborarea planului individual de supraveghere în funcție de evoluția bolii, conform planului tip de supraveghere (<i>caseta 21</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 Crigler – Najjar:**
 - tip I
 - tip II (sindromul Arias)
- **sindromul Crigler – Najjar:**
 - *forma majoră* (debutează neonatal);
 - *forma minoră* (debut în adolescență).

C.2.2. Factorii etiologici

Caseta 2. *Factori etiologici*

- **Factorul genetic:**
 - modificări în secvența de codificare a genei UGT1A care este localizată pe cromozomul 2q37, în UGT având activitate redusă/absentă;
 - defectul se localizează pe regiunea promotor a enzimei, cu producerea unor cantități reduse de proteină normală;
 - mai multe enzime, inclusiv, enzima bilirubina - UGT, sunt codificate de gena UGT1A complex;
- **tip I** este cauzată de o mutație în gena UDP-glucuronil-transferaza, situat pe cromozomul 2, mutație specifică (222c>A), care duce la pierderea totală a activității enzimei bilirubin-UGT, rezultând nivele ridicate de bilirubină neconjugată la naștere;
- **tip II** manifestată cu scăderea marcată a activității enzimei hepatice, rezultând nivele mici de bilirubină neconjugată în plasmă.

Caseta 3. *Factorii de risc*

- **Vârsta:**
 - sindromul Crigler - Najjar tip I se manifestă în perioada neonatală, sugari;
 - sindromul Crigler - Najjar tip II se manifestă în perioada neonatală, copilărie, adolescență.
- **Apartenența rasială și etnică:** afectează în mod egal toate rasele.
- **Sexul:** afectează ambele sexe în mod egal.
- **Factorul medicamentos:** tip II – salicilații, penicilinele, sulfonamidele, cotrimoxazolul.
- **Factorul psihosocial:** stresul acut/cronic; surmenajul.
- **Afecțiuni asociate semnificativ cu sindromul Crigler - Najjar:**
 - anemiile hemolitice congenitale/dobândite;
 - hemoglobinopatii.
- **Factori favorizanți:**
 - tip I: consangvinitatea;
 - tip II: infecțiile intercurrente, administrarea de medicamente, anestezia, maladiile asociate cronice în acutizare, stresul acut/cronic.
- **Fumatul la adolescenți:** activ sau pasiv duce la repercursiuni, recidivare.

C.2.3. Profilaxia

Caseta 4. *Profilaxia*

- Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind.
- Profilaxia secundară constă în:
 - preîntâmpinarea factorilor de risc și a celor ce pot favoriza complicațiile;
 - evitarea infecțiilor intercurrente, administrarea de medicamente, anesteziei și a stresului.

C.2.4. Screening-ul

Caseta 5. *Screening-ul*

- *Screening* primar nu există.
- *Screening-ul* copiilor diagnosticați cu sindrom Crigler - Najjar prevede monitorizarea clinică,

paraclinică, răspunsul la tratament și prezența complicațiilor neurologice.

C.2.5. Conduita pacientului

C.2.5.1. Anamneza

Caseta 6. Repere anamnestic

<ul style="list-style-type: none">• Manifestări clinice<ul style="list-style-type: none">- icter persistent sever al tegumentelor, mucoaselor;- icter nuclear: hipotonie, surditate, paralizie oculomotorie, letargie, precomă, comă.• 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">• Antecedente personale<ul style="list-style-type: none">- transfuzii de sînge/plasmă;- intervenții chirurgicale;- hemodializă, anestezia;- contact cu substanțe chimice.• Medicamente administrate<ul style="list-style-type: none">- salicilații;- peniciline, sulfonamidele, cotrimoxazol.• Anamnestical morbid<ul style="list-style-type: none">- antecedente de icter în familie; afecțiuni hepatobiliare pre-/sau coexistente;- afecțiuni hematologice;- anomalii de dezvoltare a organelor interne.
---	---

C.2.5.2. Examenul clinic

Caseta 7. Manifestările clinice

<ul style="list-style-type: none">• Tip I (forma gravă)<ul style="list-style-type: none">- debut din primele 2 zile de viață;- icter cutaneo-mucos sever, cu tentă portocalie;- dezvoltarea icterului nuclear;- absența hepato-splenomegaliei;- colorația scaunului/urinei-norma.	<ul style="list-style-type: none">• Tip II (forma moderată)<ul style="list-style-type: none">- debut în perioada neonatală, copilărie, adolescență;- icter cutaneo-mucos moderat;- absența icterului nuclear;- absența hepato/splenomegaliei;- colorația scaunului/urinei-norma.
--	---

Caseta 8. Manifestările clinice a icterului nuclear sau encefalopatiei bilirubinice

- **Encefalopatia bilirubinică acută**
 - 55-65 % din copii;
 - 20-30 % anomalii neurologice;
 - 15 % nu prezintă nici un semn neurologic.
- **Encefalopatia bilirubinică cronică** – manifestările clinice evoluează lent:
 - *copii < 1an*: - hipotonie;
 - hiperreflexie;
 - retrocollis.
 - *copii > 1an*: - afectarea sistemul extrapiramidal, vizual, auditiv;
 - deficiențe intelectuale minore.
 - **Anomalii extrapiramidale**:
 - atetoză (tulburări de mișcare);
 - extremitățile superioare sunt mai afectate decît cele inferioare;
 - coree;
 - lezarea centrului bulbar și a ganglionilor bazali.
 - **Anomalii vizuale**: lezarea nervilor cranieni.
 - **Anomalii auditive**: afectarea nervului auditiv și nucleelor cohleare din trunchiul cerebral.
 - **Deficite cognitive**: funcția cognitivă este relativ influențată de acțiunea toxică a bilirubinei, retardul mental poate surveni ca urmare a deficitului de auz.
- **Fazele icterului nuclear**
 1. **Faza I (în primele zile de viață)**: scăderea vigilenței, anorexie, hipotonie, plîns neliniștit, letargie;
 2. **Faza II (debutul și durata variabilă)**: hipertonia mușchilor extensori este un semn tipic;

retrocollis (hiperextensia gâtului); opistotonus (hiperextensia spatelui) sau ambele combinate, febră, convulsii – mulți nou-născuți decedază în această fază sau dezvoltă encefalopatie cronică;
3. Faza III (copiii cu vârsta >1 săptămână): hipotonia este un semn tipic.

• **Semne precoce în icterul nuclear:**

- hipertonia;
- opistotonus progresant;
- convulsii;
- deces.

• **Semne tardive în icterul nuclear:**

- surditate;
- paralizie cerebrală;
- ataxie, corioatetoză.

Caseta 9. Semnele de alarmă

- hipotonie/hipertonie;
- hiperreflexie;
- paralizie cerebrală;
- sindrom febril.

- atetoză, coree;
- convulsii;
- afectarea văzului;
- afectarea auzului.

C.2.5.3. Diagnosticul paraclinic

Caseta 10. Teste de laborator

Hemoleucograma

- hemoglobina – N, ↑;
- eritrocite – N;
- reticulocite – N, ↑;
- leucocite – N;
- VSH – N;
- morfologia eritrocitelor.

Teste biochimice

- bilirubina totală - ↑;
- bilirubina neconjugată (indirectă, liberă) – ↑;
- 17-50 mg/dl în Crigler-Najjar tip I;
- 6-22 mg/dl în Crigler-Najjar tip II;
- bilirubina conjugată (directă, legată) – N;
- ALT, AST – N, ↑ în sindromul de citoliză;
- FA – N, ↑ în sindromul de colestază.

Notă: 1mg/dl=0,01g/L

Caseta 11. Particularitățile examinărilor instrumentale

- *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;
- *Biopsia hepatică* relevă aspectul normal al țesutului hepatic.

Caseta 12. Examinările clinice și paraclinice în cadrul asistenței medicale (AM) primare, specializată de ambulator și spitalicească

Investigațiile	AM primară	AM specializată de ambulator	AM spitalicească
<i>Hemoleucograma</i>	<i>O</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
<i>Reticulocite</i>		<i>O</i>	<i>O</i>
<i>Morfologia eritrocitelor</i>		<i>R</i>	<i>O</i>
<i>Sumarul urinei</i>	<i>O</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
<i>Coprograma</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>R</i>
<i>Examen coproparazitologic</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>R</i>
<i>Bilirubina și fracțiile</i>	<i>O</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
<i>ALT, AST</i>		<i>O</i>	<i>O</i>
<i>FA</i>		<i>O</i>	<i>O</i>
<i>Ecografia abdominală</i>		<i>O</i>	<i>O</i>

Radiografia abdominală cu/fără contrast		R	R
Colangiopancreatografia în regim RMN			R
Biopsia hepatică			R

Legendă: O – obligatoriu, R – recomandabil.

C.2.5.4. Diagnosticul diferențial

Caseta 13. Diagnosticul diferențial

Sindromul Crigler – Najjar

- Sindrom Gilbert; Sindrom Dubin – Johnson, Sindrom Rotor, boala hemolitică a nou-născutului, siclemia, microsferocitoza ereditară, eritropoieză inefficientă, policitemia, hemoglobinopatii: talasemia α , β ; icter indus de laptele matern; icter neonatal fiziologic; prematuritatea; hepatită, ciroză avansată; deficit de glucoză-6-fosfat-dehidrogenaza; deficit de piruvat-kinaza.

Icterul nuclear

- Sepsis neonatal, hipoxie; stenoză pilorică hipertofică; hipoglicemie; infecția virală herpetică; leucomalacia periventriculară; hipotiroidism; galactozemie; fructozemie; hiperamonemia; meningita.

Caseta 14. Particularitățile de diagnostic ale sindromul Crigler – Najjar, tip I și II

Criteria clinice	Tip I	Tip II
Enzima UGT1A1	- absentă total	- este prezentă la niveluri detectabile - 10 % din normă
Icter	- intens, apare în primele zile de viață - progresează rapid în a doua săptămână	- nou-născuți sănătoși la naștere, se poate manifesta doar în perioada de adolescență.
Bilirubina	- 17-50 mg/dl - hiperbilirubinemie neconjugată severă - absența totală a bilirubinei conjugate în bilă - trecerea bilirubinei prin bariera hemato-encefalică	- 6-22 mg/dl - hiperbilirubinemie neconjugată moderată
Icter nuclear	- prezent	- rar
Tratament cu fenobarbital	- nefavorabil	- eficient - scade bilirubina cu cel puțin 25 %

NOTĂ: Măsurarea activității transferazei și răspunsul la tratamentul cu fenobarbital diferențiază tipul I de tipul II al sindromului.

Caseta 15. Diagnosticul diferențial al sindromului Crigler - Najjar cu alte sindroame genetice

Criteria 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	- neonatal	- adolescență	- copilărie - adolescență
Manifestări clinice	- icter moderat - iritabilitate - fatigabilitate - disfuncții vegetative	- icter intens - icter nuclear	- icter intermitent - fatigabilitate - inapetență - greață - disconfort în hipocondrul drept	- icter intermitent
Bilirubina	neconjugată	neconjugată	conjugată	conjugată

	(indirectă, liberă) moderată	(indirectă, liberă) severă	(directă, legată)	(directă, legată)
Pigmenți biliari în urină	- absenți	- absenți	- prezenți	- prezenți
Testele funcționale hepatice	- normale	- normale	- normale	- normale
Aspect histologic	- normal	- normal	- ficat negru - acumulare de pigment brun sau negru în regiunile pericentrolobulare	- normal
Hepato/sple nomegalie	- absentă	- absentă	- prezentă	- prezentă
Tratament	- nu necesită tratament	- fototerapie - fenobarbital - plasmoterapie	- nu necesită tratament	- nu necesită tratament
Prognosticul	- benign - favorabil	- nefavorabil - deces în primele 6-18 luni de viață	- benign - favorabil	- benign - favorabil

C.2.6. Tratamentul

Caseta 16. Principii terapeutice

Crigler - Najjar tip I	Crigler - Najjar tip II
<ul style="list-style-type: none"> • tratament medicamentos (<i>vezi PCN „Colestaza la copil”</i>); • tratament chirurgical. 	<ul style="list-style-type: none"> • tratament nemedicamentos; • tratament medicamentos.

C.2.6.1. Tratamentul nemedicamentos

Caseta 17. Fototerapia

- **Indicații:**
 - prevenirea hiperbilirubinemiei neconjugate la prematuri;
 - scăderea hiperbilirubinemiei neconjugate la nou-născutul icteric.
- **Mecanismul de acțiune:**
 - bilirubina neconjugată absoarbe lumina cu lungimea de undă 450-460 nm;
 - lumina convertește bilirubina într-un compus hidrosolubil, excretat rapid prin bilă;
 - această fotooxidare are loc în piele, de aceea tegumentele nou-născutului trebuie expuse în întregime, cu excepția ochilor și gonadelor.
- **Tehnica:**
 - plasați copilul sub sursa de radiație fototerapeutică;
 - lampa de fototerapie va fi așezată la distanța de 40 cm de la copil;
 - copilul se întoarce peste fiecare trei ore;
 - nou-născutul va fi dezbrăcat complet, iar ochii protejați cu o bandă închisă la culoare;
 - scaunul copilului poate deveni mai puțin consistent și de aspect galben;
 - se va controla riguros temperatura (hipo/hipertermie) peste fiecare 3 ore;
 - pierderile de apă, greutatea corporală, cantitatea de urină eliminată trebuie monitorizate la fiecare schimbare de tură;
 - evaluarea concentrației serice a bilirubinei peste fiecare 12 ore.
- **Fototerapie intensivă:**
 - se aplică 2 și/sau 3 lămpi de fototerapie, ceea ce va duce la scăderea bilirubinei cu 1-2 mg/dl timp de 4-6 ore și valorile bilirubinei trebuie permanent să scadă.
- **Dozarea fototerapiei:**

- nivelul de bilirubină depășește limita cu 1-50 unități, atunci se face fototerapie câte 12 ore, timp de 12 zile;
- depășește 51-100 unități, copilul este plasat la o lampă de fototerapie continuu;
- depășește cu >100 unități copilul este plasat la 2-3 lămpi.

- **Indicațiile pentru fototerapie:**

Vârsta	Nivelurile bilirubinei
0-24 ore	150 mmol/l
24-48 ore	250 mmol/l
48-72 ore	300 mmol/l
după 72 ore	350 mmol/l

- **Suspendarea fototerapiei:**

- concentrația serică a bilirubinei este mai mică de nivelul la care a fost inițiată fototerapia;
- după întreruperea fototerapiei, copilul trebuie supravegheat timp de 24 ore și repetați evaluarea bilirubinei serice.

C.2.6.2. Tratamentul medicamentos

Caseta 18. Obiectivele tratamentului medicamentos

- **Crigler - Najjar tip I**

- transfuzia urgentă de plasmă proaspăt congelată, prin eliminarea bilirubinei saturate cu albumină și oferă proteinelor recent transfuzate să atragă bilirubina stocată în țesuturi, formând complex albumin- bilirubin, facilitând astfel procesul de excreție a bilirubinei toxice;
- transfuziile de plasmă trebuie asociate cu fototerapie, pentru conversia bilirubinei într-o izoenzimă mai solubilă, care poate fi excretată cu urina;
- terapiile bazate pe transferul de gene experimentate nu pot fi încă aplicate;
- inhibitorii hemooxigenazei, cum ar fi protoporfirina sau mezoporfirina, pot fi utili în reducerea nivelurilor de bilirubină în regim de urgență sau rapid, dar efectele sunt de scurtă durată.

- **Crigler - Najjar tip II**

- nu necesită tratament sau fenobarbital, fiind unica metodă de tratament, având ca scop, gestionarea simptomelor neurologice și prevenirea apariției complicațiilor.

C.2.6.3. Tratamentul chirurgical

Caseta 19. Tratamentul chirurgical

Transplantul hepatic la pacienți cu sindromul Crigler - Najjar tip I are prognostic favorabil, dacă este efectuat pînă la apariția sechelelor neurologice.

Caseta 20. Criteriile de spitalizare și externare

Criterii de spitalizare	Criterii de externare
<ul style="list-style-type: none"> • confirmarea diagnosticului de sindrom Crigler-Najjar; • prezența icterului nuclear; • agravarea manifestărilor clinice. 	<ul style="list-style-type: none"> • ameliorare clinică (diminuarea icterului) și paraclinică (normalizarea valorilor bilirubinei); • dinamică pozitivă a semnelor neurologice; • răspuns favorabil la tratamentul medicamentos.

C.2.7. Supravegherea

Caseta 21. Supravegherea

- *Sindrom Crigler - Najjar tip I* – în perioada acută, monitorizare săptămînală strictă, prin determinarea valorilor bilirubinei și fracțiilor ei;
- **Perioada de supraveghere va dura pe toată perioada copilăriei (vârsta de 18 ani).**

C.2.8. Complicațiile

Caseta 22. Complicațiile icterului nuclear

<ul style="list-style-type: none"> - retard motor; - paralizie oculomotorie; - paralizie cerebrală; - hipoacuzie/surditate; 	<ul style="list-style-type: none"> - retard psihoverbal; - sechele poliorganice; - sindrom cerebelos; - deces.
---	--

C.2.9. Prognosticul

Caseta 23. Prognosticul

- **Sindromul Crigler - Najjar tip I**
 - *netratat*: icter nuclear și decesul survine în primii doi ani de viață;
 - *tratament precoce și adecvat*: crește durata supraviețuirii, în lipsa sechelelor neurologice;
 - speranța de viață a pacienților cu tip I a fost extinsă de la decesul în fragedă copilărie la supraviețuire pînă la 30 ani și mai mult.
- **Sindromul Crigler - Najjar tip II**
 - poate dezvolta icter nuclear, în prezența factorilor de risc (infecții concomitente, stres);
 - prognostic relativ bun, supraviețuind pînă la maturitate și prezentînd răspuns favorabil la tratamentul cu fenobarbital.

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1. Instituții de asistență medicală primară	D.2. Instituțiile de asistență medicală specializată de ambulator	D.3. Instituția de asistență medicală spitalicească specializată
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; • acces la consultațiile calificate: neuropediatru. 	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • medic gastroenterolog pediatru; • medic pediatru; • medic de laborator; • medic imagist; • asistente medicale; • acces la consultațiile calificate: neuropediatru.
Dispozitive medicale: <ul style="list-style-type: none"> • cîntar pentru sugari; • cîntar pentru copii mari; • taliometru; • panglica-centimetru; • tonometru; • fonendoscop; • oftalmoscop; • lampa pentru fototerapie. 	Dispozitive medicale: <ul style="list-style-type: none"> • cîntar pentru sugari; • cîntar pentru copii mari; • panglica-centimetru; • fonendoscop; • ultrasonograf; • lampa pentru fototerapie. 	Dispozitive medicale: <ul style="list-style-type: none"> • cîntar pentru sugari; • cîntar pentru copii mari; • panglica-centimetru; • fonendoscop; • ultrasonograf; • radiograf; • rezonanța magnetică nucleară; • lampa pentru fototerapie.
Examinări 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 medicale: <ul style="list-style-type: none"> • laborator: hemoleucograma (reticulocite, morfologia eritrocitelor), teste biochimice (bilirubina și fracțiile, AST, ALT, FA), sumarul urinei; • cabinet ecografic; • cabinet radiologic; • cabinet RMN; • serviciul morfologic cu citologie.
Medicamente: <ul style="list-style-type: none"> • barbiturice (fenobarbital). 	Medicamente: <ul style="list-style-type: none"> • barbiturice (fenobarbital). 	Medicamente: <ul style="list-style-type: none"> • barbiturice (fenobarbital); • preparate din sînge (albumină 5, 10 %, plasmă proaspăt congelată) (vezi PCN „Colectaza la copil”).

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărătorul	Numitorul
1.	Depistarea	Ponderea pacienților	Numărul pacienților cu	Numărul total de pacienți cu

	precoce a pacienților cu diagnosticul de sindrom Crigler-Najjar	cu diagnosticul stabilit de sindrom Crigler-Najjar la copii în prima lună de la apariția semnelor clinice	diagnosticul stabilit de sindrom Crigler-Najjar la copii în prima lună de la apariția semnelor clinice, pe parcursul unui an x 100	diagnosticul de sindrom Crigler-Najjar, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.
2.	Ameliorarea examinării pacienților cu sindrom Crigler-Najjar	Ponderea pacienților cu diagnosticul sindrom Crigler-Najjar, cărora li sa efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu conform recomandărilor protocolului clinic național „Sindromul Crigler-Najjar la copil”	Numărul pacienților cu diagnosticul de sindrom Crigler-Najjar, cărora li sa efectuat examenul clinic, paraclinic și tratamentul obligatoriu conform recomandărilor protocolului clinic național „Sindromul Crigler-Najjar la copil”, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de sindrom Crigler-Najjar, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.
3.	Ameliorarea calității tratamentului pacienților cu sindrom Crigler-Najjar	Ponderea pacienților cu diagnosticul de sindrom Crigler-Najjar care au beneficiat de tratament conform recomandărilor protocolului clinic național „Sindromul Crigler-Najjar la copil”	Numărul pacienților cu diagnosticul de sindrom Crigler-Najjar, care au beneficiat de tratament conform recomandărilor protocolului clinic național „Sindromul Crigler-Najjar la copil”, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de sindrom Crigler-Najjar, 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. Clasificația Internațională a Maladiilor, revizia a X-a, *București*, 1993, vol. 1.
3. Dani C, Pratesi S, Raimondi F, Romagnoli C, for the Task Force for Hyperbilirubinemia of the Italian Society of Neonatology. Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis. *Ital J Pediatr.* 2015 Oct 1. 41:69. [Medline].
4. D'Silva S, Colah RB, Ghosh K, Mukherjee MB. Combined effects of the UGT1A1 and OATP2 gene polymorphisms as major risk factor for unconjugated hyperbilirubinemia in Indian neonates. *Gene.* 2014 Aug 15. 547(1):18-22. [Medline].
5. 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].
6. Memon N, Weinberger BI, Hegyi T, Aleksunes LM. Inherited disorders of bilirubin clearance. *Pediatr Res.* 2015 Nov 23. [Medline].
7. Palmela I, Correia L, Silva RF, et al. Hydrophilic bile acids protect human blood-brain barrier endothelial cells from disruption by unconjugated bilirubin: an in vitro study. *Front Neurosci.* 2015. 9:80. [Medline].
8. Ramy N, Ghany EA, Alsharany W, et al. Jaundice, phototherapy and DNA damage in full-term neonates. *J Perinatol.* 2015 Nov 19. [Medline].
9. Sherbiny HS, Youssef DM, Sherbini AS, El-Behedy R, Sherief LM. High-intensity light-emitting diode vs fluorescent tubes for intensive phototherapy in neonates. *Paediatr Int Child Health.* 2016 May. 36 (2):127-33. [Medline].

10. Waterham M, Bhatia R, Donath S, Molesworth C, Tan K, Stewart M. Phototherapy in transport for neonates with unconjugated hyperbilirubinaemia. *J Paediatr Child Health*. 2016 Jan. 52 (1):67-71. [Medline].
11. Woodgate P, Jardine LA. Neonatal jaundice: phototherapy. *BMJ Clin Evid*. 2015 May 22. 2015:[Medline].

ANEXA 1. Ghidul pacientului cu sindrom Crigler - Najjar

Sindromul Crigler - Najjar este o maladie ereditară, în care este dereglat metabolismul bilirubinei, și anume lipsa enzimei hepatice: glucoronil-transferaza. O boală extrem de rar întâlnită, 1 caz la un milion de nou-născuți, și cu o evoluție relativ favorabilă.

Mai întâi de toate, să elucidăm ce este bilirubina? Pentru că procesul patologic în sine derivă de la acest compus biochimic.

Care este cauza sindromului Crigler – Najjar?

Cum am expus deja, este o patologie genetică, cu un defect la nivelul cromozomului 2q37, astfel copilul se va naște cu deficitul total sau parțial al enzimei – *glucoronil-transferaza* și inducerea sindromului Crigler - Najjar tip I și tip II.

Sindromul Crigler - Najjar tipul I are la bază un deficit total de bilirubin-glucoronil-transferaza, prin urmare se manifestă prin icter sever în primele zile de viață și apariția icterului nuclear.

Sindromul Crigler - Najjar tipul II caracterizată prin scăderea marcată a activității bilirubin-glucoronil-transferaza, icterul apare în perioada adolescenței și nu duce la sechele neurologice. Acest tip în caz de stres, infecții intercurente, medicamente poate induce apariția icterului nuclear.

Sindromului Crigler - Najjar tip I: se manifestă imediat după naștere; icter sever; în sânge valori crescute ale bilirubinei libere; absența totală a bilirubinei legate; trecerea bilirubinei prin filtrul hematoencefalic; determinarea apariției icterului nuclear; testele funcționale ale ficatului sunt normale; histologic țesutul hepatic nemodificat; survine decesul în primele 6-18 luni de viață; tratamentul: plasmoterapie, fototerapie.

Sindromului Crigler - Najjar tip II: se manifestă în adolescență; icter moderat; pacienții par sănătoși la naștere fără semne de boală hepatică; icter nuclear este rar, deoarece nivelul bilirubinei seric este mai mic; hiperbilirubinemie neconjugată moderată; tratamentul cu fenobarbital este eficient, ducând la scăderea bilirubinei serice cu cel puțin 25 %.

Cel mai evident semn al creșterii nivelului de bilirubină în sânge este apariția icterului, care se manifestă printr-o colorație galbenă a pielii și a ochilor, cu excepția irisului.

Manifestările clinice: icterul tegumentelor și mucoaselor; agitație, neliniștite, somnolență; refuză alimentația sau pieptul; țipăt ascuțit sau encefalic.

Manifestările icterului nuclear: hipo/hipertonie; hiperreflexie; dereglări de coordonare; afectarea văzului, auzului; opistotonus, retrocolis; febră, convulsii; retard psihomotor și verbal.

Cum stabilim diagnosticul?

- *hemoleucograma* (reticulocitele, haptoglobina), pentru a face diferențiere cu anemiile hemolitice;
- *sumarul urinei* (pentru a confirma sau infirma prezența pigmentilor biliari, care în acest sindrom sunt absenți);
- *coprograma* (detectarea pigmentilor biliari, care sunt absenți în cazul dat), prezența lor ne vorbește despre hiperbilirubinemie conjugată, ceea ce este un criteriu important de diagnostic;
- *biochimia:* bilirubina și fracțiile ei, AST, ALT, fosfataza alcalină - vor fi nemodificate;
- *markerii virali și testele serologice* pentru a face diferențiere cu hepatitele virale, infecția cu citomegalovirus;
- *testele imagistice:* examenul ecografic, scintigrafia hepatică, tomografia computerizată, examenul histologic toate sunt fără modificări, ele se fac de rutină, pentru diagnosticul diferențial cu alte patologii ale ficatului, care evoluează cu icter.

Cum tratăm sindromul Crigler - Najjar ?

Sindromul Crigler - Najjar Tip I



- pentru a preveni dezvoltarea icterului nuclear este necesar de efectuat **transfuzii de plasmă** sau **plasmoterapie** în asociere cu **fitoterapie** pe termen lung;
- **transplant hepatic** pînă la apariția complicațiilor neurologice, această metodă de tratament contribuie la majorarea duratei de supraviețuire.

Sindromul Crigler - Najjar Tip II

Sindromul Crigler - Najjar Tip II cum am spus deja este o formă mai ușoară, care răspunde favorabil la tratamentul medicamentos.

Succese!!!

ANEXA 2. Fișa standardizată de audit bazat pe criterii pentru protocolul clinic național „Sindromul Crigler - Najjar la copil”

FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „SINDROMUL CRIGLER - NAJJAR LA COPII”		
	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	Crigler – Najjar tip I = 0; Crigler – Najjar tip II = 1.
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	Ecografia abdominală	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
20	Rezonanță magnetică nucleară	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
21		În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
	TRATAMENTUL	
22	Fototerapie	Nu = 0 ; da = 1; nu se cunoaște = 9
23	Tratament medicamentos	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 Crigler - Najjar = 1; Alte cauze de deces = 2; Nu se cunoaște = 9