

**MINISTERUL  
SĂNĂTĂȚII  
AL REPUBLICII MOLDOVA**



**МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ МОЛDOVA**

**SINDROMUL  
GILBERT-MEULENGRACHT  
LA COPII**

**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 CONDUITĂ .....	12
C 1. Managementul de conduită al copiilor cu hiperbilirubinemie .....	12
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR .....	13
C.2.1. Clasificarea hiperbilirubinemiilor funcționale .....	13
C.2.2. Factorii etiologici în dezvoltarea sindromului Gilbert .....	14
C.2.3. Profilaxia .....	14
C.2.4. Screening-ul .....	14
C.2.5. Conduita pacientului .....	14
C.2.5.1. Anamneza .....	14
C.2.5.2. Examenul clinic .....	15
C.2.5.3. Investigații paraclinice .....	15
C.2.5.4. Diagnosticul diferențial în sindromul Gilbert la copii .....	17
C.2.6. Tratamentul sindromului Gilbert la copii .....	18
C.2.6.1. Tratamentul nemedicamentos .....	18
C.2.6.2. Tratamentul nemedicamentos .....	18
C.2.7. Supravegherea copiilor cu sindromul Gilbert .....	19
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI .....	19
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară .....	19
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator .....	19
D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de pediatrie ale spitalelor raionale, municipale .....	20
D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de gastrologie ale spitalelor republicane .....	20
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI .....	21
BIBLIOGRAFIE .....	22
Anexa 1. Ghidul pacientului cu sindromul Gilbert .....	23

## ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

<b>ALAT</b>	Alaninaminotransferaza
<b>ASAT</b>	Aspartataminotransferaza
<b>CIM-X</b>	Clasificarea Internațională a Maladiilor, revizia a X-a;
<b>GGTP</b>	$\gamma$ – glutamil-transpeptidaza
<b>FA</b>	Fosfataza alcalină
<b>LDH</b>	Lactat-dehidrogenaza
<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 Gilbert la copii” 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. Diagnostic:

1. *Sindromul Gilbert.*

### A.2. Codul bolii

**E 80.5**            **Sindromul Gilbert**

### 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 Gilbert la copii.
2. A spori calitatea examinării clinice și paraclinice a pacienților cu sindrom Gilbert;
3. Reducerea numărului de acutizări ale sindromului Gilbert.

### 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 T ighineanu 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 si 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 Gilbert** – maladie autosomal – dominantă, cu deficit parțial de bilirubin – uridin – glucuronil – transferază.

**Sindromul Crigler - Najjar tip I** – maladie autosomal – recisivă, absența totală a bilirubin-uridin-glucuronil-trasferazei, manifestată clinic prin icter nuclear.

**Sindromul Crigler - Najjar tipII** – maladie autosomal – recisivă, scăderea marcată (pînă la niveluri nedetectabile) a activității bilirubin – uridin – glucuronil – transferazei hepatocitare.

*Date epidemiologice* referitor la sindromul Gilbert sunt minime, cercetătorii americani redau o pondere 3-7 % printre populația americană.

### **Caseta 1. Particularitățile metabolismului bilirubinei**

- **Sursa primară**
  - 80 % eritrocite îmbătrânite;
  - 10-15 % din degradarea hemoglobinei neutilizate la nivelul măduvei osoase;
  - 1-5 % rezultă din fermeții 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 materiile 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.
- **Verigile de afectare a metabolismul bilirubinei în sindromul Gilbert**
  1. scăderea activității glucuronil-transferazei hepatocitare;
  2. tulburarea procesului de captare hepatocitară a bilirubinei;
  3. în 60 % din cazurile de boală se asociază cu hemoliză discret-moderată cauzată de scurtarea duratei de viață a hematiilor.

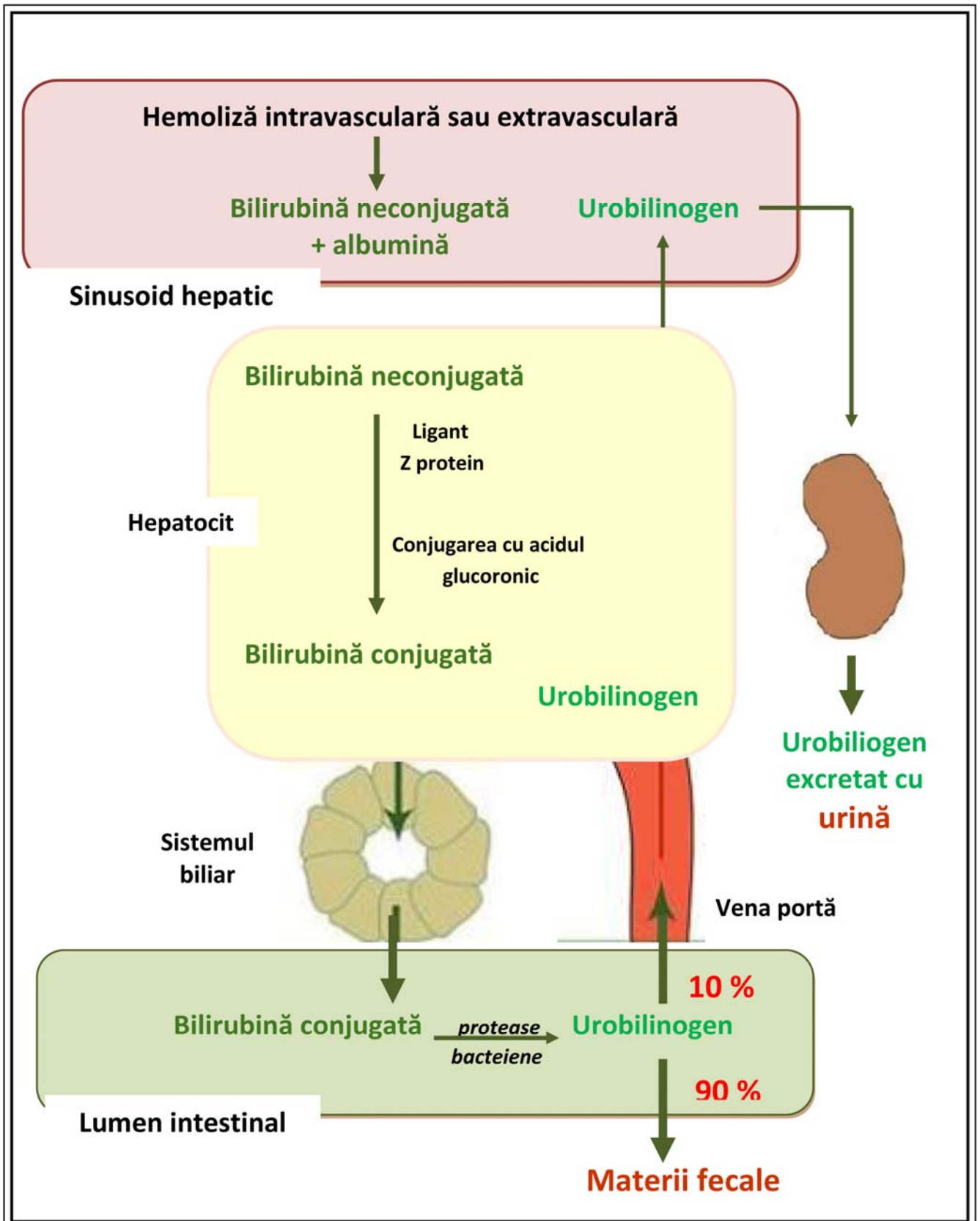


Fig. 1. Metabolismul bilirubinei

## 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 pentru sindromul Gilbert 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 Gilbert nu se efectuează.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metode de <i>screening</i> în sindrom Gilbert nu există.</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Suspectarea diagnosticului de sindrom Gilbert (capitolul 2.5.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manifestările clinice pentru sindromul Gilbert sunt: icter moderat, iritabilitate, fatigabilitate, disfuncții vegetative.</li> <li>• Investigațiile inițiale de laborator în sindromul Gilbert trebuie să includă: hemograma desfășurată, reticulocitele, 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 Gilbert vor fi îndreptați la consultația gastroenterologului pediatru.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toți pacienții cu suspecție la sindrom Gilbert vor fi îndreptați la consultația gastrologului pediatru.</li> <li>• Evaluarea criteriilor pentru spitalizare.</li> </ul>
<b>3. Tratatamentul</b>		
3.1. Tratatamentul nemedicamentos (capitolul 2.6.1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se recomandă ca copiii și adolescenții cu diagnosticul de sindrom Gilbert să evite stresul, efortul fizic, postul prelungit, insomniile, depresiile, consumul de alcool la adolescenți.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomandări privind un mod de viață sănătos.</li> </ul>
3.2. Tratatamentul medicamentos (capitolul 2.6.2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratatamentul medicamentos în sindromul Gilbert nu este justificat.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratatamentul medicamentos în sindromul Gilbert nu este justificat.</li> </ul>
<b>4. Supravegherea</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supravegherea pacienților se va efectua în comun cu</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p>

(capitolul 2.7)	medicul specialist gastroenterolog pediatru, pediatru și medicul de familie.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se va elabora un plan individual de supraveghere, în funcție de evoluția sindromului Gilbert.</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 pentru sindromul Gilbert 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 Gilbert nu se efectuează.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metode de <i>screening</i> în sindrom Gilbert nu există.</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Suspectarea diagnosticului de sindrom Gilbert (capitolul 2.5.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Manifestările clinice pentru sindromul Gilbert sunt: icter moderat, iritabilitate, fatigabilitate, disfuncții vegetative.</li> <li>Investigațiile inițiale de laborator în sindromul Gilbert trebuie să includă: hemograma desfășurată, reticulocitele, 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>
<b>I</b>		
<b>II</b>		
<b>III</b>		
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 Gilbert vor fi îndreptați la consultația gastroenterologului pediatru.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Toți pacienții cu suspecție la sindrom Gilbert vor fi îndreptați la consultația gastrologului pediatru.</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 Gilbert să evite stresul, efortul fizic, postul prelungit, insomniile, depresiile, consumul de alcool.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recomandări privind un mod de viață sănătos.</li> </ul>
3.2. Tratamentul medicamentos (capitolul 2.6.2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamentul medicamentos în sindromul Gilbert nu este justificat.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamentul medicamentos în sindromul Gilbert nu este justificat.</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>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se va elabora un plan individual de supraveghere, în funcție de evoluția sindromului Gilbert.</li> </ul>
--	--	---

### B.3. Nivel consultativ specializat

Descriere (măsurile)	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 pentru sindromul Gilbert nu se întreprind.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Măsurile 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 Gilbert nu se efectuează.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metode de <i>screening</i> în sindrom Gilbert nu există.</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Suspectarea diagnosticului de sindrom Gilbert (capitolul 2.5.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Manifestările clinice pentru sindromul Gilbert sunt: icter moderat, iritabilitate, fatigabilitate, disfuncții vegetative.</li> <li>Investigațiile inițiale de laborator în sindromul Gilbert trebuie să includă: hemograma desfășurată, reticulocitele, sumarul urinei, teste biochimice (bilirubina cu fracțiile ei, ALAT; ASAT, FA, LDH).</li> <li></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 suspecție la sindrom Gilbert vor fi îndreptați la consultația gastroenterologului pediatru.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Toți pacienții cu suspecție la sindrom Gilbert vor fi îndreptați la consultația gastroenterologului pediatru.</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 Gilbert să evite stresul, efortul fizic, postul prelungit, insomniile, depresiile, consumul de alcool.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recomandări privind un mod de viață sănătos.</li> </ul>
3.2. Tratamentul medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamentul medicamentos în sindromul Gilbert nu este justificat.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamentul medicamentos în sindromul Gilbert nu este</li> </ul>

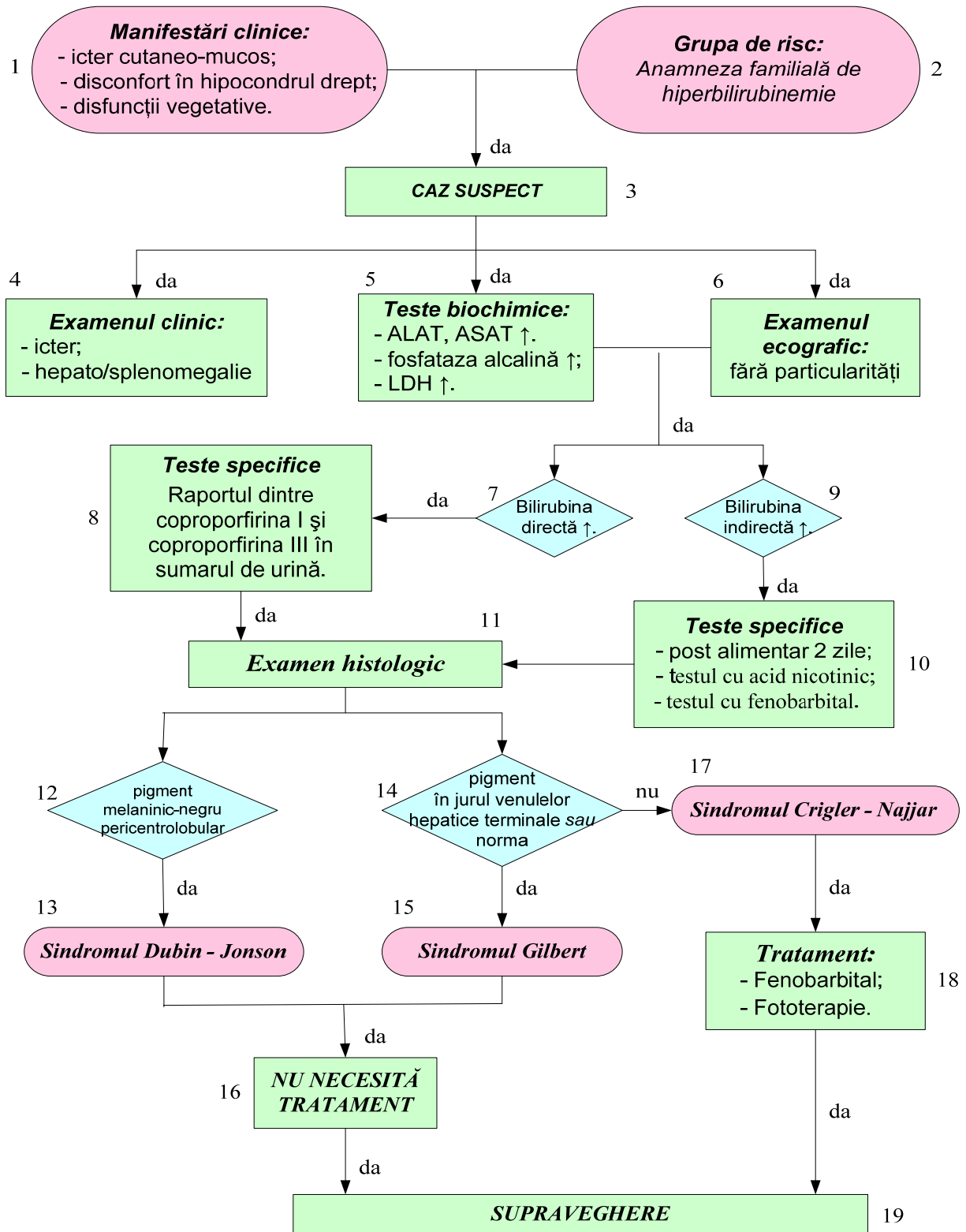
(capitolul 2.6.2)		justificat.
<b>4. Supravegherea</b> (capitolul 2.7)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Supravegherea pacienților se va efectua în comun cu medicul specialist gastroenterolog pediater, pediater și medicul de familie.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se va elabora un plan individual de supraveghere, în funcție de evoluția sindromului Gilbert.</li> </ul>

<b>B.4. Nivel de asistență medicală spitalicească</b>		
<b>Descriere (măsuri)</b>	<b>Motive (repere)</b>	<b>Pași (modalități și condiții de realizare)</b>
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Spitalizare</b></li> </ul>	<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.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Criteriile de spitalizare.</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Confirmarea diagnosticului de sindrom Gilbert	<ul style="list-style-type: none"> <li>Manifestările clinice pentru sindromul Gilbert sunt: icter moderat, iritabilitate, fatigabilitate, disfuncții vegetative.</li> <li>Investigațiile inițiale de laborator în sindromul Gilbert trebuie să includă: hemograma desfășurată, reticulocitele, sumarul urinei, teste biochimice (bilirubina cu fracțiile ei, ALAT; ASAT, FA, LDH).</li> <li>Teste specifice: postul alimentar timp de 2 zile, testul cu acid nicotinic, cu fenobarbital.</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>Reacția de polimerizare în lanț - metodă rapidă de a indentifica noi polimorfisme genetice.</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>
<b>3. Tratatamentul</b>		
3.1. Tratatamentul nemedicamentos (capitolul 2.6.1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se recomandă ca copiii și adolescenții cu sindrom Gilbert să evite stresul, efortul fizic, perioadele de post prelungite, infecțiile intercurente.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recomandări privind un mod de viață sănătos.</li> </ul>
3.2. Tratatamentul	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratatamentul medicamentos în cadrul sindromului Gilbert</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b>

<p>medicamentos (capitolul 2.6.2)</p>	<p>nu se justificat.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamentul medicamentos în cadrul sindromului Gilbert nu este justificat.</li> </ul>
<p><b>4. Externarea</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durata aflării în staționar poate fi 7-14zile, în funcție de evoluția bolii.</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> <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 (<i>caseta</i> );</li> <li>• Oferirea informației pentru pacient (<i>Ghidul pacientului, Anexa 1</i>)</li> </ul>

## C. 2. ALGORITMI DE CONDUITĂ

### C 2. Managementul de conduită al copiilor cu hiperbilirubinemie



LEGENDĂ

condiție

soluție

opțiune

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

### C.2.1. Clasificarea hiperbilirubinemiilor funcționale

#### Caseta 1. Clasificarea hiperbilirubinemiei neconjugate, cu deficit de conjugare a bilirubinei

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

### C.2.2. Factorii etiologici în dezvoltarea sindromului Gilbert

#### Caseta 3. Factorii favorizanți în sindromul Gilbert

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

### C. 2.3. Factorii de risc în dezvoltarea sindromului Gilbert

#### Caseta 4. Factorii de risc în sindromul Gilbert

- **Factorii genetici**
  - deficit parțial al enzimei *bilirubin - uridin -glucuronil - transferaza*;
  - gena acestei enzime este localizată pe cromozomul 2;
  - localizată în reticulul endoplasmatic al hepatocitelor, contribuie la conjugarea bilirubinei din monoglucuronid și diglucuronid.
- **Vârsta**
  - pubertară: diagnosticat mai frecvent, grație inhibării enzimei de glucuronconjugare de către hormonii steroizi endogeni;
  - postpubertară și ulterior, diagnosticul se face atunci când hiperbilirubinemia neconjugată este prezentă în testele de rutină sau demascată de factorii favorizanți (*caseta* )
- **Apartenența rasială și etnică**
  - acest sindrom nu se limitează la un grup etnic și apare la persoanele de toate rasele.
- **Sexul**
  - raportul bărbați/femei variază 2-7/1.
- **Locul de trai**
  - 3-7 % SUA;
  - 36 % Africa;
  - 3 % populația asiatică.
- **Factor alimentar**
  - erori în regimul alimentar (foamea, postul, abuzul alimentar);
  - alcoolul.
- **Factor medicamentos**
  - antiinflamatoarele nesteroidiene: paracetamol, ibuprofen.
- **Factorii psihosociali:**
  - stresul acut;

- stresul cronic;
- surmenajul.
- **Afecțiuni asociate cu sindromul Gilbert:**
  - litiata biliară;
  - talasemia;
  - deficit de glucoză - 6 – fosfat-dehidrogenaza.
- **Fumatul:**
  - activ sau pasiv duce la repercursiuni și recidivarea sindromului Gilbert.

## C.2.4. Profilaxia

### Caseta 5. Profilaxia sindromului Gilbert la copii

Măsuri de *profilaxie primară* pentru sindromul Gilbert nu se întreprind.

*Profilaxia secundară* constă în:

- preîntâmpinarea factorilor de ric și a celor ce pot precipita acutizările;
- evitarea stărilor psihoemoționale și a stresului acut/cronic;
- evitarea traumelor, efortului fizic, practicării sportului de performanță;
- sanarea focarelor cronice de infecții;
- informarea și educarea pacientului în ceea ce privește regimul alimentar, dauna fumatului, abuzul de alcool la adolescenți.

## C.2.5. Screening-ul

### Caseta 6. Screening-ul sindromului Gilbert

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

## C.2.5. Conduita pacientului

### C.2.5.1. Anamneza

#### Caseta 7. Reper anamnestic în diagnosticul sindromului Gilbert

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Manifestările clinice:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- icter intermitent;</li> <li>- iritabilitate, fatigabilitate;</li> <li>- stare de rău general;</li> <li>- disconfort abdominal;</li> <li>- crampe abdominale;</li> <li>- disfuncții vegetative.</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>Anamnestical morbid:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- istoric familial de sindrom icteric;</li> <li>- prezența anomaliilor de dezvoltare și a diverselor stigme;</li> <li>- afecțiuni hepato-biliare;</li> <li>- afecțiuni hematologice;</li> <li>- traume, intervenții chirurgicale suportate.</li> </ul> </li> <li>• <b>Factori alimentari:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- perioadele de post prelungite ;</li> <li>- deshidratarea, foamea.</li> </ul> </li> <li>• <b>Deprinderi vicioase:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- consumul de alcool;</li> <li>- fumatul pasiv/activ;</li> <li>- stresul acut/cronic.</li> </ul> </li> </ul>
---	---

### C.2.5.2. Examenul clinic

#### Caseta 8. Manifestările clinice în sindromul Gilbert

- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- icter moderat, periodic;</li><li>- disconfort în hipocondrul drept;</li><li>- crampe abdominale;</li><li>- disfuncții vegetative.</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>- fatigabilitate;</li><li>- iritabilitate, anxietate;</li><li>- stare de rău general;</li><li>- slăbiciune generală.</li></ul> |
|---|--|

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

#### Caseta 9. Formele clinice a sindromului Gilbert

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Forma majoră:</b><ul style="list-style-type: none"><li>- debutează neonatal;</li><li>- icter moderat;</li><li>- hiperbilirubinemie neconjugată;</li><li>- icter nuclear absent;</li><li>- hepato/splenomegalia lipsește;</li><li>- prezența bilirubinei neconjugate.</li></ul></li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Forma minoră:</b><ul style="list-style-type: none"><li>- asimptomatică la nou – născut, sugar;</li><li>- hiperbilirubinemiei neconjugate (1 – 4mg %);</li><li>- icter nuclear lipsește;</li><li>- hepato/splenomegalia lipsește;</li><li>- absența hemolizei și a pigmentilor biliari în sumarul urinei.</li></ul></li></ul> |
|---|---|

### C.2.5.3. Investigații paraclinice

Investigațiile imagistice nu sunt necesare pentru a confirma diagnosticul de sindrom Gilbert, dar se efectuează pentru diagnosticul diferențial cu alte patologii, care evoluează cu sindrom icteric.

#### Caseta 11. Testele specifice în sindromul Gilbert

- **Post alimentar 2 zile**
  - crește nivelul bilirubinei de 2 – 3 ori în raport cu nivelul inițial;
  - la reluarea regimului alimentar, nivelul bilirubinei revine la normal în decurs de 24 ore;
  - dietă hipocalorică (<400 kcal/zi, din conținutul lipidelor), contribuie la majorarea nivelului bilirubinei;
  - suplimentarea rației alimentare cu lipide, normalizează indicii bilirubinei.
- **Testul cu acid nicotinic**
  - administrarea intravenoasă a 5-20 mg/zi de acid nicotinic, duce în cele din urmă, la creșterea de 2-3 ori a nivelului bilirubinei neconjugate în plasmă, în următoarele 3 ore (sensibilitatea și specificitatea acestui test este de 100 %).

*Mecanisme posibil implicate:*

  1. fragilitatea osmotică ridicată a globulelor roșii din sânge;
  2. creșterea producției bilirubinei în splină;
  3. inhibarea tranzitorie a activității hepatice bilirubin – UGT.
- **Testul cu fenobarbital**
  - administrarea a 3-6 mg/kg de fenobarbital într-o priză, timp de 3-5 zile, scade nivelul bilirubinei;
  - hormonii steroizi, de asemenea, pot reduce nivelul plasmatic al bilirubinei, prin creșterea preluării și depozitării bilirubinei de către hepatocit.
- **Cromatografia în strat subțire**

- se folosește atunci, când prezintă o proporție semnificativ mai mare a bilirubinei neconjugate, comparativ cu persoanele cu hemoliză sau boli hepatice cronice, sau cu cei sănătoși;
- arată un raport crescut de monoglucuronid bilirubină la diglucuronid, reflectând activitatea redusă a bilirubin – UGT.
- **Reacția de polimerizare în lanț**
  - este o metodă rapidă de a indentifica noi polimorfisme genetice.
- **Examenul histologic**
  - aspectul histologic al țesutului hepatic normal, cu excepția, acumulării ocazionale de un pigment brun sau negru în jurul venulelor hepatice terminale.

**Tabelul 4. Examinările de laborator pentru stabilirea diagnosticului de sindrom Gilbert**

Examinarea paraclinică	Rezultatele scontate
<b>Examenul sumar de sînge</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 - ↑.</li> </ul>
<b>Grupa sanguină , Rh</b>	
<b>Testele biochimice</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bilirubina indirectă – ↑ (neconjugată, liberă);</li> <li>- ALAT, ASAT –N;</li> <li>- Fosfataza alcalină – N, ↑;</li> <li>- LDH – ↑;</li> <li>- Colesterolul – N, ↑;</li> <li>- Protrombina.</li> </ul>
<b>Examenul materiilor fecale</b>	- diagnosticul diferențial cu anemiile hemolitice și hiperbilirubinemiile conjugate.
<b>Examenul sumar de urină</b>	- absența pigmentilor biliari în sedimentul urinar.
<b>Teste serologice</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HBsAg, HBeAg, Anti- HBcor sumar, Anti-HCV;</li> <li>- ADN-HBV, ARN-HCV, ARN-HVD;</li> <li>- Anti-CMV Ig M, Anti-CMV Ig G.</li> </ul>

**Tabelul 5. Examinările clinice și paraclinice în cadrul asistenței medicale (AM) primare, specializată de ambulator și spitalicească**

	AM primară	AM spitalizată de ambulator	AM spitalicească
<i>Analiza generală a sîngelui, reticulocite</i>	<i>O</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
<i>Analiza generală a urinei</i>	<i>O</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
<i>Bilirubina și fracțiile ei</i>	<i>O</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
<i>ALAT, ASAT</i>	<i>O</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
<i>LDH</i>	<i>R</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
<i>Proteina generală</i>		<i>O</i>	<i>O</i>
<i>Albumina</i>		<i>O</i>	<i>O</i>
<i>Colesterolul</i>		<i>O</i>	<i>O</i>
<i>Fosfataza alcalină</i>		<i>O</i>	<i>O</i>
<i>Examenul ecografic</i>	<i>O</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
<i>Examenul radiologic de ansamblu</i>		<i>R</i>	<i>O</i>

Rezonanța magnetică nucleară			<b>R</b>
Tomografia computerizată			<b>R</b>
Biopsia hepatică			<b>R</b>

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

#### C.2.5.4. Diagnosticul diferențial în sindromul Gilbert la copii

Casetă . Diagnosticul diferențial al sindromului Gilbert cu alte patologii	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- sindromul Crigler – Najjar;</li> <li>- sindromul Rotor;</li> <li>- sindromul Dubin – Johnson;</li> <li>- bolile hepatice acute/cronice;</li> <li>- hepatitele virale;</li> <li>- rabdomioliză;</li> <li>- medicamente (probenicidă, rifampicină, antibioticele).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- infecții;</li> <li>- insuficiență cardiacă congestivă;</li> <li>- proteze valvulare cardiace;</li> <li>- hematoame;</li> <li>- colestază;</li> <li>- tireotxicoză;</li> <li>- hiperbilirubinemie primară din eritropoieză ineficientă.</li> </ul>

**Tabelul 6. Diagnosticul diferențial al sindromului Gilbert cu celelalte sindroame genetice**

<b>Criterii clinice</b>	<b>Sindrom Gilbert</b>	<b>Sindrom Crigler – Najjar</b>	<b>Sindrom Dubin – Johnson</b>	<b>Sindrom Rotor</b>
<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 - discomfort în hipocondrul drept - fatigabilitate - inapetență - greață	- icter intermitent
<b>Bilirubina</b>	- indirectă moderată	- indirectă severă	- directă/conjugată	- directă/conjugată
<b>Pigmenți biliari în urină</b>	- absenți	- absenți	- prezenți	- prezenți
<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
---------------------	-------------------------	---	-------------------------	-------------------------

**Tabelul 7. Diagnosticul diferențial al sindromului Gilbert și anemia hemolitică**

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

### ***C.2.6. Tratamentul sindromului Gilbert la copii***

#### ***Caseta 12. Tratamentul nemedicamentos***

- alimentație rațională cantitativă și calitativă conform vârstei;
- evitarea foamei, posturilor prelungite ;
- excluderea consumului de alcool.

#### ***C.2.6.1. Tratamentul medicamentos***

##### ***Caseta 13. Tratamentul medicamentos***

***Notă:*** *Sindromul Gilbert nu necesită tratament medicamentos.*

- luând în considerație, natura benignă, utilizarea medicamentelor la pacienții cu sindrom Gilbert este nejustificată în practica clinică ;

- conform ghidurilor internaționale, tratamentul medicamentos nu este justificat în sindromul Gilbert.

#### **Caseta 14. Criteriile de spitalizare a copiilor cu sindrom Gilbert**

- copiii < 1 an;
- necesitatea confirmării sau infirmării prezenței sindromului Gilbert;
- necesitatea de a diagnostica, investiga și diferenția cu alte patologii, care la rîndu-i evoluează cu sindrom icteric.

#### **Caseta 15. Complicațiile și prognosticul sindromului Gilbert la copii**

- nu există dovezi, ce ar evidenția prezența complicațiilor în cadrul sindromului Gilbert;
- această patologie are un prognostic favorabil, nefiind periclitat stilul de viață cotidian al pacienților.

### **C.2.7. Supravegherea copiilor cu sindrom Gilbert**

#### **Caseta 16. Supravegherea pacienților cu sindrom Gilbert**

- perioada de supraveghere va dura pe toată perioada copilăriei (*pînă la 18 ani*);
- determinarea valorilor de bilirubină în dinamică;
- consultul altor specialiști la necesitate.

## **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>
	• tratamentul medicamentos nu este justificat în sindromul Gilbert.
<b>D.2. Instituțiile/ secțiile de asistență medicală specializată de ambulator</b>	<b>Personal:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic pediatru;</li> <li>• medic gastroenterolog pediatru certificat;</li> <li>• medic infecționist;</li> <li>• medic de laborator;</li> <li>• medic imagist;</li> <li>• asistente medicale.</li> </ul>
	<b>Dispozitive medicale:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cîntar pentru sugari;</li> <li>• cîntar pentru copii mari;</li> <li>• panglica-centimetru;</li> <li>• fonendoscop;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ultrasonograf.</li> </ul>
	<p><b>Examinări paraclinice:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarul urinei, indicilor biochimici (bilirubina și fracțiile, ASAT, ALAT, fosfataza alcalină, LDH);</li> <li>• cabinet radiologic;</li> <li>• laborator radioizotopic;</li> <li>• laborator imunologic;</li> <li>• laborator virusologic;</li> <li>• laborator bacteriologic;</li> <li>• serviciul morfologic cu citologie.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tratamentul medicamentos nu este justificat în sindromul Gilbert.</li> </ul>
<i>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de pediatrie ale spitalelor raionale, municipale</i>	<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> </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 paraclinice:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarul urinei, indicilor biochimici (bilirubina și fracțiile, ASAT, ALAT, fosfataza alcalină, LDH);</li> <li>• cabinet radiologic;</li> <li>• laborator radioizotopic;</li> <li>• laborator imunologic;</li> <li>• laborator virusologic;</li> <li>• laborator bacteriologic;</li> <li>• serviciul morfologic cu citologie.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tratamentul medicamentos nu este justificat în sindromul Gilbert.</li> </ul>
<i>D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de gastrologie ale spitalelor republicane</i>	<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>• asistente medicale;</li> <li>• acces la consultațiile calificate: chirurg, infecționist.</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 paraclinice:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarul urinei, indicilor biochimici (bilirubina și fracțiile, ASAT, ALAT, fosfataza alcalină, LDH);</li> <li>• cabinet radiologic;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <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>
	• tratamentul medicamentos nu este justificat în sindromul Gilbert.

## E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărătorul	Numitorul
1.	Depistarea precoce a pacienților cu diagnosticul stabilit de sindrom Gilbert la copii	1. Ponderea pacienților cu diagnosticul de sindrom Gilbert diagnosticați în prima lună de la apariția semnelor clinice	Numărul pacienților cu diagnosticul de sindrom Gilbert la copii în prima lună, de la apariția semnelor clinice, pe parcursul unui an x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de sindrom Gilbert la copii, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.
2.	Ameliorarea examinării pacienților cu diagnosticul de sindrom Gilbert	2. Ponderea pacienților cu diagnosticul de sindrom Gilbert, cărora li sa efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu conform recomandărilor protocolului clinic național „Sindromul Gilbert la copii.”	Numărul pacienților cu diagnosticul stabilit de sindrom Gilbert, cărora li sa efectuat examenul clinic, paraclinic și tratamentul obligatoriu conform recomandărilor protocolului clinic național „Sindromul Gilbert la copii”, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul stabilit de sindrom Gilbert, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.
3.	Creșterea numărului de pacienți cu diagnosticul stabilit de sindrom Gilbert, supravegheați conform recomandărilor protocolului clinic național „Sindromul Gilbert la copii”.	3. Proporția pacienților cu diagnosticul stabilit de sindrom Gilbert, care au fost supravegheați conform recomandărilor protocolului clinic național „Sindromul Gilbert la copii”, de către medicul de familie și gastroenterolog-pediatru.	Numărul pacienților cu diagnosticul stabilit de sindrom Gilbert, care au fost supravegheați conform recomandărilor protocolului clinic național „Sindromul Gilbert la copii”, de către medicul de familie și gastroenterolog-pediatru pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de pacienți cu diagnosticul stabilit de sindrom Gilbert la copii, care se află la supravegherea medicului de familie și gastroenterolog-pediatru pe parcursul ultimului an.

## BIBLIOGRAFIE

1. Aono S, Adachi Y, Uyama E, Yamada Y, Keino H, Nanno T, et al. Analysis of genes for bilirubin UDP-glucuronosyltransferase in Gilbert's syndrome. *Lancet*. Apr 15 1995;345(8955):958-9.
2. Borlak J, Thum T, Landt O, Erb K, Hermann R. Molecular diagnosis of a familial nonhemolytic hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome) in healthy subjects. *Hepatology*. Oct 2000;32(4 Pt 1):792-5.
3. Burchell B, Hume R. Molecular genetic basis of Gilbert's syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. Oct 1999;14(10):960-6.
4. Clementi M, Di Gianantonio E, Fabris L, Forabosco P, Strazzabosco M, Tenconi R, et al. Inheritance of hyperbilirubinemia: evidence for a major autosomal recessive gene. *Dig Liver Dis*. Apr 2007;39(4):351-5.
5. 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.
6. Ferraris A, D'Amato G, Nobili V, Torres B, Marcellini M, Dallapiccola B. Combined test for UGT1A1 -3279T-->G and A(TA)<sub>n</sub>TAA polymorphisms best predicts Gilbert's syndrome in Italian pediatric patients. *Genet Test*. Summer 2006;10(2):121-5.
7. Lee P, Jones G, Seibel MJ. Dual polymorphisms in UDP-glucuronosyltransferases 1A1 and 1A6: a novel mechanism for hyperserotoninaemia in Gilbert's syndrome mimicking carcinoid syndrome?. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. Apr 2007;19(4):337-40.
8. Ostanek B, Furlan D, Mavec T, Lukac-Bajalo J. UGT1A1(TA)<sub>n</sub> promoter polymorphism--a new case of a (TA)<sub>8</sub> allele in Caucasians. *Blood Cells Mol Dis*. Mar-Apr 2007;38(2):78-82.
9. Petit FM, Hebert M, Gajdos V, Mollet-Boudjemline A, Labrune P. Comments on seven novel mutations of the UGT1A1 gene in patients with unconjugated hyperbilirubinemia by D'Apolito et al. *Haematologica*. Jul 2007;92(7):e80.
10. Rigato I, Cravatari M, Avellini C, Ponte E, Croce SL, Tiribelli C. Drug-induced acute cholestatic liver damage in a patient with mutation of UGT1A1. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. Jul 2007;4(7):403-8.

## Anexa 1. GHIDUL PACIENTULUI CU SINDROM GILBERT-MEULENGRACHT

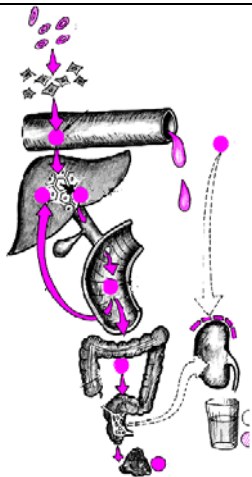
### Introducere

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

### Definiția

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

### Elemente de anatomie



**Bilirubina** se formează din hemoglobină, iar cea din urmă din eritrocitele distruse.

În sânge ea se combină cu albumina și formează un complex denumit albumin – bilirubin sau *fracția neconjugată*. Această fracție este solubilă în lipide și foarte toxică, trece ușor în creier, pătrunde ușor în celulele nervoase și duce la *encefalopatie bilirubică sau icter nuclear*. Ea nu trece filtrul renal, prin urmare nu va fi prezentă în urină.

*Fracția conjugată* – este hidrosolubilă, trece filtrul renal și va fi prezentă în sedimentul urinar, este mai puțin toxică și nu trece în sistemul nervos central.

Fracția conjugată a bilirubinei ajunge cu bila în duoden, unde este transformată în mezobilirubină, în intestinul subțire în urobilinogen, în intestinul gros în stercobilinogen, care se elimină cu urina și materiile fecale.

### Care sunt cauzele sindromului Gilbert?

- stresul acut/cronic;
- insomniile;
- infecțiile intercurrente;
- deshidratarea.



- perioadele prelungite de post;
- foamea;
- efortul fizic excesiv;
- depresiile.

### Care sunt manifestările clinice?



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



### ***Cum vom stabili diagnosticul de sindrom Gilbert?***



Îl vom stabili în baza datelor de laborator, deci facem un test de sânge, care ne va pune în evidență creșterea nivelului de bilirubină liberă în sânge. Probele de laborator al ficatului și aici mă refer la ALAT, ASAT, LDH, fosfataza alcalină vor fi în limitele normei. La fel va fi neinformativ și examenul ecografic.

Pentru a face diferențiere cu alte patologii, este necesar de efectuat teste de provocare sau de specialitate, cum ar fi:

- ***Post alimentar***

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

- ***Testul cu acid nicotinic***

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



- ***Testul cu fenobarbital***

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

### ***Cum tratăm acest sindrom?***

***Foarte simplu!***

***Nu se intervine cu nici un fel de medicament!***

Conform ghidurilor internaționale, la etapa actuală, sindromul Gilbert nu necesită tratament, însă există un dar, adică, să se respecte condițiile enumerate mai sus: evitarea stresului, activităților care suprasolicită organismul din punct de vedere fizic și psihic, infecțiilor intercurrente, cu sanarea focarelor cronice de infecție, evitarea foamei și a perioadelor de post prelungite, consumului de alcool, traumelor.



### ***Concluzie***

Sindromul Gilbert este o patologie, din fericire, care nu dăunează stării de sănătate și care necesită numai o atenție deosebită din partea noastră, respectarea unui mod de viață sănătos, o alimentație rațională și să țină-ți cont de sfaturile medicului, debarasându-vă de ideea de autotratament.

***Succes!!!***