



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

**Malabsorbția lipidelor
la copil
Protocol clinic național**

PCN-224

Chișinău, 2016

**Aprobat prin ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova
din, proces verbal nr.3 din 29.09.2016**

**Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr.757 din 30.09.2016 cu
privire la actualizarea unor Protocoale clinice naționale**

Elaborat de colectivul de autori:

Ion Mihu IMSP Institutul Mamei și Copilului
Barbova Natalia IMSP Institutul Mamei și Copilului

Recenzenți oficiali:

Victor Ghicavii Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Valentin Gudumac Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Iurie Osoianu Compania Națională de Asigurări
Maria Cumpana Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate
Vladislav Zara Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale
Ghenadie Curocichin Comisia de specialitate a MS în medicina de familie

CUPRINS

ABREVIERI FOLOSITE ÎN DOCUMENT	4
PREFAȚĂ	4
A. PARTEA ÎNTRDUCTIVĂ	4
A1. Exemple de diagnostic	4
A2. Codul bolii (CIM 10)	5
A3. Utilizatorii	5
A4. Scopurile protocolului	5
A5. Data elaborării protocolului	5
A6. Data reviziei următoare	5
A7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului	5
A8. Definiții	5
A9. Epidemiologie	6
B. PARTEA GENERALĂ	7
B.1. Nivel de asistență medicală primară	7
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator	8
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească	9
C.1. ALGORITM DE CONDUITĂ	11
C.1.1. Algoritmul de conduită	11
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR	13
C.2.1. Clasificarea	13
C.2.2. Etiologie	13
C.2.3. Profilaxie	14
C.2.4. Screening	14
C.2.5. Conduita	14
C.2.5.1. Anamneza	14
C.2.5.2. Manifestări clinice	14
C.2.5.3. Diagnostic	16
C.2.5.4. Diagnostic diferențial	18
C.2.6. Tratament	18
C.2.6.1. <i>Tratament nemedicamentos</i>	19
C.2.6.2. <i>Tratament medicamentos</i>	19
C.2.7. Supraveghere	21
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	21
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI	22
BIBLIOGRAFIE	23
ANEXA 1. GHIDUL PACIENTULUI CU MALABSORBȚIA LIPIDELOR	24
ANEXA 2. FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „MALABSORBȚIA LIPIDELOR LA COPIL”	25

ABREVIERI FOLOSITE ÎN DOCUMENT

CIM-X	<i>Clasificarea Internațională a Maladiilor, revizia a X-a</i>
AD	<i>Autozomal dominant</i>
ALT	<i>Alaninaminotransferaza</i>
AR	<i>Autozomal recesiv</i>
ASCA	<i>Anticorp anti - Saccharomyces cerevisiae</i>
AST	<i>Aspartataminotransferaza</i>
CIC	<i>Complex imun circulant</i>
CT	<i>Tomografie computerizată</i>
DGP	<i>Proteina gliadinică deaminată</i>
DS	<i>Deviație standard</i>
EMA	<i>Endomisiu</i>
HbA1c	<i>Hemoglobina glicată</i>
HDL	<i>Lipoproteină cu densitate înaltă</i>
Ig	<i>Imunoglobulină</i>
IGF-1	<i>Somatomedina C</i>
IMSP	<i>Instituție Medico-Sanitară Publică</i>
LDL	<i>Lipoproteină cu densitate joasă</i>
MMTP	<i>Proteina de transfer al trigliceridelor microsomale</i>
MS	<i>Ministerul Sănătății</i>
p-ANCA	<i>Anticorp perinuclear anti-citoplasmă neutrofilică</i>
PCN	<i>Protocol Clinic Național</i>
PCR	<i>Proteina C reactivă</i>
RM	<i>Republica Moldova</i>
RMN	<i>Rezonanța magnetică nucleară</i>
STH	<i>Hormonul somatotrop</i>
T3	<i>Triiodtironina</i>
T4	<i>Tiroxina</i>
TSH	<i>Hormonul tireotrop</i>
tTG	<i>Transglutaminaza tisulară</i>
UI	<i>Unitate internațională</i>
VLDL	<i>Lipoproteină cu densitate foarte joasă</i>

PREFAȚĂ

Protocolul național a fost elaborat de către grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS RM), constituit din specialiștii IMSP Institutul Mamei și Copilului și Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Protocolul de față a fost fundamentat în conformitate cu ghidurile internaționale privind „Malabsorbția lipidelor la copil” și constituie drept matrice pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MS RM pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi utilizate formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA ÎNTRODUCTIVĂ

A1. Exemple de diagnostic:

- *A-β-lipoproteinemia.*
- *Deficitul lipazei acide lizozomale.*
- *Sindromul Shwachmann – Diamond.*
- *Deficitul congenital de lipază pancreatică.*
- *Boala Anderson.*
- *Malabsorbția primară a acizilor biliari.*

A2. Codul bolii (CIM 10)

K 90.4

Malabsorbția datorită unei intoleranțe, neclasată la alte locuri

Malabsorbția datorită unei intoleranțe la lipide

A.3. Utilizatorii:

- Oficiile medicilor de familie (medic de familie și asistenta medicală de familie);
- Centrele de sănătate (medic de familie);
- Centrele medicilor de familie (medic de familie);
- Instituțiile/secțiile consultative (medic gastroenterolog);
- Asociațiile medicale teritoriale (medic de familie, medic pediatru, medic gastroenterolog);
- Secțiile de copii ale spitalelor raionale și municipale (medic pediatru, medic gastroenterolog);
- Secția gastroenterologie și hepatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului (medic gastroenterolog, medic pediatru).

A.4. Scopurile protocolului

- Diagnosticul precoce.
- Prevenirea complicațiilor.







A.5. Data elaborării protocolului: 2016

A.6. Data reviziei următoare: 2018

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

Numele	Funcția deținută
Dr. Miha Ion , profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale.	Șef secție gastroenterologie și hepatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.
Dr. Barbova Natalia , conferențiar universitar, doctor în științe medicale.	Șef Laborator genetic de profilaxie a patologiilor ereditare, IMSP Institutul Mamei și Copilului.

Protocolul a fost discutat aprobat și contrasemnat:

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

A.8. Definiții

Malabsorbția lipidelor

maladii congenitale sau dobândite caracterizate prin dereglarea proceselor de digestie, absorbție și transport al lipidelor.

A-β-lipoproteinemia

(sindromul Bassen-Kornzweig, deficitul LDL, deficitul proteinei de transfer al trigliceridelor

maladie genetică, autosomal recesivă, cauzată de defectul genei MTTP (proteina de transfer al trigliceridelor microsomale), caracterizată prin manifestări neuro-musculare, oculare, hematologice.

<i>microsomale)</i>	
Deficitul lipazei acide lizozomale	maladie genetică, cauzată de defectul genei pentru lipaza acidă lizozomală, caracterizată prin manifestări hepatice.
Sindromul Shwachmann – Diamond (<i>sindromul Shwachmann – Diamond-Oski, sindromul Shwachmann-Bodian, sindromul Shwachmann, lipomatoza congenitală a pancreasului</i>)	maladie genetică, cauzată de defectul genei SBDS, caracterizat prin manifestări hematologice, osteoarticulare (hipostatură, dizostoza metafizară), malabsorbție intestinală, afectare hepatică, infecții recurente.
Deficitul congenital de lipază pancreatică	maladie genetică, cauzată de defectul genei PNLIP, caracterizat prin absența sau diminuarea activității lipazei pancreatice manifestată prin steatoree.
Boala Anderson (<i>boala retenției chilomicronilor</i>)	maladie genetică, cauzată de defectul genei SAR1B, caracterizat prin defectul glicozilării cu afectarea formării și secreției chilomicronilor, manifestată prin steatoree și retard staturo-ponderal.
Malabsorbția primară a acizilor biliari	maladie genetică, cauzată de defectul genei SLC10A2, caracterizat prin afectarea transportului acizilor biliari, manifestată prin diaree cu steatoree și retenția acizilor biliari în lumenul intestinal.

A.9. Epidemiologie

A-β-alipoproteinemia	1:1.000.000 persoane în populația generală
Deficitul lipazei acide lizozomale	1:40.000 persoane 1:300.000 persoane
Sindromul Shwachmann - Diamond	100 cazuri raportate 1:20.000 nașteri 1:200.000 nașteri Raport bărbați/femei = 1,7:1
Deficitul congenital de lipază pancreatică	13 cazuri raportate
Boala Anderson	40 cazuri raportate
Malabsorbția primară a acizilor biliari	rar

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> Profilaxie primară la moment nu există 	<ul style="list-style-type: none"> Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind (caseta 4).
1.2. Profilaxia secundară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> Prevenirea complicațiilor. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Înlăturarea factorilor ce pot condiționa acutizările (caseta 4).
1.3. Screening-ul primar (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza eredocolaterală pozitivă. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Evaluarea genetică prenatală și postnatală a rudelor de gradul I (caseta 5).
1.4. Screening-ul secundar (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> Pacient din grupul de risc. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Evaluare pacientului la prezența mutațiilor genetice (caseta 5).
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea malabsorbției lipidelor (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza: debut neonatal, preșcolari, școlari/adolescență. Manifestări clinice <i>digestive</i>: diaree cu steatoree cronică, retard staturo-ponderal, semne ale hipovitaminozelor liposolubile; <i>extradigestive</i>: neurologice, musculare, osteoarticulare, cutaneomucoase, oftalmologice, renale, endocrine, respiratorii, cardiovasculare. Investigații de laborator: hemoleucograma, teste biochimice (bilirubina și fracțiunile, ALT, AST, glucoza), sumarul urinei, coprograma. La necesitate ecografia abdominală, radiografia osoasă. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (casetele 2,3,7); Manifestările clinice (casetele 8, 9, 10); Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (caseta 13).
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> Suspecție la malabsorbția lipidelor. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Consultație la medicul gastroenterolog. Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 22).
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)	<ul style="list-style-type: none"> Asigurarea necesităților metabolice crescute și ameliorarea proceselor de digestie și absorbție a nutrienților. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Recomandări privind modificarea regimului igienodietetic (caseta 18).
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.2)	Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre: <ul style="list-style-type: none"> corijarea proceselor de digestie și absorbție corijarea microbiocenozei intestinale 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> enzimoterapie de substituție (caseta 19); probiotocoterapia (caseta 19); antiseptice intestinale (caseta 19);

	<ul style="list-style-type: none"> • suplینirea deficiențelor nutriționale 	<ul style="list-style-type: none"> • antiflatulente (caseta 19); • suplimente de vitamine și minerale (caseta 20, 21).
4. Supravegherea (C.2.7)	<ul style="list-style-type: none"> • Malabsorbția lipidelor. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, pediatru și medicul de familie (caseta 23).

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator

Descriere (măsuri)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxie primară la moment nu există 	<ul style="list-style-type: none"> • Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind (caseta 4).
1.2. Profilaxia secundară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> • Prevenirea complicațiilor. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Înlăturarea factorilor ce pot condiționa acutizările (caseta 4).
1.3. Screening-ul primar (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> • Anamneza eredocolaterală pozitivă. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea genetică prenatală și postnatală a rudelor de gradul I (caseta 5).
1.4. Screening-ul secundar (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> • Pacient din grupul de risc. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Evaluare pacientului la prezența mutațiilor genetice (caseta 5).
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea malabsorbției lipidelor (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> • Anamneza: debut neonatal, preșcolari, școlari/adolescență. • Manifestări clinice <i>digestive</i>: diaree cu steatoree cronică, retard staturo-ponderal, semne ale hipovitaminozelor liposolubile; <i>extradigestive</i>: neurologice, musculare, osteoarticulare, cutaneomucoase, oftalmologice, renale, endocrine, respiratorii, cardiovasculare. • Investigații de laborator: hemoleucograma, teste biochimice (colesterol total, HDL, LDL, VLDL, trigliceride, β-lipoproteide, proteina totală, albumina, ALT, AST, bilirubina și fracțiile, glucoza, Ca, P, Fe, Zn), coagulograma, teste molecular-genetice, calprotectina fecală, teste imunologice, teste hormonale, sumarul urinei, coprograma. • La necesitate ecografia abdominală, radiografia osoasă, oftalmoscopia, endoscopia superioară și/sau inferioară, examenul genetic, CT/RMN abdominală. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (casetele 2,3,7); • Manifestările clinice (casetele 8, 9, 10); • Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (caseta 13).

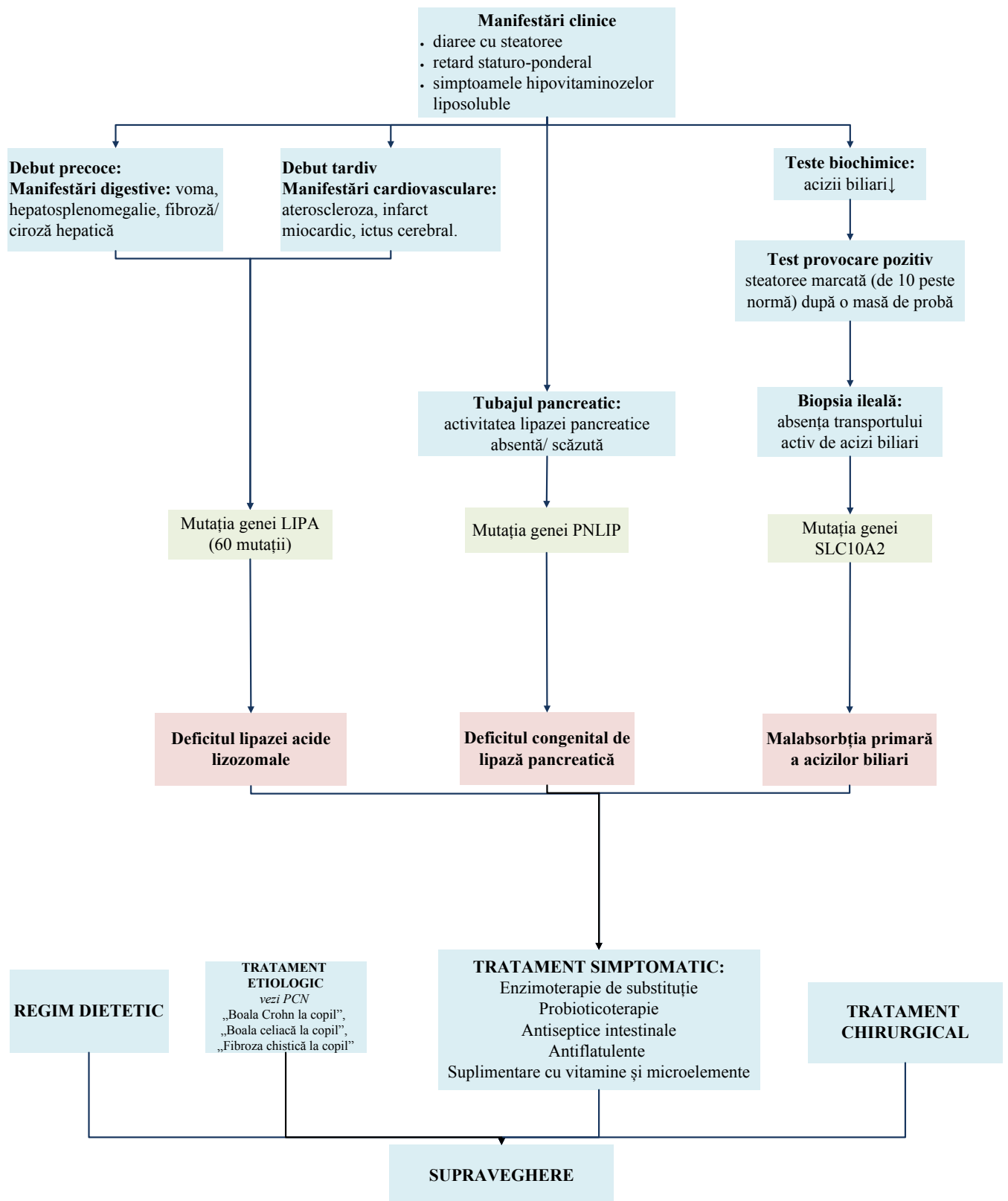
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> Suspecție la malabsorbția lipidelor. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Consultație la medicul gastroenterolog. Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 22).
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)	<ul style="list-style-type: none"> Asigurarea necesităților metabolice crescute și ameliorarea proceselor de digestie și absorbție a nutrienților. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Recomandări privind modificarea regimului igienodietetic (caseta 18).
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.2)	Protocolul terapeutic necesită gestionare conform etiologiei și simptomatologiei fiind direcționat spre: <ul style="list-style-type: none"> tratamentul maladiei de bază; corijarea proceselor de digestie și absorbție; corijarea microbiocenozei intestinale; suplinirea deficiențelor nutriționale. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> 5ASA, corticosteroizi (vezi PCN „Boala Crohn la copil”); enzimoterapie de substituție (caseta 19); probioticoterapia (caseta 19); antiseptice intestinale (caseta 19); antiflatulente (caseta 19); suplimente de vitamine și minerale (caseta 20, 21).
4. Supravegherea (C.2.7)	<ul style="list-style-type: none"> Malabsorbția lipidelor. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, pediatru și medicul de familie (caseta 23).

B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizare	<ul style="list-style-type: none"> Efectuarea intervențiilor și procedurilor diagnostice și terapeutice care nu pot fi executate în condiții de ambulator. 	<ul style="list-style-type: none"> Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 22).
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului de malabsorbția lipidelor	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza: debut neonatal, preșcolari, școlari/adolescență. Manifestări clinice <i>digestive</i>: diaree cu steatoree cronică, retard staturoponderal, semne ale hipovitaminozelor liposolubile; <i>extradigestive</i>: neurologice, musculare, osteoarticulare, cutaneomucoase, oftalmologice, renale, endocrine, respiratorii, cardiovasculare. Investigații de laborator: hemoleucograma, teste biochimice (colesterol total, HDL, LDL, VLDL, trigliceride, β-lipoproteide, proteina totală, albumina, ALT, AST, bilirubina și fracțiile, glucoza, Ca, P, Fe, Zn, vitaminele liposolubile A, D, E, K, acizii biliari), coagulograma, teste 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (casetele 2,3,7); Manifestările clinice (casetele 8, 9, 10); Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (caseta 13).

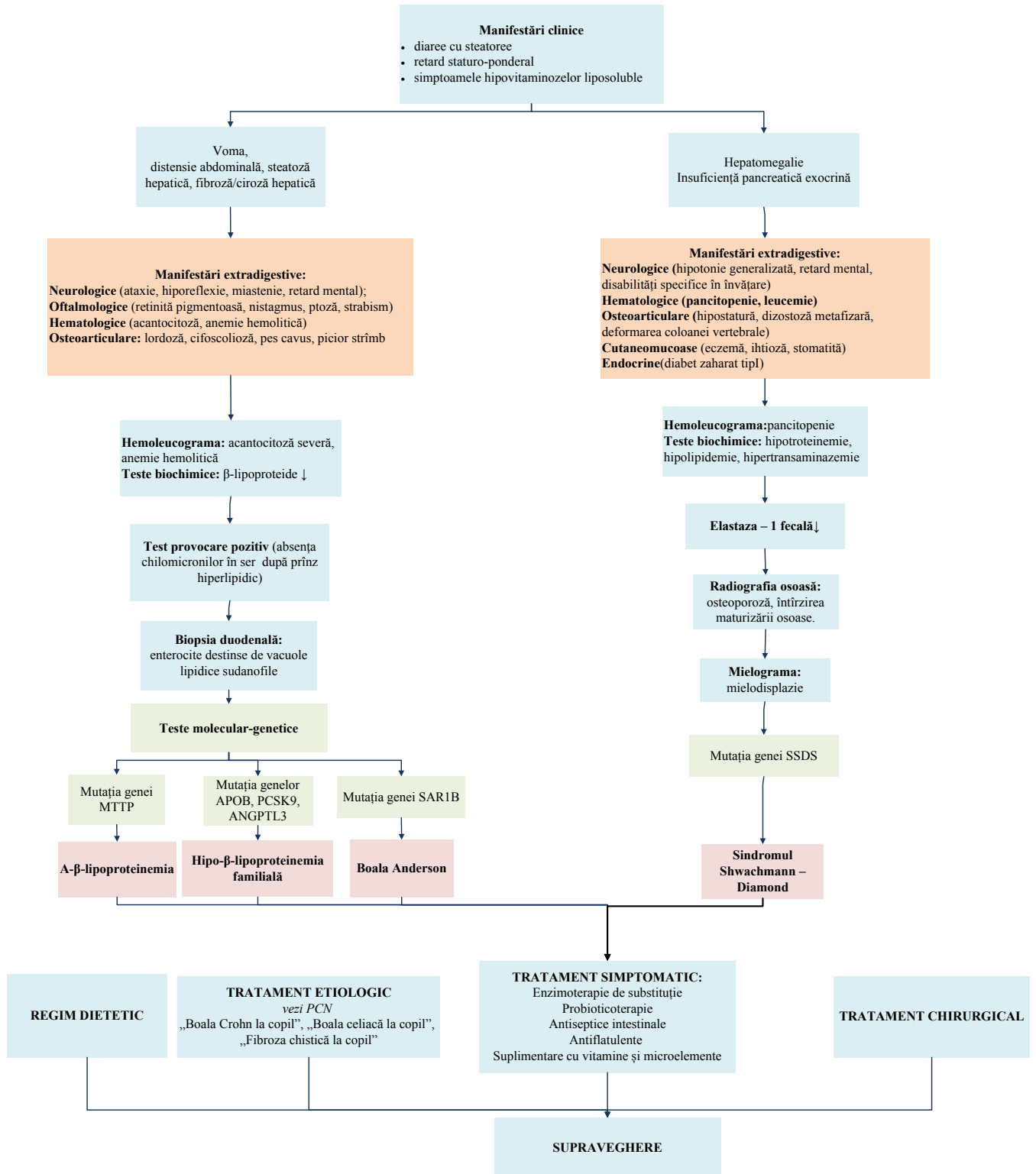
	<p>molecular-genetice, calprotectina fecală, teste imunologice, teste hormonale, sumarul urinei, coprograma.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La necesitate ecografia abdominală, radiografia osoasă, oftalmoscopia, endoscopia superioară și/sau inferioară cu biopsie intestinală, examenul genetic, CT/RMN abdominală, mielograma. 	
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)	<ul style="list-style-type: none"> • Asigurarea necesităților metabolice crescute și ameliorarea proceselor de digestie și absorbție a nutrienților. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recomandări privind modificarea regimului igienodietetic (caseta 18).
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.1)	<p>Protocolul terapeutic necesită gestionare conform etiologiei și simptomatologiei fiind direcționat spre:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tratamentul maladiei de bază; • corijarea proceselor de digestie și absorbție; • corijarea microbiocenozei intestinale; • suplینirea deficiențelor nutriționale. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5ASA, corticosteroizi (vezi PCN „Boala Crohn la copil”); • enzimoterapie de substituție (caseta 19); • probioticoterapia (caseta 19); • antiseptice intestinale (caseta 19); • antiflatulente (caseta 19); • suplimente de vitamine și minerale (caseta 20, 21).
4. Externarea	<ul style="list-style-type: none"> • Evoluția maladiei gastroduodenale de bază, complicațiile și răspunsul la tratament vor determina durata aflării în staționar, care poate fi pînă la 7-14 zile. 	<p>Extrasul obligatoriu va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> - diagnosticul precizat desfășurat; - rezultatele investigațiilor și tratamentului efectuat; - recomandări explicite pentru medicul de familie și pacient. <p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aplicarea criteriilor de externare (caseta 22); • Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, pediatru și medicul de familie (caseta 23); • Oferirea informației pentru pacient (Anexa 1).

C.1. ALGORITM DE CONDUITĂ

C.1.1. Algoritm de conduită



Continuare



C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea

Caseta 1. Clasificarea

Malabsorbția lipidelor	Malabsorbția acizilor biliari
<p>Congenitală</p> <ul style="list-style-type: none"> - a-β-lipoproteinemia - hipo-β-lipoproteinemia familială - deficitul lipazei acide lizozomale - sindromul Shwachmann – Diamond - deficitul congenital de lipază pancreatică - boala Anderson <p>Dobândită</p> <ul style="list-style-type: none"> - pancreatita cronică 	<p>Tip1 (dobândită):</p> <ul style="list-style-type: none"> - afectării secundare a ileonului în boala Crohn; - rezecție ileonului. <p>Tip 2 (congenitală): malabsorbția primară a acizilor biliari.</p> <p>Tip 3 (dobândită): secundară colecistectomiei, vagotomiei, insuficienței pancreatice exocrine, boala celiacă.</p>

C.2.2. Etiologie

Caseta 2. Cauze

Genetice				
	Gena defectă	Locus	Transmitere	Defectul
A-β-lipoproteinemia	MTTP	4q22-q24	AR	Diminuarea secreției apoB-lipoproteinelor hepatice și intestinale
Hipo-β-lipoproteinemia familială	APOB, PCSK9, ANGPTL3	2p24.1	AD	
Deficitul congenital al lipazei acide lizozomale	LIPA (60 mutații)	10q23.31	AR	Diminuarea activității lipazei acide lizozomale
Sindromul Shwachmann - Diamond	SBDS	7q11.21	AR	Afectarea mecanismului de procesare a ARN-ului
Deficitul congenital al lipazei pancreatice	PNLIP	10q25.3	AR	Afectarea hidrolizării trigliceridelor
Boala Anderson	SAR1B	5q31	AR	Defectul glicozilării cu afectarea formării și secreției chilomicronilor
Malabsorbția primară a acizilor biliari	SLC10A2	13q22.1	AR	Defectul receptorului implicat în turnover-ul și excreția acizilor biliari

Dobândite (secundare)

Maladii pancreatice cronice: insuficiență pancreatică exocrină.

Maladii intestinale cronice: boala Crohn al ileonului, boala celiacă.

Intervenții chirurgicale: colecistectomia, vagotomia, rezecția ileonului.

Caseta 3. Factorii de risc

Factorul alimentar: alimentația artificială, diversificarea incorectă a alimentației (<vârsta de 6 luni).

Factorul microbiocenotic: antibioticoterapia.

Factorul infecțios: viral, bacterian, parazitar.

Factorul toxic: chimioterapie.

Factorul iradiant: radioterapie.

C.2.3. Profilaxie

Caseta 4. Profilaxia

Măsurile de profilaxie primară nu se întreprind.

Profilaxia secundară constă în evitarea factorilor de risc ce pot agrava maladia prin respectarea alimentației naturale, diversificarea corectă a alimentației, prevenirea infecțiilor intecurente.

C.2.4. Screening

Caseta 5. Screening-ul

- **Screening-ul primar** prevede evaluarea molecular-genetică a rudelor de gr.I cu anamneza eredocolaterală pozitivă.
- **Screening-ul secundar** al copiilor din grupul cu risc: diaree cu steatoree cronică, retard staturo-ponderal, semne ale hipovitaminozelor liposolubile.

C.2.5. Conduita

Caseta 6. Criterii de diagnostic

- Anamneza
- Manifestări clinice
- Teste de provocare
- Teste paraclinice non-invazive (biochimice, molecular-genetice, coprologice, urinare)
- Teste paraclinice invazive (jejunoscopia, biopsia duodenală)
- Teste suplimentare (radiografia osoasă, oftalmoscopia, mielograma)
- Consult multidisciplinar

C.2.5.1. Anamneza

Caseta 7. Repere anamnestic

Anamneza vieții:

- prematuritatea;
- alimentația - tipul (naturală/artificială), durata;
- diversificarea alimentației – vârsta inițierii, tipul alimentelor;
- tratamente: antibioticoterapie, chimioterapie, radioterapie;
- călătorii în zone tropicale.

Anamneza bolii:

- *debut*: neonatal, preșcolari, școlari/adolescență.
- *manifestări digestive*: diaree cu steatoree cronică, retard staturo-ponderal, semne ale hipovitaminozelor liposolubile.
- *manifestări extradigestive*: neurologice, musculare, osteoarticulare, cutaneomucoase, oftalmologice, renale, endocrine, respiratorii, cardiovasculare.

Anamneza patologică: maladii genetice, maladii endocrine, maladii digestive (pancreatită cronică, sindrom de coleastă, maladii intestinale cronice, etc), intervenții chirurgicale, maladii infecțioase, maladii imune (imunodeficiențe, alergii).

Anamneza eredocolaterală: sindroame genetice, boala celiacă, boala Crohn, fibroza chistică, etc.

C.2.5.2. Manifestări clinice

Caseta 8. Manifestări clinice

A-β-lipoproteinemia, hipo-β-lipoproteinemia familială

Digestive: steatoree, diaree, voma, distensie abdominală, retard staturo-ponderal, steatoză hepatică, fibroză /ciroză hepatică.

Neurologice: degenerare spinocerebelară, ataxie, dismetrie, hiporeflexie, disartrie, tremor, ticuri, miastenii, retard mental, neuropatie periferică (parestezie).

Oftalmologice: retinită pigmentoasă, nistagmus, ptoză, strabism, anizocorie, oftalmoplegie.

Hematologice: acantocitoză, anemie.

Osteoarticulare: lordoză, cifoscolioză, pes cavus, picior strâmb.

Semne ale hipovitaminozelor liposolubile: A, E, K.

Deficitul lipazei acide lizozomale	<p>Debut precoce (boala Woldman) Digestive: hepatosplenomegalie, fibroză/ciroză hepatică, diaree, steatoree, vomă. Debut tardiv (boala de stocare a colesteryl esterilor) Cardiovasculare: ateroscleroza, infarct miocardic, ictus cerebral.</p>
Sindromul Shwachmann-Diamond	<p>Digestive: insuficiență pancreatică exocrină 80-99%, steatoree, malabsorbție intestinală 30-79%, retard staturo-ponderal 30-79%, hepatomegalie 5-29%, hipertransaminazemie. Neurologice: hipotonie generalizată 80-99%, retard mental 30-79%, disabilități specifice în învățare. Hematologice: neutropenie 80-99%, anemie 30-79%, trombocitopenie 30-79%, leucemie mieloidă acută 5-29%, anemie aplastică 5-29%, hipoplazia medulară osoasă 5-29%, mielodisplazie 5-29%, pancitopenie, persistența hemoglobinei F (fetale). Osteoarticulare: anomalia metafizară 30-79%, întârzierea maturizării scheletale 30-79%, osteopenie 30-79%, dereglări de mers 5-29%, microdontie 5-29%, pectus carinatum 5-29%, scolioză 5-29%, torace scurt 5-29%, mătăanii costale anterioare 1-4%, deformare metafizară femorală anterioară 1-4%, coxa vara, lărgirea joncțiunilor costocondrale, chondrodysplazie metafizară, scleroză metafizară, hiperlaxitate metafizară, torace îngust, corpuri vertebrale ovale, epifizioliză proximală femurală. Cutaneomucoase: eczemă 30-79%, ihtioză 30-79%, stomatită aftoasă 5-29%; Endocrine: diabet zaharat tip I 5-29%. Sechele ale carențelor nutriționale: infecții recurente 30-79%, carie dentară 5-29%. Cardiovasculare: necroză miocardică. Respiratorii: detresă respiratorie neonatală. Renale: nefrocalcinoză.</p>
Deficitul congenital al lipazei pancreatice	Digestive: steatoree.
Boala Anderson	<p>Digestive: diaree 100%, steatoree 80-99%, hipocolesterolemie 100%, hipertransaminazemie 80-99%, distensie abdominală 30-79%, retard staturo-ponderal 30-79%, voma 30-79%, steatoză hepatică 5-29%, hipoalbuminemie, hipobetalipoproteinemie Semne ale hipovitaminozelor liposolubile 30-79%. Neurologice: neuropatie periferică, hipo/areflexie 1-4%, parestezie 1-4%, retard mental. Musculare: hipotonie musculară 5-29%. Hematologice: acantocitoză ușoară 1-4%. Oftalmologice: retinopatie 80-90%, afectarea vederii cromatice 5-29%.</p>
Malabsorbția primară a acizilor biliari	Digestive: diaree cu steatoree cronică.

Caseta 9. Aprecierea deficitului staturo-ponderal

Deficitul		Metoda	
		Percentilică	Devierilor standard
Ponderal	Gradul I	pc. 25-10	1-2DS
	Gradul II	<pc.10	≥-2DS
Statural	Talie sub medie	pc.25-10	1-2DS
	Talie joasă	<pc.10	≥-2DS

Caseta 10. Semnele hipovitaminozelor liposolubile

<i>A</i>	<i>D</i>	<i>E</i>	<i>K</i>
- manifestări cutanate; - manifestări oculare: xeroftalmie, hemeralopie; - retard staturo-ponderal; - infecții respiratorii, urinare, intestinale.	- osteomalacie; - craniotabes; - mătăanii costale.	- neuropatie periferică; - ataxie, miopatie; - hemoliză.	- sindrom hemoragic; - creșterea timpului de protrombină.

C.2.5.3. Diagnostic

Caseta 11. Investigații de laborator și instrumentale de bază

A-β-lipoproteinemia

Hemoleucograma	Acantocitoză severă, anemie hemolitică.
Teste biochimice	Profilul lipidic: colesterol total, HDL, LDL, VLDL, trigliceride, β-lipoproteide, vitaminele liposolubile A, D, E, K. Proteina totală, albumina, ALT, AST, bilirubina și fracțiile.
Coprograma	Steatoree
Sumarul urinei	Urobilinogen ↑
Test de provocare	Absența chilomicronilor în ser după prânz hiperlipidic .
Jejunoscopia	Mucoasă duodenală cu aspect de „albă ca zăpada”.
Biopsia duodenală	Enterocite destinse de vacuole lipidice sudanofile.
Teste molecular-genetice	Mutația genei MTTP (MTP)
Oftalmoscopia	Retinită pigmentoasă
Consult multidisciplinar	neurolog, hematolog, endocrinolog, oftalmolog, ortoped, genetic.

Sindromul Shwachmann - Diamond

Hemoleucograma	Pancitopenie
Teste biochimice	Profilul lipidic: colesterol total, HDL, LDL, VLDL, trigliceride, β-lipoproteide, vitaminele liposolubile A, D, E, K. Proteina totală, albumina, ALT, AST, bilirubina și fracțiile, coagulograma, glucoza. Ca, P, Fe, Zn.
Elastaza -1 fecală	↓
Radiografia osoasă (DEXA)	Osteoporoză, întârzierea maturizării osoase.
Teste molecular-genetice	Mutația genei SBDS
Mielograma	Mielodisplazie
Consult multidisciplinar	neurolog, hematolog, endocrinolog, ortoped, dermatolog, imunolog, oncohematolog, genetic.

Deficitul congenital al lipazei pancreatice

Coprograma	Steatoree
Tubajul pancreatic	Activitatea lipazei pancreatice absentă/ scăzută
Teste molecular-genetice	Mutația genei PNLIP

Boala Anderson

Hemoleucograma	Acantocitoză ușoară
-----------------------	---------------------

Teste biochimice	Profilul lipidic: colesterol total, HDL, LDL, VLDL, trigliceride, β-lipoproteide, vitaminele liposolubile A, E, K. Proteina totală, albumina, ALT, AST, bilirubina și fracțiile.
Coprograma	Steatoree
Jejunoscopia	Mucoasă duodenală cu aspect de „albă ca zăpada”.
Biopsia duodenală	Enterocite destinse de vacuole lipidice sudanofile.
Teste molecular-genetice	Mutația genei SAR1B
Oftalmoscopia	Retinopatie
Consult multidisciplinar	neurolog, hematolog, oftalmolog, genetic.

Malabsorbția primară a acizilor biliari

Teste biochimice	Acizii biliari↓ Norma: 0-1 an: <25 μmol/L 1-2 ani: <9 μmol/L ≥2 ani: <10 μmol/L
Coprograma	Steatoree
Test de provocare	Steatoree marcată (de 10 peste normă) după o masă de probă.
Biopsia ileonului	Absența transportului activ de acizi biliari.

Caseta 12. Investigații de laborator și instrumentale suplimentare (în dependență de maladia de bază și complicații)

Teste biochimice	HbA1c
Calprotectina fecală	Diagnosticul diferențial
Teste imunologice	CIC, PCR. p-ANCA, ASCA; Ig A totală, Ig G totală, Ig E totală, Ig M totală. IgA anti-tTG, IgA anti-EMA, IgA anti-DGP; IgG anti-tTG, IgG anti-DGP.
Teste hormonale	STH, TSH, T3, T4. IGF-1.
Ecografia abdominală	Diagnosticul diferențial
Endoscopia digestivă superioară și/sau inferioară	
CT/ RMN abdominală	

Caseta 13. Examinările clinice și paraclinice în cadrul asistenței medicale (AM) primare, specializate de ambulator și spitalicească

	AM primară	AM specializată de ambulator	AM spitalicească
Hemoleucograma	<i>O</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
Coprograma	<i>O</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
Sumarul urinei	<i>O</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
Teste biochimice			
Colesterol total, HDL, LDL, VLDL, trigliceride, β-lipoproteide		<i>O</i>	<i>O</i>
Vitaminele liposolubile A, D, E, K			<i>R</i>
Acizi biliari, HbA1c			<i>R</i>

Proteina totală, albumina		R	O
ALT, AST, bilirubina și fracțiile, glucoza	R	R	O
Ca, P, Fe, Zn		R	R
Coagulograma		R	R
Teste molecular-genetice		R	R
Calprotectina fecală		R	R
Teste imunologice		R	R
Teste hormonale		R	R
Ecografia abdominală	R	O	O
Endoscopia digestivă superioară și/sau inferioară		R	O
Tubajul pancreatic		R	R
Biopsia intestinală		R	O
Radiografia osoasă (DEXA)	R	R	O
Oftalmoscopia	R	R	R
Mielograma		R	R
CT/ RMN abdominală		R	R

O – obligatoriu; R – recomandabil.

Caseta 14. Consult multidisciplinar

endocrinolog	ortoped	imunolog	nutritionist	cardiolog
neurolog	reumatolog	hematolog	genetic	pulmonolog
oftalmolog	dermatolog	oncohematolog	chirurg	nefrolog

C.2.5.4. Diagnostic diferențial

Caseta 15. Diagnostic diferențial

Malabsorbția intestinală a macronutrienților (proteinelor și/sau glucidelor), malabsorbția intestinală a micronutrienților (vitaminelor și/sau mineralelor); boala celiacă; fibroza chistică, boala inflamatorie intestinală (colita ulceroasă, boala Crohn); sindromul intestinului iritabil; intoleranța la proteine; infecții intestinale (virale, bacteriene, parazitare); enteropatia de iradiere.

C.2.6. Tratament

Caseta 16. Tipurile de tratament

Tratament nemedicamentos:

- dietă hipolipidică, hipoalergică;
- prebioticoterapie (fibre alimentare);
- dietă agliadinică (vezi PCN „Boala celiacă la copil”).

Tratament medicamentos:

- **etiologic** (vezi PCN „Boala Crohn la copil”)
- **simptomatic:**
 - enzimoterapia de substituție;
 - probioticoterapia;
 - antiseptice intestinale;
 - antiflatulente;
 - al carențelor: vitamine (A, D, E, K), microelemente (Ca).

Tratament chirurgical al complicațiilor.

Caseta 17. Conduita terapeutică

	Nemedicamentos		Medicamentos	Chirurgical
	LIMITAT	PERMIS		
A-β-lipoproteinemia			Doze mari	

Hipo-β-lipoproteinemia familială	Acizi grași saturați cu catena lungă	Suplimentare cu acizi grași cu catena medie	de vit. A, E, K	-
Sindromul Shwachmann - Diamond			Enzimoterapie de substituție Doze mari de vit. A, E, K Antibioticoterapie Chimioterapie Substituție hormonală (STH)	Corecția deformațiilor osteoarticulare. scheletale Transfuzii de masa eritrocitară/trombocitară Transplant de celule stem hematopoietice
Deficitul congenital de lipază pancreatică			Enzimoterapie de substituție	-
Boala Anderson			Enzimoterapie de substituție Doze mari de vit. A, E, K	
Malabsorbția primară a acizilor biliari	Enzimoterapie de substituție Doze mari de vit. A, E, K Colestiramina			

C.2.6.1. Tratament nemedicamentos

Caseta 18. Tratament nemedicamentos

Regim alimentar:

- hipolipidic (limitarea consumului trigliceridelor cu lanț lung și substituția lor cu formule lactate pe bază de trigliceride cu lanț scurt sau mediu);
- la copii <1 an amestecuri adaptate hipoalergene: *Frisopep AC*, *Frisopep cu nucleotide*, *Friso HA*, *Milupa*, etc.
 - Frisopep AC (1-12 luni) – hidrolizat proteic total fără lactoză;
 - Frisopep cu nucleotide (0-12 luni) – hidrolizat proteic înalt, cu lactoză 50%;
 - Friso HA 1 (0-6 luni) și 2 (6-12 luni) – hidrolizat proteic parțial.
- prebioticoterapie (fibre alimentare, inulina, fructo-oligozaharide (FOZ), polidextroza, arabinogalactan, polioli—lactuloza, lactitol);
- agliadinic (vezi PCN, „Boala celiacă la copil”).

C.2.6.2. Tratament medicamentos

Caseta 19. Preparate medicamentoase

Enzimoterapia de substituție			
Pancreatin (Pangrol®) caps. 10 000, 25 000 U lipază*, amilază, tripsină.		Doza, U lipază, per os	Ajustarea dozei
	<1 an	2000-4000/120 ml de amestec lactat/fiecare alimentare	Crește volumul ingerat/ revin simptomele malabsorbției: + 2000-2500/ fiecare alimentare
	1-4 ani	1000-2000/kg/priză alimentară	Gustare: ½ doza la o masă de bază
	>4 ani	500-2000/kg/priză alimentară	
Probioticoterapia (<i>Lactobacillus rhamnosus</i> Rosell, <i>Lactobacillus acidophilus</i> Rosell)			

Yogunorm®	6 luni-14 ani	2,0x10 ⁹ bacterii/caps.	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii subsp.bulgaricus</i> <i>Streptococcus termophilus</i>	- 1-2 capsule/zi.
	>14 ani			- 1-2 capsule de 2-3 ori/zi

Antiflatulente

Simeticona (Espumisan®) emuls.or. 40mg/ml caps. moi 40 mg	<1 an – 40 mg (1ml/20 pic.) em. or. /zi; 1-6 ani - 40 mg (1ml/20 pic.) em. or.de 3 -5 ori/zi; 6-14 ani – 40-80mg (1-2 ml/20-40pic) em.or. 3-5 ori/zi; >14 ani - 80mg (2 ml/40pic) em.or. 3-5 ori/zi.
--	---

Antiseptice intestinale

Nifuroxazid (Enterofuryl®) susp. or. 200mg/5ml; caps. 100, 200 mg.	- 1 – 6 luni: 100mg (2,5 ml/ ½ ling.) de 2-3 ori/zi; - 6 luni – 2 ani: 100mg (2,5 ml/ ½ ling.) de 4 ori/zi; - 2 ani – 7 ani: 200 mg (5 ml/1 ling.) de 3 ori/zi; - >7 ani: 200 mg (5 ml/ 1 ling.) de 4 ori/zi.
---	---

Caseta 20. Necesarul zilnic recomandat (RDA) de vitamine liposolubile

	<6 luni	6-12 luni	1-3 ani	3-8 ani	8-13 ani		13-18 ani	
					b	f	b	f
Retinol (vit.A), μg/zi. draj. 3300 U (1,32mg) sol. ul. 3,44 %, 5,5%	400	500	300	400	600	900	700	
Calciferol (vit.D), sol. 8000 UI/ml (200μg/ml) caps. 50.000 UI (1,25mg) comp. 400 UI (10μg), 2000 UI (50μg). *40 UI = 1 μg	5 μg/zi							
	Rahitism ușor: 2000-3000 UI, 30 zile. Rahitism moderat: 3000-4000 UI, 35-40 zile. Rahitism sever: 4000-5000 UI, 40-45 zile.							
α-tocoferol (vit.E), μg/zi caps. 100, 200, 400mg sol. uleioasă. 5%, 10%, 30%	4	5	6	7	11		15	
Fitomenadiona (vit.K), μg/zi. comp. 15mg; sol. inj. 1%-1ml.	2,0	2,5	30	55	60		75	

1 μg = 1 mcg = 1 microgram = 1/1.000.000 dintr-un gram

1 mg = 1 milligram = 1/1.000 dintr-un gram

Caseta 21. Necesarul zilnic recomandat (RDA) de microelemente

	<6 luni	6-12 luni	1-3 ani	3-8 ani	8-13 ani		13-18 ani	
					b	f	b	f
Calciu, mg/zi comp. 500 mg sol.inj. 10%-5 ml (0,5 mg/ml)	210	270	500	800	1300			
	Hipocalcemie moderată: – <1 lună: 500-1500 mg/kg/zi, <i>per os</i> , 4 prize – >1 lună: 500-725 mg/kg/zi, <i>per os</i> , 3-4 prize Hipocalcemie severă: – <1 lună: 200-800 mg/kg/zi, <i>i.v</i> , <i>perfuzie</i> continuă sau fracționată în 4 prize; – >1 lună: 200-500 mg/kg/zi, <i>i.v</i> , <i>perfuzie</i> continuă sau fracționată în 4 prize. Tetanie hipocalcemică: 100-200 mg/kg, <i>i.v</i> timp de 10 minute, poate fi repetat							

peste 6 ore sau **perfuzie** continuă, max 500 mg/kg/zi.

Caseta 22. Criteriile de spitalizare și externare

Criterii de spitalizare	Criterii de externare
<ul style="list-style-type: none"> confirmarea sau infirmarea diagnosticului; stabilirea patologiilor asociate; prezența complicațiilor; efectuarea investigațiilor invazive 	<ul style="list-style-type: none"> ameliorarea stării generale; excluderea complicațiilor; răspuns la regimul igienodietetic; răspuns la tratamentul medicamentos

C.2.7. Supraveghere

Caseta 23. Supravegherea

- **Perioada de supraveghere va dura pînă la vârsta de 18 ani.**
 - *inițial – bianual*
 - *apoi – anual*
 - *la necesitate în dependență de evoluția maladiei de bază.*

Caseta 24. Complicațiile

Malnutriție proteino-energetică, rahitism, osteopenie, osteoporoză, deformarea scheletului osos, ciroză hepatică, retard mental, degenerare spino-cerebelară, cecitate, displazia măduvei osoase, imunodeficiență secundară.

Caseta 25. Prognosticul

Depinde de:

- precocitatea diagnosticului;
- etiologie (congenitală/ dobîndită);
- răspunsul la tratamentul etiologic și simptomatic;
- complicațiile asociate.

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1. Instituții de asistență medicală primară	D.2. Instituții de asistență medicală specializată de ambulator	D.3. Instituții de asistență medicală spitalicească specializată
Personal: <ul style="list-style-type: none"> - medic de familie; - medic imagist; - asistenta medicală; - laborant. 	Personal: <ul style="list-style-type: none"> - medic gastroenterolog; - medic pediatru; - medic imagist; - medic de laborator; - medic endoscopist; - asistente medicale; - acces la consultații: endocrinolog, neurolog, oftalmolog, ortoped, dermatolog, imunolog, hematolog, oncohematolog, nutritionist, genetic, cardiolog, pulmonolog, nefrolog, chirurg. 	Personal: <ul style="list-style-type: none"> - medic gastroenterolog; - medic pediatru; - medic imagist; - medic de laborator; - medic endoscopist; - medic morfopatolog; - asistente medicale; - acces la consultații: endocrinolog, neurolog, oftalmolog, ortoped, dermatolog, imunolog, hematolog, oncohematolog, nutritionist, genetic, cardiolog, pulmonolog, nefrolog, chirurg.
Dispozitive medicale: <ul style="list-style-type: none"> - cântar pentru sugari; - cântar pentru copii mari; 	Dispozitive medicale: <ul style="list-style-type: none"> - cântar pentru sugari; - cântar pentru copii mari; - panglica-centimetru; 	Dispozitive medicale: <ul style="list-style-type: none"> - cântar pentru sugari; - cântar pentru copii mari; - panglica-centimetru;

<ul style="list-style-type: none"> - taliometru; - panglica-centimetru; - tonometru; - fonendoscop; - oftalmoscop; - ultrasonograf; - aparat Roentghen. 	<ul style="list-style-type: none"> - taliometru; - fonendoscop; - tonometru; - oftalmoscop; - ultrasonograf; - aparat Roentghen; - tomografie computerizată; - rezonanță magnetică nucleară; - fibroscop. 	<ul style="list-style-type: none"> - fonendoscop; - taliometru; - tonometru; - oftalmoscop; - ultrasonograf; - aparat Roentghen; - tomografie computerizată; - rezonanță magnetică nucleară; - fibroscop.
<p>Examinări paraclinice:</p> <ul style="list-style-type: none"> - laborator: hemoleucograma, teste biochimice (ALT, AST, bilirubina și fracțiunile, glucoza), sumarul urinei, coprograma. - cabinet ecografic; - cabinet radiologic. 	<p>Examinări paraclinice:</p> <ul style="list-style-type: none"> - laborator: hemoleucograma, teste biochimice (colesterol total, HDL, LDL, VLDL, trigliceride, β-lipoproteide, proteina totală, albumina, ALT, AST, bilirubina și fracțiunile, glucoza, Ca, P, Fe, Zn), coagulograma, teste molecular-genetice, calprotectina fecală, teste imunologice, teste hormonale, sumarul urinei, coprograma; - cabinet ecografic; - cabinet radiologic. - cabinet endoscopic; - laborator imunologic; - laborator bacteriologic; - laborator genetic. 	<p>Examinări paraclinice:</p> <ul style="list-style-type: none"> - laborator: hemoleucograma, teste biochimice (colesterol total, HDL, LDL, VLDL, trigliceride, β-lipoproteide, proteina totală, albumina, ALT, AST, bilirubina și fracțiunile, glucoza, Ca, P, Fe, Zn, vitaminele liposolubile A, D, E, K, acizii biliari), coagulograma, teste molecular-genetice, calprotectina fecală, teste imunologice, teste hormonale, sumarul urinei, coprograma; - cabinet ecografic; - cabinet radiologic. - cabinet endoscopic; - laborator imunologic; - laborator bacteriologic; - laborator genetic; - laborator morfopatologic.
<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - enzimoterapie de substituție - probioticoterapia - antiseptice intestinale - antiflatulente - suplimente de vitamine și minerale 	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5ASA, corticosteroizi (<i>vezi PCN, „Boala Crohn la copil”</i>); - enzimoterapie de substituție - probioticoterapia - antiseptice intestinale - antiflatulente - suplimente de vitamine și minerale 	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5ASA, corticosteroizi (<i>vezi PCN, „Boala Crohn la copil”</i>); - enzimoterapie de substituție - probioticoterapia - antiseptice intestinale - antiflatulente - suplimente de vitamine și minerale

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Scopul	Scopul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărătorul	Numitorul
1.	Depistarea precoce a pacienților cu malabsorbția lipidelor	Ponderea pacienților cu diagnosticul stabilit de malabsorbția lipidelor în prima lună de la apariția semnelor clinice	Numărul pacienților cu diagnosticul stabilit de malabsorbția lipidelor în prima lună de la apariția semnelor clinice, pe parcursul unui an x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de malabsorbția lipidelor, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.
2	Ameliorarea	Ponderea pacienților	Numărul pacienților cu	Numărul total de

	examinării pacienților cu malabsorbția lipidelor	cu diagnosticul de malabsorbția lipidelor, care au beneficiat de examenul clinic și paraclinic obligatoriu conform recomandărilor PCN „Malabsorbția lipidelor la copil”	diagnosticul de malabsorbția lipidelor, care au beneficiat de examenul clinic, paraclinic obligatoriu conform recomandărilor PCN „Malabsorbția lipidelor la copil”, pe parcursul ultimului an x100	pacienți cu diagnosticul de malabsorbția lipidelor, care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an.
3	Sporirea calității tratamentului pacienților cu malabsorbția lipidelor	Pondere pacienților cu diagnosticul de malabsorbția lipidelor care au beneficiat de tratament conform PCN „Malabsorbția lipidelor la copil”	Numărul pacienților cu diagnosticul de malabsorbția lipidelor care au beneficiat de tratament conform PCN „Malabsorbția lipidelor la copil” pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de copii cu diagnosticul de malabsorbția lipidelor, care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an.

BIBLIOGRAFIE

1. Bodamer OA, Dajnoki A. Diagnosing lysosomal storage disorders: Pompe disease. *Curr Protoc Hum Genet*. Oct 2012;Chapter 17:Unit17.11
2. Clasificația Internațională a Maladiilor, revizia a X-a, București, 1993, vol. 1.
3. Freudenberg F, Bufler P, Ensenauer R, Lohse P, Koletzko S. Cholesteryl Ester Storage Disease: an Easily Missed Diagnosis in Oligosymptomatic Children. *Z Gastroenterol*. Oct 2013;51(10):1184-1187.
4. Gutierrez-Cirlos C, Ordonez-Sanchez ML, Tusie-Luna MT, Patterson BW, Schonfeld G, Aguilar-Salinas CA. Familial hypobetalipoproteinemia in a hospital survey: genetics, metabolism and non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*. 2011 Apr-Jun. 10(2):155-64. [Medline].
5. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard HW. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. *Endocr Pract*. 2012 Mar-Apr. 18 Suppl 1:1-78. [Medline].
6. Martin-Morales R, Garcia-Diaz JD, Tarugi P, Gonzalez-Santos P, Saavedra-Vallejo P, Magnolo L, et al. Familial hypobetalipoproteinemia: analysis of three Spanish cases with two new mutations in the APOB gene. *Gene*. 2013 Nov 15. 531(1):92-6. [Medline].
7. Mora S. Non-fasting blood testing for lipid screening in children result in statistically significant, but not clinically significant, changes in lipid. *Evidence-Based Medicine*. 2012. doi:10.1136/ebmed-2011-100471.
8. Reynolds T. Cholesteryl ester storage disease: a rare and possibly treatable cause of premature vascular disease and cirrhosis. *J Clin Pathol*. Sep 2 2013.
9. Roussel MA, Hill AM, Gaugler TL, West SG, Vanden Heuvel JP, Alaupovic P, et al. Beef in an Optimal Lean Diet study: effects on lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *Am J Clin Nutr*. 2011 Dec 14. [Medline].
10. Sanklecha M, Balani K. Chronic pancreatic insufficiency-think of Shwachmann Diamond Syndrome. *Indian Pediatr*. 2012 May. 49(5):417-8. [Medline].
11. Siddiqui Z, Osayande AS. Selected disorders of malabsorption. *Prim Care*. 2011 Sep. 38(3):395-414; vii. [Medline].
12. Struyvenberg MR, Martin CR, Freedman SD. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency - breaking the myths. *BMC Med*. 2017 Feb 10. 15 (1):29. [Medline]. [Full Text].
13. Wedlake L, A'Hern R, Russell D, Thomas K, Walters JR, Andreyev HJ. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Oct. 30(7):707-17. [Medline].

14. Welty FK. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia. Curr Opin Lipidol. 2014 Jun. 25(3):161-8. [Medline].

ANEXA 1. Ghidul pacientului cu malabsorbția lipidelor

Ce este malabsorbția lipidelor?

Malabsorbția lipidelor reprezintă maladii congenitale sau dobândite caracterizate prin afectarea proceselor de digestie, absorbție și transport al lipidelor.

Care este cauza malabsorbției lipidelor?

Etiologia poate fi diversă, însă în cele mai multe cazuri este de origine *genetică*, malabsorbția lipidelor fiind provocată de mutația unor gene implicate în funcționarea enzimelor digestive sau transportatoarea a lipidelor prin mucoasa intestinală. Cu toate acestea, poate fi *dobândită* în cadrul altor maladii care în mod secundar afectează peretele intestinal prin inflamația (boala Crohn al ileonului) sau atrofia (boala celiacă) mucoasei, sau în urma insuficienței enzimatice pancreatice cronice (fibroza chistică). Uneori malabsorbția lipidelor este consecința intervențiilor chirurgicale (colecistectomia, vagotomia, rezecția ileonului, etc).

Cum se manifestă?

Debutul variază în dependență de etiologia care stă la baza malabsorbției lipidelor, iar tabloul clinic poate include manifestări atât digestive, cât și extradigestive:

Manifestări digestive: diaree cu steatoree cronică, retard staturo-ponderal, distensie abdominală, semne ale hipovitaminozelor liposolubile (A, D, E, K), hepatosplenomegalie, steatoză hepatică, ciroză / fibroză hepatică.

Manifestări extradigestive frecvent întâlnite:

- **Osteoarticulare** – deformări ale coloanei vertebrale (scolioză, cifoză), osteoporoză, osteomalacie;
- **Neurologice** – degenerare spinocerebelară, ataxie, dismetrie, hiporeflexie, disartrie, tremor, ticuri, miastenii, retard mental, neuropatie periferică;
- **Oftalmologice** – retinită pigmentoasă, nistagmus, ptoză, strabism, anizocorie, oftalmoplegie;
- **Hematologice** – anemie, acantocitoză, pancitopenie.
- **Cutaneomucoase** – eczemă, ihtioză, stomatită aftoasă.

Cum se stabilește diagnosticul?

Pentru confirmarea diagnosticului sunt necesare investigații de laborator (*hemoleucograma, biochimia sîngelui, teste imunologice, hormonale, sumarul urinei, coprograma*) și instrumentale (*endoscopie cu biopsia intestinală, RMN abdominală, ecografia organelor interne* și altele la necesitate, oftalmoscopia, radiografia osoasă), consultația specialiștilor de profil: endocrinolog, neurolog, oftalmolog, ortoped, dermatolog, imunolog, hematolog, oncohematolog, nutritionist, genetic, cardiolog, pulmonolog, nefrolog.

Cum se tratează?

Regimul dietetic cu limitarea consumului trigliceridelor cu lanț lung și substituția lor cu trigliceride cu lanț scurt sau mediu, hipoalergic, agliadinic (în dependență de patologia de bază):

- la copii <1 an amestecuri adaptate hipoalergene: *Frisopep AC, Frisopep cu nucleotide, Friso HA, Milupa*, etc.
 - Frisopep AC (1-12 luni) – hidrolizat proteic total fără lactoză;
 - Frisopep cu nucleotide (0-12 luni) – hidrolizat proteic înalt, cu lactoză 50%;
 - Friso HA 1 (0-6 luni) și 2 (6-12 luni) – hidrolizat proteic parțial.
- prebioticoterapie (fibre alimentare, inulina, fructo-oligozaharide (FOZ), polidextroza, arabinogalactan, polioli—lactuloza, lactitol).

Tratamentul medicamentos va fi administrat doar la indicația medicului specialist!

Tratamentul medicamentos al patologiei de bază și simptomatic: enzimoterapie de substituție, probiotice și antiseptice intestinale pentru corijarea microbiocenozei intestinale, antiflatulente, suplimentare de vitamine și microelemente. În prezența complicațiilor osteoarticulare și scheletale severe poate fi necesar tratament chirurgical.

Cum trebuie supravegheat copilul?

Cursul clinic este variabil, deoarece este dependent de caracterul maladiei de bază. Principalii factori ce afectează calitatea vieții sunt infecțiile asociate secundare imunodeficienței secundare și, nu în

ultimul rînd, retardul staturponderal, astfel fiind necesară supravegere pe toată perioada copilăriei de către medicul de familie, pediatru, gastroenterolog și la necesitate: endocrinolog, neurolog, oftalmolog, ortoped, reumatolog, dermatolog, imunolog, hematolog, oncohematolog, nutriționist, genetic, cardiolog, pulmonolog, nefrolog, chirurg.

Succese!!!

ANEXA 2. Fișa standardizată de audit bazat pe criteriile pentru protocolul clinic național „Malabsorbția lipidelor la copil”

FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERIILE PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „MALABSORBȚIA LIPIDELOR LA COPIL”		
	Domeniul Prompt	Definiții și note
1	Denumirea instituției medico-sanitare evaluată prin audit	
2	Persoana responsabilă de completarea Fișei	Nume, prenume, telefon de contact
3	Perioada de audit	DD-LL-AAAA
4	Numărul fișei medicale a bolnavului staționar f.300/e	
5	Mediul de reședință a pacientului	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu se cunoaște
6	Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
7	Genul/sexul pacientului	0 = masculin 1 = feminin 9 = nu este specificat
8	Numele medicului curant	
	Patologia	Malabsorbția lipidelor
INTERNAREA		
9	Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
10	Timpul/ora internării la spital	Timpul (HH: MM) sau 9 = necunoscut
11	Secția de internare	Departamentul de urgență = 0 ; Secția de profil pediatric = 1; Secția de profil chirurgical = 2; Secția de terapie intensivă = 3
12	Timpul parcurs până la transfer în secția specializată	≤ 30 minute = 0; 30 minute – 1 oră = 1; ≥ 1oră = 2; nu se cunoaște = 9
13	Data debutului simptomelor	Data (DD: MM: AAAA) 0 = până la 6 luni; 1 = mai mult de 6 luni; 9 = necunoscută
14	Aprecierea criteriilor de spitalizare	Au fost aplicate: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
15	Tratament administrat la Departamentul de urgență	A fost administrat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
16	În cazul răspunsului afirmativ indicați tratamentul (medicamentul, doza, ora administrării):	
17	Transferul pacientului pe parcursul internării în secția de terapie intensivă în legătură cu agravarea patologiei	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
DIAGNOSTICUL		
18	Teste biochimice	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
19	Jejunoscopia cu biopsie	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
20	Teste molecular-genetice	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
21		În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9

TRATAMENTUL		
22	Dieta hipolipidică	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
23	Tratament etiologic	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
24	Tratament simptomatic	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
25		În cazul răspunsului negativ tratamentul efectuat a fost în conformitate cu protocol: nu = 0; da = 1
26	Răspuns terapeutic	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA		
27	Data externării sau decesului	Include data transferului la alt spital
28		Data externării (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
29	Durata spitalizării	ZZ
30	Implimentarea criteriilor de externare	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
31	Prescrierea recomandărilor la externare	Externat din spital cu indicarea recomandărilor: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
DECESUL PACIENTULUI		
32	Decesul în spital	Nu = 0; Decesul cauzat de malabsorbția lipidelor = 1; Alte cauze de deces = 2; Nu se cunoaște = 9.