

**MINISTERUL  
SĂNĂTĂȚII  
AL REPUBLICII MOLDOVA**



**МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА**

# **SINDROMUL CRIGLER – NAJJAR LA COPIL**

**protocol clinic național**

*Chișinău  
2011*

## CUPRINS

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT.....	3
PREFAȚĂ.....	3
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	
A.1. Diagnosticul.....	3
A.2. Codul bolii.....	3
A.3. Utilizatorii.....	3
A.4. Scopurile protocolului.....	3
A.5. Data elaborării protocolului: 2011.....	3
A.6. Data reviziei următoare: 2013.....	3
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului.....	4
A.8. Definițiile folosite în document.....	4
B. PARTEA GENERALĂ	
B.1. Nivel de asistență medicală primară.....	7
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator.....	8
B.3. Nivel consultativ specializat.....	9
B.4. Nivel de asistență medicală spitalicească.....	10
C. 1. ALGORITMI DE CONDUIȚĂ.....	13
C 1. Managementul de conduită al copiilor cu hiperbilirubinemie.....	13
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR.....	13
C.2.1. Clasificarea hiperbilirubinemiilor funcționale.....	14
C.2.2. Factorii etiologici în dezvoltarea sindromului Crigler-Najjar.....	14
C.2.3. Profilaxia.....	15
C.2.4. Screening-ul.....	15
C.2.5. Conduita pacientului.....	15
C.2.5.1. Anamneza.....	15
C.2.5.2. Examenul clinic.....	16
C.2.5.3. Investigații paraclinice.....	17
C.2.5.4. Diagnosticul diferențial în sindromul Crigler-Najjar la copii.....	18
C.2.6. Tratamentul sindromului Crigler-Najjar la copii.....	20
C.2.6.1. Tratamentul medicamentos.....	20
C.2.7. Supravegherea copiilor cu sindromul Crigler-Najjar.....	22
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI.....	23
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară.....	23
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator.....	24
D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de pediatrie ale spitalelor raionale, municipale.....	24
D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de gastrologie ale spitalelor republicane.....	25
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI.....	25
BIBLIOGRAFIE.....	26
Anexa 1. Ghidul pacientului cu sindromul Crigler-Najjar la copii.....	27

## ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

<b>CIM-X</b>	Clasificarea Internațională a Maladiilor, revizia a X-a;
<b>SNC</b>	Sistemul nervos central
<b>UGT/UDP</b>	Uridin-glucuronil-transferaza

## PREFAȚĂ

Protocolul național a fost elaborat de către grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS RM), constituit din specialiștii IMSP Institutul de Cercetări Științifice în domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului. Protocolul de față a fost fundamentat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind „Sindromul Crigler- Najjar 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. Diagnosticul:

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

### A.2. Codul bolii

**E 80.5**            **Boala Crigler și Najjar**

### A.3. Utilizatorii:

- Oficiile medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicale de familie);
- Centrele de sănătate (medici de familie);
- Centrele medicilor de familie (medici de familie);
- Instituțiile/secțiile consultative (medici gastrologi);
- Asociațiile medicale teritoriale (medici de familie, medici pediatri, medici gastrologi);
- Secțiile de pediatrie ale spitalelor raionale și municipale (medici pediatri, medici gastrologi);
- Secția gastrologie, IMSP Institutul de Cercetări Științifice în domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului (medici gastrologi, medici pediatri);
- Secția boli intestinale ale Spitalului Republican pentru copiii “E.Coțaga” (medici gastrologi, medici pediatri).

### A.4. Scopurile protocolului

1. Sporirea eficienței diagnosticului precoce a pacienților cu sindrom Crigler-Najjar.
2. A spori calitatea examinării clinice și paraclinice a pacienților cu sindrom Crigler-Najjar.
3. Minimalizarea numărului de sechele neurologice severe și numărul cazurilor de deces prin icter nuclear.
4. Reducerea numărului de acutizări ale sindromului Crigler-Najjar.

### A.5. Data elaborării protocolului: 2011

### A.6. Data reviziei următoare: 2013

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

Numele	Funcția deținută
Dr. Ion Mihu, doctor habilitat în medicină, profesor universitar	Șef secție gastrologie. Specialist principal gastroenterolog-pediatru al MS RM. IMSP Institutul de Cercetări Științifice în domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului.
Olga Tighineanu, doctorand	Secția gastrologie. IMSP Institutul de Cercetări Științifice în domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului.
Margareta Manole, secundar clinic	Secția gastrologie. IMSP Institutul de Cercetări Științifice în domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului.

## Protocolul a fost discutat aprobat și contrasemnat:

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

## A.8. Definițiile folosite în document

**Sindromul Crigler - Najjar** – anomalie ereditară cu transmitere autosomal – recisivă, avînd la bază un deficit permanent de glucorono-conjugare, prin absența glucoronil-transferazei.

**Sindromul Crigler - Najjar tip I** – maladie autosomal – recisivă, caracterizată prin absența totală a UDP-glucuronil-transferazei și se manifestă clinic prin icter nuclear.

**Sindromul Crigler - Najjar tip II** – maladie 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 ganlionilor bazali, de nivelurile crescute de bilirubină neconjugată.

## A.9. Informație epidemiologică

- **Incidența generală:**
  - tip I: 1 caz la 1000000 de nașteri în lume;
  - tip II: sporadic (cîteva sute de cazuri au fost descrise în literatura mondială);
  - R. Moldova este necunoscută.
- **Prezentare generală:**
  - *Sindromul Crigler - Najjar tip I*
    - în 1952 a fost descris pentru prima dată de Crigler și Najjar.
  - *Sindromul Crigler – Najjar tip II (sindromul Arias)*
    - în 1962 descris pentru prima dată de către Arias.

### Caseta 1. *Particularitățile metabolismului bilirubinei*

- **Sursa primară**
  - 80 % eritrocite îmbătrânite;
  - 10-15 % din degradarea hemoglobinei neutilizate la nivelul măduvei osoase;
  - 1-5 % rezultă din fermentii hematici (citocrom, mioglobină, catalaze, peroxidaze);
  - prin degradarea hemoglobinei rezultă: fierul feros, globina și hemul care prin procese enzimatic succesive este convertit în biliverdină apoi sub acțiunea biliverdin-reductazei trece în bilirubină.
- **Calea de transport**
  - bilirubina neconjugată circulă în plasmă legată de albumină, formînd complexul albumin-bilirubină;
  - fiecare moleculă de albumină umană poate lega trei molecule de bilirubină neconjugată (1 gr de albumină umană poate lega 15 mg de bilirubină);
  - nu poate trece bariera hematoencefalică și nici membrana glomerulară.
- **Conjugarea**
  - complexul bilirubin-albumină ajungînd la nivelul membranei hepatocitare se produce disocierea complexului și bilirubina neconjugată intră în hepatocit;
  - are loc conjugarea ei cu 1- 2 acizi glucuronici sub acțiunea enzimei bilirubin-uridin-glucuronil-transferaza, astfel bilirubina neconjugată (liposolubilă) este transformată într-un compus hidrosolubil, generînd glucuronidul de bilirubină;
- **Calea posthepatică (postconjugare)**
  - bilirubina conjugată este secretată cu bila ajungînd la nivelul ileonului și colonului, unde bacteriile hidrolizează glucuronidul de bilirubină cu ajutorul unei enzime beta-glucuronidaza în urobilinogen;
  - cea mai mare parte din urobilinogen este excretată cu masele fecale sub formă de stercobilinogen, restul se absoarbe în intestin,
  - urobilinogenul absorbit este excretat o parte cu urina, iar restul reintră în circuitul enterohepatic;
  - fiziologic se excretă cu urina zilnic pînă la 4 mg de urobilinogen.
- **Tipurile de bilirubină**
  - *bilirubina neconjugată* – este liposolubilă, nu trece filtrul renal, trece bariera hematoencefalică, provocînd apariția icterului nuclear;
  - *bilirubina conjugată* – este hidrosolubilă, trece filtrul renal, dar nu trece bariera hematoencefalică, prezența ei în urină este dovada hiperbilirubinemiei conjugate.
- **Particularități la nou-născuți**
  - în prima săptămîină de viață și în special la prematuri, se poate constata o micșorare temporară a activității glucuronil-transferazei, ceea ce determină apariția icterului fiziologic tranzitoriu sau hiperbilirubinemia indirectă.

*Notă: În sindromul Crigler-Najjar tip I se constată absența totală a enzimei UDP-glucuronil-transferaza, dar în tip II se remarcă scăderea marcată a activității acestei enzime.*

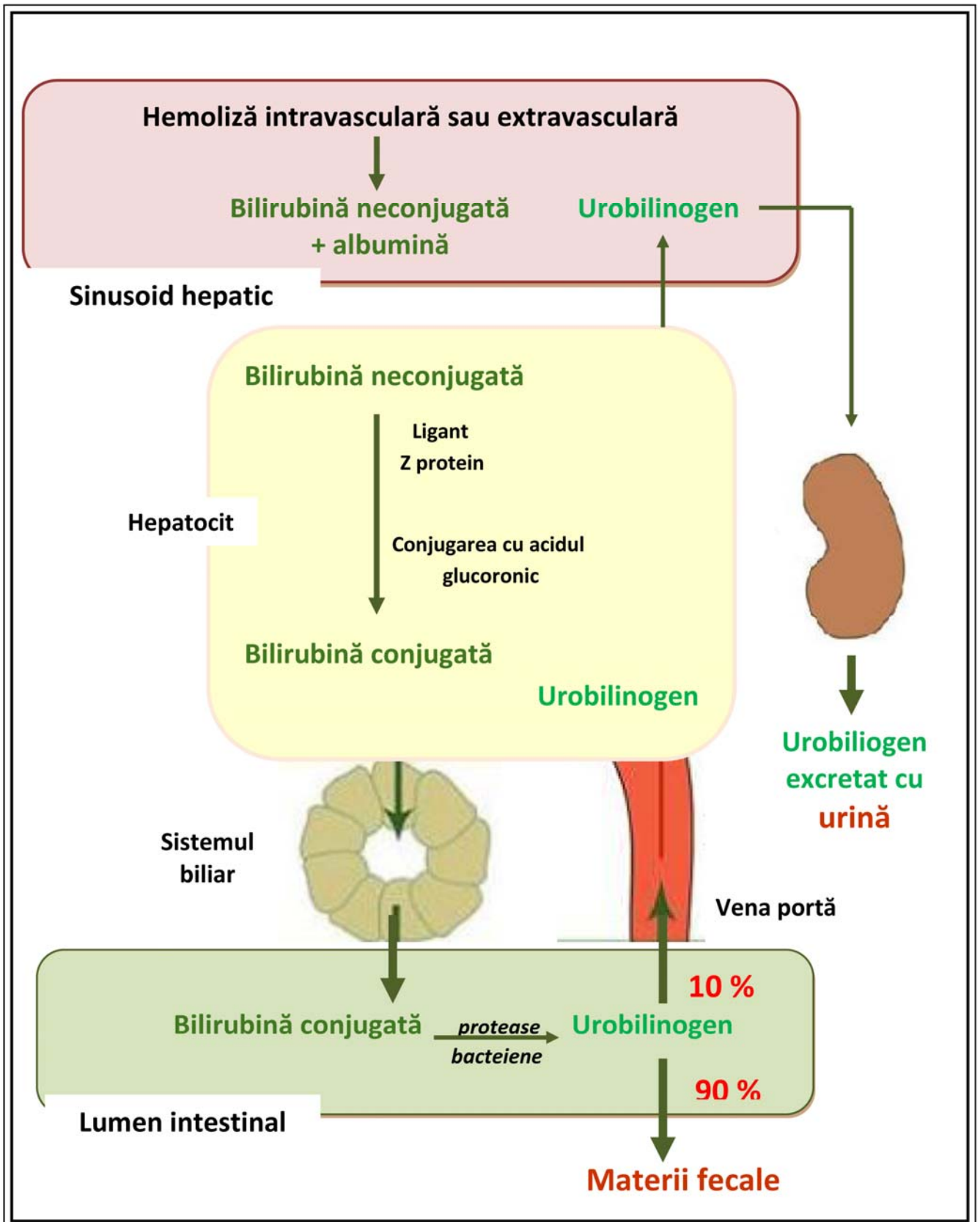


Fig. 1. Metabolismul bilirubinei

## B. PARTEA GENERALĂ

<i>B.1. Nivel de asistență medicală primară</i>		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Profilaxia</b>		
1.1. Profilaxia primară (capitolul 2.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metode de profilaxie primară la moment în sindromul Crigler – Najjar nu se întreprind.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind.</li> </ul>
1.2. Profilaxia secundară (capitolul 2.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaxia secundară este direcționată spre preîntâmpinarea factorilor de risc.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preîntâmpinarea factorilor ce pot condiționa acutizările.</li> </ul>
1.3. <i>Screening</i> -ul (capitolul 2.4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Screening</i>-ul primar în sindromul Crigler - Najjar nu se efectuează.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metode de <i>screening</i> în sindromul Crigler – Najjar nu există.</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Suspectarea diagnosticului de sindrom Crigler- Najjar (capitolul 2.5.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manifestările clinice pentru sindromul Crigler-Najjar sunt: icter, febră, convulsii, dereglări auditive, vizuale, de coordonare, refuză alimentația, țipăt encefalic.</li> <li>• Investigațiile inițiale de laborator în sindrom Crigler-Najjar trebuie să includă: hemograma desfășurată, sumarul urinei, teste biochimice (bilirubina cu fracțiile ei, ALAT; ASAT, FA, LDH).</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza și evaluarea factorilor de risc;</li> <li>• Examenul clinic;</li> <li>• Diagnosticul diferențial;</li> <li>• Investigații paraclinice obligatorii.</li> </ul> <b>Recomandabil:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Investigații paraclinice recomandabile.</li> </ul>
I	II	III
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (capitolul 2.5.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toți pacienții cu suspjecție la sindrom Crigler-Najjar vor fi îndreptați la consultația gastroenterologului pediatru.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spitalizarea copiilor cu sindrom Crigler-Najjar este în funcție de vîrstă, manifestări clinice și evoluția bolii</li> <li>• Evaluarea criteriilor pentru spitalizare.</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (capitolul 2.6.1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se recomandă ca copiii și adolescenții cu diagnosticul de sindrom Crigler-Najjar să evite stresul, consumul de alcool, consumul de medicamente, infecțiile intercurrente.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomandări privind modificarea regimului igienodietetic.</li> </ul>
3.2. Tratamentul medicamentos (capitolul 2.6.2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Crigler - Najjar tip I</i> necesită tratamentul prompt al icterului nuclear, pentru a reduce sau a evita sechelele neurologice severe.</li> <li>• <i>Crigler - Najjar tip II</i> - nu necesită tratament sau fenobarbital, fiind unica metodă de tratament, avînd ca</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluarea strategiei de tratamnet în funcție de manifestările clinice;</li> <li>• Supravegherea eventualelor complicații;</li> </ul>

	<p>scop, gestionarea simptomelor neurologice și prevenirea apariției complicațiilor.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fototerapie pentru diminuarea hiperbilirubinemiei neconjugate la nou-născutul icteric.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Supravegherea reacțiilor adverse ale medicamentelor.</li> </ul>
<b>4. Supravegherea</b> (capitolul 2.7)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Supravegherea pacienților se va efectua în comun cu medicul specialist gastroenterolog-pediatru, pediatru și medicul de familie.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se va elabora un plan individual de supraveghere, în funcție de evoluția sindromului Crigler-Najjar.</li> </ul>

### B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator

Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Profilaxia</b>		
1.2. Profilaxia primară (capitolul 2.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metode de profilaxie primară la moment în sindromul Crigler – Najjar nu se întreprind.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind.</li> </ul>
1.2. Profilaxia secundară (capitolul 2.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Profilaxia secundară este direcționată spre preîntâmpinarea factorilor de risc.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Preîntâmpinarea factorilor ce pot condiționa acutizările.</li> </ul>
1.3. <i>Screening</i> -ul (capitolul 2.4)	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Screening</i>-ul primar în sindromul Crigler - Najjar nu se efectuează.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metode de <i>screening</i> în sindromul Crigler – Najjar nu există.</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Suspectarea diagnosticului de sindrom Crigler- Najjar (capitolul 2.5.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Manifestările clinice pentru sindromul Crigler-Najjar sunt: icter, febră, convulsii, dereglarea auditive, vizuale, de coordonare, refuză alimentația, țipăt encefalic.</li> <li>Investigațiile inițiale de laborator în sindrom Crigler-Najjar trebuie să includă: hemograma desfășurată, sumarul urinei, teste biochimice (bilirubina cu fracțiile ei, ALAT; ASAT, FA, LDH);</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza și evaluarea factorilor de risc</li> <li>Examenul clinic;</li> <li>Diagnosticul diferențial;</li> <li>Investigații paraclinice obligatorii.</li> </ul> <p><b>Recomandabil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Investigații paraclinice recomandabile.</li> </ul>
I	II	III
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (capitolul 2.5.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Toți pacienții cu suspecție la sindrom Crigler-Najjar vor fi îndreptați la consultația gastroenterologului pediatru.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Spitalizarea copiilor cu sindrom Crigler-Najjar este în funcție de vîrstă, manifestări clinice și evoluția bolii</li> <li>Evaluarea criteriilor pentru spitalizare.</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		

3.1. Tratamentul nemedicamentos (capitolul 2.6.1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se recomandă ca copiii cu sindrom Crigler-Najjar să evite stresul, să se efectueze sanarea focarelor cronice de infecție.</li> </ul>	<b>Obligatori:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recomandări privind modificarea regimului igienodietetic.</li> </ul>
3.2. Tratamentul medicamentos (capitolul 2.6.2)	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Crigler - Najjar tip I</i> necesită tratamentul prompt al icterului nuclear, pentru a reduce sau a evita sechelele neurologice severe.</li> <li><i>Crigler - Najjar tip II</i> - nu necesită tratament sau fenobarbital, fiind unica metodă de tratament, având ca scop, gestionarea simptomelor neurologice și prevenirea apariției complicațiilor.</li> <li>Fototerapie pentru diminuarea hiperbilirubinemiei neconjugate la nou-născutul icteric.</li> </ul>	<b>Obligatori:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluarea strategiei de tratament în funcție de manifestările clinice;</li> <li>Supravegherea eventualelor complicații;</li> <li>Supravegherea reacțiilor adverse ale medicamentelor.</li> </ul>
4. Supravegherea (capitolul 2.7)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Supravegherea pacienților se va efectua în comun cu medicul specialist gastroenterolog-pediatru, pediatru și medicul de familie.</li> </ul>	<b>Obligatori:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se va elabora un plan individual de supraveghere, în funcție de evoluția sindromului Crigler-Najjar.</li> </ul>

### B.3. Nivelul consultativ specializat

Descriere (măsur)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Profilaxia</b>		
1.3. Profilaxia primară (capitolul 2.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metode de profilaxie primară la moment în sindromul Crigler – Najjar nu se întreprind.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind.</li> </ul>
1.2. Profilaxia secundară (capitolul 2.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Profilaxia secundară este direcționată spre preîntâmpinarea factorilor de risc.</li> </ul>	<b>Obligatori:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Preîntâmpinarea factorilor ce pot condiționa acutizările.</li> </ul>
1.3. Screening-ul (capitolul 2.4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Screening-ul primar în sindromul Crigler - Najjar nu se efectuează.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metode de screening în sindromul Crigler – Najjar nu există.</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Suspectarea diagnosticului de sindrom Crigler- Najjar (capitolul 2.5.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Manifestările clinice pentru sindromul Crigler-Najjar sunt: icter, febră, convulsii, dereglări auditive, vizuale, de coordonare, refuză alimentația, țipăt encefalic.</li> <li>Investigațiile inițiale de laborator în sindrom Crigler-Najjar trebuie să includă: hemograma desfășurată, sumarul urinei, teste biochimice (bilirubina cu fracțiile ei, ALAT; ASAT, FA, LDH);</li> </ul>	<b>Obligatori:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza și evaluarea factorilor de risc</li> <li>Examenul clinic;</li> <li>Diagnosticul diferențial;</li> <li>Investigații paraclinice obligatorii.</li> </ul> <b>Recomandabil:</b>

I	II	III
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (capitolul 2.5.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Toți pacienții cu suspecție la sindrom Crigler-Najjar vor fi îndreptați la consultația gastroenterologului pediatru.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Investigații paraclinice recomandabile.</li> </ul> <p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Spitalizarea copiilor cu sindrom Crigler-Najjar este în funcție de vîrstă, manifestări clinice și evoluția bolii</li> <li>Evaluarea criteriilor pentru spitalizare.</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (capitolul 2.6.1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se recomandă ca copiii cu sindrom Crigler-Najjar să evite stresul, să se efectueze sanarea focarelor cronice de infecție.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recomandări privind modificarea regimului igienodietetic.</li> </ul>
3.2. Tratamentul medicamentos (capitolul 2.6.2)	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Crigler - Najjar tip I</i> necesită tratamentul prompt al icterului nuclear, pentru a reduce sau a evita sechelele neurologice severe.</li> <li><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.</li> <li>Fototerapie pentru diminuarea hiperbilirubinemiei neconjugate la nou-născutul icteric.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluarea strategiei de tratament în funcție de manifestările clinice;</li> <li>Supravegherea eventualelor complicații;</li> <li>Supravegherea reacțiilor adverse ale medicamentelor.</li> </ul>
<b>4. Supravegherea</b> (capitolul 2.7)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Supravegherea pacienților se va efectua în comun cu medicul specialist gastroenterolog-pediatru, pediatru și medicul de familie.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se va elabora un plan individual de supraveghere, în funcție de evoluția sindromului Crigler-Najjar.</li> </ul>

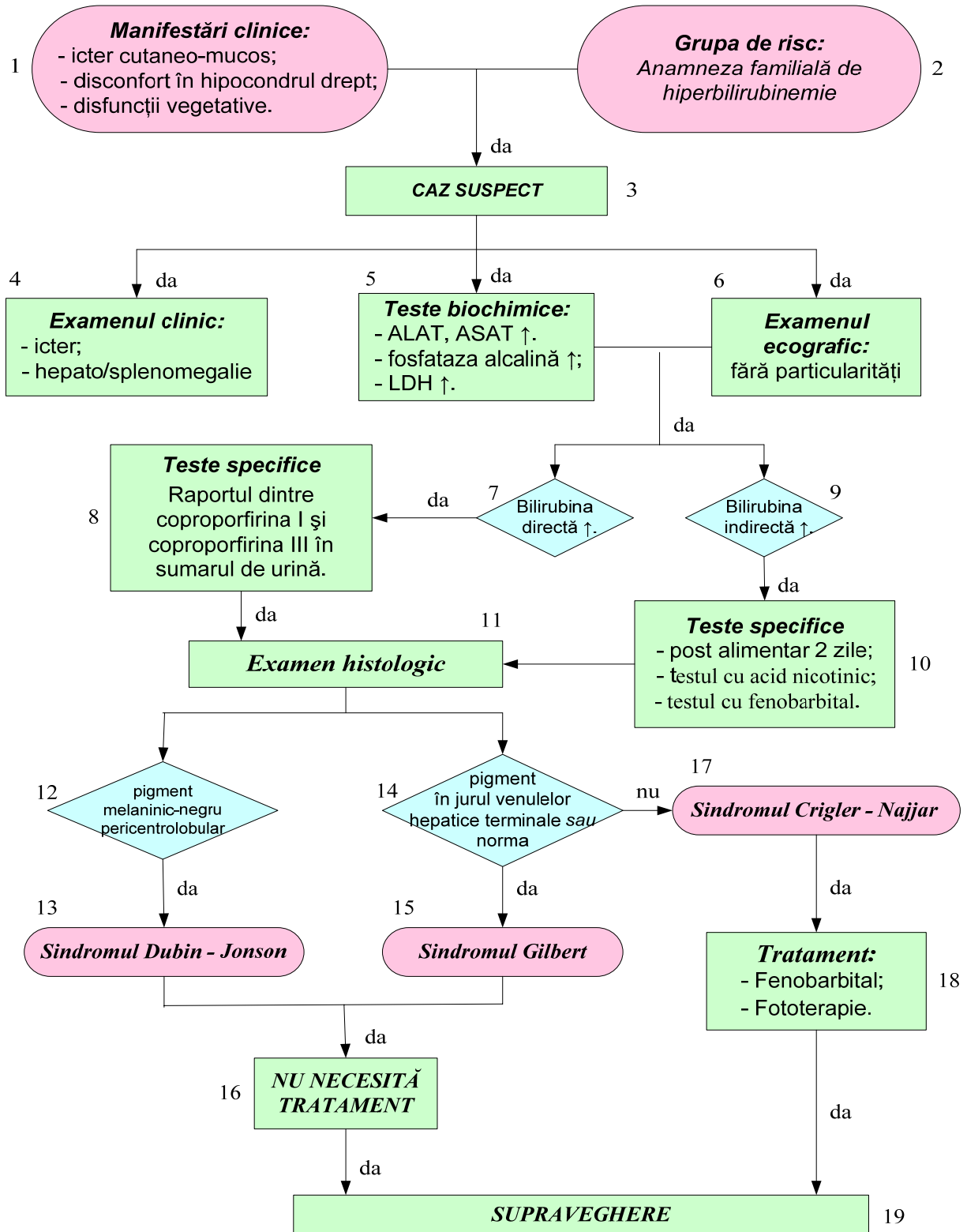
<b>B.4. Nivel de asistență medicală spitalicească</b>		
Descriere (măsuri)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Spitalizare</b> (capitolul )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Spitalizarea este necesară pentru efectuarea intervențiilor și procedurilor diagnostice și terapeutice care nu pot fi executate în condiții de ambulator (scintigrafia biliară, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară etc.).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Criteriile de spitalizare.</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Confirmarea diagnosticului de sindrom	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnosticul se confirmă prin evaluarea clinică, corelarea investigațiilor de laborator și examinărilor</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza și evaluarea factorilor de risc;</li> </ul>

Crigler-Najjar	<p>paraclinice.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Investigațiile inițiale de laborator în sindrom Crigler-Najjar trebuie să includă: hemograma desfășurată, sumarul urinei, teste biochimice (bilirubina cu fracțiile ei, ALAT; ASAT, FA, LDH).</li> <li>• Markerii hepatitelor virale B, C (HBsAg, HBeAg, Anti-HBcor sumar, Anti-HCV; ADN-HBV, ARN-HCV, ARN-HVD), evaluarea anticorpilor la citomegalovirus (Anti-CMV Ig M, Anti-CMV Ig G) pentru diagnostic diferențial.</li> <li>• Examenul ecografic pune în evidență modificările în structura colecistului și ficatului, dimensiunile, forma, pereții, aspectul mucoasei, prezența calculilor biliari, anomaliilor de poziție, formă, însă rămâne neinformativ în sindromul Crigler-Najjar.</li> <li>• Pot fi utilizate, la necesitate, proceduri imagistice complementare, ce includ scintigrafia biliară, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examenul clinic;</li> <li>• Diagnosticul diferențial;</li> <li>• Investigații paraclinice obligatorii.</li> </ul> <p><b>Recomandabil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Investigații paraclinice recomandabile.</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratamentul nemedicamentos ( <i>capitolul 2.6.1</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se recomandă ca copiii cu sindrom Crigler-Najjar să evite stresul, să se efectueze sanarea focarelor cronice de infecție.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Respectarea regimului igienodietetic;</li> <li>• Restricția activității fizice.</li> </ul>
3.2. Tratamentul medicamentos ( <i>capitolul 2.6.2</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Crigler - Najjar tip I</i> necesită tratamentul prompt al icterului nuclear, pentru a reduce sau a evita sechelele neurologice severe.</li> <li>• <i>Crigler - Najjar tip II</i> - nu necesită tratament sau fenobarbital, fiind unica metodă de tratament, având ca scop, gestionarea simptomelor neurologice și prevenirea apariției complicațiilor.</li> <li>• Fototerapie pentru diminuarea hiperbilirubinemiei neconjugate la nou-născutul icteric.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluarea strategiei de tratament în funcție de manifestările clinice;</li> <li>• Supravegherea eventualelor complicații;</li> <li>• Supravegherea reacțiilor adverse ale medicamentelor.</li> </ul>
<b>4. Externarea</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durata aflării în staționar poate fi 14-21 zile, în funcție de evoluția bolii, complicații și de eficacitatea tratamentului.</li> </ul>	<p>Extrasul <b>obligatoriu</b> va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ diagnosticul precizat desfășurat;</li> <li>✓ rezultatele investigațiilor și tratamentului efectuat;</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"><li>✓ recomandări explicite pentru pacient;</li><li>✓ recomandări pentru medicul de familie.</li></ul> <p><b>OBLIGATORIU:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Aplicarea criteriilor de externare;</li><li>• Elaborarea planului individual de supraveghere în funcție de evoluția bolii, conform planului tip de supraveghere;</li><li>• Oferirea informației pentru pacient (<i>Ghidul pacientului, Anexa 1</i>)</li></ul>
--	--	---

## C. 1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

### C 1.1. Managementul de conduită al copiilor cu hiperbilirubinemie



LEGENDĂ

condiție

soluție

opțiune

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

### C. 2. 1. Clasificarea sindromului Crigler – Najjar

#### Caseta 2. Clasificarea hiperbilirubinemiei neconjugate, cu deficit de conjugare a bilirubinei

- a) **sindromul Crigler – Najjar:**
  - a. tip I
  - b. tip II (sindromul Arias)
- b) **sindromul Crigler – Najjar:**
  - *forma majoră* (debutează neonatal);
  - *forma minoră* (debut în adolescență).

### C.2.2. Factorii etiologici în sindromul Crigler - Najjar

#### Caseta 3. Factorii etiologici în sindromului Crigler - Najjar

- modificări în secvența de codificare a genei UGT1A în UGT, avînd activitate redusă/absentă;
- gena UGT1A este localizată pe cromozomul 2q37;
- 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;
- **tip I** asociat cu absența completă a enzimei, rezultînd nivele ridicate de bilirubină neconjugată la naștere;
- **tip II** manifestată cu scăderea marcată a activității enzimei hepatice, rezultînd nivele mici de bilirubină neconjugată în plasmă.

#### Caseta 4. Factorii de risc în sindromul Crigler - Najjar

- **Vîrsta:**
  - sindromul Crigler - Najjar tip I se manifestă după naștere sau perioada neonatală;
  - 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.
- **Locul de trai:**
  - 1 caz la un milion de nașteri SUA.
- **Factori medicamentoși:**
  - tip II – penicilinele, salicilații, sulfonamidele, cotrimoxazolul.
- **Factorii psihosociali:**
  - stresul acut;
  - stresul cronic;
  - surmenajul.
- **Afecțiuni asociate semnificativ cu sindromul Crigler - Najjar:**
  - anemiile hemolitice congenitale/dobîndite;
  - hemoglobinopatii.
- **Factori favorizanți:**
  - tip I: consangvinitatea;

- tip II: stresul acut/cronic, infecțiile intercurrente, maladiile asociate cronice în acutizare, anestezia, consumul de medicamente.

- **Fumatul:**

- activ sau pasiv duce la repercursiuni, recidivarea sindromului Crigler - Najjar.

### C.2.3. Profilaxia

#### Caseta 5. Profilaxia sindromului Crigler - Najjar la copii

Măsuri de profilaxie primară pentru sindromul Crigler - Najjar nu se întreprind.

Profilaxia secundară constă în:

- preîntâmpinarea factorilor de ric și a celor ce pot precipita acutizările;
- evitarea stărilor psihoemoționale și a stresului, infecțiilor intercurrente, anesteziei, consumul drogurilor;
- sanarea focarelor cronice de infecție și fortificarea statutului imun.

### C.2.4. Screening-ul

#### Caseta 6. Screening-ul sindromului Crigler - Najjar la copii

- Screening primar al sindromului Crigler - Najjar 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 7. Repere anamnestice pentru diagnosticul sindromului Crigler - Najjar la copii

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

### C.2.5.2. Examenul clinic

#### Caseta 8. Manifestările clinice în sindromul Crigler-Najjar la copii

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

#### Caseta 9. Manifestările clinice a icterului nuclear sau encefalopatiei bilirubinice

- **Encefalopatia bilirubică acută**
  - 55-65 % din copii;
  - 20-30 % anomalii neurologice;
  - 15 % nu prezintă nici un semn neurologic.
- **Encefalopatia bilirubică 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 decât 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, suptului, hipotonie, plîns ascuțit, 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 10. Semnele de alarmă în sindromul Crigler - Najjar

- |                         |                   |
|-------------------------|-------------------|
| - hipotonie/hipertonie; | - atetoză, coree; |
|-------------------------|-------------------|

<ul style="list-style-type: none"> <li>- hiperreflexie;</li> <li>- paralizie cerebrală;</li> <li>- sindrom febril.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- convulsii;</li> <li>- afectarea văzului;</li> <li>- afectarea auzului.</li> </ul>
---	--

### **C.2.5.. Investigații paraclinice**

#### **Caseta 11. Particularitățile examinărilor instrumentale în sindromul Crigler - Najjar**

- examenul ecografic, radiografia de ansamblu a cavității abdominale, scintigrafia hepatică, tomografia computerizată sunt fără modificări, astfel fiind neinformative;
- aceste investigații pot fi efectuate pentru diagnosticul diferențial cu alte patologii, ce evoluează cu icter;
- examenul histologic relevă aspectul normal al țesutului hepatic.

#### **Caseta 12. Investigațiile imagistice în sindromul Crigler - Najjar**

- **Examenul ecografic**
  - furnizează informații despre morfologia ficatului și a căilor biliare;
  - prezența calculilor în vezicula biliară;
  - relevă tumorile hepatice;
  - prezența splenomegaliei, ascitei;
  - diferențierea colestazei intrahepatice și extrahepatice.
- **Radiografia de ansamblu a cavității abdominale**
  - relevă calculii biliari radiopaci;
  - chistul hidatic cu calcificări;
  - calcificări pancreatice.
- **Tomografia computerizată**
  - anatomia regiunii hepato-biliare, starea ductelor biliare;
  - prezența unor elemente lezionale: chisturi, tumori hepatice sau a organelor adiacente.
- **Rezonanța magnetică nucleară**
  - este net superioară tomografiei computerizate, asigurând informații imagistice precise.
- **Examenul histologic**
  - relevă aspectul și morfologia ficatului în limitele normei.

**Tabelul 1. Examinările de laborator pentru stabilirea diagnosticului de sindrom Crigler - Najjar**

<b>Examinarea paraclinică</b>	<b>Rezultatele scontate</b>
<b>Examenul sumar de sânge</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemoglobina – N;</li> <li>- Eritrocite – N;</li> <li>- Leucocite – N;</li> <li>- VSH – N;</li> <li>- Reticulocite – N,↑;</li> <li>- Morfologia eritrocitelor.</li> </ul>
<b>Testele biochimice</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bilirubina indirectă – ↑ (neconjugată, liberă);</li> <li>- ALAT, ASAT –N, ↑ în sindromul de citoliză;</li> <li>- Fosfataza alcalină- N,↑ în sindromul de colestază;</li> <li>- LDH- N,↑ în sindromul de citoliză;</li> </ul>

	- Colesterolul – N, ↑ în sindromul de colestază..
<b>Grupa sanguină , Rh</b>	
<b>Examenul sumar de urină</b>	- absența pigmentilor biliari în sedimentul urinar.
<b>Examenul materiilor fecale</b>	- diagnosticul diferențial cu alte patologii cu sindrom icteric.
<b>Teste serologice</b>	- HBsAg, HBeAg, Anti- HBcor sumar, Anti-HCV; - ADN-HBV, ARN-HCV, ARN-HVD; - Anti-CMV Ig M, Anti-CMV Ig G.

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

	<b>AM primară</b>	<b>AM specializată de ambulator</b>	<b>AM spitalicească</b>
<i>Examenul ecografic</i>	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
<i>Examenul radiologic de ansamblu</i>		<b>R</b>	<b>O</b>
<i>Examenul histologic</i>			<b>O</b>
<i>Scintigrafia biliară</i>			<b>R</b>
<i>Tomografia computerizată</i>			<b>R</b>
<i>Analiza generală a sîngelui</i>	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
<i>Reticulocite</i>	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
<i>Morfologia eritrocitelor</i>	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
<i>Analiza generală a urinei</i>	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
<i>Analiza materiilor fecale</i>	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
<i>ALAT, ASAT</i>	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
<i>Bilirubina și fracțiile ei</i>	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
<i>Fosfataza alcalină</i>	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
<i>Colesterolul</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>LDH</i>	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
<i>Proteina totală</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>Albumina</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>Uree</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>Fibrinogen</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>Protrombina</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>Teste serologice/markerii virali</i>		<b>R</b>	<b>O</b>

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

#### **C.2.5.4. Diagnosticul diferențial în sindromul Crigler - Najjar**

<b>Caseta 13. Diagnosticul diferențial al sindromului Crigler - Najjar cu alte patologii</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- sindrom Gilbert;</li> <li>- boala hemolitică a nou- născutului;</li> <li>- siclemia, microsferocitoza ereditară;</li> <li>- eritropoieză inefficientă;</li> <li>- policitemia;</li> <li>- hemoglobinopatii: talasemia <math>\alpha</math>, <math>\beta</math>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- icter indus de laptele matern;</li> <li>- icter neonatal fiziologic;</li> <li>- prematuritatea;</li> <li>- hepatită, ciroză avansată;</li> <li>- deficit de glucoză-6-fosfat-dehidrogenaza;</li> <li>- deficit de piruvat-kinaza.</li> </ul>

<b>Caseta 14. Diagnosticul diferențial al icterului nuclear cu alte patologii</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- sepsis neonatal, hipoxie;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- hipotiroidism;</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>- stenoza pilorică hipertofică;</li> <li>- hipoglicemie;</li> <li>- infecția virală herpetică;</li> <li>- leucomalacia periventriculară.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- galactozemie;</li> <li>- fructozemie;</li> <li>- hiperamonemia;</li> <li>- meningita.</li> </ul>
--	---

**Tabelul 3. Particularitățile de diagnostic ale sindromul Crigler – Najjar, tip I și II**

<i> criterii clinice</i>	<i> Tip I</i>	<i> Tip II</i>
<b>Enzima UGT1A1</b>	- absentă total	- este prezentă la niveluri detectabile - 10 % din normă
<b>Icter</b>	- intens, apare în primele zile de viață - progresează rapid în a doua săptămână	- nou-născuți sănătoși la naștere, fără semne de boală hepatică - se poate manifesta doar în perioada de adolescență.
<b>Bilirubina</b>	- 17-50 mg/dl - <b>hiperbilirubinemie neconjugată severă</b> - absența totală a bilirubinei conjugate în bilă - trecerea bilirubinei prin bariera hemato-encefalică	- 6-22 mg/dl - <b>hiperbilirubinemie neconjugată moderată</b>
<b>Icter nuclear</b>	- prezent	- rar
<b>Tratament cu fenobarbital</b>	- nefavorabil	- eficient - scade bilirubina cu cel puțin 25 %
<b>NOTĂ:</b> Măsurarea activității transferazei și răspunsul la tratamentul cu fenobarbital diferențiază tipul I de tipul II al sindromului.		

**Tabelul 4. Diagnosticul diferențial al sindromului Crigler - Najjar cu celelalte sindroame genetice**

<i> Criterii clinice</i>	<i> Sindrom Gilbert</i>	<i> Sindrom Crigler - Najjar</i>	<i> Sindrom Dubin - Johnson</i>	<i> Sindrom Rotor</i>
<b>Cauza</b>	- deficit parțial al enzimei bilirubin-UGT	- deficit total al enzimei bilirubin-UGT	- tulburarea excreției bilirubinei conjugate	- tulburarea excreției bilirubinei conjugate
<b>Vârsta apariției</b>	- adolescență	- după naștere	- adolescență	- copilărie - adolescență
<b>Manifestări clinice</b>	- icter moderat - iritabilitate - fatigabilitate - disfuncții vegetative	- icter intens - icter nuclear	- icter intermitent - fatigabilitate - inapetență - greață - disconfort în hipocondrul drept	- icter intermitent
<b>Bilirubina</b>	- indirectă moderată	- indirectă severă	- directă/conjugată	- directă/conjugată
<b>Pigmenți biliari în</b>	- absenți	- absenți	- prezenți	- prezenți

<b>urină</b>				
<b>Testele funcționale hepatice</b>	- normale	- normale	- normale	- normale
<b>Aspect histologic</b>	- normal	- normal	- ficat negru - acumulare de pigment brun sau negru în regiunile pericentrolobulare	- normal
<b>Hepato/Sple nomegalie</b>	- absentă	- absentă	- prezentă	- prezentă
<b>Tratament</b>	- nu necesită tratament specific	- fototerapie - plasmoterapie - fenobarbital	- nu necesită tratament specific	- nu necesită tratament specific
<b>Prognosticul</b>	- benign - favorabil	- nefavorabil - deces în primele 6-18 luni de viață	- benign - favorabil	- benign - favorabil

### ***C.2.6. Tratamentul sindromului Crigler-Najjar la copii***

#### ***Caseta 15. Tratamentul în sindromul Crigler - Najjar***

- **Crigler - Najjar tip I**
  - tratament medicamentos;
  - tratament chirurgical.
- **Crigler - Najjar tip II**
  - tratament nemedicamentos;
  - tratament medicamentos.

#### ***Caseta 16. Obiectivele tratamentului medicamentos***

- **Crigler - Najjar tip I**
  - tratamentul prompt al icterului nuclear este necesar, pentru a reduce sau a evita sechelele neurologice severe;
  - transfuzia urgentă de plasmă, 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;
  - fosfatul de calciu oral poate fi un adjuvant util pentru fototerapie;
  - terapiile bazate pe transferul de gene experimentate nu pot fi încă aplicate;
  - inhibitorii hemooxigenazei, cum ar fi protoporfirina sau mezoporfirina, pot fi utile în reducerea nivelului 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.

### **Caseta 17. Terapia cu barbiturice**

#### *Proprietățile farmacologice*

- durată lungă de acțiune 8- 10 ore: fenobarbital, barbital.
- efect hipnotic, sedativ, anticonvulsivant;
- interferează cu transmiterea de impulsuri de la talamus la cortexul cerebral;
- folosit în colestază pentru a induce în sistemul citocrom - P-oxidaza 450 tratamentul hiperbilirubinemiei neonatale și scăderea bilirubinei în colestaza cronică;
- inhibă centrul respirator;
- după suspendarea bruscă a tratamentului pacienții au visuri, coșmaruri și/sau insomnie;
- se recomandă suspendarea graduală a dozelor timp de o săptămână.

#### ➤ **Fenobarbitalul**

#### *Forma de livrare:*

- comprimate 15 mg, 100 mg;
- capsule 5mg.

#### *Doza:*

- 3-6 mg/kg, *per os*, 2-3 prize.

#### *Supradozare:*

- depresie respiratorie, areflexie, oligurie, tahicardie;
- temperatura corporală scăzută, comă.

#### *Reacții adverse:*

- depresie respiratorie severă, dependență fizică/psihică;
- agranulocitoză, reacții alergice, afecțiuni hepatice;
- confuzie severă, hiporeflexie;
- tratamentul de durată provoacă deficiență de vitamina D.

#### *Interacțiuni:*

- fenobarbitalul scade efectul multor preparate prin stimularea metabolismului lor hepatic (hormoni, antibiotice, anticoagulante, anticonvulsivante, antidepresive, xantine);
- potențează efectul psiholepticilor.

### **Caseta 18. Fototerapia în sindromul Crigler – Najjar la copii**

#### • **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.

#### **Caseta 19. Criteriile de spitalizare a copiilor cu sindrom Crigler - Najjar**

- vârsta copiilor sub o lună de viață;
- necesitatea de a confirma sau infirma prezența icterului nuclear;
- necesitatea de a diagnostica și trata icterul nuclear.

#### **Caseta 20. Criteriile de externare a copiilor cu sindrom Crigler - Najjar**

- ameliorare clinică și paraclinică, prin normalizarea valorilor bilirubinei;
- dispariția sindromului icteric;
- dinamică pozitivă a semnelor neurologice;
- răspuns favorabil la tratamentul medicamentos.

### **C.2.6.3 Tratamentul chirurgical**

#### **Caseta 21. Tratamentul chirurgical în sindromul Crigler - Najjar**

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

### **C.2.7. Supravegherea copiilor cu sindrom Crigler-Najjar**

#### **Caseta 22. Supravegherea pacienților cu sindromul Crigler - Najjar**

- *sindrom Crigler - Najjar tip I* – 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 sindromului Crigler- Najjar

#### Caseta 23. Complicațiile icterului nuclear

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

#### Caseta 24. Prognosticul în sindromul Crigler - Najjar

- **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

<b>D.1. Instituțiile de asistență medicală primară</b>	<b>Personal:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic de familie certificat;</li> <li>• asistenta medicală;</li> <li>• laborant</li> </ul>
	<b>Dispozitive medicale:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cîntar pentru sugari;</li> <li>• cîntar pentru copii mari;</li> <li>• taliometru;</li> <li>• panglica-centimetru;</li> <li>• tonometru;</li> <li>• fonendoscop;</li> <li>• oftalmoscop.</li> </ul>
	<b>Examinări medicale:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, urinei sumare, testele biochimice (bilirubina și fracțiile ei, ALAT, ASAT).</li> </ul>
	<b>Medicamente:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fenobarbital.</li> </ul>

<p><b>D.2. Instituțiile/ secțiile de asistență medicală specializată de ambulator</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic pediatru;</li> <li>• medic gastroenterolog pediatru;</li> <li>• medic infecționist;</li> <li>• medic de laborator;</li> <li>• medic imagist;</li> <li>• asistente medicale;</li> <li>• acces la consultațiile calificate: neuropediatru.</li> </ul> <p><b>Dispozitive medicale:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cântar pentru sugari;</li> <li>• cântar pentru copii mari;</li> <li>• panglica-centimetru;</li> <li>• fonendoscop;</li> <li>• ultrasonograf.</li> </ul> <p><b>Examinări medicale:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarul urinei, indicilor biochimic (bilirubina și fracțiile ei, ASAT, ALAT, LDH, FA);</li> <li>• cabinet de diagnostic funcțional;</li> <li>• cabinet radiologic.</li> </ul> <p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fenobarbital.</li> </ul>
<p><b>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de copii ale spitalelor raionale, municipale</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic gastroenterolog pediatru certificat;</li> <li>• medic pediatru certificat;</li> <li>• medic de laborator;</li> <li>• medic imagist;</li> <li>• medic morfopatolog;</li> <li>• asistente medicale;</li> <li>• acces la consultațiile calificate: neuropediatru.</li> </ul> <p><b>Dispozitive medicale:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cântar pentru sugari;</li> <li>• cântar pentru copii mari;</li> <li>• panglica-centimetru;</li> <li>• fonendoscop;</li> <li>• tomograf computerizat;</li> <li>• rezonanța magnetică nucleară.</li> </ul> <p><b>Examinări medicale:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarul urinei, indicilor biochimici (bilirubina și fracțiile ei, ASAT, ALAT, LDH, FA);</li> <li>• cabinet radiologic;</li> <li>• cabinet de diagnostic funcțional;</li> <li>• laborator radioizotopic;</li> <li>• laborator imunologic;</li> <li>• laborator virusologic;</li> <li>• laborator bacteriologic;</li> <li>• serviciul morfologic cu citologie.</li> </ul> <p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fenobarbital;</li> <li>• fototerapie;</li> <li>• plasmoterapie.</li> </ul>
<p><b>D.4. Instituțiile de asistență medicală</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic gastroenterolog pediatru certificat;</li> <li>• medic pediatru certificat;</li> </ul>

<i>spitalicească: secții de gastrologie ale spitalelor republicane</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• medic de laborator;</li> <li>• medic imagist;</li> <li>• medic funcționalist;</li> <li>• asistente medicale;</li> <li>• acces la consultațiile calificate: neuropediatru.</li> </ul>
	<b>Dispozitive medicale:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cântar pentru sugari;</li> <li>• cântar pentru copii mari;</li> <li>• panglica-centimetru;</li> <li>• fonendoscop;</li> <li>• tomograf computerizat;</li> <li>• rezonanța magnetică nucleară.</li> </ul>
	<b>Examinări medicale:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarului urinei, indicilor biochimici (bilirubina și fracțiile ei, ASAT, ALAT, LDH, FA);</li> <li>• cabinet radiologic;</li> <li>• cabinet de diagnostic funcțional;</li> <li>• laborator radioizotopic;</li> <li>• laborator imunologic;</li> <li>• laborator virusologic;</li> <li>• laborator bacteriologic;</li> <li>• serviciul morfologic cu citologie.</li> </ul>
	<b>Medicamente:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fenobarbital;</li> <li>• fototerapie;</li> <li>• plasmoterapie.</li> </ul>

## E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărătorul	Numitorul
1.	Depistarea precoce a pacienților cu diagnosticul de sindrom Crigler-Najjar	1.1. Ponderea pacienților cu diagnosticul stabilit de sindrom Crigler-Najjar la copii în prima lună de la apariția semnelor clinice	Numărul pacienților cu diagnosticul stabilit de sindrom Crigler-Najjar la copii în prima lună de la apariția semnelor clinice, pe parcursul unui 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.
2.	Ameliorarea examinării pacienților cu diagnosticul de sindrom Crigler-Najjar la copii	2.1. Ponderea pacienților cu diagnosticul de 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	3.1. Ponderea pacienților cu diagnosticul de sindrom Crigler-	Numărul pacienților cu diagnosticul de sindrom Crigler-Najjar, care au beneficiat de tratament	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de sindrom Crigler-Najjar, care se află sub supravegherea medicului de

	diagnosticul de sindrom Crigler-Najjar la copii	Najjar, care au beneficiat de tratament conform recomandărilor protocolului clinic național „Sindromul Crigler-Najjar la copil”	conform recomandărilor protocolului clinic național „Sindromul Crigler-Najjar la copil”, pe parcursul ultimului an x 100	familie și specialistului pe parcursul ultimului an.
4.	Creșterea numărului de pacienți cu diagnosticul de sindrom Crigler-Najjar, supravegheați conform recomandărilor protocolului clinic național	4. Proporția pacienților cu diagnosticul de sindrom Crigler-Najjar, care au fost supravegheați conform recomandărilor protocolului clinic național „Sindromul Crigler-Najjar la copil”, de către medicul de familie și specialist.	Numărul pacienților cu diagnosticul de sindrom Crigler-Najjar, care au fost supravegheați conform recomandărilor protocolului clinic național „Sindromul Crigler-Najjar la copil”, de către medicul de familie și specialist pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de sindrom Crigler-Najjar, care se află la supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.

## BIBLIOGRAFIE

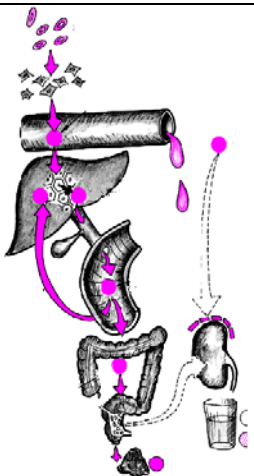
1. Arias IM, Gartner LM, Cohen M. Chronic nonhemolytic unconjugated hyperbilirubinemia with glucuronyl transferase deficiency. Clinical, biochemical, pharmacologic and genetic evidence for heterogeneity. *Am J Med.* Sep 1969;47(3):395-409.
2. Birraux J, Menzel O, Wildhaber B, et al. A step toward liver gene therapy: efficient correction of the genetic defect of hepatocytes isolated from a patient with Crigler-Najjar syndrome type 1 with lentiviral vectors. *Transplantation.* Apr 15 2009;87(7):1006-12.
3. Costa E. Hematologically important mutations: bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene mutations in Gilbert and Crigler-Najjar syndromes. *Blood Cells Mol Dis.* Jan-Feb 2006;36(1):77-80.
4. Lucey JF, Suresh GK, Kappas A. Crigler-Najjar syndrome, 1952-2000: learning from parents and patients about a very rare disease and using the internet to recruit patients for studies. *Pediatrics.* May 2000;105(5):1152-3.
5. Miranda PS, Bosma PJ. Towards liver-directed gene therapy for Crigler-Najjar syndrome. *Curr Gene Ther.* Apr 2009;9(2):72-82.
6. Owens IS, Basu NK, Banerjee R. UDP-glucuronosyltransferases: gene structures of UGT1 and UGT2 families. *Methods Enzymol.* 2005;400:1-22.
7. Petit FM, Gajdos V, Francoual J. Allelic heterogeneity of Crigler-Najjar type I syndrome: a study of 24 cases. *Clin Genet.* Dec 2004;66(6):571-2.
8. Robards C, Brull SJ. The anesthetic implications of Crigler-Najjar syndrome. *Anesth Analg.* Feb 2007;104(2):435-6.
9. Sampietro M, Iolascon A. Molecular pathology of Crigler-Najjar type I and II and Gilbert's syndromes. *Haematologica.* Feb 1999;84(2):150-7.
10. Servedio V, d'Apolito M, Maiorano N, et al. Spectrum of UGT1A1 mutations in Crigler-Najjar (CN) syndrome patients: identification of twelve novel alleles and genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat.* Mar 2005;25(3):325.
11. Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. *Gastrointestinal Diseases: Pathophysiology, Diagnosis, Management.* 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1993:Chapter 85.

## 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: glucuronil-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.

<i>Elemente de anatomie</i>	
	<p>Bilirubina este un rest al hemoglobinei, globulele roșii se distrug în splină la circa 120 zile de viață, aceasta fiind durata ciclului de existență a eritrocitelor, iar din distrugerea lor rezultă hemul și globina.</p> <p>Hemul este transformat în biliverdină care la rîndu-i este convertită în produsul final-bilirubina.</p> <p>Bilirubina în mod normal circulă în sînge fiind legată de albumină, apoi ea este preluată de ficat unde este supusă conjugării la nivelul reticulului endoplasmatic, sub acțiunea enzimei –glucuronil-transferaza.</p> <p>Bilirubina conjugată nu este un produs toxic, este solubilă în apă, trece filtrul renal, adică se elimină cu urina, participă în procesul de digestie, nu atacă sistemul nervos și este eliminată cu bila din intestin : o parte cu masele fecale și urina în cantități infime, astfel încît să nu modifice aspectul lor, iar o parte ajunge din nou în sistemul portal la ficat.</p>

#### *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 – *glucuronil-transferaza* și inducerea sindromului Crigler - Najjar tip I și tip II.



Sindromul Crigler - Najjar tipul I are la bază un deficit total de bilirubin-glucuronil-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-glucuronil-transferaza, icterul apare în perioada adolescenței și nu duce la sechele neurologice. Acest tip în caz de stres, infecții intercurrente, medicamente poate induce apariția icterului nuclear.


<i>Particularități a Sindromului Crigler - Najjar</i>	
<i>Tip I</i>	<i>Tip II</i>
<ul style="list-style-type: none"><li>- se manifestă imediat după naștere;</li><li>- icter sever;</li><li>- în sînge valori crescute ale bilirubinei libere;</li><li>- absența totală a bilirubinei legate;</li><li>- trecerea bilirubinei prin filtrul hematoencefalic;</li><li>- determinarea apariției icterului nuclear;</li><li>- testele funcționale ale ficatului sunt normale;</li><li>- histologic țesutul hepatic nemodificat;</li><li>- survine decesul în primele 6-18 luni de viață;</li><li>- tratamentul: plasmoterapie, fototerapie.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- se manifestă în adolescență;</li><li>- icter moderat;</li><li>- pacienții par sănătoși la naștere fără semne de boală hepatică;</li><li>- icter nuclear este rar, deoarece nivelul bilirubinei serice este mai mic;</li><li>- hiperbilirubinemie neconjugată moderată;</li><li>- tratamentul cu fenobarbital este eficient, ducînd la scăderea bilirubinei serice cu cel puțin 25 %.</li></ul>

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.

<b>Care sunt manifestările clinice?</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• icterul tegumentelor și mucoaselor;</li> <li>• agitație, neliniștite, somnolență;</li> <li>• refuză alimentația sau pieptul;</li> <li>• țipăt ascuțit sau encefalic.</li> </ul>	

<b>Care sunt manifestările icterului nuclear?</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hipo/hipertonie;</li> <li>• hiperreflexie;</li> <li>• dereglări de coordonare;</li> <li>• afectarea văzului, auzului;</li> <li>• opistotonus, retrocolis;</li> <li>• febră, convulsii;</li> <li>• retard psihomotor și verbal</li> </ul>	

<b>Cum stabilim diagnosticul?</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>analiza generală a sîngelui</i> (reticulocitele, haptoglobina), pentru a face diferențiere cu anemiile hemolitice;</li> <li>• <i>analiza generală a urinei</i> (pentru a confirma sau infirma prezența pigmentilor biliari, care în acest sindrom sunt absenți);</li> <li>• <i>coprograma</i> (detectarea pigmentilor biliari, care sunt absenți în cazul dat), prezența lor ne vorbește despre hiperbilirubinemie conjugată, ceea ce este un criteriu important de diagnostic;</li> <li>• <i>biochimia</i>: bilirubina și fracțiile ei, ASAT, ALAT, LDH, fosfataza alcalină- vor fi nemodificate;</li> <li>• <i>markerii virali și testele serologice</i> pentru a face diferențiere cu hepatitele virale, infecția cu citomegalovirus;</li> <li>• <i>testele imagistice</i>: 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.</li> </ul>

<b>Cum tratăm sindromul Crigler - Najjar ?</b>	
<b>Sindromul Crigler - Najjar Tip I</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pentru a preveni dezvoltarea icterului nuclear este necesar de efectuat <b>transfuzii de plasmă</b> sau <b>plasmoterapie</b> în asociere cu <b>fototerapie</b> pe termen lung;</li> <li>• <b>transplant hepatic</b> pînă la apariția complicațiilor neurologice, această metodă de tratament contribuie la majorarea duratei de supraviețuire.</li> </ul>
<b>Sindromul Crigler - Najjar Tip II</b>	
<p>Sindromul Crigler - Najjar Tip II cum am spus deja este o formă mai ușoară, care răspunde favorabil la tratamentul cu <b>fenobarbital</b>. Acest medicament scade bilirubina, însă doza obligatoriu este</p>	



necesar de corijat cu medicul, iar excluderea acestui preparat se face treptat pentru a evita reacțiile adverse (visuri, coșmaruri, insomnie).

### ***Concluzie***

*Sindromul Crigler - Najjar* este o maladie severă, cu afectarea sistemului nervos central și dezvoltarea sechelelor neurologice. Este foarte important adresarea la timp la specialist pentru stabilirea precoce a diagnosticului și inițierea tratamentului corespunzător. Orice manifestare de icter sau de colorare în galben a pielii și ochilor să ne pună în gardă, să fim vigilenți și să acționăm prompt pentru a stopa la timp dezvoltarea complicațiilor, care practic sunt incompatibile cu viața.

Să încercăm împreună să le oferim bebelușilor noștri un viitor sănătos și liniștit.

***Succes!!!***