



MINISTERUL SĂNĂȚĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

**Malabsorbția proteinelor
la copil
Protocol clinic național**

PCN-222

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 ÎNTRODUCTIVĂ	5
A1. Exemple de diagnostic	5
A2. Codul bolii	5
A.3. Utilizatorii	5
A.4. Scopurile protocolului	5
A.5. Data elaborării protocolului	5
A.6. Data reviziei următoare	5
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului	5
A.8. Definiții	6
A.9. Epidemiologie	7
B. PARTEA GENERALĂ	8
<i>B.1. Nivel de asistență medicală primară</i>	8
<i>B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator</i>	9
<i>B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească</i>	10
C.1. ALGORITM DE CONDUITĂ	12
C.1.1. Algoritm de conduită	12
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR	15
C.2.1. Clasificare	15
C.2.2. Etiologie	15
C.2.3. Profilaxie	16
C.2.4. Screening	16
C.2.5. Conduita	17
<i>C.2.5.1. Anamneza</i>	17
<i>C.2.5.2. Diagnostic clinic</i>	17
<i>C.2.5.3. Diagnostic paraclinic</i>	19
<i>C.2.5.4. Diagnostic diferențial</i>	22
C.2.6. Tratament	22
<i>C.2.6.1. Tratament nemedicamentos</i>	24
<i>C.2.6.2. Tratament medicamentos</i>	24
C.2.7. Supraveghere	25
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	26
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI	27
BIBLIOGRAFIE	28
ANEXA 1. GHIDUL PACIENTULUI CU MALABSORBȚIA PROTEINELOR	28
ANEXA 2. FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „MALABSORBȚIA PROTEINELOR LA COPIL”	30

ABREVIERI FOLOSITE ÎN DOCUMENT

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>
CIM-X	<i>Clasificarea Internațională a Maladiilor, revizia a X-a</i>
CT	<i>Tomografie computerizată</i>
DGP	<i>Proteina gliadinică deaminată</i>
DS	<i>Deviație standard</i>
DSA	<i>Defect de sept atrial</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>
N	<i>Norma</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>Transgutaminaza 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 proteinelor 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 ÎNTRDUCTIVĂ

A1. Exemple de diagnostic:

- Malabsorbția proteinelor.
- Sindromul Shwachmann – Diamond.
- Sindromul Johanson-Blizzard.
- Deficitul tripsinogenului.
- Deficitul enterokinazei.
- Deficitul alanyl-aminopeptidazei.
- Boala Hartnup.
- Cistinuria.
- Intoleranța proteică lizinurică.
- Sindromul Lowe.
- Iminoglicinuria.
- Sindromul „scutecului albastru”.
- Malabsorbția metioninei.

A2. Codul bolii (CIM 10)

K 90.4	Malabsorbția datorită unei intoleranțe, neclasată la alte locuri Malabsorbția datorită unei intoleranțe la proteine
---------------	---

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

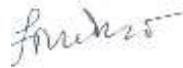




A.6. Data reviziei următoare: 2018

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

Numele	Funcția deținută
Dr. Mihu 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 și Dispozitivelor Medicale	
Consiliul de experți al Ministerului Sănătății	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

A.8. Definiții

Malabsorbția proteinelor	maladii congenitale sau dobândite caracterizate prin afectarea proceselor de digestie, absorbție și transport al proteinelor.
Sindromul Shwachmann - Diamond	maladie genetică, cauzată de defectul genei SBDS, caracterizată prin manifestări hematologice, osteoarticulare (hipostatură, dizostoza metafizară), malabsorbție intestinală, afectare hepatică, infecții recurente.
Sindromul Johanson-Blizzard	maladie genetică, cauzată de defectul genei UBR1, caracterizată prin retard staturo-ponderal și mental, dismorfism facial specific, hipotiroidie, insuficiență pancreatică exocrină, hipoacuzie neuro-senzorială.
Deficitul tripsinogenului	maladie genetică, cauzată de defectul genei PRSS1, cu afectarea sintezei tripsinogenului, caracterizată prin afectarea digestiei proteinelor.
Deficitul enterokinazei	maladie genetică, cauzată de defectul genei PRSS7, caracterizată prin absența sau scăderea activității enterokinazei intestinale și afectarea activării tripsinogenului.
Deficitul alanyl-aminopeptidazei (aminopeptidazei N)	maladie genetică, cauzată de defectul genei ANPEP, caracterizată prin absența sau scăderea activității aminopeptidazei N, cu afectarea hidrolizei finale a peptidelor .
Boala Hartnup	maladie genetică, cauzată de defectul genei SLC6A19, cu afectarea intestinului și rinichilor, manifestată prin rash fotosensibil, ataxie cerebelară, instabilitate emoțională și aminoacidurie.
Cistinuria	maladie genetică, cauzată de defectul genelor SLC3A1 și SLC7A9, caracterizată prin afectarea transportului cisteinei și aminoacizilor dibazici (lizina, ornitina, arginina) la nivelul epiteliului intestinal și renal. tip 1 – defectul transportului activ al cisteinei și aminoacizilor dibazici (lizina, arginina, ornitina) la nivelul epiteliului renal și intestinal. tip 2 - defectul transportului activ al cisteinei și lizinei preponderent la nivelul epiteliului renal, mai puțin - intestinal. tip 3 - defectul transportului activ al cisteinei și lizinei la nivelul epiteliului renal.
Intoleranța proteică lizinurică (lizinuria congenitală, aminoaciduria hiperdibazică)	maladie genetică, cauzată de defectul genei SLC7A7, caracterizată prin afectarea transportului cationic al aminoacizilor (lizina, arginina, ornitina) prin membrana bazolaterală a epiteliului renal și intestinal.
Sindromul Lowe (sindromul oculo-	maladie genetică, cauzată de defectul genei OCRL1, caracterizată prin afectarea sistemică a transportului intracelular, preponderent cu manifestări

<i>cerebro-renal)</i>	clinice oculare, neurologice și renale.
Iminoglicinuria	maladie genetică, cauzată de defectul genelor SLC36A2, SLC6A18, SLC6A19, SLC6A20, caracterizată prin afectarea transportului aminoacizilor glicina, prolina și hidroxiprolina la nivelul epiteliului renal și intestinal.
Sindromul „scutecului albastru” (<i>sindromul Drummond, indicaturia</i>)	maladie genetică, cauzată de defectul genelor LAT2 și TAT1, caracterizată prin afectarea transportului triptofanului, manifestat prin semnul patognomonic de urină albastră.
Malabsorbția metioninei (<i>boala Smith-Strang, boala urinei cu miros de hamei</i>)	maladie genetică, cauzată de defectul genei de transport al metioninei, caracterizată prin afectarea absorbției ei la nivelul epiteliului intestinal, manifestat prin semnul patognomonic de urină cu miros de hamei.

A.9. Epidemiologie

Boala Hartnup	1:54.000 nașteri (Quebec, Canada) 1:25.000 nașteri (New South Wales, Australia) 1:23.000 nașteri (Massachusetts, SUA)
Sindromul Shwachmann - Diamond	100 cazuri raportate 1:20.000 nașteri 1:200.000 nașteri Raport bărbați/femei = 1,7:1
Sindromul Johanson-Blizzard	1:250.000 nașteri (Europa)
Deficitul tripsinogenului	1:10.000 nou-născuți
Boala Hartnup	1:30.000
Cistinuria	1:1.900 (Spania) 1:2.000 (Marea Britanie) 1:2.500 nou-născuți (evrei din Libia, Israel) 1:4.000 (Australia) 1:7.000 nou-născuți (global) 1:10.000 persoane 1:18.000 (Japonia) 1:100.000 nou-născuți (Suedia) 562:1.000.000 nou-născuți (Quebec, Canada)
Intoleranța proteică lizinurică	1:57.000 nou-născuți (Japonia) 1:60.000 nou-născuți (Finlanda)
Sindromul Lowe	1:500.000 persoane 190 bărbați (anul 2000) 34 persoane (Italia)
Iminoglicinuria	1-9:100.000
Deficitul enterokinazei	13 cazuri raportate

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
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 5).
1.2. Profilaxia secundară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> Prevenirea complicațiilor. 	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> Înlăturarea factorilor ce pot condiționa acutizările (caseta 5).
1.3. Screening-ul primar (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza eredocolaterală pozitivă. 	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> Evaluarea genetică prenatală și postnatală a rudelor de gradul I (caseta 6).
1.4. Screening-ul secundar (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> Pacient din grupul de risc. 	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> Evaluare pacientului la prezența mutațiilor genetice (caseta 6).
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea malabsorbției proteinelor (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza: debut neonatal, preșcolari, școlari/adolescență. Manifestări clinice <i>digestive</i>: retard staturo-ponderal, diminuarea masei musculare, edeme hipoproteinemice; <i>extradigestive</i>: neurologice, musculare, osteoarticulare, cutaneomucoase, oftalmologice, renale, endocrine, respiratorii, cardiovasculare. Investigații de laborator: hemoleucograma, teste biochimice (bilirubina și fracțiile, ALT, AST, glucoza), sumarul urinei, coprograma. La necesitate ecografia abdominală, radiografia osoasă. 	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (casetele 2,4,8); Manifestările clinice (casetele 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 proteinelor. 	Obligatori: <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. 	Obligatori: <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 	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> enzimoterapie de substituție (caseta 19); probioticoterapia (caseta 19); antiseptice intestinale (caseta 19);

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

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator

Descriere (măsurι)	Motive (reperε)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.5. Profilaxia primară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxie primară la moment nu există 	<ul style="list-style-type: none"> • Măsurι de profilaxie primară nu se întreprind (<i>caseta 5</i>).
1.6. 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 (<i>caseta 5</i>).
1.7. 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 (<i>caseta 6</i>).
1.8. 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 (<i>caseta 6</i>).
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea malabsorbției proteinelor (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> • Anamneza: debut neonatal, preșcolari, școlari/adolescență. • Manifestări clinice <i>digestive</i>: retard staturo-ponderal, diminuarea masei musculare, edeme hipoproteinemice; <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 (<i>casetele 2,4,8</i>); • Manifestările clinice (<i>casetele 9, 10</i>); • Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (<i>caseta 13</i>).

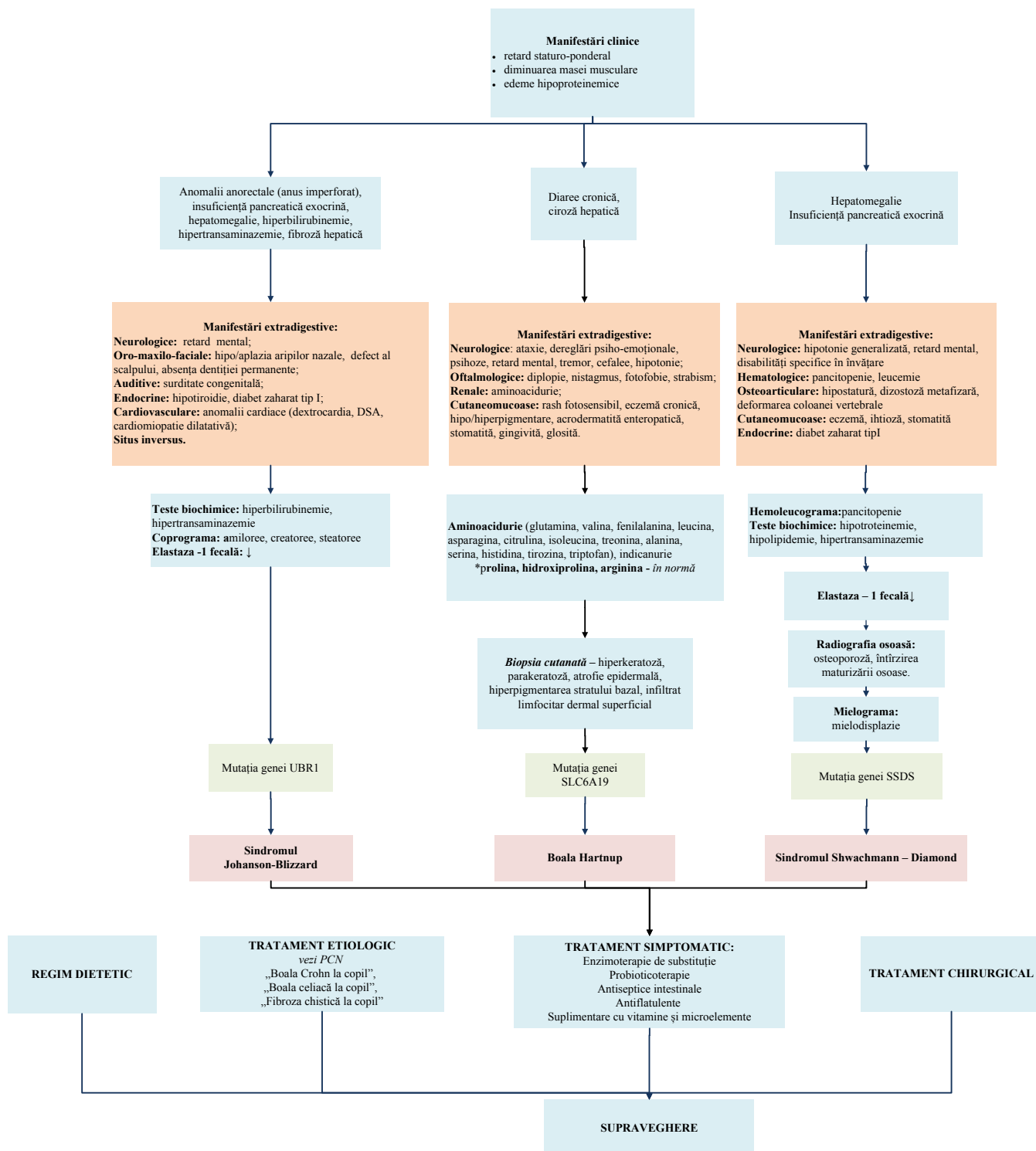
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> Suspecție la malabsorbția proteinelor. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Consultație la medicul gastroenterolog. Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 22).
3. Tratamentul		
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"> 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 proteinelor. 	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 (măsur)	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 proteinelor	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza: debut neonatal, preșcolari, școlari/adolescență. Manifestări clinice <i>digestive</i>: retard staturo-ponderal, diminuarea masei musculare, edeme hipoproteinemice; <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 fracțiunile, glucoza, Ca, P, Fe, Zn, vitaminele liposolubile A, D, E, K), coagulograma, teste molecular-genetice, calprotectina fecală, teste imunologice, teste hormonale, 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Anamneza și evaluarea factorilor etiologici și de risc (casetele 2,4,8); Manifestările clinice (casetele 9, 10); Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (caseta 13).

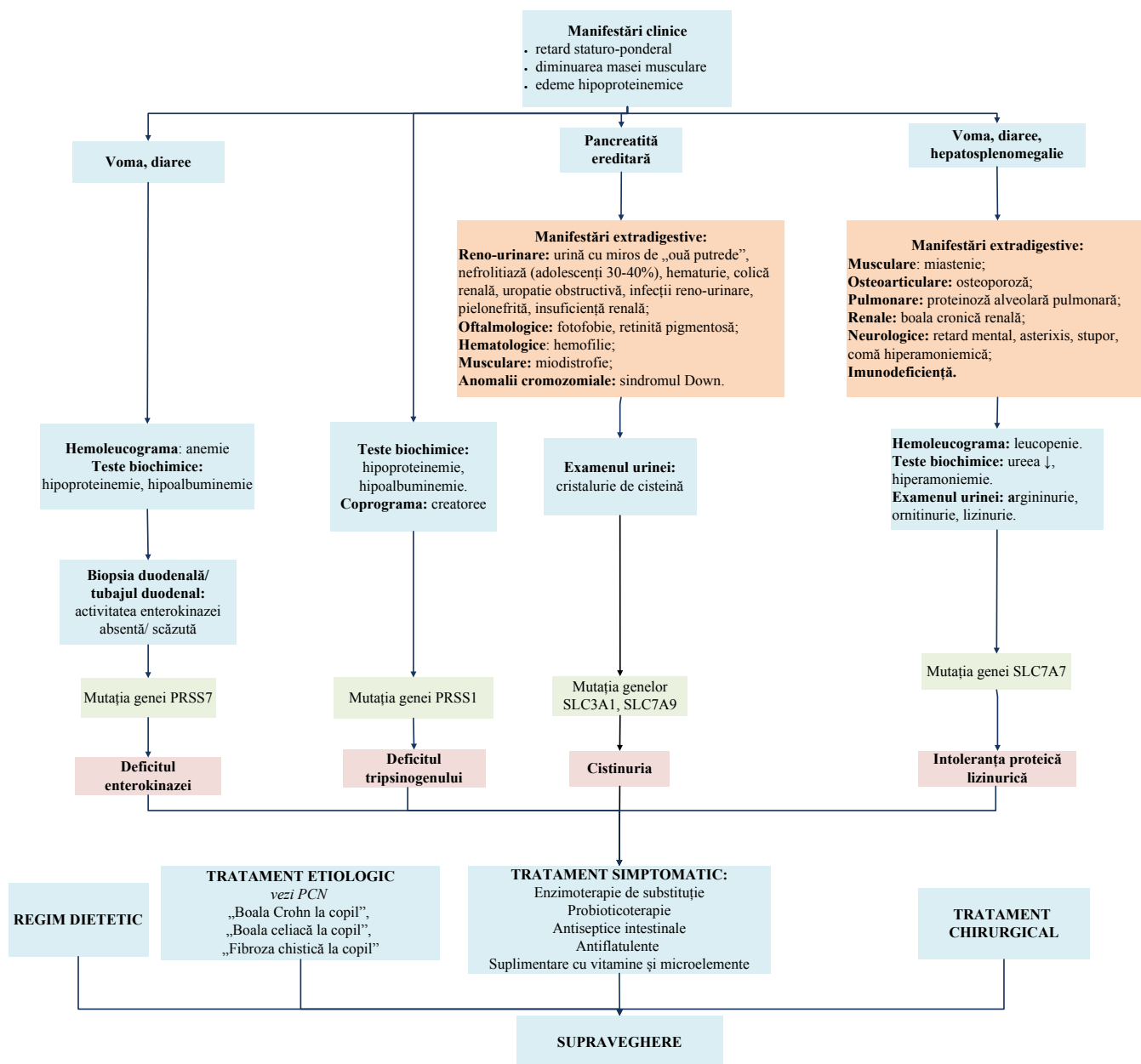
	<p>sumarul urinei, coprograma.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La necesitate ecografia abdominală, radiografia osoasă, oftalmoscopia, endoscopia superioară și/sau inferioară cu biopsie intestinală, examenul genetic, CT/RMN abdominală, mielograma. 	
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (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

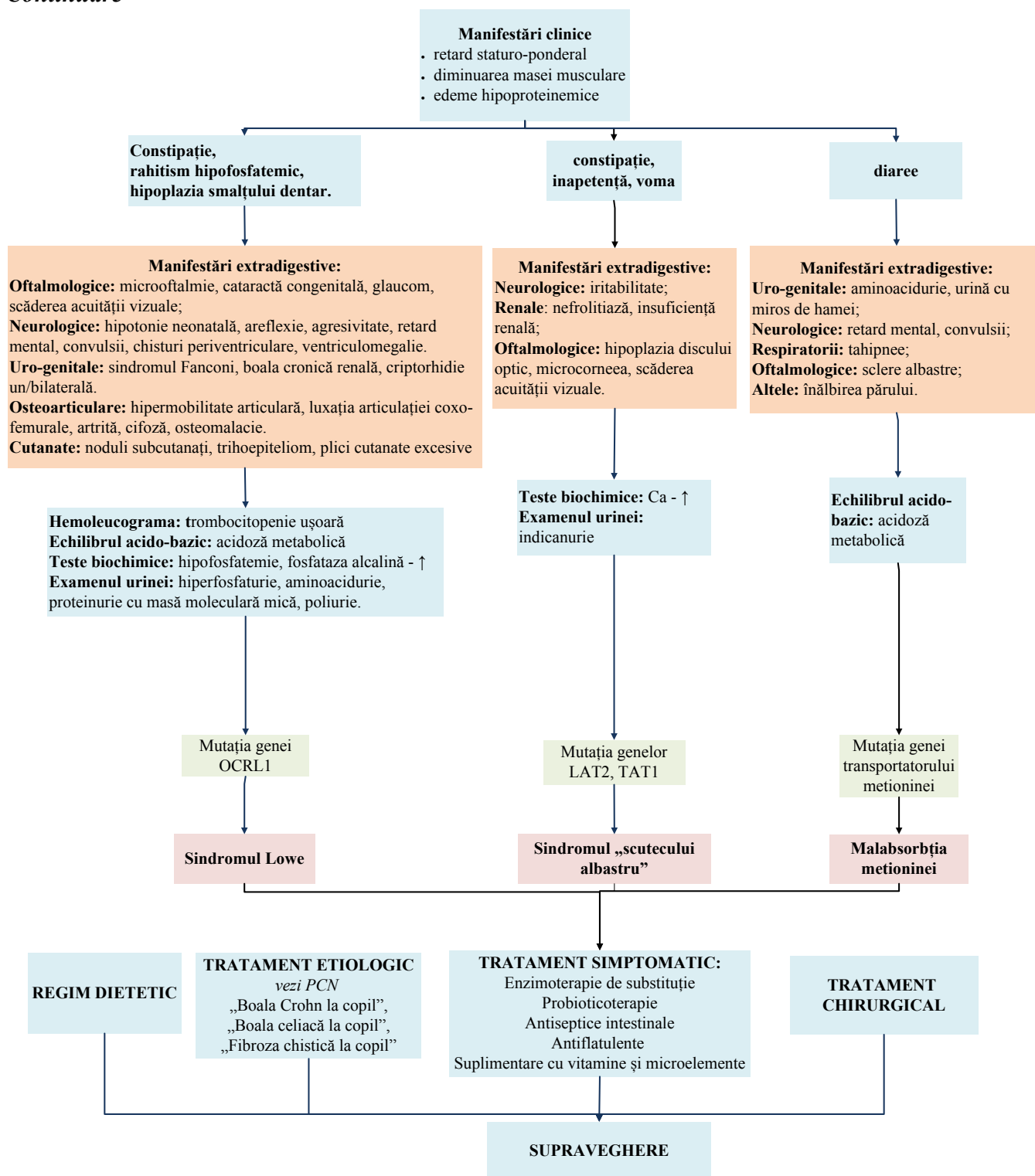
C.1.1. Algoritm de conduită



Continuare



Continuare



C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificare

Caseta 1. Clasificarea

<i>Malabsorbția proteinelor</i>		<i>Malabsorbția aminoacizilor</i>
Congenitală	Dobândită	Boala Hartnup Cistinuria Intoleranța proteică lizinurică Sindromul Lowe Iminoglicinuria Sindromul „scutecului albastru” Malabsorbția metioninei
- sindromul Shwachman-Diamond - fibroza chistică (mucoviscidoza) - sindromul Johanson-Blizzard - deficitul tripsinogenului - deficitul enterokinazei - deficitul aminopeptidazei N	- pancreatita cronică - boala celiacă - enteropatia exudativă - boala Crohn jejunală - sindromul Zöllinger-Ellisson - infecții intestinale virale	

C.2.2. Etiologie

Caseta 2. Cauze

Genetice				
<i>Maladia</i>	<i>Gena</i>	<i>Locus</i>	<i>Transmitere</i>	<i>Defectul</i>
Sindromul Shwachmann - Diamond	SBDS	7q11.21	AR	Afectarea mecanismului de procesare a ARN-ului
Sindromul Johanson-Blizzard	UBR1	15q15.2	AR	Afectarea integrității țesutului pancreatic exocrin
Deficitul tripsinogenului	PRSS1	7q34	AR	Afectarea sintezei tripsinogenului
Deficitul enterokinazei	PRSS7	21q21.1	AR	Absența / diminuarea activității enterokinazei intestinale
Deficitul aminopeptidazei N	ANPEP	15q26.1	-	Afectarea hidrolizei finale a peptidelor în aminoacizi
Boala Hartnup	SLC6A19	5p15.33	AR	Afectarea transportului enterocitar și glomerular al aminoacizilor
Cistinuria	SLC3A1	2p21	AR AD	Afectarea transportului aminoacizilor cisteina și aminoacizilor dibazici (lizina, ornitina, arginina) la nivelul epiteliului intestinal și renal
	SLC7A9	19q13.11		
Intoleranța proteică lizinurică	SLC7A7	14q11.2	AR	Afectarea transportului cationic al aminoacizilor prin membrana bazolaterală a epiteliului renal și intestinal
Sindromul Lowe	OCRL1	Xq26.1	X-lincată	Afectarea transportului intracelular
Iminoglicinuria	SLC36A2 SLC6A18 SLC6A19 SLC6A20	2p21.31 5p15.33 5p33.1	AR	Afectarea transportului glicinei, prolinei și hidroxiprolinei la nivelul epiteliului renal și intestinal
Sindromul „scutecului albastru”	LAT2 TAT1	-	AR X-lincată	Afectarea transportului triptofanului prin epiteliul intestinal
Malabsorbția metioninei	Proteinei de transport a metioninei	-	AR	Afectarea transportului metioninei prin epiteliul intestinal

Dobândite (secundare)

Maladii pancreatice cronice: insuficiență pancreatică exocrină, sindromul Zöllinger-Ellisson.

Maladii intestinale cronice: boala Crohn jejunală, boala celiacă, enteropatia exudativă.

Maladii intestinale infecțioase (virale).

Caseta 3. Clasificarea cistinuriei

<i>După Rosenberg</i>	Tip I	Tip II	Tip III
<i>Molecular</i>	Tip I	Non-tip I	
Gena	SLC3A1	SLC7A9	
Locus	2p21	19q13.1	
Nr. de mutații	>60	39	
Mutații frecvente	M467	V170M	
Populația afectată	Ispanici mediteranieni 40%	Evrei libieni	
Rata deleției	54%	25%	
Proteina	rBAT	BAT1	

Sistemul de transport al aminoacizilor

Tubii contorți proximali	S3	S1, S2	
Specificul transportorului	Afinitate înaltă, capacitate scăzută	Afinitate scăzută, capacitate înaltă	

Manifestări clinice

Homoziгоți	simptomatic	simptomatic 90%	
Heterozigoți	asimptomatic	simptomatic 10-13%	
Nivelul cisteinei urinare	Normal	Crescut (+++++)	Crescut (+)
Nivelul sisteinei plasmatică după proba orală	Același	Același / ușor crescut	Crescut
Transportul intestinal	Absent (pentru cisteină, lizină, arginină)	Absent	Redus

Caseta 4. 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 5. Profilaxia

Măsuri 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 6. 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: retard staturo-ponderal, diminuarea masei musculare, edeme hipoproteinemice.

C.2.5. Conduita

Caseta 7. Criterii de diagnostic

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

C.2.5.1. Anamneza

Caseta 8. Repere anamnestice

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*: retard staturo-ponderal, diminuarea masei musculare, edeme hipoproteinemice.
- *manifestări extradigestive*: neurologice, musculare, osteoarticulare, cutaneomucoase, oftalmologice, renale, endocrine, respiratorii, cardiovasculare.

Anamneza patologică: maladii genetice, maladii endocrine, maladii digestive (pancreatită cronică, sindrom de colestază, 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. Diagnostic clinic

Caseta 9. Manifestări clinice

Sindromul Shwachman - Diamond

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%, mățanii costale anterioare 1-4%, deformare metafizară femorală anterioară 1-4%, coxa vara, lărgirea joncțiunilor costocondrale, chondrodilatație 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.

Sindromul

Digestive: retard staturo-ponderal, anomalii anorectale (anus imperforat),

Johanson-Blizzard	<p>insuficiență pancreatică exocrină, hepatomegalie, hiperbilirubinemie, hipertransaminazemie, fibroză hepatică; Neurologice: retard mental; Oro-maxilo-faciale: hipo/aplazia aripilor nazale, defect al scalpului, absența dentiției permanente; Auditive: surditate congenitală; Endocrine: hipotiroidie, diabet zaharat tip I; Uro-genitale: anomalii de număr (vagin dublu, uretere duble); Cardiovasculare: anomalii cardiace (dextrocardia, DSA, cardiomiopatie dilatativă); Situs inversus.</p>
Deficitul tripsinogenului	Digestive: retard staturo-ponderal, edeme hipoproteinemice.
Deficitul enterokinazei	<p>Digestive: diaree (uneori steatoree), retard staturo-ponderal (Kwashiorkor), edeme hipoproteinemice, voma 50%. Musculare: hipotrofie musculară; Hematologice: anemie severă.</p>
Boala Hartnup <i>tip 1 (afectare intestinală și renală)</i> <i>tip 2 (afectare renală)</i>	<p>Debut: 3-9 ani, în crize provocate preponderent primăvara – vara, stări febrile, foame, administrare de sulfonamide, stres emoțional, activitate fizică crescută. Digestive: diaree cronică, ciroză hepatică, hipostatură; Neurologice: ataxie, dereglări psiho-emoționale, psihoze, retard mental, tremor, cefalee, hipotonie; Oftalmologice: diplopie, nistagmus, fotofobie, strabism; Renale: aminoacidurie; Cutaneomucoase: rash fotosensibil, eczemă cronică, hipo/hiperpigmentare, acrodermatită enteropatică, stomatită, gingivită, glosită.</p>
Cistinuria	<p>Debut: >10 ani; Digestive: hipostatură, pancreatită ereditară; Reno-urinare: urină cu miros de „ouă putrede”, nefrolitiază (adolescenți 30-40%), hematurie, colică renală, uropatie obstructivă, infecții reno-urinare, pielonefrită, insuficiență renală; Oftalmologice: fotofobie, retinită pigmentosă; Hematologice: hemofilie; Musculare: miodistrofie; Anomalii cromozomiale: sindromul Down.</p>
Intoleranța proteică lizinurică	<p>Digestive: voma, diaree, hepatosplenomegalie, hipostatură; Musculare: miastenie; Osteoarticulare: osteoporoză; Pulmonare: proteinoză alveolară pulmonară; Renale: boala cronică renală; Neurologice: retard mental, asterixis, stupor, comă hiperamoniemică; Imunodeficiență.</p>
Sindromul Lowe	<p>Digestive: constipație, retard staturo-ponderal, rahitism hipofosfatic, hipoplazia smalțului dentar; Oftalmologice: microoftalmie, cataractă congenitală, glaucom 50%, scăderea acuității vizuale; Neurologice: hipotonie neonatală, areflexie, agresivitate, retard mental, convulsii, chisturi periventriculare, ventriculomegalie. Uro-genitale: sindromul Fanconi, boala cronică renală, criptorhidie un/bilaterală. Osteoarticulare: hipermobilitate articulară, camptodactilia, genu valgum, luxația articulației coxo-femorale, artrită, cifoasă, osteomalacie, fracturi</p>

	patologice, platispondilie, scolioză. Cutanate: noduli subcutanați, trihoepiteliom, plici cutanate excesive.
Iminoglicinuria	Debut în perioada neonatală Digestive: retard staturo-ponderal; Renale: uro/nefrolitiază; Neurologice: retard mental.
Sindromul „scutecului albastru”	Digestive: constipație, inapetență, voma, retard staturo-ponderal, asociere de infecții intestinale; Neurologice: iritabilitate; Renale: nefrolitiază, insuficiență renală; Oftalmologice: hipoplazia discului optic, microcorneea, scăderea acuității vizuale.
Malabsorbția metioninei	Digestive: diaree; Uro-genitale: aminoacidurie, urină cu miros de hamei; Neurologice: retard mental, convulsii; Respiratorii: tahipnee; Oftalmologice: sclere albastre; Altele: înălbirea părului.

Caseta 10. 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

C.2.5.3. Diagnostic paraclinic

Caseta 11. Investigații de laborator și instrumentale de bază

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	↓
Mielograma	Displazia măduvei osoase
Radiografia osoasă	Osteoporoză
Teste molecular-genetice	Mutația genei SBDS
Consult multidisciplinar	neurolog, hematolog, endocrinolog, ortoped, dermatolog, imunolog, oncohematolog, genetic.

Sindromul Johanson-Blizzard

Teste biochimice	hiperbilirubinemie, hipertransaminazemie, glucoza.
Coprograma	Amiloree, creatoree, steatoree
Elastaza -1 fecală	↓
Teste molecular-	Mutația genei UBR1

genetice	
Consult multidisciplinar	neurolog, endocrinolog, cardiolog, genetic.
Deficitul tripsinogenului	
Teste biochimice	Hipoproteinemie, hipoalbuminemie.
Coprograma	creatoree
Teste molecular-genetice	Mutația genei PRSS1
Deficitul enterokinazei	
Hemoleucograma	Anemie.
Teste biochimice	Hipoproteinemie, hipoalbuminemie.
Tubajul duodenal	Absența/ activitate scăzută a enterokinazei intestinale (<10% de la valorile normale vârstei)
Biopsia duodenală	
Teste molecular-genetice	Mutația genei PRSS7
Consult multidisciplinar	Hematolog, neurolog, genetic.
Boala Hartnup	
Cromatografia urinei	Aminoacidurie (glutamina, valina, fenilalanina, leucina, asparagina, citrulina, isoleucina, treonina, alanina, serina, histidina, tirozina, triptofan), indicaturie *prolina, hidroxiprolina, arginina - N
Biopsia	Jejunală – diagnostic diferențial. Cutanată – hiperkeratoză, parakeratoză, atrofie epidermală, hiperpigmentarea stratului bazal, infiltrat limfocitar dermal superficial.
Teste molecular-genetice	Mutația genei SLC6A19
Consult multidisciplinar	Oftalmolog, neurolog, psihiatru, nefrolog, dermatolog, genetic.
Cistinuria	
Coagulograma	Protrombina, fibrinogen, timpul de coagulare.
Sumarul urinei	Cristalurie de cisteină 26-83%
Urina de 24 ore	Hipercalcemie, hipocitaturie, hiperuricozurie
Ecografia sistemului renourinar	Litiază renală, ureterală, vezicii urinare.
Teste molecular-genetice	Mutația genelor SLC3A1, SLC7A9
Biopsia jejunală*	Diagnostic diferențial.
Consult multidisciplinar	Nefrolog, hematolog, neurolog, oftalmolog, genetic.
Intoleranța proteică lizinurică	
Hemoleucograma	Leucopenie.
Teste biochimice	Ureea ↓, hiperamonemiemie.
Urina de 24 ore	Argininurie, ornitinurie, lizinurie.
Teste molecular-genetice	Mutația genei SLC7A7

Radiografia osoasă	Osteoporoză.
Consult multidisciplinar	Neurolog, pulmonolog, nefrolog, ortoped, genetic.
<i>Sindromul Lowe</i>	
Hemoleucograma	Trombocitopenie ușoară
Echilibrul acido-bazic	Acidoză metabolică
Teste biochimice	Hipofosfatemie, fosfataza alcalină - ↑
Urina de 24 ore	hiperfosfaturie, aminoacidurie, proteinurie cu masă moleculară mică, poliurie.
Teste moleculargenetice	Mutația genei OCRL1
Biopsia renală	Scleroza, fibroza focală, subțierea membranei bazale.
Consult multidisciplinar	Oftalmolog, neurolog, nefrolog, ortoped, genetic.
<i>Iminoglicinuria</i>	
Urina 24 ore	aminoacidurie
Teste moleculargenetice	Mutația genelor SLC36A2, SLC6A18, SLC6A19, SLC6A20
Consult multidisciplinar	Nefrolog, genetic.
<i>Sindromul „scutecului albastru”</i>	
Teste biochimice	Ca↑
Urina 24 ore	Indicanurie
Teste moleculargenetice	Mutația genelor LAT2, TAT1
Consult multidisciplinar	Nefrolog, oftalmolog, genetic.
<i>Malabsorbția metioninei</i>	
Echilibrul acido-bazic	Acidoză metabolică.
Urina 24 ore	Cetonurie.
Consult multidisciplinar	Neurolog, nefrolog, oftalmolog, genetic.

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	
Endoscopia digestivă superioară și/sau inferioară	Diagnosticul diferențial

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

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

C.2.6. Tratament

Caseta 16. Tipurile de tratament

Tratament nemedicamentos:

- dietă hiperproteică, 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

	<i>Nemedicamentos</i>		<i>Medicamentos</i>	<i>Chirurgical</i>
	<i>LIMITAT</i>	<i>PERMIS</i>		
<i>Sindromul Shwachmann - Diamond</i>	Acizi grași saturați cu catena lungă	Suplimentare cu acizi grași cu catena medie	Enzimoterapie de substituție Doze mari de vit. A, E, K Antibioticoterapia Chimioterapie Substituție hormonală (STH)	Corecția deformațiilor osteoarticulare. scheletale Transfuzii de masa eritrocitară/trombocitară Transplant de celule stem hematopoetice
<i>Deficitul tripsinogenului</i>	-	-	Enzimoterapie de substituție	-
<i>Deficitul enterokinazei</i>	-	-	Enzimoterapie de substituție	-
<i>Deficitul aminopeptidazei N</i>	-	Dietă hiperproteică	Enzimoterapie de substituție	-
<i>Boala Hartnup</i>	Expunerea solară	Dietă hiperproteică	Suplimentare cu vitamin (acid nicotinic/nicotinamidă)	-
<i>Cistinuria</i>	Aportul de sare, metionină (1g/zi)	Aport crescut de lichide Dietă hipoproteică (0,8g/kg/zi)	Alcalinizarea urinei (Citrat de K, Bicarbonat de Na) Agenți chelatori (penicilamina) Agenți reductori (α-mercapto-propionylglycina)	Litotriția extracorporală Nefrolitotomie percutană
<i>Intoleranța proteică lizinurică</i>	-	-	Citrulina	-
<i>Sindromul Lowe</i>	-	Aport crescut de lichide	Alcalinizarea urinei (Citrat de K, Bicarbonat de Na) Suplimentare cu P, carnitina, vit. D	Complicațiile oculare
<i>Sindromul „scutecului albastru”</i>	Aport de Ca, vit.D, triptofan,	-	Antibiotice	-

proteine

C.2.6.1. Tratament nemedicamentos

Caseta 18. Tratament nemedicamentos

Regim alimentar:

- hiperproteic;
- hipolipidic (limitarea consumului trigliceridelor cu lanț lung și substituția lor cu formule lactate pe bază de trigliceride cu lanț scurt sau mediu);
- hipoalergic, 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. Tratament medicamentos simptomatic

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 (*Lactobacillus rhamnosus* Rosell, *Lactobacillus acidophilus* 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
---------	-----------	---------	---------	----------	-----------

					<i>b</i>	<i>f</i>	<i>b</i>	<i>f</i>
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	
					<i>b</i>	<i>f</i>	<i>b</i>	<i>f</i>
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 <i>perfuzie</i> 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 patologieilor 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, imunodeficiență secundară.

Caseta 25. Prognosticul

Depinde de:

- precocitatea diagnosticului;
- etiologie (congenitală/ dobândită);
- 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
<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - medic de familie; - medic imagist; - asistenta medicală; - laborant. 	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - medic gastroenterolog; - medic pediatru; - medic imagist; - medic de laborator; - medic endoscopist; - asistente medicale; - acces la consultații: endocrinolog, neurolog, oftalmolog, ortoped, dermatolog, imunolog, hematolog, oncohematolog, nutritionist, genetic, cardiolog, pulmonolog, nefrolog, chirurg. 	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - medic gastroenterolog; - medic pediatru; - medic imagist; - medic de laborator; - medic endoscopist; - medic morfopatolog; - asistente medicale; - acces la consultații: endocrinolog, neurolog, oftalmolog, ortoped, dermatolog, imunolog, hematolog, oncohematolog, nutritionist, genetic, cardiolog, pulmonolog, nefrolog, chirurg.
<p>Dispozitive medicale:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cântar pentru sugari; - cântar pentru copii mari; - taliometru; - panglica-centimetru; - tonometru; - fonendoscop; - oftalmoscop; - ultrasongraf; - aparat Roentghen. 	<p>Dispozitive medicale:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cântar pentru sugari; - cântar pentru copii mari; - panglica-centimetru; - taliometru; - fonendoscop; - tonometru; - oftalmoscop; - ultrasongraf; - aparat Roentghen; - tomografie computerizată; - rezonanță magnetică nucleară; - fibroscop. 	<p>Dispozitive medicale:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cântar pentru sugari; - cântar pentru copii mari; - panglica-centimetru; - fonendoscop; - taliometru; - tonometru; - oftalmoscop; - ultrasongraf; - 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 fracțiile, 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 fracțiile, glucoza, Ca, P, Fe, Zn), coagulograma, teste molecular-genetice, calprotectina fecală, teste imunologice, teste hormonale, sumarul urinei, coprograma; 	<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 fracțiile, glucoza, Ca, P, Fe, Zn, vitaminele liposolubile A, D, E, K), coagulograma, teste molecular-genetice, calprotectina fecală, teste imunologice, teste hormonale, sumarul urinei, coprograma;

	<ul style="list-style-type: none"> - cabinet ecografic; - cabinet radiologic. - cabinet endoscopic; - laborator imunologic; - laborator bacteriologic; - laborator genetic. 	<ul style="list-style-type: none"> - cabinet ecografic; - cabinet radiologic. - cabinet endoscopic; - laborator imunologic; - laborator bacteriologic; - laborator genetic; - laborator morfopatologic.
Medicamente: <ul style="list-style-type: none"> - enzimoterapie de substituție - probioticoterapia - antiseptice intestinale - antiflatulente - suplimente de vitamine și minerale 	Medicamente: <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 	Medicamente: <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 proteinelor	Ponderea pacienților cu diagnosticul stabilit de malabsorbția proteinelor în prima lună de la apariția semnelor clinice	Numărul pacienților cu diagnosticul stabilit de malabsorbția proteinelor în prima lună de la apariția semnelor clinice, pe parcursul unui an x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de malabsorbția proteinelor, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.
2	Ameliorarea examinării pacienților cu malabsorbția proteinelor	Ponderea pacienților cu diagnosticul de malabsorbția proteinelor, care au beneficiat de examenul clinic și paraclinic obligatoriu conform recomandărilor PCN „Malabsorbția proteinelor la copil”	Numărul pacienților cu diagnosticul de malabsorbția proteinelor, care au beneficiat de examenul clinic, paraclinic obligatoriu conform recomandărilor PCN „Malabsorbția proteinelor la copil”, pe parcursul ultimului an x100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de malabsorbția proteinelor, care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an.
3	Sporirea calității tratamentului pacienților cu malabsorbția proteinelor	Ponderea pacienților cu diagnosticul de malabsorbția proteinelor care au beneficiat de tratament conform PCN „Malabsorbția proteinelor la copil”	Numărul pacienților cu diagnosticul de malabsorbția proteinelor care au beneficiat de tratament conform PCN „Malabsorbția proteinelor la copil” pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de copii cu diagnosticul de malabsorbția proteinelor, care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an.

BIBLIOGRAFIE

1. Clasificația Internațională a Maladiilor, revizia a X-a, București, 1993, vol. 1.
2. Genetics Home Reference. U.S. National Library of Medicine. Hartnup disease. Published: August 15, 2017. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/hartnup-disease>.
3. Godbole K, Maja S, Leena H & Martin Z.. Johanson-blizzard syndrome. Indian Pediatr. May 8, 2013; 50(5):510-2. <http://www.indianpediatrics.net/may2013/510.pdf>.
4. Johanson-Blizzard Syndrome. NORD. 2013; <http://www.rarediseases.org/rare-disease-information/rare-diseases/byID/1089/viewAbstract>. Accessed 11/30/2015.
5. National Organisation for Rare disorders (NORD®). Blue Diaper Syndrome. <https://rarediseases.org/rare-diseases/blue-diaper-syndrome/>.
6. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®). Johns Hopkins Medicine (JHM), Baltimore. OMIM#250900. METHIONINE MALABSORPTION SYNDROME. 10/21/2014. <https://www.omim.org/entry/250900?search=methionine%20malabsorption&highlight=methionine%20malabsorption>.
7. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®). Johns Hopkins Medicine (JHM), Baltimore. OMIM# 614044. TRYPSINOGEN DEFICIENCY. 06/23/2011. <https://www.omim.org/entry/614044>
8. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®). Johns Hopkins Medicine (JHM), Baltimore. OMIM# 234500. HARTNUP DISORDER. 07/09/2016. <https://omim.org/entry/234500?search=hartnup-disease&highlight=hartnupdisease%20hartnup%20disease>.
9. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®). Johns Hopkins Medicine (JHM), Baltimore. OMIM# 211000. BLUE DIAPER SYNDROME. 06/10/1997. <https://omim.org/entry/211000?search=blue%20diaper%20syndrome&highlight=blue%20syndromic%20diaper%20syndrome>.
10. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®). Johns Hopkins Medicine (JHM), Baltimore. OMIM# 151530. ALANYL AMINOPEPTIDASE. 08/18/2008. <https://omim.org/entry/151530?search=ANPEP&highlight=anpep>.
11. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®). Johns Hopkins Medicine (JHM), Baltimore. OMIM# 243800. JOHANSON-BLIZZARD SYNDROME. 09/15/2016. <https://omim.org/entry/243800>.
12. Siddiqui Z, Osayande AS. Selected disorders of malabsorption. Prim Care. 2011 Sep. 38(3):395-414; vii. [Medline].
13. Zenker M. Johanson-Blizzard syndrome. Orphanet; July 2016; http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=2315.

ANEXA 1. Ghidul pacientului cu malabsorbția proteinelor

Ce este malabsorbția proteinelor?

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

Care este cauza malabsorbției proteinelor?

Etiologia poate fi diversă, însă în cele mai multe cazuri este de origine genetică, malabsorbția proteinelor fiind provocată de mutația unor gene implicate în funcționarea enzimelor digestive sau transportatoare a proteinelor și aminoacizilor 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 proteinelor este consecința intervențiilor chirurgicale (colecistectomia, vagotomia, rezecția ileonului, etc).

Cum se manifestă?

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

Manifestări digestive: diaree, retard staturo-ponderal, edeme periferice, distensie abdominală, hepatosplenomegalie, steatoză hepatică, ciroză / fibroză hepatică.

Manifestări extradigestive frecvent întâlnite:

- **Nefro-urinare** – aminoacidurie, urină cu miros de „ouă putrede”, urină cu miros de hamei, nefrolitiază, hematurie, colică renală, uropatie obstructivă, infecții reno-urinare, pielonefrită, insuficiență renală.
- **Osteoarticulare** – deformări ale coloanei vertebrale (scolioză, cifoză), osteoporoză, osteomalacie;
- **Neurologice** – ataxie, dereglări psiho-emoționale, psihoze, retard mental, tremor, cefalee, hipotonie, hipotonie neonatală, areflexie, agresivitate, convulsii, chisturi periventriculare, ventriculomegalie;
- **Oftalmologice** – diplopie, nistagmus, fotofobie, strabism, microoftalmie, cataractă congenitală, glaucom, scăderea acuității vizuale, sclere albastre;
- **Hematologice** – anemie, pancitopenie, trombocitopenie, hemofilie.
- **Cutaneomucoase** – eczemă, ihtioză, stomatită aftoasă, rash fotosensibil, eczemă cronică, hipo/hiperpigmentare, acrodermatită enteropatică, stomatită, gingivită, glosită, noduli subcutanați, trihoepiteliom, plici cutanate excesive.
- **Oro-maxilo-faciale** - hipo/aplazia aripilor nazale, defect al scalpului, absența dentiției permanente.
- **Auditive** - surditate congenitală.
- **Endocrine** - hipotiroidie, diabet zaharat tip I.

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, hiperproteic, 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 staturoponderal, astfel fiind necesară supraveghere 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 criterii pentru Malabsorbția proteinelor la copil

FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU MALABSORBȚIA PROTEINELOR LA COPII		
Domeniul Prompt	Definiții și note	
1	Denumirea instituției medico-sanitare evaluată prin audit	
2	Persoana responsabilă de completarea Fișei	Nume, prenume, telefon de contact
3	Perioada de audit	DD-LL-AAAA
4	Numărul fișei medicale a bolnavului staționar f.300/e	
5	Mediul de reședință a pacientului	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu se cunoaște
6	Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
7	Genul/sexul pacientului	0 = masculin 1 = feminin 9 = nu este specificat
8	Numele medicului curant	
	Patologia	Malabsorbția proteinelor
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 hiperproteică	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 proteinelor = 1; Alte cauze de deces = 2; Nu se cunoaște = 9.