

**DIBULGAZIO-TXOSTENA****JAIOBERRIENTZAKO BAHEKETA-**

PROTOKOLOA: I. motako azidemia glutariko, kate luzeko azil koentzima deshidrogenasaren eskasia, astigar-jarabearen usaineko gerneruaren gaixotasuna, azidemia isobalerikoa, homozistinuria I. motako tirosinemia, azidemia propionikoa, eta azidemia metilmalonikoak.

2014ko ekaina

Jaioberrietan Sortzetiko Gaixotasunen Baheketa Egiteko Euskadiko Aholku Batzordea

JAIOBERRIEN SORTZETIKO GAIXOTASUNEN BAHEKETARAKO AHOLKU BATZORDEA

Batzordeburua: Itziar Larizgoitia Jauregui andrea

Idazkaria: Jon Iñaki Álvarez Uriarte jauna

Kideak:

Jaioberriak Bahetzeko programaren koordinatzaileak

Ana Aguirre Unceta-Barrenechea andrea
Maria Estévez Komingo andrea
Idoia Martínez Fernández de Pinedo andrea
Aitziber Pérez Fernández

Euskal Herriko Pediatria Elkartearen ordezkaria

Ignacio Díez López jauna

Ginekologia eta Obstetriziako Euskal Erakundearen ordezkaria

Mercedes Fraca Padilla andrea

Osakidetzako Osasun Laguntzarako Zuzendaritzaren ordezkaria

Enrique Peiro Callizo jauna
Adelina Pérez Alonso andrea

Osasun Saileko Osasun Publikoaren eta Adikzioen Zuzendaritzaren ordezkaria

Jose Antonio Municio Martín jauna
Nerea Ferrero Sáiz andrea
Mercedes Espada Sáez Torre andrea
M^a Jesús Lázaro-Carrasco de la Fuente

a) SARRERA

b) BAHEKETARI BURUZKO OHAR OROKORRAK:

- I. MOTAKO AZIDEMIA GLUTARIKOA (GA-I).
- KATE LUZEKO AZIL Co A DESHIDROGENASAREN ESKASIA (LCHADD).
- ASTIGAR-JARABEAREN USAINEKO GERNUAREN GAIXOTASUNA.
- AZIDEMIA ISOBALERIKOA.
- HOMOZISTINURIA.
- I. MOTAKO TIROSINEMIA
- AZIDEMIA PROPIONIKOA
- AZIDEMIA METILMALONIKOAK

c) JAIORRIETAN BOST GAIXOTASUNAK BAHETZEKO PROZEDURA

- EAEn jarduteko erabakitako protokoloa.
- Laborategia.
- Prozeduren eta jardueren deskribapena: estrategia, giza baliabideak eta koordinazioa.

d) KASU POSITIBOEN JARRAIPENA

a) SARRERA

Jaioberrien Baheketa programa funtsezko prebentzio- eta laguntza-programetako bat da Osasun Publikoaren barruan. **Sortzetiko gaixotasunei** lotutako eskasiei aurrea hartzea du helburu nagusi, haiek aldeaz aurretik identifikatuz eta kasuan kasuko osasun-laguntza emanez, horrela kalte neurologikoa saihesteko eta gaixotze- eta heriotza-tasa nahiz gaixotasun horiek ekar ditzaketen eskasiak murrizteko.

1982az geroztik, programa hori aplikatzen die **Osasun Sailak** EAEn urtero jaiotzen diren haur **guztiei** (hogei mila haur baino gehiago), ospitale publikoetan eta klinika pribatuetan. Jaiotze eta 48 ordura, odol-lagin bat hartzen zaie horretarako ("*orpoaren proba*"), eta Osasun Publikoko Laborategian aztertzen da, 11 gaixotasunen baheketa egiteko: sortzetiko hipotiroidismoa –EAEn, jaiotako 3.526 haurretik batek izaten du–; Fenilzetonuria-PKU (1/14.967), kate ertaineko Azil Co A deshidrogenasaren eskasia –programan 2007an sartua (1/18.992); fibrosi kistikoa –Programan 2010ean sartua (1/7.863); zelula igitai-formakoen gaixotasuna –Programan 2011ko maiatzean sartua; EAEn (1/3.838), Homozistinuria (1/68.152); azidemia isobalerikoa (1/45.434); I motako azidemia glutarikoa (1/136.303); kate luzeko azil CoA deshidrogenasaren eskasia (1/136.303) eta Astigar-jarabearen usaineko genuaren gaixotasuna 2014an programan sartuak; Biotinidasaren urritasuna, 2019an programan sartua, 1/15.020ko eraginarekin; eta Sortzetiko Hiperplasia, 2023ko ekainean sartua, modu klasikoetarako 1/ 15.000ko intzidentziarekin,

Jaioberrien Baheketerako Aholku Batzordeak, 2012ko apirilaren 24an egindako bileran, jaioberrien baheketa sar daitezela, I. motako azidemia glutarikoa, kate luzeko azil koentzima deshidrogenasaren eskasia (LCHADD), astigar-jarabea, azidemia isobalerikoa eta homozistinuria aukeratu, eztabaidatu eta EAEn jaioberrien sortzetiko gaixotasunen baheketa-programan sartzea erabaki du, eta jarduera-kronograma bat zehaztu da, jaioberrien bost gaixotasunen baheketa-programa egiteko eta gaixotasuna dutenen jarraipen zuzena bermatzeko, Osakidetzako unitate klinikoak barne hartuta.

2013ko uztailaren 23an, Osasun Sistema Nazionalaren Lurralde-arte Kontseiluaren Osoko Bilkuran, Osasun Sistema Nazionalaren zerbitzuen oinarritzko zorro komuneko jaioberrien gaixotasun endokrino eta metabolikoen baheketa-programan zer gaixotasun sartuko diren erabaki zuten: sortzetiko hipotiroidismoa, fenilzetonuria, fibrosi kistikoa, kate ertaineko azil koentzima A deshidrogenatuen eskasia (MCADD), kate luzeko 3-Hidroxi azil-CoA deshidrogenatuen eskasia (LCHADD), I. motako azidemia glutarikoa (GA-I) eta anemia igitai-formakoa.

Jaioberrien Baheketarako Aholku Batzordeak, 2023ko ekainaren 1eko bileran, I. motako Tirosinemia (1/100.000 inzidentziarekin) hautatu, eztabaidatu eta onartu zuen, aldi pilotu baten ondoren, jaioberrien baheketan sartzeko, EAeko sortzetiko gaixotasunen jaioberrien baheketarako programan, eta 2024ko otsailaren 20ko bileran honako gaixotasun hauek sartu zituen: azidemia metilmalonikoak (MMA), azidemia propionikoa (PA), kate oso luzeko Azil-CoA deshidrogenasaren defizientzia (VLCADD), karnitinaren lehen mailako urritasuna (CUD), 3 hidroxi-3 metilglutariko aziduria (HMG), eta beta -cetotilasaren urritasuna (KTB). Jaioberrien baheketa-programa bat egiteko jardueren kronograma bat ezarri da, bai eta gaixotasun horiek dituztenen jarraipen egokia bermatzeko ere, Osakidetzako Unitate Klinikoak barne.

b) GAIXOTASUNEN BAHEKETARI BURUZKO OHAR OROKORRAK

I. MOTAKO AZIDEMIA GLUTARIKOA (GA-I).

Gaixotasun autosomiko errezesiboa, entzima glutaril-Koentzima A deshidrogenatuaren herentzia-akatsak eragindakoa (GCDH). Genea Cr19p 13.2an dago kokatuta. 200 mutazio baino gehiago ezagutzen dira. Goodman-ek 1975ean lehen deskribapena egin zuenetik, 500 kasu baino gehiago daude argitaratuta munduan.

PREBALENTZIA JAIOTZEAN EAE-N, kalkuluen arabera (21.000 jaiotze/urte): kasu bat 4-5 urtean.

- Kalkulatutako prebalentzia jaioberrietan (1/100.000), aldaketa handiekin hainbat herri-tan.
- Espainian (AECNE, jaioberrien baheketeta-programetako datuak, 2010eko abenduan eguneratuta): 7/595.662 (1/85.094)

Eramaille-frekuentzia handia (> 1:10) identifikatu da talde etniko jakin batzuetan; besteak beste: amish komunitatea, Kanadako Oji-Cree jatorrizkoak, Irlandako talde nomada bat eta Ipar Karolinako lumbee indigenak.

HERIOTZA-TASA ETA GAIXOTZE-TASA

Tratamendurik gabe, pazienteen %90 inguruk gaixotasun neurologikoa garatuko dute zerebroaren garapen-aldi mugatu batean (3 hilabetetik 36 hilabetera), eta gero krisi entzefalopatikoa akutua izango da, askotan gastroenteritisak prezipitatuak, hala nola aldibereko sukar-gaixotasuna, immunizazioa edo interbentzio kirurgikoa.

Krisi honen ondorio neurologiko bereizgarria aldebiko gaitz estriatala da, hala nola mugimenduarazoak. Dystonia da sintoma estrapiramidal nagusia, hipotonia axialari gainjarria; adinean aurrera egin ahala, dystonia finkoa eta parkinsonismo zurrun eta azinetikoa garatzeko joera dago.

Gaixotasun neurologikoak ezgaitasun iraunkorra dakar berekin, bai eta elikatzeko eta arnasa hartzeko arazoak eta konbultsioak ere, eta mugikortasunari noiz gutxiago noiz gehiago eragiten dio.

Heriotza-tasa eta gaixotze-tasa handiak dira krisia duten pazienteen artean. Krisi entzefalopatikoa izateko arriskua zahartu ahala gutxitzen da.

Pazienteen %10-%20an, gaixotasun neurologikoa dokumentatutako krisi entzefalopatikorik gabe (hasiera amarrutsuko gaixotasuna) edo hasiera berantiarreko gaixotasunik gabe agertzen da.

Klinikoki diagnostikatutako pazienteen %50, bestalde, 25 urte bete baino lehen hiltzen da.

PATOGENIA

Entzima mitokondrial glutaril-CoA deshidrogenatuak lisina, hidroxilisina eta triptofano aminoazidoen katabolismoan esku hartzen du.

Biokimikoki, I. motako aziduria glutarikoak ezaugarri du azido glutarikoak, azido 3-OH glutarikoak, azido glutakonikoa (gutxiagotan) eta glutaril-karnitina (C5DC) metatuta edukitzea, eta haiek gor-

putz-fluidoetan (gernua, plasma, LCR) eta ehunetan detekta daitezke, kromatografia gaseoso/masa-espektrometria (GC/MS) edo tandemeko masa-espektrometria (MS/MS) erabiliz.

Azido glutarikoa eta, batez ere, azido 3-hidroxi-glutarikoa neurotoxikoak dira, eta metabolismo energetikoari eta zerebroko neurotransmisio-mekanismoei eragiten diete; zerebroko kontzentrazioak plasmaticoak baino handiagoak dira; nekrosi estriatal akutuan, irudi edema zitotoxikoko tekniken bidez eta integritate neuronala murriztuz azaleratzen da.

Azido glutarikoaren gernu-iraizpenean oinarrituta, bi azpitalde zehaztu dira: irazle txikiak eta irazle handiak (gehienak). Irazle txikiak hondarreko jarduera entzimatikoa dute. Bi-biek dute gaitz estriatala garatzeko arrisku bera.

TRATATZEKO MODUKOA AL DA?

I. motako aziduria glutarikoa tratatzeko moduko gaixotasuna da, eta tratamendua eraginkorra da; funtsean, tratamendu dietetikoa (lisina gutxiko dieta) egin eta, horren osagarri, karnitina eta erriboflabina (gutxiagotan) hartzen dira mantentze-tratamenduan, eta larrialdiko tratamendu areagotua egiten da aldibereko gaixotasun-aldietan.

Diagnostiko- eta tratamendu-gidak argitaratu dira, eta gomendio terapeutikoak zorrotz betetzeak emaitzak hobetzen dituela egiaztatuta da.

TRATAMENDUAREN ONURAK

Jaioberrien baheketari esker diagnostiko eta tratamendu goiztiarra izan duten pazienteengan, nabarmen gutxitzen dira krisi entzefalopatikoa akutua eta heriotza- nahiz gaixotze-tasak.

DIAGNOSTIKOA

Adina, diagnostiko klinikoan, 5 hilabetetik 6 urtera artekoa da.

Pazienteengan aurkitutako laborategiko aldaketak, zeinuk eta sintomak ez dira patognomoniakoak (makrozefalia, entzefalopatia akutua, gangoi basalen gaitza, substantzia zuriaren gaixotasuna, mugimenduaren desordenak, hemorragia subdural eta erretinianoa, azido glutarikoaren igoera bakartua, azido 3-OH-glutarikoa eta glutarilkarnitina (C5DC) gorputz-fluidoetan); alterazio bi edo gehiago batera gertatzeak I. motako aziduria glutarikoaren probabilitatea handitzen du.

Zehaztapen entzimatikoak eta/edo mutazioen azterketak gaixotasuna baieztatu edo baztertu egingo du.

BAHEKETA ETA DIAGNOSTIKOA BAHETZEAREN BIDEZ

Jaioberrien baheketa

I. motako aziduria glutarikoa jaioberrien baheketa hedatuko gaixotasunen panelean sartu dute zenbait herritan (Alemania, Austria, Belgika, Danimarka, Italia, Holanda, Polonia, Portugal, Kanada, AEB, Costa Rica, Israel, Saudi Arabia, Qatar, Australia, Zeelanda Berria eta Taiwan).

Espanian, zenbait autonomia-erkidegotan dago sartuta jaioberrien baheketa-programetan. (Gomendio-maila: A. Ebidentzia-maila: I).

Erresuma Batuan, jaioberrien baheketa hedatuko ikerketa pilotu bat egiten hasi ziren 2012ko uztailaren 16an, MSUD, Hcys, GAI, IVA, LCHADD gaixotasunak kontuan hartuz.

AGIren jaioberrien baheketaren xedea da gaixotasun neurologikoaren intzidentzia murriztea.

Baheketa azilkarnitinen azterketaren bidez egiten da, tandemeko masa-espektrometria (MS/MS) baliatuz paperean blaitutako odol-laginetan. Metabolito azpimarragarria glutarilkarnitina (C5DC) da.

C5DCrako, eten-puntuaren maila laborategi bakoitzak erabaki behar du. C5DCren balioa eten-puntutik gorakoa bada, positibotzat jotzen da, eta jarraipena behar du, baieztapen diagnostikoa egiteko. C5DCren igoera detekta daiteke MADen (AGII), giltzurruneko gutxiegitasuna, ama-AGIa eta itxurazko igoera MCADDn. Baheketa bidez detektatu gabeko kasu bakanak deskribatu dira (irazole txikiak eta 7 egunetik gorako jaioberrien laginetan).

Programa batzuek estrategia bitarra baliatzen dute, glutarilkarnitina erabiliz 1. aldagai moduan, eta glutarilkarnitina/azilkarnitina-ratioak aldagai sekundario moduan.

BAIEZTAPEN DIAGNOSTIKOA

Azido organikoen kuantifikazioa gernuan GC/MS bidez: azido glutarikoa, glutakonikoa eta 3-OH-glutarikoa gehitzea. Azido 3-OH-glutarikoaren zehaztapena espezifikagoa da; izan ere, irazole txikietan, azido glutarikoaren mailak normalak izan daitezke gernuan.

Azilkarnitinen kuantifikazioa plasman eta gernuan MS/MS bidez. Glutarilkarnitina gernuan zehaztea bereziki espezifikoa da irazole txikien kasuan. Glutaril-CoA deshidrogenatuaren entzimajardueraren ikerketa. GCDH genearen analisi molekularra.

KOSTU-ONURA ERLAZIOA

Orokorrean, jaioberrien baheketa eraginkorragoa da gaixotasun-panel batentzat banako gaixotasun batentzat baino. Kostu-onura erlazioa aldekoa da jaioberrien AGIren baheketan, beste patologia batzuk ere izanez gero; besteak beste, MSUD, IVA eta LCHADD.

Burton-ek egindako berrikuskapenak ondorioztatzen du baloratutako bost gaixotasunetarako (MSUD, HCY, AGI, IVA, LCHADD) hedatutako jaioberrien baheketa aldekoa dela, eta azterketa pilotu bat egitea gomendatzen da.

Erresuma Batuan, jaioberrien baheketa hedatuko azterketa pilotu bat egiten hasi dira sei laborategitan, urtebetekoa eta bost gaixotasun kontuan hartuta: astigar-jarabearen usaineko gernuaren gaixotasuna (MSUD), piridoxinarekiko erresistentea den homozistinuria (Hcys), 1. motako aziduria glutarikoa (GA1), azidemia isobalerikoa (IVA) eta kate luzeko acil-CoA deshidrogenasaren eskasia (LCHADD). Azterketa pilotua amaitutakoan, txosten bat egingo da, kostu-eraginkortasun erlazioa jasoko duena. (www.expandedscreening.org)

ERREFERENTZIA BIBLIOGRAFIKOAK

1. Boy N, Opp S, Heringer J, Okun JG, Sauer SW, Kölker S. Glutaric aciduria type I: A translational approach to an enigmatic disease. *Journal of Pediatric Sciences* 2011;3(1):e67

2. Burton H, Moorthie S. Expanded newborn screening A review of the evidence Second edition, May 2010. www.phgfoundation.org
3. Heringer J, Boy N, Ensenauer R, Assmann B, Zschocke J, Harting I, Lücke T, Maier EM, Mühlhausen C, Haegi G, Hoffmann GF, Burgard P, Kölker S. Use of guidelines improves the neurological outcome in glutaric aciduria type I . *Annals of Neurology* (2010) 68(5):743-752
4. Kölker S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Burlina AB, Burlina AP, Dixon M, Duran M, Goodman SI, Koeller DM, Müller E, Naughten ER, Neumaier-Probst E, Okun JG, Kyllerman M, Surtees RA, Wilcken B, Hoffmann GF, Burgard P. Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I). *J Inherit Metab Dis* (2007) 30:5-22
5. Kölker S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Boneh A, Burlina AB, Burlina AP, Dixon M, Duran M, García Cazorla A, Goodman SI, Koeller DM, Kyllerman M, Mühlhausen C, Müller E, Okun JG, Wilcken B, Hoffmann GF, Burgard P. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I – revised recommendations. *J Inherit Metab Dis* (2011) 34:677-694
6. Lindner M, Ho S, Fang-Hoffmann J, Hoffmann GF, Kölker S. Neonatal screening for glutaric aciduria type I: Strategies to proceed. *J Inherit Metab Dis* (2006) 29:378-382
7. Marín Soria JL, Aldamiz-Echevarria L, Castiñeiras Ramos DE, Dalmau Serra J, Fernández Sánchez A et al. Jaioberrien baheketa-programak, Espainian: Eguneratzea eta etorkizunerako proposamenak. Adostasunezko dokumentua. AECOM, AEP-SEIM, SEQC-DP, 2009.
8. AECNE.Jaioberrien baheketa-programak, Espainian. <http://aecne.es/datos.htm>
9. Expanded newborn screening. (www.expandedscreening.org)

LCHADD

LCHAD eskasia da proteina mitokondrial trifuntzionalari (MTP) erasandakoan gertatzen diren akatsetako bat.

PREBALENTZIA JAIOTZEAN EAE-N, kalkuluen arabera (21.000 jaio/urte).

- Galiziako datuetan oinarrituta (1:34000) 1 kasu, urte eta erdi bakoitzeko.
- Ingalaterra eta Galesko datuetan oinarrituta, 1:218,564, 1 kasu 10 urte eta erdi bakoitzeko
- Beste kalkulu batzuetan oinarrituta (Mex.) 1:50000-1:200000.
- AECNE 2010 (Andaluziako Mendebaldean-Sevillan, Ceutan eta Melillan, Extremaduran, Galizian eta Murtzian jaiotako 595.662 haur kontuan hartuta): 1: 198.554

Gure intzidentzia jakin gabe, kalkula daiteke kasu bat izango genukeela urte eta erdi bakoitzeko eta hamar urtean behingo tartean, azken kalkulu hori probabilitate handienekoa izanik.

HERIOTZA-TASA ETA GAIXOTZE-TASA

Haur batzuek lehen bizitza-egunetan sintomak izaten dituzte, baina gehienek klinikoa geroago azaltzen dute. Klinikoa duten pazienteen erdiak baino gehiago hiltzea espero da. SNCren bilakaera bihotz-erasanarekin, patologia okularra eta hepatikoa eta entzefalopatia progresiboa.

Frazier *et al.*-ek argitaratutako esperientzian, kasu bat desoreka metabolikoagatik eta/edo pre-maturitateagatik hil zen baheketaren aurretik, baina hil eta berehala egindako testa positiboa izan zen. Sander *et al.*-ek screening bidez detektatutako 11 jakinarazi zituzten: Paziente batek sintomak izan zituen emaitza izan baino lehen; 9k koadro tipikoa garatu zuten; paziente bakar batek jarraitzen zuen normal hiru urte geroago. Sintomen barruan hauek egon ziren: hipoglu-zemia, kardiomiopatia, infekzioekin lotutako errabdomiolisia eta desoreka metabolikoaren aldiak (Cfr.: *Expanded newborn screening: A review of the evidence. 2nd Ed 2010* www.phgfoundation.org)

PATOGENIA:

LCHADD: barruan sartzen da MTPren mendeko kate luzeko gantz-azidoen oxidazioaren mailetako hiruren akats posiblea:

| GAIXOTASUNA | FENOTIPO BIOKIMIKOA | FENOTIPO KLINIKOA |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| LCHAD defizit isolatua | LCHAD erasan primarioa, kasia partziala tiolasa eta erilasa entzimetan | Miopatia, kardiomiopatia gaixotasun hepatikoa |
| Proteina trifuntzionalaren defizit orokorra (MTP) | Hiru MTP entzima akastunak | LCHADDren antzekoak, larriagoak izan daitezke; eta bihotz-erasan goiztiar akutuarekin. |
| LKATren defizit bakartua | LKATren erasan primarioa | |

Gaixotasun bereizgarria, autosomiko errezesiboa, kate luzeko 3-hidroxiacil CoA deshidrogenasaren eskasiagatik gertatzen da (LCHADD), eta alterazioa gertatzen da gantz-azido horien oxidazioan.

Fenotipo biokimiko anormalak gaitzaren garapenarekin duen lotura hau da: kate luzeko azil-CoA esterren metaketa toxikoa gertatzen da, eta ezin sintetiza daitezke gorputz zetonikoak, bihotz, zerebro eta beste organo batzuetarako oinarritzko energia-iturria izanda. Larritasuna fenotipo biokimikoaren arabera aldatzen da.

TRATATZEKO MODUKOA AL DA?

Ez da barau egin behar, jaten diren kate luzeko gantz-azidoen kantitatea mugatu behar da, eta, aurrekoaren osagarri, mineral- nahiz bitamina-kantitate egokia eman behar da. Larrialdietarako plan bat hitzartu behar da familiarekin, honako hauek kontuan hartuta: familia bera, lehen mailako laguntza eta ospitale-laguntza (espezializatua).

TRATAMENDU GOIZTIARRAREN ONURAK

Identifikazio eta tratamendu goiztiarra egitea eta, beraz, desoreka metabolikoa galaraztea eraginkorra da hiltzeko arriskua, epe luzean arazoak izateko arriskua eta gaixotze-tasa murrizteko. Aurreko hori hala da LCHADren eskasiaren kasuan, baina ez proteina trifuntzional mitokondriaren (MPT) defizitaren ondoriozko formen kasuan, ez eta kate luzeko 3-Ketoazil-CoA Tiolasaren (LKAT) kasuan ere, ez baitute hain onura handirik ateratzen.

BAHEKETA ETA DIAGNOSTIKOA

LCHADren **baheketa** MS/MSren aplikazioaren garapenari esker egin da posible, eta 3 hidroxihexadekanoilkarnitinaren analisisian oinarritzen da (C 16 OH-azilkarnitina). Azilkarnitina hori (C 16 OH) MPTren akats guztietara hedatzen da, LCHAD isolatuarenak, LKATrenak eta MPT defizit orokorra barne. Sentsibilitatea eta espezifikotasuna %100ekoak dira birtualki, %0'002-0'006ren positibo faltsuekin eta negatibo faltsurik gabe.

MPT defizitaren **baieztapena** honako hauen presentzia frogatuz egiten da: azido organikoak gernuan, eta azilkarnitinak odolean (C 16: 1 OH; C 18 OH; C 18: 1 OH eta C16 OH / C 16 zati-dura). Fenotipo biokimikoa zehaztu nahi bada, jarduera entzimatikoa larruko fibroblastoen kultiboetan edo linfuzitoetan neur daiteke. Informazio horrek ez du aldatzen tratamendua, baina pronostikoa alda dezake. Analisi genetiko molekularra HADHA genearen mutaziorik arruntena bilatzen hasten da; hau da: 1528G>C (60-70%).

KOSTU/ONURA ERLAZIOA

Jaioberrien baheketa-programan entitate hori soilik sartzeko, ez da aldeko kostu/onura erlaziorik lortzen erabilitako berrikuspenetan: ICERs (incremental cost-effectiveness ratios) eta QUALYs (quality adjusted life years) ⁽¹⁾. Datu horien arabera, orokorrean, eraginkorragoa da patologia anitz bahetzea entitate bakar bat bahetzea baino; horregatik, horretarako, LCHADren batera, beren ikerketan aztertzen dituzten beste patologietako hiru (MSUD, GA1 eta IVA) kontuan hartzea gomendatzen dute.

Espainiako lantalde batzuen (AECOM, AEP-SEIM eta SEQC-DP) adostasunezko dokumentu batean, 2009an, A II taldean (A gomendio-maila eta II ebidentzia-maila) sartu dute LCHAD, jaioberrien baheketan barneratzeko ⁽²⁾.

ERREFERENTZIA BIBLIOGRAFIKOAK

1. Burton H, Moorthie S. Expanded newborn screening: A review of the evidence. 2nd Ed 2010. This report can be downloaded from our website: www.phgfoundation.org
2. Marín Soria J. L.; Aldamiz-Echevarria L.; Castiñeiras Ramos D.E.; Dalmau Serra J.; Fernández Sánchez A. et al. Jaioberrien baheketa-programak, Espainian: Eguneratzea eta Etorkizuneko proposamenak Adostasunezko dokumentua AECOM, AEP-SEIM, SEQC-DP, 2009.

3. Vela-Amieva M, Belmont-Martínez L, Fernández-Lainez C, Ramírez-Frías C, Ibarra-González I. Jaioberrien baheak identifika ditzakeen sortzetiko gaixotasun metabolikoen maiztasuna. *Pediatr. Akta Mex.* 2009;30(3):156-62
4. AECNE. Jaioberrien baheketa-programak, Espainian. Datuak 2010eko abenduan eguneratuta. <http://aecne.es/datos.htm>

ASTIGAR-JARABEAREN USAINEKO GERNUAREN GAIXOTASUNA (MSUD).

MSUD baldintza autonomiko errezesibo bat da, “kate adarkatuko zetoazidoen deshidrogenatua” (BCKAD) konplexuaren jardueraren akats batek eragindakoa α , organismoan leuzina, isoleuzina, balina eta aloisoleuzina aminoazidoen eta haien deribatu metalikoen metaketa toxikoa gertatzen dela; haien guztien ondorioa da gaixo hauen erasan neurologiko larria.

BCKAD entzima-konplexu bat da; hiru osagai katalitiko ditu, eta bi entzima erregulatzailerik; 6 genek kodetuta dago. MSUD osagai katalitikoak kodetzen dituzten geneen mutazioagatik gertatzen da.

PREBALENTZIA JAIOTZEAN

Munduan, 1/185.000 JBko maiztasuna onartzen da (bahetutako 26,8 milioi JB kontuan hartuta), eta Europan 1/120.000koa; aldaketa handiak daude eskualdeen eta talde etnikoen arabera:

- AEB: 1/200.000 JB (Kalifornia: 1/110.000, bahetutako 2.200.000 JB kontuan hartuta)
- UK: 1/116.000, bahetutako 700.000 JB kontuan hartuta
- Portugal: 1/86.000, bahetutako 434.000 JB kontuan hartuta
- Askenazi juduak: 1/26.000 (“juduen gaixotasunak”)
- Galizia: 1/46.270, bahetutako 231.353 JB kontuan hartuta

Gure intzidentzia jakin gabe, Espainiako txostenen emaitzak aplikatzen badira, MSUD kasu bat espero liteke EAEn bi urtean behin.

HERIOTZA-TASA ETA GAIXOTZE-TASA

Hiru MSUD fenotipo daude, baina haien artean ez dago desberdintasun kliniko eta terapeutiko argirik, trastornoak larritasun-continuum baten pare jokatzeko duelako, eta tratamendua bera da. Bitarteko agerpena da kontrolatzen errazena, eta jaioberrien heriotza goiztiarra berezkoagoa du agerpen klasikoak.

Pazienteen %75-80k gaixotasunaren agerpen klasikoa du, eta haren ezaugarriak dira, alde baretetik, entzima-jarduera %0-2koa izatea eta bizitzako lehen egunetan agertzea entzefalopatia eta zerebroko edemarekin. Tratamendu egokirik gabe, hilgarria da.

Bitarteko agerpenak, normalaren %3 eta %30 arteko entzima-jarduera dutenak, geroago ager daitezke, eta aldizkako agerpenak, normalaren %5 eta %20 arteko entzima-jarduerakoak, sintomarik gabe iraun dezake hainbat urtetan.

Ez da erlaziorik zehaztu genotipoaren eta fenotipoaren artean, E3 eskasia-kasuan izan ezik.

MSUDren sailkapen klinikoa

| Fenotipoa | Hasteko adina | Sintomatologia: | Datu biokimikoak |
|--------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Klasikoa | Jaioberrien goizrra | Elikagairik ez onartzea Hiper edo hipotonia Zetoazidosia Konbultsioak | Aloisoleuzina igotzea, "leuzinak" eta zetoazidoak. |
| Bitartekoa | Aldakorra: 6 hilabetetik 7 urtera | Hazten atzeratzea eta atzerapen psikomotorra Ataxia eta konbultsioak Ez da zetoazidosirik izaten. | Aloisoleuzina igotzea, "leuzinak" zetoazidoak. Entzima-jarduera, normalaren %3- |
| Aldizkakoa | Aldakorra: Edoskitzaile-heldua | Hasierako garapen normala. Infekzioek edo beste estres metabolikoren batek ataxia, konbultsioak eta/edo zetoazidosia (hilgarria izan daiteke) eragin ditzakete. | Kotoazidoen kontzentrazio normala krisi-artekoetan. Entzima-jarduera, normalaren %5- |
| Sentikorra tiaminarekiko | Aldakorra: Edoskitzailea | Bitarteko agerpenaren antzekoa | "Leuzinek" eta haien zetoazido tiaminari erantzuten diote |
| E3 eskasia | Aldakorra: Edoskitzailea | Normalean jaioberrien sintomak gabe. Desmedroa eta adimen atzerapen azkar eta progresiboa. | Zetoglutarato eta pirubatoa igotzea. |

TRATATZEKO MODUKOA AL DA?

Tratamendua dietetiko da, proteina naturalak murriztuz eta osagarri dietetikoetan oinarrituta, aminoazido sintetikoak (isoleuzina, leuzina eta balinarik gabe), karbono-hidratoak, lipidoak, bitaminak, mineralak eta oligoelementuak nahasiz.

Diagnostikoa jaioberrien baheketa bidez egin ondoren, tratamendua berehala hasi behar da, desoreka metaboliko larria agertu baino lehen, eta, normalean, hasiera horretan, beharrezkoa izaten da gorputz kanpoko detoxikazioa egitea peritoneo-dialisiaren bidez.

Gaur egun, produktu dietetikoak daude MSUD pazienteen nutrizio-tratamendua egiteko jaiotzetik helduarora arte. Helburua nutrizio-egoera normala lortzea eta desoreka-krisiak saihestea da, bai eta leuzina maila egokian mantentzea ere, aminoazido neurotoxikoena delako.

Kontrolak bereziki zorrotza izan behar du bizitzako lehen sei urteetan, adin horretan desorekak gertatzeko arriskua inoiz baino handiagoa delako.

Beraz, beharrezkoa da gaixotasun metabolikoetan aditua den pertsona batek kontrola egitea aldi berean behin, eta ondo prestatutako protokoloak egotea desoreka-krisietako larrialdiko tratamendurako.

Paziente batzuen kasuan, transplante hepaticoa zentzuzko irtenbidea izan daiteke, gaixotasuna, haren bidez, egokiro eta behin betiko kontrolatuko baita.

PRONOSTIKOA

Pronostikoa oso txarra da MSUD klasikoa duten pazienteentzat, haien diagnosi eta tratamendu goiztiarra egin ez bada; hiltzea edo zerebro larri kaltetua izanik irautea espero izaten da.

Tratamendu goiztiarra eta bizi osokoa egiten bada, MSUD duten haurrek normalean bizitza osasuntsua eta garapen normala izan dezakete. Tratamendu goiztiarra lagungarria da garuneko erasana eta adimen-atzerapena prebenitzeko, baina, batzuetan, tratamendu goiztiarra eta egoera gorabehera, haur batzuek garuneko edema izaten dute, edo krisi metabolikoak. Krisi meta-

bolikoak behin eta berriz dituzten haurrek garuneko erasan iraunkorra gara dezakete, ikasteko arazoekin, adimen-atzerapenarekin eta biziarteko espastizitatearekin.

Txostenean jaioberrien baheketa bidezko diagnostikoa eta kontrol ona zeuzkaten 150 pazienteen heren batek 90etik gorako IQ-a zuen, eta beste heren batek 70 eta 90 artekoa.

Kaplanek esan zuen MSUD agerpen klasikoa zuten eta 3.5 eguneko batez besteko adinean diagnostikatuta zeuden pazienteek garapen neurologiko normala izan zutela; ez, ordea, diagnostikoa bizitzako 10 egun igaro ondoren egin zitzaizkaien kasuan.

JAIOPERRIEN BAHEKETA

Jaioberrien baheketa egiteko, MS/MS bidez kuantifikatzen da adarkatutako aminoazidoen (leuzina, isoleuzina, aloisoleuzina eta balinaren) guztizko batura, horretarako bizitzako 48 ordu igaro ondoren lortutako odol lehortuaren lagin bat erabiliz.

MS/MS-ak ezin du zein bere aldetik kuantifikatu aminoazido bakoitza, baina "leuzinen" igoerak MSUDren oso erakargarria da.

"Retesting"-aukera, txostenen arabera, %0.01 eta %0.03 artekoa da.

Elikadura parenteralak "leuzinak" igotzea eragiten du sarritan, baheketan emaitza faltsuak (+) emanez, eta kontuan hartu beharrekoa da.

MSUDren agerbideek ihes egin diezaiokete jaioberrien baheketari. Ez dira ezagunak aminoazido adarkatuen ekoizpen endogenoa eta haren gehikuntza JB batengan ahoratze proteikorik gabe. Ez da gomendagarria MSUDren baheketa egitea 48 orduko jaioberri bati, oraindik ez baitu behar adina proteina irentsi.

Aloisoleuzina da gaixotasunaren markatzaile patognomoniko bakarra, eta ezin da identifikatu MS/MS bidez; baina bigarren mailako test bat dago, aukera ematen duena aloisoleuzina kuantifikatzeko diagnosi-probak egin baino lehen lehortutako hasierako odol-lagin berean. Hasierako laginean egiten den bigarren mailako test honetan, arazoa da ez dela jakina zer abiaduratan handitzen den aloisoleuzinaren kontzentrazioa odol-laginetan; izan ere, ez da bermatzen hura lehen 5 bizi-egunen barruan gertatzea, eta hasierako lagina bizitzako 48 ordu betetakoan lortu zen.

Gaur egun, MSUDren baheketa aztertutako 30 herrialdeetatik Europako 12 herrialdetan egiten da osorik edo zati batean (Austria, Belgika, Txekiar Errepublika, Danimarka, Alemania, Hungaria, Irlanda, Holanda, Portugal, Espainia, Polonia eta Islandia):

DIAGNOSI-PROBAK

Diagnosia egiaztatzeko, zein bere aldetik eta berehala kuantifikatu behar dira aminoazidoak odol-lagin berri batean, eta azido organikoak gernutan, gaixotasuna baieztatu edo baztertzeko.

Larrialdiko tratamendua diagnosia baieztatu baino lehenago ere hasi behar da, jaioberria bahetu bada MSUD duelako susmoa eta klinika bateragarria izanik.

Entzima-jardueraren heina jakiteak informazioa eman dezake gaixotasunaren larritasunaz.

KOSTU/ONURA ERLAZIOA

Gaixotasun hau duten jaioberrien baheketa isolatuaren onuren azterketa, gutxienez, problema-tikoa da, ez baitira jakinak prebalentzia eta baheketaren, diagnosiaren eta tratamenduaren kos-tuak, ez eta diagnosi goiztiarrari esker zenbat bizi-urte irabazi diren ere (QUALYs).

Kontuan hartu beharreko aldagai garrantzitsu bat da zenbat aurreztea ekarriko lukeen jaioberri-en baheketa osasun- eta gizarte-gastuetan, ondorioekin bizi diren diagnosi goiztiarreko pazien-teak saihestuta.

Argitaratutako txostenek ez dute aztertzen gaixotasun bakan bat gehitzearen kostu/onura, MCADren kasuan izan ezik, eta baheketa hedatua aztertzen dute MS/MS erabiliz 14-21 gaixo-tasuneko sorta baten baheketarako, argi utziz osasun- eta ekonomia-onurak handiak direla.

MSUD bakarka bahetzearen berehalako onurari buruz aurkitutako txosten bakarrak (Simon, 2006) argi uzten du baheketa gaixotasunaren tratamendu presintomatikoa ahalbidetzen duela, baina ondorioztatzen du haren eraginkortasuna jaioberria zentro metaboliko batera berehala eramateko aukeraren baitan egongo dela.

EIM (AECOM, AEP-SEIM, SEQC-DP) duten gaixoen tratamenduan, eta ez baheketan, dihardu-ten Espainiako lan-taldeek 2009an egindako adostasunezko dokumentuak A II multzoan sartu du MSUD (A gomendio-maila eta II ebidentzia), jaioberrien baheketan egoteko; hau da, irmoki gomendatu du hura sartzea, ebidentziaren sendotasuna mugatua izan arren.

LABURPENA

MSUD gaixotasun autosomiko errezesiboa da, katabolismo akastunak eta leuzina, isoleuzina, aloisoleuzina eta balina aminoazidoen metaketak eragindakoa. Europan, haren intzidentzia 1/120.000 JB dela onartzen da, baina handiagoa da talde etniko batzuetan.

Fenotipo klinikoek larritasun-continuum bat osatzen dute, eta genetikoki heterogeneoak dira. Agerpen arruntena klasikoa da (larria), eta gaixotasun katastrofiko moduan azaltzen da bereha-lako jaioberri-aldian.

Agerpen klasikoa MS/MS bidez detekta daiteke, baina beste agerpen arraroago batzuk, aldiz-kakoa bereziki, baliteke baheketan ez azaltzea.

Tratamendua dieta berezi batean eta krisi metabolikoak laster detektatu eta tratatzean dago oinarrituta.

ERREFERENTZIA BIBLIOGRAFIKOAK

1. Burgard P, et al. EU Tender "Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in Member Status of the European Union" Short Executive Summary of the Report on the practices of newborn screening for rare disorders implemented in Member Status of the European Union, Candidate, Potential Candidate and EFTA Countries. EU Network of Experts on newborn Screening. 2011
2. Burton H, Moorthie S. Clinical and epidemiological overview of the five selected inherited metabolic diseases. En Expanded newborn screening: A Review of the evidence. 2nd Ed 2010:17-24
3. Consellería de Sanidade. Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública. Gaixotasun endokrino eta metabolikoak jaioberri-aldian goiztiartasunez detektatzeko galiziar programaren eguneraketa. 2010eko emaitzak (argitalpen elektronikoa)

4. Couce ML, Castiñeiras DE, Bóveda MD, Iglesias AJ, Cocho de Juan JA eta Fraga JM. Aurrapenak astigar-jarabearen gaixotasunaren tratamenduan, Galiziako esperientzia. *An Pediatr (Bartz)*. 2007;67:337-43.
5. Dalmau J, Fernandez A, Sanchez-Valverde F. eta Vitoria I. Astigar-jarabearen usaineko gerru-gaixotasuna. Hemen: Gaixotasun metaboliko hereditarioen diagnostikoa eta tratamendua. *Ergon arg*. Pablo Sanjurjo eta A Baldellou 3. arg. 2.010:487-498
6. Kaplan P, Mazur A, Field M, Berlin JA, Berry GT et al. Intellectual Outcome in Children with Maple Syrup Urine Disease. *J Pediatr* 1991; 119:46-50
7. Lauren E. Cipriano, BSc, BA,¹ C. Anthony Rupa, PhD,² Gregory S. Zaric, PhD¹The Cost-Effectiveness of Expanding Newborn Screening for up to 21 Inherited Metabolic Disorders Using Tandem Mass Spectrometry: Results from a Decision-Analytic Model 2007, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) 2007;10:83–97
8. Martin Soria JL, Aldamiz-Echevarria L, Castiñeiras DE, Dalmau J, Fernandez A. et al. Jaioberrien baheketa-programak, Espainian: Eguneratzea eta etorkizunerako proposamenak. Adostasunezko dokumentua: AECOM, AEP-SEIM, SEQC-DEP, 2009
9. Ralph Fingerhut¹, Eva Simon, Esther M. Maier, Julia B. Hennermann, Udo Wendel. Maple Syrup Urine Disease: Newborn Screening Fails to Discriminate between Classic and Variant Forms. *Clinical Chemistry* 2008;54:10 :1739-1741
10. Simon E, Fingerhut R, Baumkötter, Konstantopoulou V, Ratschmann eta Wendel U. Maple syrup urine disease: Favourable effect of early diagnosis by newborn screening on the neonatal course of the disease. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:532-537
11. Oglesbee, D et al. Second-Tier Test for Quantification of Alloisoleucine and Branched-Chain Amino Acids in Dried Blood Spots to Improve Newborn Screening for Maple Syrup Urine Disease (MSUD). *Clinical Chemistry* 2008;54:542-549
12. Using Tandem Mass Spectrometry: Results from a Decision-Analytic Model 2007, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) 2007;10:83–97

AZIDEMIA ISOBALERIKOA

Azidemia isobalerikoa (AIV) azidemia organiko sarrienetako bat da. Flaboentzima mitokondrial isobaleril-CoA deshidrogenasaren eskasiak eragiten du (leuzinaren degradazio-bidearen barruan).

PREBALENTZIA JAIOTZEAN EAE-N, kalkuluen arabera (21.000 jaio/urte).

- Ingalaterrako eta Galesko datuetan oinarrituta: **1 in 155.396**
- Beste kalkulu batzuetan oinarrituta (Mex.) 1:62.500.
- AECNE 2010 (Andaluziako Mendebaldean-Sevillan, Ceutan eta Melillan, Extremaduran, Galizian eta Murtzian jaiotako 595.662 haur kontuan hartuta): 1: 595.662
- Alemaniako eskualde batzuetako datuetan oinarrituta: 1:62.500.

Gure intzidentzia jakin gabe, kalkula daiteke kasu bat izango genukeela urte eta erdi ba-koitzeko eta zazpi urtean behingo tartean.

HERIOTZA-TASA ETA GAIXOTZE-TASA

Bi adierazpide daude; bata larriagoa eta goiztiarra da, eta bizitzako lehen bi asteetan agertzen da; bestea, kronikoa eta aldizkakoa da, eta bizitzako lehen urtean agertzen da. Kasuen erdietan gutxi gorabehera, gaixotasuna jaioberri-aldian azaleratzen da.

Haur batzuek lehen bizitza-egunetan sintomak izaten dituzte, baina gehienek klinikoa geroago azaltzen dute. Klinikoa duten pazienteen erdiak baino gehiago hiltzea espero da. Jaioberriak hasieran ondo daude, baina gorakoekin, letargiarekin, komarako progresioarekin hasten dira (krisi metabolikoa).

37 pazienterekin egin eta argitaratutako esperientzian, 28 bizitzako lehen bi asteetan estreinatu ziren, 7 bi asteren eta lehen urtearen artean eta gainerako biak urtea bete ondoren. 16 hil egin ziren, eta bizirik dauden 21etatik zazpi ikasteko arazo arin-moderatuak dauzkate. Hoffman et al.-en arabera, ez zen kasu klinikoki sintomatikorik egon baheketaren emaitzaren aurretik. Schulze et al.en arabera, kasu batean sintomatologia egon zen *screening*aren emaitza jaso aurretik, eta hurrengo egunean hil zen. (Cfr.: *Expanded newborn screening: A review of the evidence*. 2nd Ed 2010 www.phgfoundation.org)

PATOGENIA:

AIV gaixotasun autosomiko errezesiboa da, eta isobaleril-CoA 3-metil-krotonil-CoAra metabolizatzen duen (hots, leuzinaren degradazioaren bidean hirugarren urratsa egiten duen) entzima isobaleril-CoA deshidrogenasaren eskasiak eragindakoa da. AIV gaitzean, entzima-akatsaren ondorioz, isobaleril-CoA-ren zelula-arte-ko metaketa gertatzen da, eta likido biologikoetan bereizgarriak diren metabolitoak agertzen dira, hala nola "oin izerdituen" usain bereizgarria. Gaixotasunaren metabolito patognomoniko bereizgarriena isobalerilglizina da, gaixotasun honek erasandakoen gernuan baitago beti. Desoreketetan, gainera, beste metabolito batzuk ager daitezke.

TRATATZEKO MODUKOA AL DA?

Proteinen murrizketa dietetikoa, bereziki leuzina-maila txikiak, eta karnitina eta/edo glizina-gehigarriak. Larrialdiko tratamendua desoreka metabolikoetan. Larrialdietarako plan bat hitzartu behar da familiarekin, honako hauek kontuan hartuta: familia bera, lehen mailako laguntza eta ospitale-laguntza (espezializatua).

DIAGNOSI ETA TRATAMENDU GOIZTIARREN ONURAK

Gaixotasunaren detekzio eta tratamendu goiztiarra, desoreka metabolikoa saihestuta, eragingarria da hiltzeko eta ondorio itzulezinak izateko arriskua gutxitzeko. Oro har, tratamendua ondo egin bada, lehen haurtzaroan kalte neurologiko itzulezinak izan gabe, pronostikoa ona da. Heriotza-tasa eta gaixotze-tasa gutxitzeaz gain, familiari aholku genetikoa egiteko aukera dago, kasu gehiagori aurrea hartzeko.

BAHEKETA ETA DIAGNOSTIKOA

AIV gaitzaren **baheketa** MS/MSren aplikazioaren garapenari esker egin da posible, eta la isobalerilkarnitinaren (C5) analisisian oinarritzen da. C5en igoerak beste gaixotasun metaboliko batzuetan, 2-metilbutiril-CoA deshidrogenasaren eskasian eta 2. motako aziduria glutarikoan (GA2) izan daitezke. Beste azilkarnitina batzuk jasoak badira, GA2 diagnostikoa behar da. Positibo faltsuak ager daitezke azido pibalikoa sortzen duten antibiotikoen administrazioan. Sentikortasuna eta espezifikotasuna %100ekoak dira birtualki, positibo faltsuak %0,02 izanik (Schulze et al.), iragarpen-balio positiboa 10,81 eta negatibo faltsurik gabe.

Baieztapen diagnostikoa zehazteko, gernuan azido organikoak daudela erakusten da: isobalerilglizina eta azido 3-OH-isobaleriokoa gehitzea, hala nola isobaleril-CoAren metaketari (4-OH-isobaleriokoa, metilsuzinikoa, metilfumarikoa, isobalerilglukuronikoa) lotutako beste metabolito batzuk. Azilkarnitinen kuantifikazioa plasman/serumean MS/MS bidez. Isobaleril-CoA deshidrogenasaren entzima-jardueraren azterketa edo C14-isobalerato larru-fibroblastoetan gehitzea. IVD genearen analisi molekularra. Fenotipo-genotipo erlazio sendorik identifikatu ez den arren, aditzera ematen du 932C>T mutazioa (A282V) arinena eta lehentasunekoa dela jaioberrien baheketa hedatuaren bidez identifikatutako pazienteengan. Ikerketa batean, jaioberrien baheketa diagnostikatutako mutazioen ia erdiek mutazio arrunt hori zuten. Mutazio honekin jaioberri guztiak sintomarik gabe egon ziren dietan murrizketa proteikoa egin gabe, edo oso-oso txikia eginda.

KOSTU/ONURA ERLAZIOA

Jaioberrien baheketa-programan entitate hori soilik sartzeko, ez da aldeko kostu/onura erlazio-rik lortzen erabilitako berrikuspenetan: ICERs (incremental cost-effectiveness ratios) eta QALYs (quality adjusted life years) ⁽¹⁾. Datu horien arabera, orokorrean, eraginkorragoa da patologia anitz bahetzea entitate bakar bat bahetzea baino; horregatik, horretarako, azidemia isobalerikoarekin batera, beren ikerketan aztertzen dituzten beste patologietako hiru (MSUD, GA1 eta LCHAD) kontuan hartzea gomendatzen dute.

Espainiako lantalde batzuen (AECOM, AEP-SEIM eta SEQC-DP) adostasunezko dokumentu batean, 2009an, A I taldean (A gomendio-maila eta I ebidentzia-maila) sartu dute azidemia isobaleriokoa, jaioberrien baheketan barneratzeko ⁽²⁾.

ERREFERENTZIA BIBLIOGRAFIKOAK

1. Burton H, Moorthie S. Expanded newborn screening: A review of the evidence. 2nd Ed 2010. This report can be downloaded from our website: www.phgfoundation.org
2. Marín Soria J. L.; Aldamiz-Echevarria L.; Castiñeiras Ramos D.E.; Dalmau Serra J.; Fernández Sánchez A. eta al. Jaioberrien baheketa-programak, Espainian: Eguneratzea eta Etorkizuneko proposamenak Adostasunezko dokumentua AECOM, AEP-SEIM, SEQC-DP, 2009.
3. Vela-Amieva M, Belmont-Martínez L, Fernández-Lainez C, Ramírez-Frías C, Ibarra-González I. Jaioberrien baheak identifika ditzakeen sortzetiko gaixotasun metabolikoen maiztasuna. *Pediatr. Akta Mex.* 2009;30(3):156-62
4. AECNE. Jaioberrien baheketa-programak, Espainian. Datuak 2010eko abenduan eguneratuta. <http://aecne.es/datos.htm>

HOMOZISTINURIA

Homozistinuria (zistationina beta sintasaren eskasia edo CBSren eskasia ere esaten zaio) metionina aminoazidoaren metabolismoaren trastorno hereditario bat da, sarritan zistationina beta sintasarekin agertzen dena.

Gaixotasun hereditario, autosomiko eta errezesiboa da.

Homozistinurian, zenbait trastorno metaboliko hereditario daude, eta haien ezaugarria da homozisteina serumean metatzea eta gernuan homozisteina gehiago iraitzea. Hasierako sintomak, halakorik badago, lausoak dira.

Sintoma hauek ager daitezke: *ectopia lentisa* (bi urte bete ondoren ager daiteke), ohitura marfanoidea, osteoporosia... Tratatu gabeko banakoek tronboenbolismoak izaten dituzte, eta adimen-atzerapena ere egon daiteke, noiz handiagoa, noiz txikiagoa.

PREBALENTZIA JAIOTZEAN EAE-N, kalkuluen arabera (21.000 jaiotze/urte).

Homozistinuriaren kausarik ohikoena entzima zistationina β -sintasaren (CBS) akats bat izaten da, homozistinuriaren "klasikoa" esan ohi zaiona, eta Erresuma Batuan bizirik jaiotako 100.000ko 1 inguruko intzidentzia osoa dauka, baina nabarmen handiagoa da talde etniko jakin batzuetan; irlandar jatorrikoan, adibidez (1.65.000). Bestalde, Japonian 1/900.000tik gorakoa da.

Munduko batez besteko osoa 1/200.000 eta 1/300.000 artekoa da.

Besteak homozistinuria klasikoa baino gutxiago agertzen dira.

Gure intzidentzia zein den jakin gabe, kalkula daiteke kasu bat izango genukeela 4 urtetik 10 urtera bitartean, eta bigarren aukera hori da probabilitate handieneko maiztasuna edo kalkulua.

HERIOTZA-TASA ETA GAIJOTZE-TASA

Tratatu gabeko pazienteengan, pronostikoa txarra da. %25 baskulopatiak hiltzen da 30 urte bete baino lehen.

Tratamendu goiztiarrak pronostikoa hobetzen du, baina heterogeneotasun klinikoak ere zerikusia du, B6 bitaminarekin erreakzio ona duten pazienteen %50ek adierazpide kliniko arinagoak dituelako.

Piridoxin sentikorrak ez diren pazienteek, tratamendu goiztiar egokia eginez gero (dietetikoa eta/edo medikamentosoa), bilakaera kliniko ona edo onargarria izaten dute orokorrean. Heterozigotoek eta homozisteina-kontzentrazio plasmatico handiak dituzten pertsonak gaixotasun oklusibo baskular periferiko eta garuneko goiztiarra izateko arriskua handiagoa dute.

PATOGENIA

CBS entzimaren alterazioak homozisteina serumean, ehunetan metatzea dakar berekin, eta gernuan homozisteina gehiago iraitzea. Ehunetan gertatutako metatze horretatik ondorioztatzen da adierazpen kliniko desberdina.

TRATATZEKO MODUKOA AL DA?

Ez dago sendaketa espezifikorik. Hala ere, gaitzaren berri goiz izateak aukera ematen du nutrizioa egokitzeko, metabolitoaren metaketaren oinarria diren mantenugai-ekarpenen aldaketan oinarrituta. Kasu batzuetan, B6 bitaminaren dosi handiei ondo erantzuten diete (piridoxina ere esaten zaio bitamina horri) (%50ek ondo erantzuten dio tratamendu horri). Gaizki erantzuten dutenek metionina gutxiko dieta behar dute, eta gehienek trimetilglizina tratatzea beharko dute.

Azido folikoaren gehigarritzko dosi normala eta, inoiz edo, dietan zisteina gehitzea ondo egon daiteke.

Betaina (N, N, N-trimetilglizina) homozisteina-kontzentrazioak txikitze erabiltzen da, homozisteina metionina bihurtzea sustatzen duelako. Metionina, orduan, apurka-apurka kentzen da, gorputz-proteinetan gehitzearen ondorioz. Proteina bihurtzen ez den metionina S-adenosilmetionina bihurtzen da, eta azken horrek homozisteina eratzen du berriz. Betaina, beraz, ezabatzen den metionina-kantitatea txikia izanez gero baino ez da eragingarria. Horrenbestez, betaina eta metionina gutxiko dieta tratamenduaren barruan daude.

Homozistinuria klasikoan (CBS edo zistationina beta sintasaren eskasia), metionina plasmakoak 30 mikromol / L-ko hein normaletik gora gehitzen da orokorrean, eta kontzentrazioak kontrolatu egin behar dira, toxikoak izan daitezkeen mailalara ez iristeko (400 mikromol / L baino gehiago):

TRATAMENDU GOIZTIARRAREN ONURAK

Identifikazio eta tratamendu goiztiarra egitea eta, beraz, desoreka metabolikoa galaraztea eraginkorra da hiltzeko arriskua, epe luzean arazoak izateko arriskua eta gaixotze-tasa murrizteko. Goiz esku hartzeak eta egoera akutuetan ondo jokatzeko nabarmen hobetzen du gaixotasunaren pronostikoa. Era berean, aholku genetikorako eta jaio aurreko diagnosirako aukera emango du.

DIAGNOSIA

a) Diagnosi biokimikoa

Aminoazidoak eta homozisteina guztia kuantifikatu behar dira plasman eta gernuan. Azken zehazte hori HPLC bidez egin daiteke, detekzio fluorimetrikoz edo elektrokimikoz, edo, bestela, prozedura immunoentzimatikoa automatizatuak erabiliz.

Homozisteina eta metionina igo egiten dira plasman eta gernuan, eta zistina eta zistationina jaisten.

Brand-en testa edo zianuro nitroprusiatoaren testa baheketa-metodo erraza da, gernuan sulfhidriloa duten konposatuak gehiago ezabatzen direla erakusteko. Zistinak eta S-sulfozisteinak ere emaitza positiboak ematen dute. Spaeth eta Barber-en erreakzioa (Branden testaren aldaketa bat), zeinean zilar nitratoa gehitzen baita, homozistinuriaren espezifikoagoa da, eta baliagarria izan daiteke hasierako baheketa-prozedura moduan. Hala ere, bi test kualitatibo horiek emaitza negatiboak eman ditzakete gernu diluituetan; horregatik, haien negatibotasunak ez du baztertzen homozistinuria, eta, klinikoak iradokitzen badu, ezinbestekoa da aminoazidoak kuantifikatzea.

b) Entzima-diagnosia

Diagnosia bideratu ondoren, proteina entzimatiakoaren akatsa egiaztatu beharko da, normalean fibroblasto-kultiboan, eta, ahal bada, ikerketa genetikoa egin beharko da, aholku genetikoa eta jaio aurreko diagnostikoa eman ahal izateko, behar izanez gero.

c) Ikerketa genetiko zuzena

- Pazienteak: CBS eskasietan, T191M mutazioaren analisia egin daiteke; paziente espainiar gehienek mutazio hori dute. Hasiara batean, espero izatekoa litzateke espainiar paziente homozistinuriko klasikoek %75ek gutxienez alelo bat izatea mutazio horrekin.

Lehentasuneko mutazioak beste populazio batzuetan (G307S Irlandan eta I278T Europako Erdialdeko herrialdeetan). I278T inoiz ez zuten aurkitu espainiar pazienteengan, baina, duela gutxi, piridoxinari partzialki erantzuten dion paziente katalan batengan aurkitu dute heterozigosian.

- Eramaileak: CBS eskasiari dagokionez, eramaileen diagnostika egin daiteke, baina horretarako nahitaezkoa da ezagutzea indize-kasuaren mutazioak (adibidez, T191M duen ala ez). Litekeena da zeharkako diagnostika beharago deskribatzen den bezala, baina familiako kide batzuen lagina beharko litzateke.

d) Jaio aurreko diagnostika

CBS eskasiari dagokionez, diagnosi zuzena egin daiteke bilo korioletan edo amniozitoetan, baina horretarako nahitaezkoa da ezagutzea indize-kasuaren mutazioak (adibidez, T191M duen ala ez). Ez bada ezagutzen mutazioetakoren bat, zeharkako diagnostika egin daiteke. Entzima-ikerketa bidez, posible da amniozitoetako CBS eskasietan, ez bilo korionikoetan.

e) Zeharkako ikerketa genetiko

Hurbilketa hau edozein homozistinuria-kasutan balia daiteke, baldin eta jakina bada akats biokimikoa eta non dagoen kasuan kasuko genea. Analisisan, genearen albo banatan dauden markatzaile genetiko eta oso-oso polimorfiko bi aztertzen dira. Beharrezkoak dira indize-kasuaren DNA laginak; bi gurasoenak. CBS genearen kasuan, D21S1411 (zentromerikoa) eta D21S1890 (telomerikoa) izan litezke aztertu beharreko polimorfismoak. Bi markatzaileak genetik 0,3 Mb-ra daude gutxi gorabehera; horregatik, emaitza okerrak, birkonbinazio bikoitz baten ondorioz, 9×10^{-6} tik beherako probabilitatea dauka.

JAIORRIEN BAHEKETA

Herrialde eta autonomia-erkidego batzuek jaio berriaren *screening* metabolikorako programetan sartua dute metioninaren zehaztapena iragazpaperean, MS/MS masen tandem-metodo baten bidez.

Probaren izena: Aminoazidoen (metionina) profila paperean jasotako odol-laginean.

Metodo analitikoa: Masa-espektrometria tandemean (MS/MS).

Metabolito edo markatzaile primarioa (metionina) aztertu behar da, eta hari lotuta, emaitzak ahalik onenak izateko eta espezifikotasuna areagotzeko, beste markatzaile sekundario batzuk, Met/Phe eta Met/Cit zatidura moduan.

Eten-puntua:

Metionina: 47 – 60 μ M, zenbait ikerketaren arabera

Laborategi bakoitzak bere eten-puntua zehaztu beharko du, dagozkion biztanleei buruzko ikerketa pilotu eta behar bezain zabal baten arabera, eta nahitaezkoztat jotako sentikortasun- eta espezifikotasun-mailaren arabera. Era berean, *retesting*-maila ere kontuan hartu beharko da. P99.50 izanik, estimatua 1.000 da 21.000 lagin/urte-ko hasierako xede-populazioarentzat; P99,95 badugu, 100 izango litzateke, eta espero beharreko balio prediktibo positiboa %98.50etik gorakoa.

Metodoaren muga:

- Negatibo faltsuak: detekzio goiztiarra egiteko, beharrezkoa da pazientearen ahokatzeko proteikoa egokia izatea. Zoritxarrez, metionina-mailak oso apalak izan ohi dira jaioberrialdian, are metabolopatia izanda ere, eta hori zenbait faktoreren ondorio izan daiteke: lagina goiz hartzea (alta goiztiarra < 48 or) edo dieta proteina gutxikoa izatea (barauak edo serum-terapia jaiio berria ospitaleratzeagatik). Kasu hauetan, ondorengo 2. hartualdia gomendatzen da.
- Positibo faltsuak: nutrizio parenterala jasotzen duten pazienteengan. Kasu hauetan, ondorengo 2. hartualdia gomendatzen da.

Diagnostiko diferentziala: Metionina adenosil transferasaren gabeziekin (MAT I/III), jaiio berriaren hipermetioninemia iragankorreko egoerekin batera.

JARRAIPENA

Egin beharreko kontrol kliniko eta analitikoetan, pazientearen adina, diagnostia egitean arazoak izatea eta tratamenduari emandako erantzun biokimikoa kontuan hartu behar dira.

Diagnostikatu ondoren, pazienteak analitikoki baloratu behar da 1-2 hilabetez, ikusteko nola erantzuten dien piridoxina-tratamenduari eta dietari, eta azken hori txarra bada, betaina gehitu behar da, eta 1-2 hilabete igaro ondoren berriz baloratu.

Edoskitzaileen jarraipena egin behar da 2-3 hilabeteko tartetan, ondo hazten ari den ikusteko. Haur handiagoetan, kontrol horien arteko tartea handiagoak izan daitezke.

Komeni da urtero balorazio oftalmologikoa egitea, balorazio kardiologikoa eta neurologikoa 1-2 urtean behin egitea, adina eta arazorik izan den ala ez kontuan hartuta.

Era berean, komeni da dentsitometria aldi behin egitea.

KOSTU/ONURA ERLAZIOA

Jaioberrien baheketa-programan entitate hau soilik sartzeko, ez da aldeko kostu/onura erlazioirik lortzen aztertutako berrikuspenetan: ICERs (incremental cost-effectiveness ratios) eta QALYs (quality adjusted life years). Datu horien arabera, orokorrean, eraginkorragoa da patologia anitz bahetzea entitate bakar bat bahetzea baino; horregatik, horretarako, LCHADrekin batera, beren ikerketan aztertzen dituzten beste patologia batzuk (MSUD, GA1 eta IVA) kontuan hartzea gomendatzen dute.

Espainiako lantalde batzuen (AECOM, AEP-SEIM eta SEQC-DP) adostasunezko dokumentu batean, 2009an, B II taldean (B gomendio-maila eta II ebidentzia-maila) sartu dute patologia hau, jaioberrien baheketan barneratzeke.

Laburpen gisa

Homozistinuria, sailkapena: BII

Ikertutako gaixotasunen artean, arazotsuena da, metabolitoaren detekzioa denboraren eta aho-ratutako proteinen mende dagoelako. Ekonomikoki, >100.000 jaiotza/urte-ko jendeguneetan baino ez da aplikagarria, edo beste metabolopatia batzuekin batera ikertzea planteatzen bada, haietan guztietan ebidentzia txikiena izanik (B2). Beharrezkoa du metabolopatiaren ikerketan espezializatutako klinika- eta laborategi-talde sendo bat izatea, azkar eta zehatz baieztatzeko hasierako *screening* positiboa. *Screening* horretan, fisiopatogiaren beraren ondorioz, agerbide klasikoak detektatuko dira, baina ez aldizkako kasu guztiak.

ERREFERENTZIA BIBLIOGRAFIKOAK

1. Burton H, Moorthie S. Expanded newborn screening: A review of the evidence. 2nd Ed 2010. This report can be downloaded from our website: www.phgfoundation.org
2. Marín Soria J. L.; Aldamiz-Echevarria L.; Castiñeiras Ramos D.E.; Dalmau Serra J.; Fernández Sánchez A. eta al. Jaioberrien baheketa-programak, Espainian: Eguneratzea eta Etorkizuneko proposamenak Adostasunezko dokumentua AECOM, AEP-SEIM, SEQC-DP, 2009.
3. Vela-Amieva M, Belmont-Martínez L, Fernández-Lainez C, Ramírez-Frías C, Ibarra-González I. Jaioberrien baheak identifika ditzakeen sortzetiko gaixotasun metabolikoen maiztasuna. *Pediatr. Akta Mex.* 2009;30(3):156-62
4. Refsum H, Fredriksen A, Meyer K, Ueland PM, Kase BF. Birth prevalence of homocystinuria. *J Pediatr* 2004; 144: 830-2.
5. AECNE. Jaioberrien baheketa-programak, Espainian. Datuak 2010eko abenduan eguneratuta. <http://aecne.es/datos.htm>
6. Online 'Mendelian Inheritance in Man' (OMIM) 236200
7. Maillot F, Kraus JP, Lee PJ (2008). "Environmental influences on familial discordance of phenotype in people with homocystinuria: a case report". *J Med Case Reports* 2 (1): 113. DOI:10.1186/1752-1947-2-113. PMC 2377250. PMID 18423051. <http://www.jmedicalcasereports.com/content/2//113>.
8. Bakker, R. C.; Brandjes, D. P. (Jun 1997). "Hyperhomocysteinaemia and associated disease". *Pharmacy world & science: PWS* 19 (3): 126–132. DOI:10.1023/A:1008634632501. PMID
9. Fowler B, Jakobs C. Post-and prenatal diagnostic methods for the homocystinurias. *Eur J Pediatr* 1998; 157 (suppl 2):S88-93.
10. Naughten ER, Yap S, Mayne PD. Newborn screening for homocystinuria; Irish and world experience. *Eur J Pediatr*1998; 157(suppl 2): S84-7.
11. Arguments for early screening: a clinician's perspective John H. Walter 2003, Volume 162, Supplement 1, Pages S2-S4
12. Jaioberrien baheketa-programak, Espainian: Eguneratzea eta etorkizuneko proposamenak Adostasunezko Dokumentua J. L. Marín Soria1; 2009/05/31

I MOTAKO TIROSINEMIA

Laguntzaile adituak: Javier de las Heras Montero (Gurutzetako Unibertsitate Ospitalea) María Unceta Suarez (Gurutzetako Unibertsitate Ospitalea)

I motako tirosinemia (tirosinemia hepatorenala, TH-I) gaixotasun autosomiko errezesiboa da (OMIM 276700), hidrolasa fumarialaketoazetatoaren (FAH) urritasunak eragindakoa.

JAIOTZEKO PREBALENTZIA zenbatetsia EAEn (21.000 jaioberri urtean)

Gutxi gorabehera kasu 1 100.000 – 120.000 jaiotzako [Mitchell et al 2001].

HILKORTASUNA ETA ERIKORTASUNA

Tratatu gabeko haurren biziraupena: tratamendurik ezean, bi hilabete bete baino lehen diagnostikatutako bularreko haurrek % 29ko biziraupen-tasa izan zuten bi urterekin [van Spronsen et al 1994].

Behar bezala diagnostikatzen eta tratatzen bada, biziraupena ona izaten da, baina hepatokartzinoma garatzeko arrisku handia dago, eta arrisku hori ez dago deskribatuta tratamendu espezifiko 2 hilabete bete baino lehen hasi duten pazienteetan.

PATOGENIA:

I motako tirosinemian fumarialaketoazetato hidrolasa (FAH) entzimaren urritasun bat dago, eta, beraz, tirosinaren metabolismoaren azken urratsari eragiten zaio, eta suzinilazetona izeneko toxina bat sortzen da. Tratamendurik ezean, suzinilazetonaren maila altuek gibela eta giltzurrunak kutsa ditzakete, batez ere, eta gibeledako eta giltzurruneko akatsak eragin ditzakete. Konplikazio garrantzitsu bat hepatokartzinomaren garapena da.

TRATATZEKO MODUKOA AL DA?

Bai. Tratamendu farmakologikoaren (NTBC) eta dietetikoaren (proteina naturalean mugatutako dieta) konbinazioa da I. motako tirosinemiaren tratamenduaren oinarria.

TRATAMENDU GOIZTIARRAREN ONURAK

Gaixotasun horren detekzioa eta tratamendu goiztiarra, gibeledako eta giltzurrunetako hutsegiteekin deskonpentsazio metabolikoa saihestuz, eraginkorrak dira hiltzeko arriskua eta ondorio itzulezinak murrizteko. Era berean, garrantzitsua da azpimarratzea NTBC bidezko tratamenduak, 2 hilabete bete aurretik, hepatokartzinomaren garapena prebenitzen duela.

Hilkortasuna eta erikortasuna gutxitzeaz gain, familiari aholku genetikoa emateko aukera dago, kasu berriak prebenitzeko.

BAHEKETA ETA DIAGNOSIA

Osasun Teknologia Ebaluatze Agentzien Sareak Eraginkortasun Klinikoari eta Kostu/Eraginkortasunari buruzko azterlanak egin ondoren, 1. motako Tirosinemia sartzeari proposatu da, Osasun Sistema Nazionalaren laguntza-zerbitzuen oinarritzko zorroko Jaioberrien Baheketa Programaren barruan dauden gainerako gaixotasunekin.

I. motako tirosinemiaren **baheketa** tirosinaren (Tyr) eta suzinilazetonaren (SUAC) mailak aztertuz egiten da, tandemeko masen espektrometria (MS/MS) eta gasen kromatografia/masen

espektrometria (GC-MS) erabiliz. Frogatu da Tyr markatzaile gisa duen kuantifikazioak soilik balio txikia duela positibo faltsuen kopuru handia dela eta, ez baititu benetan diskriminatzen osasuntsu dauden jaioberriak, eta, era berean, ez ditu detektatzen bizitzako lehen egunetan tirosina-maila nahiko baxuak dituzten kaltetutako jaioberriak.

I. motako tirosinemia zaila da jaioberrietan detektatzen, markatzaile gisa tirosina-mailaren igoe-ra plasmatikoa soilik erabiliz; izan ere, 2. eta 3. motako tirosinemian, jaioberrien tirosinemia onbera iragankorrean edo gibelesko gaixotasunean ere gerta daiteke. Jaioberrien tirosinemia iragankorra jaioberrien % 10ean agertzen da gutxi gorabehera, baina tirosinemia hori berez desagertzen da, inolako ondorioz izan gabe. Gainera, Tyr maila txikiagoa edo biztanleria orokorren berdina duten gaixotasun-kasuak deskribatu dira. Horregatik, tirosina hutsak ez du balio handirik markagailu gisa, eta erabilgarriagoa da SUAC mailak kuantifikatzea.

SUAC gaixotasunaren markatzaile patognomonikoa da. Markatzaile pri-mario gisa sartzek sentsibilitatea, espezifikotasuna eta aurretiazko balioa areagotu dituela erakutsi du.

Estrategia eta eten-puntua:

Jaioberrien baheketa egingo zaie jaioberri guztiei, SUAC P99.95 markatzaile primarioa erabiliz. Ezarritako ebaketa-puntua baino balio handiagoa duten kasuetan, bigarren erauzketa bat egingo da (retesting). Bertan, SUACaren analisia errepikatuko da eta, gainera, Tyrosina P99.95 determinatuko da.

Laborategi bakoitzak bere mozketak-puntua finkatu beharko du, bere populazioaren azterketa pilotu nahikoa zabalaren arabera eta eskatutako sentikortasun- eta espezifikotasun-mailaren arabera. Halaber, retesting-maila ere kontuan hartu beharko da. P99.50 baterako, hasierako xede-biztanleriarentzat (21.000 lagin/urte) 1.000koa da kalkulatu, P99,95rako 100ekoa, eta espero den balio prediktibo positiboa % 98,50etik gorakoa da.

Diagnostikoa baieztatzeko, aminoazidoen profila zehazten da plasman eta gernuan, GC/MS bidez; azido organikoen profila zehazten da gernuan, SUAC nibe-les neurketarekin, GS/MS bidez; genotipatua odolean eta ehunetan. Halaber, odoleko eta ehunetako PBG-S ere minatu daiteke ALAD eta FAH entzima-jarduera.

KOSTU/ONURA ERLAZIOA

Metodologia

TH-I ko jaioberrien baheketaren kostuari eta eraginkortasunari buruzko ebidentzia zientifikoaren berrikuspen sistematikoa egin zen, eta, horretarako, bilaketa-estrategia bat landu zen datu-base elektronikoetan: MEDLINE, EMBASE, Web of Science (WOS) eta Cochrane, 2013tik 2021eko apirilera.

Kostu-eraginkortasun eredu bat garatu da, bi aukera alderatzen dituena: jaioberrien I motako tirosinemiaren baheketa ezartzea edo gaixotasun horren detekzio klinikoa egitea. Analisiaren ikuspegia OSNrena izan zen, zuzeneko kostuak kontuan hartuta, 2021eko eurotan azalduta. Horrez gain, ikuspegi soziala kontuan hartzen da, produktibitate-galeren ondoriozko kostuak barne. Eraginkortasuna neurtzeko, kalitatearen arabera doitutako bizi-urteak (AVAC) neurria erabili zen. Kostuak eta eraginkortasuna % 3an deskontatu ziren.

Azkenik, aurrekontuan izango duen eraginaren azterketa bat egin zen, LH 1 Osasun Sistema Nazionaleko PCNan sartzek ekarriko lukeen kostuaren berri emateko.

Emaizak

Kostu-eraginkortasunaren berrikuspen sistematikoa

Albertako (Kanada) Institute of Health Economics erakundearen txosten bat baino ezin izan zen kontuan hartu. 2016an argitaratutako eskuzko bilaketaren bidez aurkitu zen txosten hori, eta haren helburua izan zen Kanadako jaioberrien baheketa-programari (TH I barne) zazpi baldintza eranstearen eraginkortasuna, segurtasuna eta kostu-eraginkortasuna ebaluatzea, Mar-kov motako modelizazioaren bidez. Ebaluazio ekonomikoaren kalitate metodologikoa handia da. Erabilitako perspektiba hirugarren ordaintzailearena da, osasun-kostu di-zuzenak soilik barne hartuta; bahetutako haur bakoitzeko 28,40 \$CADeko kostua (21,20 €2021ean), eta 26,50 \$CADeko (19,78 €2021ean) bahetu gabeko haur bakoitzeko. Bi estrategien arteko bizi-urteen arteko aldea 0,00006koa da, eta hori 31.723,53 \$CAD/AVko RCEI batean ateratzen da (23.666,66 €/AV, gutxi gorabehera, 2021ean). Egileek ez dute erreferentziako kostu-eraginkortasun atalasea aipatzen (eta, beraz, ez dute zehazten alternatiba kostu-eraginkortzat hartzen den ala ez), baina adierazten dute, afekzio bakar bat edo horien konbinazio bat hautemateak osasunerako onura gehigarria eta sistemarako onura gehigarriak eragiten dituzenez, horiek hartzea funtsen eskuragarritasunaren mende dagoela.

Analisi ekonomikoa

Kostu-eraginkortasun analisiak erakusten du bahetu gabeko haur bakoitzeko batez besteko kostua 33,03 €dela, eta bahetutako haur bakoitzeko kostua, berriz, 35 €. Bai AVGak bai batez besteko AVACak handiagoak dira jaioberrien baheketa-estrategiarekin, eta hori 30.034,32 €/AVAC da OSNren ikuspegitik, eta 28.017,90 €/AVAC ikuspegi sozialetik. Bi balioak gainetik daude, baina Espainiarako kalkulaturako kostu-eraginkortasunaren atalasetik hurbil (25.000 €/AVAC). Ziurgabetasun handieneko parametroak aldatuz hainbat eszenario aztertzean, ikusten da jaioberrien baheketa-programan TH-I sartzea alternatiba kostu-eraginkorra izango litzatekeela baldin eta MS/MS bidez TH-I detektatzeko erreaktibo gehigarriaren prezioa ez bada 0,20 €/erreaktibo baino handiagoa.

Aurrekontu-eraginaren analisiak erakusten du lehen urtean bahetutako haur bakoitzeko kostu inkrementala 0,37 €ingurukoa dela, hau da, 123.801 €Espainian jaiotako jaioberrien multzoarentzat.

Ondorioak

- Literatura zientifikoan oso ebidentzia urria dago jaioberrien baheketa-programa baten kostu-eraginkortasunari buruz, MS/MS bidez. ETSren infor-me bat baino ez da aurkitu, eta ondorioztatzen du LHa jaioberrien baheketa-programa batean sartzea aurrekontu-erabilgarritasunaren arabera baloratu behar dela.
- Txosten honetan Espainiako datu eguneratuekin egindako kostu-eraginkortasunaren analisiak ondorioztatzen du TH-Iren jaioberrien baheketa ezartzea ez litzatekeela aukera kostu-eraginkor bat izango Osasun Sistema Nazionalaren ikuspegitik, ezta ikuspegi sozialetik ere, 25.000 €/AVACeko DAP kontuan hartuta. Hala ere, MS/MS bidez TH-I detektatzeko erreaktibo gehigarri ne-zesarioaren kostua 0,20 €/erreaktibo baino handiagoa ez bada, jaioberrien baheketa-programaren barruan gaixotasun horren inklusioa MS/MS bidez egitea alternatiba kostu-eraginkorra izango litzateke.

Aurrekontu-eraginaren azterketaren arabera, TH-I bahetzeak kostu handiagoa izango luke jaioberri bakoitzeko, 0,37 €ingurukoa lehenengo urtean.

ERREFERENTZIA BIBLIOGRAFIKOAK

1. Sniderman King L, Trahms C, Scott CR. Tyrosinemia Type I. 2006 Jul 24 [Updated 2017 May 25]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023

2. Mitchell GA, Grompe M, Lambert M, Tanguay RM. Hypertyrosinemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, NY: McGraw Hill; 2001:1777-806.
3. van Spronsen FJ, Thomasse Y, Smit GP, Leonard JV, Clayton PT, Fidler V, Berger R, Heymans HS. Hereditary tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. *Hepatology*. 1994;20:1187–91. PubMed PMID: 7927251.
4. Estudio coste efectividad. Gobierno de Canarias. En web a Eenero de 2024. <https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/contenidoGenerico.jsp?idDocument=37ade177-262d-11ee-b43e-4dad3b49bbd&idCarpeta=6f285035-7af0-11e4-a62a-758e414b4260>
5. PDF Informe final 2021 Coste-efectividad del cribado neonatal de la tirosinemia tipo I [19/07/2023].
6. Seoane Mato D, Cantero Muñoz P, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte II: acidemia metilmalónica, acidemia propiónica, tirosinemia tipo I. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia; 2014. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

AZIDEMIA PROPIONIKOA

**Laguntzaile adituak: Javier de las Heras Montero (Gurutzetako Unibertsitate Ospitalea)
María Unceta Suarez (Gurutzetako Unibertsitate Ospitalea)**

Azidemia propionikoa gaixotasun hereditario autosomiko errezesiboa da, propionil-CoA karboxilasa entzimaren defizientziaren ondoriozkoa.

JAIOTZEKO PREBALENTZIA zenbatetsia EAEn (21.000 jaioberri urtean)

Intzidentzia aldatu egiten da hainbat eskualdetan, eta, beraz, Estatu Batuetan 1: 105.000-1: 130.000 [Chace et al 2001], 1: 166.000 Italian [Dionisi-Vici et al 2002] eta 1: 250.000 Alemanian [Schulze et al 2003] da.

HILKORTASUNA ETA ERIKORTASUNA

Azidemia propionikoak hilkortasun-arrisku handia ematen badu ere, jakinarazitako hilkortasun-tasak gutxitzen ari direla dirudi: 1980-90ean % 41-90, 2000ko hamarkadan % 17-72 eta 2010eko hamarkadan % 7-12 [Shchelochkov et al]. Pazienteek desorekak izan ditzakete, hilgarriak izan daitezkeen metabolismo-pentsamenduak, bai eta epe luzerako konplikazioak ere, hala nola miokardiopatia, konbultsioak, atzerapen psikomotorra, pankreatitisa, nerbio optikoaren atrofia eta abar.

PATOGENIA:

Propionil-CoA karboxilasa entzima mitokondrialak katalizatzen du propionil-CoA D-metilmalonil-CoA bihurtzea. Entzima α eta kazpiunitateek osatzen dute, dagozkien geneekin, PCCArekin eta PCCBrekin kodetuta. Entzima-jarduera eskasak azido propionikoa eta beste metabolito batzuk metatzea eragiten du.

TRATATZEKO MODUKOA AL DA?

Gaur egungo tratamendua proteina-dieta mugatua eta karnitina-tratamendu farmakologikoan oinarritzen da, bai eta desoreka metabolikoen azterketa eta tratamendu goiztiarrean ere.

TRATAMENDU GOIZTIARRAREN ONURAK

Hilkortasun goiztiarra murriztu egin da, diagnostikoaren mumentuan hain larriak ez diren sintomak agertu dira, garapen neurologikoa ona izan da epe laburrera, mugimenduaren nahasmenduen intzidentzia txikiagoa izan da eta kalte zerebral itzulezina jaioberrien baheketaren bidez identifikatutako gizabanakoengan, nahiz eta fenotipo larria duten jaioberriek klinikoki heda dezaketen jaioberrien baheketaren emaitzak eskuragarri egon baino lehen [Leonard 2003, Dionisi-Vici et al 2006]

DIAGNOSIA

Baieztapen-diagnostikoa GC/MS bidezko azido organikoak gernuan kuantifikatuz egiten da (3-OH-propionikoa, 3-OH-isobalerikoa, metilzitikoa, propionilglizina eta tigililglizina). Aminoazidoak plasman eta gernuan kuantifikatzea LC-MS/MS bidez, glizina handituta. Plasmako azilkarnitinak MS/MS bidez kuantifikatzea (C3, C3/C2 eta C3/C16 ratioak).

Azken baieztapena dagokion genearen mutazioen analisiarekin egiten da (PCCA, PCCB). PCCren jarduera entzimatikoa aztertzea linfozito edo fibroblastoetan, baldin eta aldaera edo

aldaera bakar bat agertzen bada, ziurrenik patogenikoak edo VUS significatu ezezagunekoak.

BAHEKETA ETA DIAGNOSIA

Azidemia propionikoak eta metilmalonikoak **bahetzeko**, masa-espektrometria erabiltzen da tandemean (MS/MS), eta propionilkarnitina-kontzentrazio handiak (C3) detektatzen dira. C3ren igoera ez da gaixotasun horien berariazkoa, eta handia izan daiteke hiperbilirrubinemia edo anemia hemolitikoko egoeretan, eta positibo faltsuen kopuru handi baten erantzulea da. Horregatik, beste markatzaile batzuk erabili dira, hala nola C3/C2 (propionilkarnitina/azetilkarnitina), C3/Met (propionilkarnitina/metionina) eta hidroxihexadecanoilcarnitina/heptadecanoilcarnitina (C16: 1-OH\C17) koziantea handitzea. Markatzaile horiek ez dira gaixotasun horien espezifikoak, eta aldaketak egon daitezke holocarboxilasa sintetasaren defizitean, CblC eta CblD defizitean edo amaren defizitean eta B12 vitaminaren urritasunean.

Sentsibilitatea % 100ekoa izan zen ikasketa guztietan. Espezifikotasuna kasu guztietan egon zen 100etik oso hurbil. Iragarpen-balio positiboa % 20tik gorakoa izan zen, azterlan batean izan ezik (Lund et al).

Estrategia eta eten-puntua

Jaioberrien baheketa egingo zaie jaioberri guztiei, markatzaile gisa propionilcarnitina (C3) erabiliz eta modu elkartuan. Emaizak maximizatzeko eta espezifikotasuna areagotzeko, beste markatzaile batzuk ere zehaztuko dira, zatidura moduan (C3/C2, C3/Met) eta C16: 1-OH\C17. Ezarritako ebaketa-puntua (P99.75-P99.90) baino balio handiagoa duten kasuetan, bigarren erauzketa bat egingo da (retesting). Laginaren aminoazido-azilcarnitinen profila adierazten badu probabilitate handia dagoela, urgentziazko deribazioa egingo da unitate klinikora.

Laborategi bakoitzak bere mozketeta-puntua finkatu beharko du, bere populazioaren azterketa pilotu nahikoa zabalaren arabera eta eskatutako sentikortasun- eta espezifikotasun-mailaren arabera. Halaber, retesting-maila ere kontuan hartu beharko da.

KOSTU/ONURA ERLAZIOA

Ebaluazio ekonomiko horren emaitzen arabera, jaioberrien azidemia propionikoaren eta metilmalonikoaren baheketa garestiagoa da, baina eraginkorragoa detekzio klinikoa baino. Baheketa ezartzean jaioberrien batez besteko kostuen igoera 3,43 €-koa da, eta AVACen igoera 0,00016 €-koa, hau da, irabazitako AVACen kostua 21.405,13 €-koa izango litzateke AVACeko. Sentsibilitate-analisiak erakutsi zuen emaitzak sendoak direla, eta bi gaixotasun horien jaioberrien baheketa kostu-eraginkorra izateko probabilitatea % 80,5ekoa dela kalkulatu zen, erreferentziazko 30.000 €/ AVAC prestasuna ordaintzeko.

Emaitzak

Jaioberrien azidonia propioniko eta metilmalonikoen baheketa ezartzea kostu-eraginkorra da 30.000 €/ AVAC ordaintzeko erabilgarritasunerako, eta % 80,5 inguru finantzatzeko erabakian huts ez egiteko probabilitatea dago.

ERREFERENTZIA BIBLIOGRAFIKOAK

1. Chace DH, DiPerna JC, Kalas TA, Johnson RW, Naylor EW. Rapid diagnosis of methylmalonic and propionic acidemias: quantitative tandem mass spectrometric analysis

of propionylcarnitine in filter-paper blood specimens obtained from newborns. *Clin Chem.* 2001;47:2040–4. PubMed PMID: 11673377.

2. Dionisi-Vici C, Rizzo C, Burlina AB, Caruso U, Sabetta G, Uziel G, Abeni D. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey. *J Pediatr.* 2002;140:321–7. PubMed PMID: 11953730.
3. Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemöller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. *Pediatrics.* 2003;111:1399–406. PubMed PMID: 12777559.
4. Shchelochkov OA, Carrillo N, Venditti C. Propionic Acidemia. 2012 May 17 [Updated 2016 Oct 6]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024.
5. Dionisi-Vici C, Deodato F, Röschinger W, Rhead W, Wilcken B (2006) 'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inher Metab Dis* 29:383-9 PubMed PMID: 16763906
6. Estudio coste efectividad. Gobierno de Canarias. PDF Informe final 2014 Coste-efectividad del cribado neonatal de las acidemias
7. En web a 21-03-24 Coste-efectividad del cribado neonatal de las acidemias propiónica y metilmalónica (gobiernodecanarias.org)
8. Castilla, I. Coste-efectividad del cribado neonatal de las acidemias propiónica y metilmalónica / I. Castilla ... [et al.]. – Madrid Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud, – 94 p.; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad) (Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).
9. Seoane Mato D, Cantero Muñoz P, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte II: acidemia metilmalónica, acidemia propiónica, tirosinemia tipo I. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia; 2014. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

AZIDEMIA METILMALONIKOAK

**Laguntzaile adituak: Javier de las Heras Montero (Gurutzetako Unibertsitate Ospitalea)
María Unceta Suarez (Gurutzetako Unibertsitate Ospitalea)**

Azidemia metilmaloniko klasikoa gaixotasun hereditario autosomiko errezesiboa da, metilmalonil-Coa mutasa (MUT) entzimaren urritasunak eragindakoa (kasuen % 60). Gaixotasun hau homozistinuriarik gabe garatzen da, A eta B kobalaminaren urritasuna bezalako beste forma batzuk bezala (azideimo metilmaloniko isolatuak). Azidemia metilmalonika formak ere badaude homozistinuriarekin konbinatuta, eta ohikoenak C edo D kobalaminaren urritasuna da.

JAIOTZEKO PREBALENTZIA zenbatetsia EAEn (21.000 jaioberri urtean)

Gutxi gorabehera, kasu bat 80.000 jaiotzako [Sniderman et al 1999].

HILKORTASUNA ETA ERIKORTASUNA

MUT 0 azpimotan % 50eko biziraupena eman da, eta % 60koa MUT- [Hörster et al 2007] azpimotan, nahiz eta azken aldiak biziraupena hobetzen ari den. Pazienteek heriotza eragin dezaketen desoreka metabolikoak izan ditzakete, baita epe luzerako konplikazioak ere, hala nola giltzurrun-gutxiegitasun kronikoa, pankreatitisa, nerbio optikoaren atrofia eta abar. Hidroxi-kobalaminari erantzuteko moduek pronostiko hobea dute, baina C kobalaminaren ga-bezian ohikoak dira garapen psikomotorraren atzerapena eta begietako arazoak.

PATOGENIA:

Entzimaren urritasunak metilmalonil-CoA metatzea eragiten du, eta horrek azido metilmalonikoaren kontzentrazioa handitzea dakar. Pro-pionil-CoA karboxilasaren jardueraren bigarren mailako inhibizioak propionil-CoAren metabolitoen maila altuak eragiten ditu. Azidemia metilmaloniko isolatua metilmalonil-CoA mutasa entzimaren defizit osoak edo partzialak eragin dezake, bai eta haren kofaktore aktiboaren (adenosilkobalamina) sintesian edo garraioan inplikaturako entzimen urritasunak ere. Azken kasu horretan, azidemia metilmaloniko gisa mani-festar daitezke, homozistinuriarekin konbinatuta. Homozistinuriarekin konbinaturako azidemia metilmaloikoak homozistinaren igoera plasmaticoagatik eta adenosilkobalamina eta metilkobalamina koentzimen mailak murrizteagatik bereizten dira.

TRATATZEKO MODUKOA AL DA?

Gaur egungo tratamendua proteina-dieta mugatua eta karnitina-tratamendu farmakologikoa oinarritzen da, bai eta desoreka metabolikoen azterketa eta tratamendu goiztiarrean ere. Homozistinuria duten formek hidroxi-kobalamina bidezko tratamendu parenterala izaten dute.

TRATAMENDU GOIZTIARRAREN ONURAK

Hilkortasun goiztiarra murriztu egin da, diagnostikoaren mumentuan hain larriak ez diren sintomak agertu dira, garapen neurologikoa ona izan da epe laburrera, mugimenduaren nahasmenduen intzidentzia txikiagoa izan da eta kalte zerebral itzulezina jaioberrien baheketaren bidez identifikaturako pertsonengan, nahiz eta MUT0 fenotipo larria duten jaioberriek klinikoki debutatu ahal izan jaioberrien baheketaren emaitzak eskuragarri egon baino lehen [Leonard 2003, Dionisi-Vici et al 2006]. Emaitzak hobekak dira hidroxi-kobalaminari erantzuteko moduetan, hala nola C kobalaminaren defizitean (Reischl-Hajjabadi et al).

DIAGNOSIA

GC/MS bidez odolean (metilmalonikoa) eta gernuan (azido metilmalonikoa, metilzirikoa, 3-OH-propionikoa eta tigililglizina) azido organikoak kuantifikatuz egiten da berrespen-diagnostikoa. Plasmako aminoazidoak LC-MS/MS bidez kuantifikatzea, glizina handituta, homozistina handitzeko eta metioni-na murrizteko modu konbinatuetan lagunduta. Guztizko homozistina-neurketa plasman, metodo immunosaiakuntzaren bidez (kimioluminiscentzia), B12 bitamina/metilmalonikoa serumean eta hematimetria, bai haurraren, bai amaren. Plasmako azilkarnitinak MS/MS bidez kuantifikatzea (C3, C3/C2 eta C3/C16 eta C4DC ratioak). Azken baieztapena MUT cblA, cblB, cblC, cblD genearen mutazioen analisiarekin egiten da. MUT jarduera entzimatiakoari buruzko azterlanak, 14C-propionatoa txertatzea eta OH-kobalaminan jartzea eta larruazaleko fibroblastoetan osagarri genetikoki buruzko analisiak baztertuta geratzen dira aldaera edo aldaera bakarra edo patogeniko edo esanahi ezezaguneko aldaera bakarra agertzen den kasuetarako.

BAHEKETA ETA DIAGNOSIA

Azidemia propioniko eta metilmalonikoen **baheketa** tandemeko masa-espektrometria bidez egiten da (MS/MS), non propionilkarnitina-kontzentrazio handiak (C3) detektatzen diren. C3ren igoera ez da gaixotasun horien berariazkoa, eta handia izan daiteke hiperbilirrubinemia edo anemia hemolitikoko egoeretan, eta positibo faltsuen kopuru handi baten erantzulea da. Horregatik, beste markatzaile batzuk erabili dira, hala nola C3/C2 (propionilkarnitina/azetilkarnitina), C3/Met (propionilkarnitina/metionina) eta hidroxihexadecanoilcarnitina/heptadecanoilcarnitina (C16: 1-oh\C17) koizientea handitzea. Markatzaile horiek ez dira gaixotasun horien espezifikoak, eta aldaketak egon daitezke holokarboxilasa sintetasaren gabezia edo amaren gabezia eta B12 bitaminaren urritasunean. BGM isolaturako baheketa-programen sentikortasunak % 100eko balioak lortu zituen azterlan guztietan, Lund el al-en azterketan izan ezik, 3 negatibo faltsu detektatu baitziren eta sentikortasuna % 50ekoa izan baitzen. Espezifikotasuna beti izan zen % 100etik oso hurbil. Iragarpen-balio positiboa % 20tik gorakoa izan zen, aurreko azterlanean izan ezik.

Estrategia eta eten-puntua

Jaioberrien baheketa egingo zaie jaioberri guztiei, markatzaile gisa propionilkarnitina (C3) erabiliz eta horrekin lotuta. Emaitzak maximizatzeko eta espezifikotasuna handitzeko, beste markatzaile batzuk ere zehaztuko dira, zatidura gisa (C3/C2, C3/Met) eta C16: 1-OH\C17. Ezarritako ebaketa-puntua (P99.75-P99.90) baino balio handiagoa duten kasuetan, bigarren erazketa bat egingo da (retesting). Laginaren aminoazido-azilkarnitinen profilak gaixotasunaren probabilitate handia iradokitzen badu, urgentziazko deribazioa egingo da Unitate Klinikora.

Laborategi bakoitzak bere mozketak-puntua finkatu beharko du, bere populazioaren azterketa pilotu nahikoa zabalaren arabera eta eskatutako sentikortasun- eta espezifikotasun-mailaren arabera. Halaber, retesting maila ere kontuan hartu beharko da.

KOSTU/ONURA ERLAZIOA

Ebaluazio ekonomiko horren emaitzen arabera, azidonia propionikoaren eta metilmalonikoaren jaioberrien baheketa zailagoa da detekzio klinikoa baino, baina eraginkorragoa. Baheketa ezartzean jaioberrien batez besteko kostuen igoera 3,43 €-koa da, eta AVACen igoera 0,00016 €-koa, hau da, AVACek 21.405,13 €/ AVACek eragindako kostu gehikorra. Sentikortasun-analisiak erakutsi zuen emaitzak robusak direla, eta kalkulatu zen % 80,5eko probabilitatea zegoela bi gaixotasun horien jaioberrien baheketa kostu-efektiboa izateko, 30.000 €/ AVAC erreferentziako erabilgarritasunerako.

Ondorioak

Jaioberrien azidonia propioniko eta metilmalonikoen baheketa cos-te-efektiboa ezarri da 30.000 €/ AVAC ordaintzeko erabilgarritasunerako, eta % 80,5 inguru finantzatzeko erabaki-an huts ez egiteko probabilitatea dago.

ERREFERENTZIA BIBLIOGRAFIKOAK

1. Sniderman LC, Lambert M, Giguere R, Auray-Blais C, Lemieux B, Laframboise R, Rosenblatt DS, Treacy EP (1999) Outcome of individuals with low-moderate methylmalonic aciduria detected through a neonatal screening program. *J Pediatr* 134:675-80 PubMed PMID: 10356133
2. Hörster F, Baumgartner MR, Viardot C, Suormala T, Burgard P, Fowler B, Hoffmann GF, Garbade SF, Kölker S, Baumgartner ER (2007) Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut-, cblA, cblB). *Pediatr Res*. 62:225-30. PubMed PMID: 17597648.
3. Leonard JV, Vijayaraghavan S, Walter JH. The impact of screening for propionic and methylmalonic acidemia. *Eur J Pediatr*. 2003 Dec;162 Suppl 1:S21-4. doi: 10.1007/s00431-003-1345-1. Epub 2003 Oct 30. PMID: 14586648.
4. Dionisi-Vici C, Deodato F, Röschinger W, Rhead W, Wilcken B (2006) 'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inher Metab Dis* 29:383-9 PubMed PMID: 16763906
5. Reischl-Hajjibadi AT, Schnabel E, Gleich F, Mengler K, Lindner M, Burgard P, Posset R, Lommer-Steinhoff S, Grünert SC, Thimm E, Freisinger P, Hennermann JB, Krämer J, Gramer G, Lenz D, Christ S, Hörster F, Hoffmann GF, Garbade SF, Kölker S, Mütze U. Outcomes after newborn screening for propionic and methylmalonic acidemia and homocystinurias. *J Inher Metab Dis*. 2024 Apr 2. doi: 10.1002/jimd.12731. Epub ahead of print. PMID: 38563533.
6. Estudio coste efectividad. Gobierno de Canarias. PDF Informe final 2014 Coste-efectividad del cribado neonatal de las acidemias
7. En web a 21-03-24 Coste-efectividad del cribado neonatal de las acidemias propiónica y metilmalónica (gobiernodecanarias.org)
8. Castilla, I. Coste-efectividad del cribado neonatal de las acidemias propiónica y metilmalónica / I. Castilla ... [et al.]. – Madrid Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud, – 94 p.; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad) (Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).
9. Seoane Mato D, Cantero Muñoz P, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte II: acidemia metilmalónica, acidemia propiónica, tirosinemia tipo I. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia; 2014. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

c) JAIORRIETAN GAIXOTASUNAK BAHETZEKO PROZEDURA

1. EAEn hitzartutako protokoloa eta azken diagnostikoa.

Jaioberrietarako bost gaixotasunen baheketa-protokoloa EAEn

Jaio eta 48 ordura hartuko lirateke odol-laginak, irazpaperean. Gaixotasun berriak detektatzeko, ez da beharrezkoa odol gehiago ateratzea. Laginen diagnostia egiteko, MS/MS tandemeko masen espektrometria-teknika erabiliko da, gauza baita kuantifikatzeko zenbat handitzen edo txikitzen diren jaio berrien artean, trastornoaren arabera, aminoazidoen eta azilkarnitinen odol-mailak, trastorno metaboliko bat edo gehiago dagoela adierazi ahal izateaz gain.

Ezarritako erabaki-mugen gabinetiko balioak dituzten laginetan, beste lagin bat eskatuko da, eta emaitzak egiaztatu ondoren, telefonoz eta posta elektronikoz jakinaraziko zaizkie jatorriko ospitaleei, baieztapen diagnostikoa egin dezaten. Laginen emaitzak automatikoki iraultzen dira EA-Eko jaio berrien aplikazioan.

Nutrizio parenteralak eta antibiotiko jakin batzuek positibo faltsuak eman ditzakete; horregatik, aurreko horri dagokionez gertatutako edozer adierazi egin beharko da laginak hartzeko txarteletan.

Bost gaixotasunetako edozeinen diagnostia edo diagnosirik eza jarraipen-zentroei dagokie.

2. *Laborategia: proposatutako estrategia, tresneria eta erreaktiboak, kalitatearen kanpo-kontrolak*

Osasun Publikoko arau-laborategiaren kimika klinikoko unitatea da unitate zentrala, eta hark du jaioberrien baheketerako programako analisisien ardura.

Proposatutako estrategia:

Aminoazidoen eta azilkarnitinen neurketak berekin dakar iragazpaper batean bildutako odol-orbanak erauztea isotopo egonkorrekin markatutako barne-estandarrak dituen disoluzio batekin, eta haiek tandemeko masen espektrometria-sistema batez aztertzea (MS/MS). Analito bakoitzak isotopo egonkorrekin markatuta daukan barne-estandarrari dagokionez daukan erantzuna analitoaren kontzentrazioaren proportzionala da. Erabilitako prozedurak aukera ematen du aminoazidoak eta azilkarnitinak kuantifikatzeko; zenbait trastorno metabolikoren markatzaileak. Markatzaile bakoitzerako ezarritako erabaki-mugen arabera handitzeak edo txikitzeak trastorno metaboliko bat edo gehiago dagoela adierazten du.

Tresneria:

Kuadrupolo hirukoitzeko ESI-MS/MS Qsight 510MDrena da, eta laginak prozesatzeko Simplicity eta Workstation software informatikoak Revvity-k ematen ditu. NeoBase2 Non-derivatized MSMS Kit erreaktiboak espezifikoak eta eskusiboak dira aminoazidoak eta azilkarnitinak aztertzeko iragazpaperean bildutako jaioberrien laginetan, eta Revvity-k ematen ditu. Masa-espektrometroak m/Z erlazioak erakusten ditu, eta injektatu eta 2.5 minutura inprimatzen ditu emaitzak. 97 antoxineko plaka bakoitzeko kalkulaturako denbora 4 ordu dira.

Osasun Publikoko laborategiaren kanpoko kontrolak:

Zehaztapen berak egiten dituzten laborategien emaitzen alderagarritasuna bermatzeko laborategiak gaixotasun hauen markatzaileez den bezainbatean kalitatea ebaluatzeko lau kanpo-programatan parte hartzen du:

- "Infant Screening Quality Assurance Program". Centers for Disease Control, (CDC) Atlanta. AEB. Sei hilean behingo ebaluazioa hiru kontzentrazio-mailarekin, bost serie analitiko desberdinetan
- "Infant Screening Performance Evaluation Program"-n prozesatzeko. Center for Disease Control (CDC) Atlanta. AEB. Lau hilean behingo ebaluazioa, bost kontzentrazio-mailarekin, igorpen bidez.
- "UKNEQAS for Newborn Screening" Birmingham.UK. Hilero ebaluazioa, hiru kontzentrazio-maila igorpen bidez.
- "Program for PT Acilcarnitine and Aminoacids on DBS" Centro di Ricerca Biomedica. Padova. Urtean bidalketa bat hiru laginekin.

Kimika klinikoko unitatearen teknika guztiak UNE EN ISO 15189 arauak ziurtatzen ditu. Hauxe da, zehazki, Egiaztapeneko Erakunde Nazionalaren (ENAC) arau hori: "Laborategi klinikoak: kalitateari eta eskumenari buruzko baldintza bereziak"; eta erakunde horrek egiten ditu, hain zuzen, jarraipen-ikuskaritzak, urtero.

3. Prozeduren eta jardueren deskribapena: estrategia, giza baliabideak eta koordina-zioa.

- A.** Hautxoaren odol-lagina ateratzea, ahal bada ama bertan dagoela, eta haurra bularra hartzen ari dela. Jada haurra jaio denetik 48 ordu pasatu direnean egingo da, ospitalean alta eman aurretik, 1.500 g edo hortik gora pisatzen duten eta 33. astera iritsi diren jaioberrietan, amaetxe publiko nahiz pribatuetan. Gainerako kasuetan, aldeztu aurretik hitzartutako protokoloen arabera egingo da. Amaetxeetako erizainek aterako dute odola. Transfusioen kasuan, ahal bada, lagin bat lortu behar da aldeztu aurretik.
- B.** Laginak oinarrizko guneetako idazkaritzetara bidaliko dira: jaioberrien eta haien amen datuak aplikazio informatikoan sartuko dituzte hor. Haurraren eta amaren datuak eta, ondoren, egindako analisiaren emaitzak aplikazio informatiko berezi batean sartzen dira. Fitxategi informatiko hori Osasun Sailarena da (EAEko haur jaioberrien erregistroa); modu ofizialean ageri da EHAAn, eta bertan biltzen diren datuen konfidentzialtasuna bermatzen du, bai eta programa honen helburuetarako baino ez direla erabiliko ere. Prozesu hori odol-lagina ateratzen den egunean bertan egiten da ospitale publikoetan. Amaetxe pribatuetan, amaren eta haurraren datuekin batera, odol-lagina bidaltzen da erreferentziako ospitalera, datuak han sar ditzaten.
- C.** Laginak Osasun Publikoko arau-laboregira, kimika klinikoko unitatera, bidaliko dira oinarrizko guneetako idazkaritzetatik. Osasun Publikoko laborategiko teknikari eta administrari egunero ikuskatzen dituzte irazpaperean jasotako laginak, aplikazio informatikoan sartutako datuekin batera.
- D.** Osasun Publikoko laborategiko teknikariak laginak aztertzen dituzte, eta emaitzak ematen dituzte, unitateko buruak baliozta ditzan.
- E.** Bost gaixotasun berrien kasu positiboak Erabaki-mugetatik gorako emaitzak dituzten laginak "positibo" moduan sailkatuko dira.

F. Kasu positiboetarako jarraibideak

Osasun Publikoko laborategiko unitate zentraleko idazkariak azterketaren emaitzaren berri emango dio oinarrizko guneko idazkariari, posta elektronikoz eta telefonoz. Koordinatzaile horrek honela jokatu du, probaren emaitzen arabera:

- Koordinatzaileak emaitzaren berri emango dio familiari, eta Jarraipen Unitatera bideratuko du. Jarraipen Unitate horretako buruari ere jakinaraziko dio kasua, posta elektronikoz eta telefonoz, eta programaren aplikazio informatikoan ere jakinarazpen horren berri emango du.

G. EAEko Gaixotasun Metabolikoen Erreferentzia Unitateak bere gain hartzen du detektatutako kasuaren jarraipenaren ardura, eta kasu positiboak baieztatzeko probak egiten ditu, plasma- edo gernu-laginak bidaliz Guruzetako Ospitalera, zer komeni den. Emaitza horiek eskuan izanda, behin betiko diagnosis egingo du.

H. Jarraipen Unitatearen arduradunak honako hauek jakinaraziko dizkio beti oinarrizko gunearen koordinatzaileari: azken emaitza, egindako azterketetako datuak eta behin betiko diagnosis. Koordinatzaile horrek aplikazio informatikoan txertatuko du informazio hori, behin betiko diagnosis eta data argi eta garbi adieraziz.

I. Kasuaren jarraipena eta tratamendua Jarraipen Unitateak egiten du, familia-pediatrarekin batera.

D.- KASU POSITIBOEN JARRAIPENA

Ospitaleen parte-hartzea jaioberrien baheketan bost gaixotasun berrietan Jarraipen-unitateak

- Detektatutako pazienteen jarraipena hitzartutako eta Metabolismoaren Sortzetiko Akatsak Ikertzeko Espainiako Elkarteak (AECOM) erabakitako protokoloen arabera egingo da (www.ae3com.org).