



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

Colangita sclerozantă primară la copil

Protocol clinic național

PCN- 151

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 Mihi 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 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. Exemple de diagnostic	5
A.2. Codul bolii	5
A.3. Utilizatorii	5
A.4. Scopurile protocolului	5
A.5. Data elaborării protocolului	5
A.6. Data reviziei următoare	5
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor ce au participat la elaborarea protocolului	5
A.8. Definiție	6
A.9. Epidemiologie	6
B. PARTEA GENERALĂ	7
<i>B.1. Nivel de asistență medicală primară</i>	7
<i>B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator</i>	8
<i>B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească</i>	9
C. 1. ALGORITM DE CONDUCĂ	12
C.1.1. Algoritm de conduită	12
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR.....	13
C.2.1. Etiologie	13
C.2.3. Profilaxia	14
C.2.4. Screening	14
C.2.5. Conduita	14
<i>C.2.5.1. Anamneza.....</i>	<i>14</i>
<i>C.2.5.2. Diagnostic clinic.....</i>	<i>14</i>
<i>C.2.5.3. Diagnostic paraclinic</i>	<i>15</i>
<i>C.2.5.4. Diagnostic diferențial.....</i>	<i>17</i>
C.2.6. Tratament	17
C.2.7. Supraveghere	19
C.2.8. Complicații	19
C.2.9. Prognostic	19
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI.....	20
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI.....	21
BIBLIOGRAFIA	22
ANEXA 1. GHIDUL PACIENTULUI CU COLANGITĂ SCLEROZANTĂ PRIMARĂ.	23
ANEXA 2. FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „COLANGITA SCLEROZANTĂ PRIMARĂ LA COPIL”	24

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

ALT	<i>Alaninaminotransferaza</i>
ANA	<i>Anticorp antinuclear</i>
ASCA	<i>Anticorp anti - Saccharomyces cerevisiae</i>
ASMA	<i>Anticorp anti- musculatură netedă</i>
AST	<i>Aspartataminotransferaza</i>
BII	<i>Boala inflamatorie intestinală</i>
CA-19-9	<i>Antigen carbohidrat</i>
CFTR	<i>Gena pentru regulatorul conducerii transmembranare în fibroza chistică</i>
CIC	<i>Complex imun circulant</i>
CIM-X	<i>Clasificarea Internațională a Maladiilor, revizia a X-a</i>
CK	<i>Creatinkinaza</i>
CMV	<i>Citomegalovirus</i>
CPER	<i>Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă</i>
CP-RMN	<i>Colangiopancreatografia prin RMN</i>
CT	<i>Tomografie computerizată</i>
CTLA-4	<i>Gena pentru proteina asociată limfocitului T citotoxic</i>
CU	<i>Colita ulceroasă</i>
EEG	<i>Electroencefalografia</i>
FA	<i>Fosfataza alcalină</i>
GGT	<i>γ-glutamyltranspeptidaza</i>
HDL	<i>Lipoproteină cu densitate înaltă</i>
HLA	<i>Antigen leucocitar uman (Complexul major de histocompatibilitate)</i>
ICAM	<i>Gena pentru molecula de adeziune intercelulară</i>
Ig	<i>Imunoglobulină</i>
IMSP	<i>Instituție Medico-Sanitară Publică</i>
LDH	<i>Lactatdehidrogenaza</i>
LDL	<i>Lipoproteină cu densitate joasă</i>
N	<i>Norma</i>
p-ANCA	<i>Anticorp anti-citoplasmă perinucleară neutrofilică</i>
PCN	<i>Protocol Clinic Național</i>
RM	<i>Republica Moldova</i>
RMN	<i>Rezonanța magnetică nucleară</i>
SIDA	<i>Sindromul imunodeficienței achiziționate</i>
SUA	<i>Statele Unite ale Americii</i>
T4	<i>Tiroxina</i>
TNF-α	<i>Gena pentru factorul necrozei tumorale - α</i>
TSH	<i>Hormonul tireotrop</i>
UI	<i>Unitate internațională</i>
VLDL	<i>Lipoproteină cu densitate foarte joasă</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. Protocolul de față a fost fundamentat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind „Colangita sclerozantă primară la copil” și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MS RM pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Exemple de diagnostic:

- Colangită sclerozantă primară, stadiul portal.
- Colangită sclerozantă primară, stadiul cirotic.

A.2. Codul bolii (CIM-X):

K83.0	Angiocolita [colangita]: <ul style="list-style-type: none">- sclerozantă Cu excepția: abces angio-colitic al ficatului (K75.0) angiocolita: <ul style="list-style-type: none">- cu litiază de canal coledoc (K80.3-K80.4)- distructivă cronică nesupurată (K74.3)
--------------	---

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, hepatolog, gastroenterolog);
- Secțiile de copii ale spitalelor raionale și municipale (medic pediatru, hepatolog, gastroenterolog);
- Secția gastroenterologie și hepatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului (medic hepatolog, gastroenterolog, pediatru).

A.4. Scopurile protocolului:

1. Diagnosticul precoce.
2. Reducerea complicațiilor și ameliorarea prognosticului.


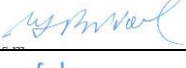
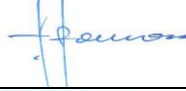



A.5. Data elaborării protocolului: 2016

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 „Nicolae 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 și Dispozitivelor Medicale	
Consiliul de experți al Ministerului Sănătății	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

A.8. Definiție

Colangita sclerozantă primară	maladie a sistemului biliar, prin inflamație cronică difuză și fibroză obliterantă a căilor biliare intra- și/sau extrahepatice, cu evoluție progresantă în ciroză și insuficiență hepatică.
--------------------------------------	--

A.9. Epidemiologie:

	Populația pediatrică		Populația generală	
	Prevalența	Incidența	Prevalența	Incidența
	la 100.000 copii		la 100.000 locuitori	
În lume	-	-	0-16,2	0-1,3
SUA	1,5	0,2	13,6	0,9
Spania	-	-	0,22	0,7
Norvegia	-	-	5,6-8,5	0,7-1,3
Canada	-	-	6,5	0,92
Singapur	-	-	1,3	
Marea Britanie	-	-	3,85-12,7	0,41-0,91
Suedia	-	-	16,2	1,22

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"> Profilaxie primară la moment nu există 	<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"> Prevenirea complicațiilor. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Înlăturarea factorilor ce pot agrava maladia (caseta 4).
1.3. Screening-ul primar (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> Screening primar nu există. 	<ul style="list-style-type: none"> Măsuri de screening primar nu se întreprind (caseta 5)
1.4. Screening-ul secundar (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> Pacient cu maladii autoimune, anamneză eredocolaterală agravată. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Evaluare pacientului din grupul de risc (caseta 5).
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea colangitei sclerozante primare (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza patologică: BII, maladii autoimune, maladii endocrine. Anamneza eredocolaterală: rude de gr. I cu colangită sclerozantă primară, BII, maladii autoimune. Debut: neonatal, preșcolari, școlari/adolescenți. Manifestări clinice: fatigabilitate, febră/subfebrilitate, scădere ponderală, prurit, icter, durere abdominală, hepatomegalie, splenomegalie; manifestări neurologice, cutanate, endocrine. Maladii autoimune asociate. Investigații de laborator: hemoleucograma, teste biochimice (ALT, AST, bilirubina și fracții, glucoza, proteina totală, albumina, ureea, creatinina, amilaza, lipaza), coagulograma, sumarul urinei, coprograma. La necesitate ecografia abdominală. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (casetele 2,3,7); Manifestările clinice (casetele 8,9); Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (caseta 13).
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> Suspecție la colangită sclerozantă primară. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Consultație la medicul gastroenterolog, hepatolog. Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 19).
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6)	<ul style="list-style-type: none"> Asigurarea necesităților metabolice crescute, prevenirea și controlul complicațiilor (malnutriției, retenției hidrice, hemoragiei digestive și encefalopatiei hepatice) 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Recomandări privind modificarea regimului igienico-dietetic (vezi PCN,,Ciroza hepatică la copil’’).

3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6)	<p>Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre:</p> <ul style="list-style-type: none"> ameliorarea simptomatică (înlăturarea sindromului colestatic și pruritului cutanat); managementul complicațiilor (hipertensiunii portale, ascitei, encefalopatiei hepatice); corijarea proceselor de digestie și absorbție intestinală cu suplینirea deficiențelor nutriționale. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> coleretice (vezi PCN „Litiaza biliară la copil”), antipruriginoase (vezi PCN „Colestaza la copil”); laxative osmotice (vezi PCN „Ciroza hepatică la copil”); enzimoterapia, vitamine liposolubile, microelemente (vezi PCN „Malabsorbția lipidelor la copil”).
4. Supravegherea (C.2.7)	<ul style="list-style-type: none"> Colangită sclerozantă primară. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, hepatolog, pediatru și medicul de familie (caseta 20).

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator		
Descriere (măsurii)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> Profilaxie primară la moment nu există 	<ul style="list-style-type: none"> Măsurii de profilaxie primară nu se întreprind (caseta 4).
1.2. Profilaxia secundară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> Prevenirea complicațiilor. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Înlăturarea factorilor ce pot agrava maladia (caseta 4).
1.3. Screening-ul primar (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> Screening primar nu există. 	<ul style="list-style-type: none"> Măsurii de screening primar nu se întreprind (caseta 5)
1.4. Screening-ul secundar (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> Pacient cu maladii autoimune, anamneză eredocolaterală agravată. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Evaluare pacientului din grupul de risc (caseta 5).
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea colangitei sclerozante primare (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza patologică: BII, maladii autoimune, maladii endocrine. Anamneza eredocolaterală: rude de gr. I cu colangită sclerozantă primară, BII, maladii autoimune. Debut: neonatal, preșcolari, școlari/adolescenți. Manifestări clinice: fatigabilitate, febră/subfebrilitate, scădere ponderală, prurit, icter, durere abdominală, hepatomegalie, splenomegalie; manifestări neurologice, cutanate, endocrine. Maladii autoimune asociate. Investigații de laborator: hemoleucograma, teste biochimice (ALT, AST, 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (casetele 2,3,7); Manifestările clinice (casetele 8,9); Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (caseta 13).

	<p>bilirubina și fracții, FA, GGT, LDH, glucoza, proteina totală, albumina, ureea, creatinina, amilaza, lipaza, colesterol total, HDL, LDL, VLDL, trigliceride, β-lipoproteide, K, Na, Cl, HCO₃, Ca, P, Mg), coagulograma, teste la markeri tumorali, teste molecular-genetice, teste imunologice, teste hormonale, sumarul urinei, coprograma.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La necesitate ecografia abdominală cu/fără Doppler portal, colangiopancreatografia prin RMN, esofagogastroduodenoscopia, CT/RMN abdominală, osteodensitometria (DEXA), EEG. 	
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> • Suspecție la colangită sclerozantă primară. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consultație la medicul gastroenterolog, hepatolog. • Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 19).
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6)	<ul style="list-style-type: none"> • Asigurarea necesităților metabolice crescute, prevenirea și controlul complicațiilor (malnutriției, retenției hidrice, hemoragiei digestive și encefalopatiei hepatice) 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recomandări privind modificarea regimului igienico-dietetic (vezi PCN „Ciroza hepatică la copil”).
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6)	<p>Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tratamentul etiopatogenetic; • ameliorarea simptomatică (înlăturarea sindromului colestatic și pruritului cutanat); • managementul complicațiilor (hipertensiunii portale, ascitei, encefalopatiei hepatice); • corijarea proceselor de digestie și absorbție intestinală cu suplینirea deficiențelor nutriționale; • terapia maladiilor asociate. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • imunosupresoare, corticosteroizi (vezi PCN „Hepatita autoimună la copil”); • coleretice (vezi PCN „Litiaza biliară la copil”), antipruriginoase (vezi PCN „Colestaza la copil”); • laxative osmotice, diuretice, β-adrenoblocante, antibiotice (vezi PCN „Ciroza hepatică la copil”); • enzimoterapia, vitamine liposolubile, microelemente (vezi PCN „Malabsorbția lipidelor la copil”); • 5-ASA (vezi PCN „Colita ulceroasă la copil”, PCN „Boala Crohn la copil”).
4. Supravegherea (C.2.7)	<ul style="list-style-type: none"> • Colangită sclerozantă primară. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, hepatolog, pediatru și medicul de familie (caseta 20).

B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească

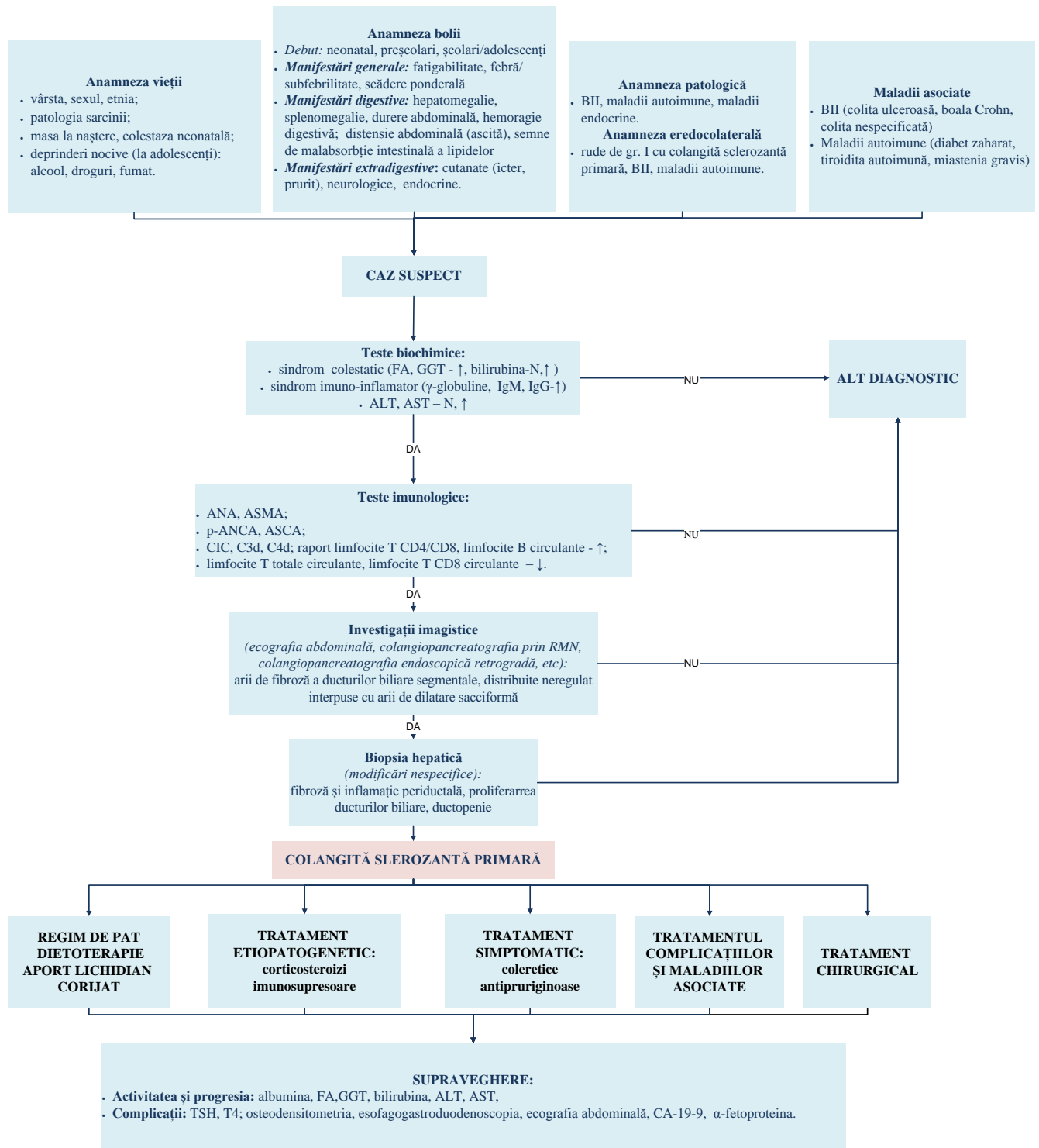
Descriere (măsură)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizare	<ul style="list-style-type: none"> • Efectuarea intervențiilor și procedurilor diagnostice și terapeutice care nu pot fi executate în condiții de ambulator. 	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 19).
2. Diagnosticul		

2.1. Confirmarea diagnosticului de colangită sclerozantă primară	<ul style="list-style-type: none"> • Anamneza patologică: BII, maladii autoimune, maladii endocrine. • Anamneza eredocolaterală: rude de gr. I cu colangită sclerozantă primară, BII, maladii autoimune. • Debut: neonatal, preșcolari, școlari/adolescenți. • Manifestări clinice: fatigabilitate, febră/subfebrilitate, scădere ponderală, prurit, icter, durere abdominală, hepatomegalie, splenomegalie; manifestări neurologice, cutanate, endocrine. • Maladii autoimune asociate. • Investigații de laborator: hemoleucograma, teste biochimice (ALT, AST, bilirubina și fracții, FA, GGT, LDH, glucoza, proteina totală, albumina, ureea, creatinina, amilaza, lipaza, colesterol total, HDL, LDL, VLDL, trigliceride, β-lipoproteide, K, Na, Cl, HCO₃, Ca, P, Mg), coagulograma, teste la markeri tumorali, teste molecular-genetice, teste imunologice, teste hormonale, sumarul urinei, coprograma. • La necesitate ecografia abdominală cu/fără Doppler portal, colangiopancreatografia prin RMN, colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (CPER), esofagogastroduodenoscopia, CT/RMN abdominală, osteodensitometria (DEXA), EEG, biopsia hepatică, paracenteza diagnostică. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (<i>casetele 2,3,7</i>); • Manifestările clinice (<i>casetele 8,9</i>); • Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (<i>caseta 13</i>).
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6)	<ul style="list-style-type: none"> • Asigurarea necesităților metabolice crescute, prevenirea și controlul complicațiilor (malnutriției, retenției hidrice, hemoragiei digestive și encefalopatiei hepatice) 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Recomandări privind modificarea regimului igienico-dietetic (<i>vezi PCN „Ciroza hepatică la copil”</i>).
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6)	<p>Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tratamentul etiopatogenetic; • ameliorarea simptomatică (înlăturarea sindromului colestatic și pruritului cutanat); • managementul complicațiilor (hipertensiunii portale, ascitei, encefalopatiei hepatice); • corijarea proceselor de digestie și absorbție intestinală cu suplینirea deficiențelor nutriționale; • terapia maladiilor asociate. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • imunosupresoare, corticosteroizi (<i>vezi PCN „Hepatita autoimună la copil”</i>); • coleretice (<i>vezi PCN „Litiaza biliară la copil”</i>), antipruriginoase (<i>vezi PCN „Colestaza la copil”</i>); • laxative osmotice, diuretice, β-adrenoblocante, antibiotice, preparate din sânge, hemostatice (<i>vezi PCN „Ciroza hepatică la copil”</i>); • enzimoterapia, vitamine liposolubile, microelemente (<i>vezi PCN „Malabsorbția lipidelor la copil”</i>); • 5-ASA (<i>vezi PCN „Colita ulceroasă la copil”, PCN „Boala Crohn la copil”</i>).
3.3. Tratamentul chirurgical (C.2.6)	<p>Persistența complicațiilor necorijabile conservative:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hemoragie digestivă • ascită refractară • peritonită bacteriană spontană 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • consultația și supravegerea medicului chirurg; • intervenții hemostatice (<i>vezi PCN „Ciroza hepatică la copil”</i>); • procedee de drenaj biliar;

	Necesitatea drenajului biliar. Evaluarea necesității transplantului hepatic.	<ul style="list-style-type: none"> • paracenteza terapeutică.
4. Externarea	<ul style="list-style-type: none"> • Evoluția maladiei, complicațiile și răspunsul la tratament vor determina durata aflării în staționar, care poate fi pînă la 7-14 zile. 	<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 19</i>); • Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, hepatolog, pediatru și medicul de familie (<i>caseta 20</i>); • Oferirea informației pentru pacient (<i>Anexa 1</i>).

C. 1. ALGORITM DE CONDUITĂ

C.1.1. Algoritm de conduită



C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificare

Caseta 1. Subtipuri			
	<i>Clasic</i>	<i>Cu ducturi biliare mici</i>	<i>Asociat hepatitei autoimune</i>
Abordare și criterii de diagnostic	Trăsături colangiografice tipice la CPER/ CP-RMN; FA↑(>2 ori) timp de>6 luni; excluderea cauzelor de colangită sclerozantă secundară	Biopsie hepatică; FA↑(>2 ori) timp de>6 luni; excluderea cauzelor de colangită sclerozantă secundară	Date de laborator pentru hepatită autoimună plus trăsături colangiografice la CPER/ CP-RMN pentru colangita sclerozantă primară; excluderea cauzelor de colangită sclerozantă secundară.
Colangiografic	Afectarea ducturilor biliare mici și mari	Afectarea numai ducturilor biliare mici	Afectarea ducturilor biliare mici și mari
Histologic	Infiltrat inflamator celular mixt, de obicei mai intens în jurul ducturilor biliare; deseori nespecific pentru diagnostic		Infiltrat limfoplasmocitar, hepatită de interfață
Management	Evaluarea și terapia condițiilor concomitente; managementul endoscopic a stricturii dominante; transplant hepatic în maladie avansată	Evaluarea și terapia condițiilor concomitente; transplant hepatic în maladie avansată	Aceiași ca în subtipul clasic (<i>vezi mai sus</i>); terapia hepatitei autoimune
Alte trăsături	70-80% din pacienți au BII; risc crescut pentru cancer d ecolon și de colecist, colangiocarcinom și carcinom hepatocelular	Poate progresa spre subtipul clasic; asociat cu supraviețuirea îndelungată și riscul mai mic pentru colangiocarcinom, decât subtipul clasic	Prognostic mai bun decât subtipul clasic, dar prognostic mai rău decât cu hepatita autoimună de una singură

C.2.1. Etiologie

Caseta 2. Factori etiologici și de risc
Interrelația predispoziției genetice, statutului imun cu factorii triggeri
<ul style="list-style-type: none"> • Factorul genetic: <ul style="list-style-type: none"> - polimorfismul genelor pentru: TNF-α, CTLA-4, ICAM, metaloproteinaze, CFTR. - predominant sexul masculin (2:1) • Factorul umun: <ul style="list-style-type: none"> - <i>umoral</i>: hipergamaglobulinemie, hiper-IgM; secreția de auto-anticorpi (antineutrofili citoplasmatici, antinucleari); creșterea CIC; creșterea fracțiunilor complementului C3d și C4d; - <i>celular</i>: infiltrarea tractului portal cu limfocite T CD3+; scăderea numărului total de limfocite T circulante; creșterea în circulație a raportului limfocitelor CD4/CD8; creșterea numărului de limfocite B circulante; expresia anormală a HLA în epiteliul biliar (HLA-B8, HLA-DR3). • Factori triggeri: <ul style="list-style-type: none"> - infecția (CMV, reovirus); - toxic (acidul litocolic al florei bacteriene colonice, alcoolul la adolescenți); - insolarea.

Caseta 3. Maladii asociate

<ul style="list-style-type: none"> • BII 70-80% (colită ulceroasă 50%, boala Crohn 11%, restul - colită nedeterminată) • Maladii autoimune 25%: tiroidita autoimună, diabet zaharat tip I, miastinia gravis.
--

C.2.3. Profilaxia

Caseta 4. Profilaxia

- Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind.
- **Profilaxia secundară** constă în prevenirea și tratamentul precoce al complicațiilor.

C.2.4. Screening

Caseta 5. Screening-ul

- Screening primar nu există.
- **Screening – ul secundar** al copiilor din grupul de risc: BII, maladii autoimune; anamneza eredocolaterală agravată (rude de gr. I cu colangită sclerozantă primară, BII, maladii autoimune).

C.2.5. Conduita

Caseta 6. Conduita de diagnostic

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

C.2.5.1. Anamneza

Caseta 7. Reper anamnestic

Anamneza vieții

- vârsta, sexul, etnia;
- patologia sarcinii;
- masa la naștere, colestaza neonatală;
- deprinderi nocive (la adolescenți): alcool, droguri, fumat.

Anamneza bolii

- *debut*: sugari, preșcolari, școlari/adolescenți.
- *acuze*: fatigabilitate, prurit, icter, febră/subfebrilitate, dureri abdominale, hepatomegalie, splenomegalie.

Anamneza patologică: BII, maladii autoimune, maladii endocrine.

Anamneza eredocolaterală: rude de gr. I cu colangită sclerozantă primară, BII, maladii autoimune.

C.2.5.2. Diagnostic clinic

Caseta 8. Manifestări clinice

Asimptomatic 33,3-40%

Manifestări generale fatigabilitate 75%, febră/subfebrilitate 35%, scădere ponderală 40%

Manifestări digestive hepatomegalie 55%, splenomegalie 30%, durere abdominală 47,6%, hemoragie digestivă (hematemeză, melenă); distensie abdominală (ascită), semne ale malabsorbției intestinale de lipide (*vezi PCN, „Malabsorbția lipidelor la copil”*).

Manifestări cutanate prurit 14,3%; icter intermitent 28,6%, steluțe vasculare, desen vascular cutanat abdominal pronunțat (semnul „cap de meduză”), eritroză palmară, hiperpigmentație 25%, xantoame 4%.

Manifestări endocrine atrofie testiculară, ginecomastie

Manifestări neurologice encefalopatie hepatică

Alte manifestări edeme periferice

Caseta 9. Particularități clinice

<i>Colangita sclerozantă primară</i>	<i>Triada clasică Charcot în colangită</i>
<ul style="list-style-type: none">• febră recurentă de origine necunoscută;• icter intermient;• hepatosplenomegalie;	<ul style="list-style-type: none">• durere în hipocondrul drept;• icter;• febră.

- manifestări clinice ale BII.

C.2.5.3. Diagnostic paraclinic

Caseta 10. Investigații de laborator și instrumentale de bază

Hemoleucograma	- hemoglobina, eritrocite, trombocite – N, ↓; leucocite, VSH – N, ↑.
Teste biochimice	- FA, GGT 96% – ↑ (<i>sindrom colestatic</i>); - bilirubina și fracții, HDL, LDL, VLDL, β-lipoproteine, trigliceride, colesterolul total – N, ↑ (<i>sindrom colestatic</i>). - γ-globuline – ↑ (<i>sindrom imuno-inflamator</i>); - ALT, AST – N, ↑ (<i>sindrom hepatocitolitic</i>); - proteina totală, albumina, ureea – N, ↓ (<i>sindrom hepatopriv</i>); - LDH, CK, creatinina, amilaza, lipaza, glucoza, Ca, P, Mg; - vitaminele liposolubile (A, D, E, K); acizii biliari.
Coagulograma	- timpul de coagulare – N, ↑; fibrinogenul, protrombina – N, ↓ (<i>sindrom hepatopriv</i>).
Teste imunologice	- IgM 80%, IgG 48% - ↑ (<i>sindrom imuno-inflamator</i>); - anticorp anti-nuclear (ANA) 45%; - anticorp anti- musculatură netedă (ASMA) 36%; - anticorp anti-citoplasmă perinucleară neutrofilică (p-ANCA) 60-82%; - anticorp anti - <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (ASCA); - CIC, C3d, C4d; raport limfocite T CD4/CD8, limfocite B circulante - ↑; - limfocite T totale circulante, limfocite T CD8 circulante – ↓; - anti-CMV Ig M, anti-CMV Ig G.
Ecografia abdominală	- fără modificări patologice în >50% cazuri; - dilatarea ducturilor intra- și extrahepatice; - hiperecogenitate și heterogenitatea ficatului, splenomegalie, ascită (ciroză).
Colangiopancreatografia prin RMN	- evaluarea <i>non-invazivă</i> a anomaliilor arborelui pancreatobiliar (precizie diagnostică 90%); - <i>avantaj</i> : risc diminuat pentru complicații comparative cu CPER; vizualizarea ducturilor biliare proximal ariilor de obstrucție, în special la copii mici. - <i>dezavantaj</i> : nu permite intervenire terapeutică.
Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (CPER)	- evaluarea <i>invazivă</i> a anomaliilor arborelui pancreatobiliar (precizie diagnostică 97%); - arii de fibroză a ducturilor biliare segmentale, distribuite neregulat interpusă cu arii de dilatare sacciformă.
Colangiografia transhepatică percutană	- 40% fără implicarea ducturilor extrahepatice; - <i>avantaj</i> : posibilitatea intervenirii terapeutice (dilatarea stricturilor, endoprotezare, stentare pe termen scurt) - <i>dezavantaj</i> : rată înaltă de complicații.
Biopsia hepatică	- Fibroză și inflamație periductală, proliferarea ducturilor biliare, ductopenie.

Caseta 11. Stadializarea histologică, conform Ludwig, 1981

Stadiul		Aspect histologic
I	portal	hepatită portală, leziuni degenerative a ducturilor biliare cu infiltrate celulare imune, fibroză periductală.
II	periportal	fibroză și inflamație periportală, proliferare ductulară și/sau ductopenie.
III	septal	fibroză septală și necroză în punți.
IV	cirotic	ciroză biliară.

Caseta 12. Investigații de laborator și instrumentale suplimentare

Sumarul urinei	- evaluarea comorbidităților.
Coprocitograma	- steatoree, acizii biliari.

Grupa sanguină, Rh	
Teste hormonale	- TSH, T4, parathormonul.
Testul sudorii	- diagnosticul diferențial cu fibroza chistică.
Teste la markeri tumorali	- CA-19-9 > 100 U/ml – colangiocarcinom (sensibilitate 75%, specificitate 80%); - α -fetoproteina \uparrow - hepatocarcinom celular.
CT abdominală	- diagnosticul diferențial cu obstrucția biliară. - evaluarea complicațiilor (structura nodulară a ficatului, splenomegalia, varice intraabdominale, ascita).
RMN abdominală	- limfadenopatie portală 15%.
Ecografia Doppler al sistemului portal	- aprecierea complicațiilor (hipertensiunii portale).
Esofagogastroduodenoscopia	- aprecierea prezenței și gradului varicelor esofagiene, gastrice, duodenale (rar); indicat: Fibroscan >20kPa și trombocite <150.000. - gastropatie hipertensivă 59% (dilatarea/ectazia vaselor în mucoasă și submucoasă în absența modificărilor inflamatorii); - diagnosticul diferențial (sindromul Mallory-Weiss, ulcerul gastric și/sau duodenal hemoragic 38%)
Aprecierea gradientului presiunii venoase hepatice	- ≥ 10 mmHg - hipertensiune portală sinusoidală
EEG	- evaluarea complicațiilor neurologice
Osteodensitometria (DEXA)	- evaluarea complicațiilor osteoarticulare (osteopenie, osteoporoză).
+ ascită:	
Paracenteza diagnostică (analiza lichidului ascitic)	- indicații: febră, ascită cu debut brusc. - citoza, neutrofile, citologia, cultura microbiană; - albumina, proteina totală, amilaza, PCR (în funcție de suspiciunea clinică)
Teste biochimice	- Na, K, HCO ₃ ⁻ , Cl; - Ureea, creatinina.
Sumarul urinei	- Na
Notă: dacă raportul albuminei serice la albumina din lichidul ascitic >1,1 g/dL – hipertensiune portală (97% precizie) (1 l=10 dl)	

Caseta 13. Examinările clinice și paraclinice în cadrul asistenței medicale (AM) primare, specializate de ambulator și spitalicească			
	AM primară	AM specializată de ambulator	AM spitalicească
Hemoleucograma	O	O	O
Coprograma	O	O	O
Sumarul urinei	O	O	O
Teste biochimice			
ALT, AST, bilirubina și fracțiile	R	O	O
Proteina totală, albumina	R	O	O
FA, GGT, γ-globuline		R	O
Glucoza	R	O	O
Amilaza, lipaza	R	R	O
Ureea, creatinina	R	O	O
LDH, CK		R	R
Colesterol total, HDL, LDL, VLDL, trigliceride, β-lipoproteide		O	O

Vitaminele liposolubile A, D, E, K; acizii biliari			R
Ca, P, Mg		R	R
K, Na, HCO ₃ ⁻ , Cl ⁻		R	R
Coagulograma	R	O	O
Teste imunologice		R	R
Grupa sanguină, Rh		R	R
Teste hormonale		R	R
Teste la markeri tumorali		R	R
Testul sudorii		R	R
Ecografia abdominală cu/fără Doppler	R	R	O
Colangiopancreatografia prin RMN		R	O
Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă			R
Colangiografia transhepatică percutană			R
Aprecierea gradientului presiunii venoase hepatice		R	R
Esofagogastroduodenoscopia		R	O
EEG		R	R
Osteodensitometria (DEXA)		R	R
CT/ RMN abdominală		R	R
Teste non-invasive de apreciere a inflamației și fibrozei hepatice		R	O
Biopsia hepatică			R
Paracenteza diagnostică			R

Legendă: O – obligatoriu; R – recomandabil

Caseta 14. Consult multidisciplinar

neurolog	endocrinolog	genetic	chirurg
----------	--------------	---------	---------

C.2.5.4. Diagnostic diferențial

Caseta 15. Diagnosticul diferențial

Hepatita autoimună, obstrucția biliară, coledocolitiază, colangiocarcinom, trauma biliară, anomalii congenitale ale tractului biliar, colestază, histiocitoză, HIV infecția.

Caseta 16. Etiologia colangitei sclerozante secundare

Cauze	Particularități
Trauma abdominală	Deteriorarea și stricturile ulterioare ale arborelui biliar
Colangiopatie asociată SIDA	Stricturi biliare asociate infecției, preponderent provocate de <i>Cryptosporidium parvum</i>
Amiloidoza	Maladie sistemică cu implicarea arborelui biliar
Colangiocarcinom	Dezvoltarea de novo a cancerului care imită clinica colangitei sclerozante primare
Coledocolitiază	Stricturi provocate de unul/ mai mulți calculi din arborele biliar
Colangiopatie eozinofilică	Maladie sistemică cu implicarea arborelui biliar
Boala grefei contra gazdei	Maladie sistemică cu implicarea arborelui biliar
Pseudotumoră hepatică inflamatorie	Condiție inflamatorie care imită trasăturile colangiografice ale colangitei sclerozante primare
Histiocitoza X	Maladie sistemică cu implicarea arborelui biliar
Stricturi biliare iatrogene	Stricturi după proceduri chirurgicale sau colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (CPER)
Colangita IgG4-asociată	Maladie sistemică caracterizată prin valori serice crescute ale IgG4 și infiltrare limfoplasmocitară IgG4 – pozitivă a organelor afectate (pancreas și ducturile biliare) și care cauzează stricturi biliare.
Chimioterapie intraarterială	Stricturi biliare provocate de chimioterapia prin perfuzie cu fluoruracil prin artera hepatică

Colangiopatie ischemică	Perfuzia arterială insuficientă a arborelui biliar
Colangiopatie cu celule mastocitare	Maladie sistemică cu implicarea arborelui biliar
Biliopatie portal - hipertensivă	Obstrucție venoasă portală extrahepatică cu compresia și strictura arborelui biliar
Colangită recurentă piogenă	Stricturare, ectazie și litiază locală biliară progresivă și difuză; preponderent în Asia de Est
Sarcoidoza	Maladie sistemică cu implicarea arborelui biliar

C.2.6. Tratament

Caseta 17. Tipuri de tratament

Tratament nemedicamentos (vezi PCN „Ciroza hepatică la copil”):

- regim igienico-dietetic (în dependență de statut nutrițional, complicații)
- aportul de lichide (în dependență de nivelul de Na seric, complicații)
- regim de pat (în insuficiență hepatică și/sau renală severă, hemoragie variceală progresivă)

Tratament medicamentos:

- **etiopatogenetic** - imunosupresoare, corticosteroizi (vezi PCN „Hepatita autoimună la copil”);
- **simptomatic** - coleretice (vezi PCN „Litiază biliară la copil”), anti-pruriginoase (vezi PCN „Colestaza la copil”);
- **al complicațiilor** - enzimoterapia, vitamine liposolubile, microelemente (vezi PCN „Malabsorbția lipidelor la copil”); managementul encefalopatiei hepatice, ascitei recurente, hipertensiunii portale, hemoragiei digestive (vezi PCN „Ciroza hepatică la copil”);
- **al maladiilor asociate** - vezi PCN „Colita ulceroasă la copil”, PCN „Boala Crohn la copil”.

Tratament chirurgical:

- **proceduri de drenaj** - portoenterostomie,coledocoenterostomie; dilatarea transhepatică/endoscopică a stricturilor cu balon; stentare pe termen scurt (în stricturi simptomatice). *Complicație:* colangita bacteriană.
- **paleativ** (paracenteza, hemostaza endoscopică (scleroterapie, ligaturare), șunt porto-sistemic transjugular intrahepatic, etc) (vezi PCN „Ciroza hepatică la copil”);
- **definitiv** (transplant hepatic) (vezi PCN „Ciroza hepatică la copil”).

Caseta 18. Managementul

Situația	Manifestare clinică	Investigații	Conduita
Ciroză	Varice esofagiene și/sau gastrice sau carcinom hepatocelular	Screening pentru varice esofagiene/gastrice prin esofagogastroduodenoscopie fiecare 2-3 ani. Screening pentru carcinom hepatocelular prin ecografie abdominală anual cu/fără testarea α -fetoproteinei	Absența varicelor – supraveghere, esofagogastroduodenoscopia în dinamică. Varice mici – propranolol; varice mari – ligaturarea. Carcinom hepatocelular – ablație, rezecție/ transplant hepatic.
Creșterea repetată a valorilor bilirubinei,	Strictură dominantă (benignă sau malignă)	Colangiopancreatografia prin RMN, colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (CPER), sau ambele	Strictură benignă: dilatare endoscopică. Strictură malignă: evaluare pentru transplant hepatic sau

CA19-9, sau ambele, sau colangită clinică			stentare biliară paliativă.
Maladii ale colecistului	Polip sau polipi, formațiune tumorală	Ecografia abdominală	Polipi sau formațiune tumorală: colecistectomia, considerarea chimioterapiei dacă formațiunea penetrează peretele colecistului
BII	Cancer de colon	Colonoscopia cu biopsia; screening precoce, inclusiv și post-transplant hepatic	Cancer de colon: colectomie; chimioterapie în corespundere cu ghidurile conform stadiului
Maladii osoase	Osteopenie sau osteoporoză	Osteodensitometria (DEXA); screening fiecare 2-3 ani	Osteopenie: preparate de calcium și vitamina D. Osteoporoză: bisfosfonat, preparate de calciu și vitamina D.

Caseta 19. Criterii de spitalizare și externare

Criteriile de spitalizare	Criteriile de externare
<ul style="list-style-type: none"> • stabilirea diagnosticului definitiv; • agravarea manifestărilor clinice; • prezența semnelor de alarmă. 	<ul style="list-style-type: none"> • ameliorarea manifestărilor clinice și de laborator; • excluderea complicațiilor; • răspuns la tratamentul medicamentos.

C.2.7. Supraveghere

Caseta 20. Supravegherea

Evaluarea activității și progresiei	
<i>Teste biochimice (albumina, FA, GGT, bilirubina totală, AST, ALT)</i>	fiecare 3-6 luni
Evaluarea complicațiilor	
<i>Teste hormonale (TSH, T4)</i>	anual
<i>Densitatea osoasă (DEXA)</i>	fiecare 2-4 ani
<i>Esofagogastroduodenoscopia</i>	anual/bianual
<i>Ecografia abdominală</i>	anual
<i>CA 19-9, α-fetoproteina</i>	anual

C.2.8. Complicații

Caseta 21. Complicațiile

- Ciroză hepatică, colangiocarcinom 10-15%, cancerul/displazia colorectală (în asociere cu CU), rețetel celular acut și ductopenic cronic (post-transplant hepatic), stricturi biliare (anastomotice și non-anastomotice), colangita sclerozantă recurentă (post-transplant).

C.2.9. Prognostic

Caseta 22. Prognosticul

Depinde de:

- diagnosticul precoce;
- complicațiile asociate;
- complianța pacientului la tratamentul nemedicamentos, medicamentos;
- răspunsul la tratament.

Perioada medie de supraviețuire de la momentul stabilirii diagnosticului este 9-11 ani, fiind mai scurtă la cei simptomatici la debut.

Supraviețuirea la 1 an post-transplant - >90%, la 5 ani post-transplant – 90%.

Recurența post-transplant a colangitei sclerozante în 11-27%.

Caseta 23. Scorul de risc Mayo pentru colangită sclerozantă primară	
<p>(R) = (0.0295 * (vârsta în ani)) + (0.5373 * LN(bilirubina totală în mg/dL)) - (0.8389 * (albumina serică în g/dL)) + (0.5380 * LN(AST în UI/L) + (1.2426 * (puncte pentru hemoragia variceală))</p> <p>unde: LN= indică logaritmul natural. AST = nivelul aspartataminotransferaza serică. Hemoragia variceală: 0 absentă, 1 prezentă.</p> <p>Calculator: https://www.mayoclinic.org/medical-professionals/model-end-stage-liver-disease/revised-natural-history-model-for-primary-sclerosing-cholangitis</p>	
(R) ≤ 0	risc scăzut
(R) 0 – 2	risc intermediar
(R) > 2	risc majorat
Fiecare unitate de creștere scorului Mayo (R) este asociată cu o creștere de 2,5 ori a riscului de deces.	

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 spitalicească specializată
<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - medic de familie; - medic imagist; - asistenta medicală; - laborant. 	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - medic gastroenterolog; - medic pediatru; - medic imagist; - medic de laborator; - medic endoscopist; - asistente medicale; - acces la consultații: endocrinolog, neurolog, genetic, chirurg. 	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - medic gastroenterolog; - medic pediatru; - medic imagist; - medic de laborator; - medic endoscopist; - medic morfopatolog; - asistente medicale; - acces la consultații: endocrinolog, neurolog, genetic, chirurg.
<p>Dispozitive medicale:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cântar pentru sugari; - cântar pentru copii mari; - taliometru; - panglica-centimetru; - tonometru; - fonendoscop; - oftalmoscop; - ultrasonograf; - aparat Roentghen. 	<p>Dispozitive medicale:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cântar pentru sugari; - cântar pentru copii mari; - panglica-centimetru; - taliometru; - fonendoscop; - tonometru; - oftalmoscop; - ultrasonograf; - aparat Roentghen; - tomografie computerizată; - rezonanță magnetică nucleară; - fibroscop. 	<p>Dispozitive medicale:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cântar pentru sugari; - cântar pentru copii mari; - panglica-centimetru; - fonendoscop; - taliometru; - tonometru; - oftalmoscop; - ultrasonograf; - aparat Roentghen; - tomografie computerizată; - rezonanță magnetică nucleară; - fibroscop.
<p>Examinări paraclinice:</p> <ul style="list-style-type: none"> - laborator: hemoleucograma, teste biochimice (ALT, AST, bilirubina și fracții, glucoza, proteina totală, albumina, ureea, creatinina, amilaza, lipaza), 	<p>Examinări paraclinice:</p> <ul style="list-style-type: none"> - laborator: hemoleucograma, teste biochimice (ALT, AST, bilirubina și fracții, FA, GGT, LDH, glucoza, proteina totală, albumina, ureea, creatinina, amilaza, lipaza, colesterol total, HDL, LDL, VLDL, trigliceride, β-lipoproteide, K, Na, Cl, HCO₃, Ca, P, Mg), 	<p>Examinări paraclinice:</p> <ul style="list-style-type: none"> - laborator: hemoleucograma, teste biochimice (ALT, AST, bilirubina și fracții, glucoza, proteina totală, albumina, ureea, creatinina, amilaza, lipaza, FA, GGT, γ-globuline, LDH, CK, colesterol total, HDL, LDL, VLDL, trigliceride, β-lipoproteide, K, Na, Cl, HCO₃, Ca, P, Mg, ceruloplasmina, vitaminele

<p>coagulograma, sumarul urinei, coprograma.</p> <ul style="list-style-type: none"> - cabinet ecografic; - cabinet radiologic. 	<p>coagulograma, teste la markeri tumorali, teste molecular-genetice, teste imunologice, teste hormonale, sumarul urinei, coprograma;</p> <ul style="list-style-type: none"> - cabinet ecografic; - cabinet radiologic. - cabinet endoscopic; - laborator imunologic; - laborator bacteriologic; - laborator genetic. 	<p>liposolubile, acizii biliari), coagulograma, teste la markeri tumorali, teste molecular-genetice, teste imunologice, teste hormonale, sumarul urinei, coprograma;</p> <ul style="list-style-type: none"> - cabinet ecografic; - cabinet radiologic. - cabinet endoscopic; - laborator imunologic; - laborator bacteriologic; - laborator genetic; - laborator morfopatologic.
<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - coleretice (vezi PCN „Litiaza biliară la copil”), - antipruriginoase (vezi PCN „Colestaza la copil”); - laxative osmotice (vezi PCN „Ciroza hepatică la copil”); - enzimoterapia, vitamine liposolubile, microelemente (vezi PCN „Malabsorbția lipidelor la copil”). 	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - imunosupresoare, corticosteroizi (vezi PCN „Hepatita autoimună la copil”); - coleretice (vezi PCN „Litiaza biliară la copil”), - antipruriginoase (vezi PCN „Colestaza la copil”); - laxative osmotice, diuretice, β-adrenoblocante, antibiotice (vezi PCN „Ciroza hepatică la copil”); - enzimoterapia, vitamine liposolubile, microelemente (vezi PCN „Malabsorbția lipidelor la copil”); - 5-ASA (vezi PCN „Colita ulceroasă la copil”, PCN „Boala Crohn la copil”). 	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - imunosupresoare, corticosteroizi (vezi PCN „Hepatita autoimună la copil”); - coleretice (vezi PCN „Litiaza biliară la copil”), - antipruriginoase (vezi PCN „Colestaza la copil”); - laxative osmotice, diuretice, β-adrenoblocante, antibiotice, preparate din sânge, hemostatice. (vezi PCN „Ciroza hepatică la copil”); - enzimoterapia, vitamine liposolubile, microelemente (vezi PCN „Malabsorbția lipidelor la copil”); - 5-ASA (vezi PCN „Colita ulceroasă la copil”, PCN „Boala Crohn la copil”).

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Scopul	Scopul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărătorul	Numitorul
1.	Depistarea precoce a pacienților cu colangită sclerozantă primară	Ponderea pacienților cu diagnosticul de colangită sclerozantă primară stabilit în prima lună de la apariția semnelor clinice.	Numărul pacienților cu colangită sclerozantă primară stabilit în prima lună de la apariția semnelor clinice, pe parcursul unui an x 100	Numărul total de pacienți cu colangită sclerozantă primară, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialist pe parcursul ultimului an.
2.	Ponderea pacienților la care a fost stabilit diagnosticul colangită sclerozantă primară	Ponderea pacienților cu colangită sclerozantă primară cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu conform recomandărilor PCN	Numărul pacienților cu colangită sclerozantă primară, cărora li sa determinat diagnosticul de bază, în rezultatul examenului clinic, paraclinic obligatoriu conform recomandărilor	Numărul total de pacienți cu diagnosticul definitiv de colangită sclerozantă primară, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe

		„Colangita sclerozantă primară la copil”, stabilindu-se ulterior diagnosticul.	PCN „Colangita sclerozantă primară la copil” pe parcursul ultimului an x 100	parcursul ultimului an.
3.	Creșterea numărului de pacienți cu diagnosticul de colangită sclerozantă primară, supravegheați conform recomandărilor PCN „Colangita sclerozantă primară la copil”.	Proporția pacienților cu diagnosticul de colangită sclerozantă primară, care au fost supravegheați conform recomandărilor PCN „Colangita sclerozantă primară la copil” de către medicul de familie.	Numărul pacienților cu diagnosticul de colangită sclerozantă primară, care au fost supravegheați conform recomandărilor PCN „Colangita sclerozantă primară la copil”, de către medicul de familie pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de colangită sclerozantă primară, care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an.

BIBLIOGRAFIA

1. Clasificația Internațională a Maladiilor, revizia a X-a, București, 1993, vol. 1.
2. Deneau M, et al. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, and overlap in Utah children: epidemiology and natural history. *Hepatology*. 2013;58(4):1392–400.
3. Girard M, Franchi-Abella S, Lacaille F, Debray D. Specificities of sclerosing cholangitis in childhood. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2012. 36:530-35. [Medline].
4. Hirschfield GM, et al. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet*. 2013;382(9904):1587–99
5. Kim WR et al. A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clinic Proceedings* 2000;75:688-694. PubMed.
6. Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary Sclerosing Cholangitis. *The New England journal of medicine*. 2016;375(12):1161-1170.
7. Lindstrom L, et al. Association between reduced levels of alkaline phosphatase and survival times of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(7):841–6.
8. Liu R, Cox K, Guthery SL, Book L, Witt B, Chadwick B, et al. Cholangiocarcinoma and High-Grade Dysplasia in Young Patients with Primary Sclerosing Cholangitis. *Dig Dis Sci*. 2014 Apr 19. [Epub ahead of print]:[Medline].
9. Mieli-Vergani G, Vergani D. Sclerosing cholangitis in children and adolescents. *Clin Liver Dis*. 2016;20(1):99–111.
10. Shimizu M, Iwasaki H, Mase S, Yachie A. Successful treatment of primary sclerosing cholangitis with a steroid and a probiotic. *Case Rep Gastroenterol*. 2012 May. 6(2):249-53. [Medline]. [Full Text].
11. Shneider BL. Diagnostic and therapeutic challenges in pediatric primary sclerosing cholangitis. *Liver Transpl*. 2012 Mar. 18(3):277-81. [Medline].
12. Tabibian JH, Weeding E, Jorgensen RA, Petz JL, Keach JC, Talwalkar JA, et al. Randomised clinical trial: vancomycin or metronidazole in patients with primary sclerosing cholangitis - a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. March 2013. 37(6):604-12. [Medline].
13. Venkat VL, Ranganathan S, Mazariegos GV, Sun Q, Sindhi R. Recurrence of Primary Sclerosing Cholangitis in Pediatric Liver Transplant Recipients. *Liver Transplantation*. 2014 Jun. 20(6):679-86. [Medline].

ANEXA 1. Ghidul pacientului cu colangită sclerozantă primară.

Ce este colangită sclerozantă primară?

Colangita sclerozantă primară reprezintă o maladie a sistemului hepatobiliar, caracterizată prin inflamație cronică difuză și fibroză obliterantă a căilor biliare intra- și/sau extrahepatice, cu evoluție progresantă spre ciroză hepatică și insuficiență hepatică.

Care sunt cauzele?

Etiologia maladei încă nu a fost elucidată definitiv, însă s-a observat declanșarea ei la persoanele cu predispoziție genetică (preponderent la sexul masculin cu rude de gr.I cu colangită sclerozantă primară și/sau maladii autoimune), cu defecte ale imunității umorale și celulare, a fost evidențiată interrelația strânsă cu maladiile inflamatorii intestinale (colita ulcerosă, boala Crohn, colita nedeterminată), debutul fiind condiționat de o serie de factori triggeri (infecții, toxice).

Cum se manifestă?

Debutul instalării și progresării colangitei sclerozante primare poate varia din perioada neonatală pînă la vârsta adolescenței, în dependență de maladiile asociate și complicații, iar tabloul clinic poate include manifestări clinice atât digestive, cât și extradigestive:

- **generale:** fatigabilitate; febră/subfebrilitate, scădere ponderală;

- **digestive:** hepatomegalie, splenomegalie, durere abdominală, hemoragie digestivă; distensie abdominală, semne ale malabsorbției intestinale de lipide (scaun grăsos, semne ale carențelor vitaminice liposolubile).

- **cutanate:** prurit cutanat; icter intermitent, steluțe vasculare, desen vascular cutanat abdominal pronunțat, eritroză palmară, hiperpigmentație, xantoame.

- **endocrine:** atrofie testiculară,

ginecomastie;

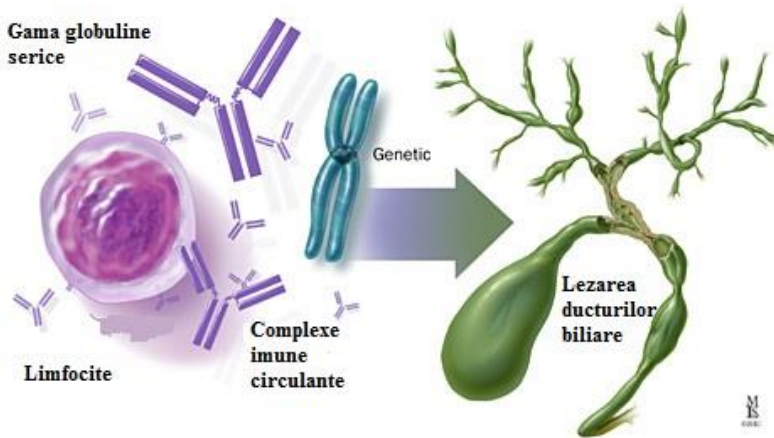
- **neurologice:** encefalopatie hepatică;

- **alte manifestări:** edeme periferice.

Se poate asocia cu alte maladii autoimune: BII (colita ulcerosă, boala Crohn, colita nedeterminată), tiroidita autoimună, diabetul zaharat tip I, miastinia gravis.

Cum se stabilește diagnosticul?

Pentru **confirmarea diagnosticului** sunt necesare efectuarea testelor de laborator: *biochimice* (cu evaluarea funcției hepatice), *imunologice* (cu depistarea anticorpilor specifici), *investigații imagistice* pentru vizualizarea arborelui biliar (*ecografia abdominală, colangiopancreatografia prin RMN, colangiopancreatografia endoscopică retrogradă, etc*), iar în unele cazuri, procedee invazive (*biopsia hepatică*), în raportul analizei



riscului și beneficiului copilului. Pot fi necesare investigații de laborator suplimentare direcționate pentru evaluarea complicațiilor (*hemoleucograma, teste hormonale, coagulograma, sumarul urinei, coprograma*) și instrumentale (*esofagogastroduodenoscopia, CT/RMN abdominală, osteodensitometria, EEG* și altele la necesitate), consultația specialiștilor de profil: endocrinolog, neurolog, genetic, chirurg.

Cum se tratează?

Colangita sclerozantă primară poate fi ținută sub control.

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

- tratamentul etiopatogenetic;
- ameliorarea simptomatică (înlăturarea stazei bilei și pruritului cutanat);
- managementul complicațiilor (deficitului de vitamine liposolubile A, D, E, K și microelementelor, enzimoterapia de substituție; oprirea hemoragiei digestive, înlăturarea ascitei, etc).

Tratamentul nemedicamentos:

- Esențială este o alimentație sănătoasă. În special în cazul copiilor care suferă de această afecțiune, hrana este foarte importantă, pentru că ei sunt oricum în perioada de creștere.
- Medicul poate prescrie anumite suplimente alimentare.
- **Aport nutrițional crescut:** *aportul de proteine* - sugarii necesită un aport de proteine de cca 2-4 g/kgc/zi; fiind limitat în prezența hiperamonemiei. *Aportul de lipide* - cca 30% -35% din totalul de calorii din dietă; 30% -50% din aportul de lipide trebuie să constituie trigliceride cu lanț mediu, deoarece acestea sunt absorbite direct de către epiteliul intestinal și nu necesită săruri biliare pentru digestie și absorbție.
- **Restricția de lichide** este recomandată în hiponatremie ($Na < 125$ mEq/l).

Tratamentul medicamentos va fi administrat doar la indicația medicului specialist!

Tratamentul medicamentos etiopatogenetic (pentru diminuarea activității bolii prin oprirea inflamației - corticosteroizi, imunosupresoare), **simptomatic** (coleretice, antipruriginoase), **al complicațiilor** (enzimoterapia, vitamine liposolubile, microelemente, laxative osmotice, diuretice, preparate din sânge, hemostatice, β -adrenoblocante, antibiotice), **al maladiilor asociate**.

Tratamentul chirurgical va fi inițiat doar la indicația medicului specialist!

În situațiile în care tratamentul conservativ este inefficient, la indicații stricte, prezența complicațiilor (ascită, hemoragie din varicele esofagiene, etc):

- proceduri de drenaj biliar;
- paleativ (paracenteza, hemostaza endoscopică (scleroterapie, ligaturare), șunt porto-sistemic transjugular intrahepatic, etc)
- definitiv (transplant hepatic) – în compromiterea totală a funcției hepatice.

Cum se va supraveghea copilul cu ciroză biliară primară?

Cursul clinic este variabil, fiind dependent de răspunsul procesului autoimun la terapia etiopatogenetică. Principalii factori ce afectează calitatea vieții sunt infecțiile asociate, hemoragia digestivă, encefalopatia hepatică și, nu în ultimul rând, malabsorbția intestinală cu malnutriția ulterioară, astfel fiind necesară supravegherea pe toată perioada copilăriei de către medicul de familie, pediatru, gastroenterolog și la necesitate: endocrinolog, neurolog, chirurg.

Succese!!!

ANEXA 2. Fișa standardizată de audit bazat pe criteriile pentru protocolul clinic național „Colangita sclerozantă primară la copil”

FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERIILE PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „COLANGITA SCLEROZANTĂ PRIMARĂ 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	Colangita sclerozantă primară
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; ≥ 1 oră = 2; nu se cunoaște = 9
13	Data debutului simptomelor	Data (DD: MM: AAAA) 0 = până la 6 luni; 1 = mai mult de 6 luni; 9 = necunoscută
14	Aprecierea criteriilor de spitalizare	Au fost aplicate: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
15	Tratament administrat la Departamentul de urgență	A fost administrat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
16	În cazul răspunsului afirmativ indicați tratamentul (medicamentul, doza, ora administrării):	
17	Transferul pacientului pe parcursul internării în secția de terapie intensivă în legătură cu agravarea patologiei	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
DIAGNOSTICUL		
18	Teste de laborator (biochimice, imunologice)	Au fost efectuate după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
19	Ecografia abdominală	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
19	Colangiopancreatografia prin RMN, colangiopancreatografia endoscopică retrogradă, etc.	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
20	Esofagogastroduodenoscopia	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
21	CT/RMN abdominală	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
22	Aprecierea gradului de inflamație și fibroză hepatică prin metode non-invazive și/sau invazive	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
23	Consult multidisciplinar	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
24		În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
TRATAMENTUL		
25	Tratamentul nemedicamentos	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
26	Tratamentul medicamentos (etiopatogenetic, simptomatic, al complicațiilor, al maladiilor asociate)	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9

27	Tratamentul chirurgical (paleativ, definitiv)	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
28	Răspuns terapeutic	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
29		În cazul răspunsului negativ , tratamentul efectuat a fost în conformitate cu protocol: nu = 0; da = 1
EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA		
30	Data externării sau decesului	Include data transferului la alt spital, precum și data decesului.
31		Data externării (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
32		Data decesului (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
33	Durata spitalizării	ZZ
34	Implimentarea criteriilor de externare	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
35	Prescrierea recomandărilor la externare	Externat din spital cu indicarea recomandărilor: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
DECESUL PACIENTULUI		
36	Decesul în spital	Nu = 0; Decesul cauzat de colangita sclerozantă primară = 1; Alte cauze de deces = 2; Nu se cunoaște = 9