



DIBULGAZIO-TXOSTENA

JAIOBERRIETAN BIOTINIDASA- ESKASIAREN BAHEKETA EGITEKO PROTOKOLOA

2019ko apirila

**Jaioberrien Sortzetiko Gaixotasunen Baheketarako
EAEko Aholku Batzordea**

JAIOBERRIEN SORTZETIKO GAIKOTASUNEN BAHEKETARAKO AHOLKU BATZORDEA*

Presidentea: Alberto López Legorburu

Idazkaria: Leire Gil Majuelo andrea

Mahaikideak:

Jaioberrien Baheketarako Programaren koordinatzaileak

Aitziber Perez andrea

Miguel Angel Cortajarena jauna

Ana Aguirre andrea

Idoya Martinez andrea

Jose Antonio Municio jauna

Euskal Herriko Pediatria Elkartearen ordezkaria

Ignacio Díez López jauna

Ginekologiako eta Obstetriziako EAEko Erakundearen ordezkaria

Mercedes Fraca Padilla andrea

Osakidetzaren Osasun Laguntzarako Zuzendaritzaren ordezkaria

Enrique Peiro Callizo jauna

Adelina Perez andrea

Osasun Sailaren ordezkaria

Mercedes Espada Sáez Torre andrea

José M^a Arteagoitia jauna

A.-SARRERA

B.-BIOTINIDASA-ESKASIAREN BAHEKETAREN INGURUKO OHAR OROKORRAK

C.-JAIOBERRIETAN BIOTINIDASA-ESKASIAREN BAHEKETA EGITEKO PROZEDURA

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

D.-KASU POSITIBOEN SEGIMENDUA

A.-SARRERA

Jaioberrien Baheketa programa funtsezko prebentzio- eta laguntza-programetako bat da Osasun Publikoaren barruan. Haren helburu nagusia da **sortzetiko gaixotasunei** lotutako desgaitasunak prebenitzea, arazo horiek garaiz detektatuta eta osasun-arloan dagokien esku-hartzea eginda; hala, kalte neurologikoa saihesten da, eta morbiditatea eta heriotza-tasa eta gaixotasun horien ondorioz izan daitezkeen minusbaliotasunak murrizten dira.

1982az geroztik, programa hori aplikatzen die **Osasun Sailak** EAEn urtero jaiotzen diren haur **guztiei** (hamasei mila haur baino gehiago), ospitale publikoetan eta klinika pribatuetan. Jaio ondorengo 48 orduetan odol-lagin bat hartzen da («*orpoko proba*»), eta Osasun Publikorako Laborategian aztertu, 10 gaixotasunen baheketa egiteko: sortzetiko hipotiroidismoa –kasu bat izaten da EAEn jaiotako 3.733 haurretan (1/3.733)–, fenilzetonuria (1/16.000), kate ertaineko Acil CoA deshidrogenatuaren eskasia (1/20.757) –2007. urtean sartu zuten azken hori programan–, fibrosi kistikoa (1/8.275) –2010ean sartu zen programan–, zelula faltziformeen gaixotasuna (1/4.154) –2011ko maiatzean sartu zen programan–, homozistinuria (1/37.454), azidemia isobalerikoa (1/24.969), I. motako azidemia glutarikoa (1/74.909), astigar-jarabearen usaineko gerneruaren gaixotasuna –azken horiek 2014. urtean sartu ziren programan– eta kate luzeko Acil CoA deshidrogenatuaren eskasia.

2019ko apirilaren 2ko bileran, EAEko Jaioberrien Sortzetiko Gaixotasunen Baheketa Programan Biotinidasa Eskasia (BE) sartzea erabaki du Jaioberrietan Baheketa egiteko Aholkularitza Batzordeak, eta jarduera-kronograma bat zehaztu da, jaioberrietan biotinidasa-eskasiaren baheketa-programa egiteko eta gaixotasuna dutenen segimendu zuzena bermatzeko, Osakidetzako unitate klinikoak barne hartuta.

SSI/2065/2014 Aginduak, urriaren 31koak, Estatuko Osasun Sistemaren zerbitzu-zorro erkidea eta hura berritzeko prozedura zehazteari buruzko irailaren 15eko 1030/2006 Errege Dekretuaren I., II. eta III. eranskinak aldatzen dituenak, zehaztu eta eguneratu egiten du Osasun Sistema Nazionalaren (OSN) oinarritzko zerbitzu-eskaintza, gaixotasun horien baheketari dagokionez, besteak beste. Era berean, gaixotasun hauek sartzten ditu Osasun Sistema Nazionalaren oinarritzko zerbitzu-eskaintzaren barruko Jaioberrien Gaixotasun Endokrino-metabolikoen Baheketarako Populazio Programan: sortzetiko hipotiroidismoa, fenilzetonuria, fibrosi kistikoa, kate ertaineko azil koentzima A deshidrogenatuen eskasia (MCADD), kate luzeko 3-Hidroxi azil-CoA deshidrogenatuaren eskasia (LCHADD), 1. motako azidemia glutarikoa eta igitai-formako zelulen anemia.

Zazpi gaixotasun horiez gain, [biotinidasa-eskasiak](#) ere araudiak ezartzen dituen baldintza guztiak betetzen ditu Osasun Sistema Nazionalaren zerbitzu-eskaintzako jaioberrien baheketa-programaren barnean egoteko (1,2). [Kostuefektibotzat](#) hartzen da; izan ere, populazioaren bizi-kalitatea hobetu, eta kostuak aurrezten dira, gaixotasunaren detekzio goiztiarrak epe luzera onurak dakartza-eta.

Osasun Publikoaren Batzordeko Populazio-baheketaren Lantaldean onetsi zen biotinidasa-eskasia programan sartzea, eta Espainiako Osasun Sistemako Lurraldearteko Kontseiluko Osasun Publikoaren Batzordean aurkeztu eta onetsi zen 2018ko abenduan.

B.-BIOTINIDASA-ESKASIAREN BAHEKETAREN INGURUKO OHAR OROKORRAK

GAIXOTASUNA

Funtsezko bitamina bat da biotina, B bitamina hidrodisolbagarriaren konplexukoa, eta koentzima gisa funtzionatzen du lau karboxilasarentzat. Azken horiek ezinbestekoak dira glukogenesiak behar bezala funtziona dezan, hots, gantz-azidoen eta kate adarkatuko hainbat aminoazidoren katabolismoaren sintesiak.

Biotinaren birziklapen-metabolismoaren sortzetiko akatsa da biotinidasa-eskasia, eta herentzia autosomiko errezesiboaren bidez transmititzen da(3).

PREBALENTZIA

Gaixotasun honek bizirik dauden 1:60.000 jaioberriri eragiten diela balioetsi da, 14 herrialdetan eta 1984-1990 urteen artean bahetutako 8 milioi haur baino gehiago barne hartzen zituen azterlan baten arabera. Erabateko defizitaren kasurako («defizit sakon» izenez ere ezaguna da, eta serumean neurtutako biotinidasa-jarduera <% 10 dela esan nahi du), eragina 1:112.271 zela aztertu zen, eta defizit partzialaren kasuan (jarduera % 10-30 izatea), 1:129.282(4).

HERIOTZA-TASA ETA GAIXOTZE-TASA

Tratamendurik gabe, sintomatologia kliniko aldakorra du egoera honek. Kalte neurologikoak egon daitezke: konbultsioak, hipotonia, ataxia, atrofia optikoa, gorreri sensorioneurala eta garapen psikomotorren eta mentalaren atzerapena (paziente batzuen kasuan, autismoaren ezaugarriak egon daitezke). Kalte dermatologikoak ere egon ohi dira, hala nola ekzemak eta ilearen galera edo alopezia, baita kalte infekziosoak eta oftalmologikoak ere (5).

Paziente batzuek sintoma batzuk baino ez dituzte edukitzen, baina beste batzuek, aldiz, sintoma-espektrua guztia garatzen dute. Erabateko defizita duten paziente ia gehienek edukitzen dute sintomaren bat edo, tratamendurik jaso ezean, sintomak edukitzeko arriskua dute (6). Hala ere, familia-azterlanen bidez identifikatutako heldu batzuen kasuan, ez dute inolako sintomarik jasan (7). Defizit partziala duten eta tratamendurik jaso ez duten pertsonak aipatu den edozein sintoma jasan dezakete; hala ere, arinagoak izan ohi dira, eta pazienteak estres metabolikoa duenean agertzen dira gehienbat.

TRATAMENDUA

BE tratatzeko, biotina-dosi farmakologikoak hartu behar dira ahotik (10-40 mg/egun, nahiz eta paziente gehienek 10 mg/egun jasotzen duen). Defizit partziala duten pazienteek tratamendu jarraitua jaso behar al duten adostu ez den arren, astean 5 mg-ko biotina-dosia hartzea da gomendio orokorra (Espainian aplikatzen dena), tratamenduak ez baitu toxikotasunik eragiten (5). Biotina-tratamendua jasotzeaz gain, BE duten pazienteek kontrolak egin behar dituzte aldiari behin, entzumenaren eta ikusmenaren azterketak barne. Hainbat azterlanek erakutsi dutenez, BE duten hurrek, hots, sintomak agertu aurretik jaioberriak bahetzeko programen bidez identifikatu direnek eta tratamenduan daudenean, ez dituzte BEren zeinu klinikoak jasaten (6). Hala ere, dagoeneko sintomak dituzten pazienteei aplikatuz gero, tratamendua partzialki soilik izan daiteke eraginkorra; hau da, kasu gehienetan, garapenaren atzerapenarekin, atrofia optikoarekin eta gorreri sensorioneuralekin loturiko hainbat arazo mantentzen dira.

IRIZPIDE DIAGNOSTIKOAK

.- BEren baheketa-froga egiteko, biotinidasaren odoleko jarduera neurtzen da paperean, saiakuntza entzimatico semikuantitatibo bat erabiliz. Herrialde askotako jaioberrien baheketa-programen esparruan egiten da froga hau, hala nola Estatu Batuetan, Holandan, Alemanian eta Suitzan. Espainiaren kasuan, Galiziako eta Murtziako autonomia-erkidegoetan egiten da jaioberrien BEren baheketa.

.- Detektatutako pazienteen jarraipena Guruzetako Ospitaleko Gaixotasun Metabolikoen Erreferentziazko Unitatean egingo da, eta Metabolismoaren Sortzetiko Akatsen Espainiako Elkarteak adostutako protokoloak jarraituko dira.

C.-JAIOBERRIETAN BIOTINIDASA-ESKASIAREN BAHEKETA EGITEKO PROZEDURA

1. EAEn hitzartutako protokoloa eta azken diagnostikoa

Jaioberrietan biotinidasa-eskasiaren baheketa egiteko protokoloa EAEn

Jaio eta 48 ordura hartzen dira odol-laginak, irazgazpaperean. Biotinidasaren odoleko jarduera irazgazpaperean detektatzeko, ez da beharrezkoa odol gehiago ateratzea. Laginen diagnosis egiteko, saiakuntza fluorimetriko semikuantitatiboa erabiliko da, biotinidasaren jarduera neur baitezake unitate entzimaticoetan (U). 1U= minutu batean eta odol dezilitro batean sortzen den amaierako produktuaren 1 nmol (1 nmol/min/dL). Ezarritako erabaki-mugen gainerako balioak dituzten laginetan, $P=0,5$, 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 EAeko jaioberrien aplikazioan. Guruzetako Ospitaleko Gaixotasun Metabolikoen Erreferentziazko Unitatearen ardura da gaixotasuna diagnostikatzea.

2. Laborategia: proposatutako estrategia, tresnak eta errektiboak, kalitatearen kanpo-kontrolak

Osasun Publikoko Laborategiaren kimika klinikoko unitatea da unitate zentrala, eta hark du jaioberrien baheketarako programako analisisien ardura.

Proposatutako estrategia

48 ordu baino ez dituzten jaioberrien hasierako laginean, biotinidasaren jarduera zehaztea. Laginak positibotzat hartuko dira unitate entzimaticoen (U) balioak $P=0,5$ baino baxuagoak direnean.

Tresnak

Biotinidasaren jarduera neurtzeko, fluoreszentsia neurtzen da fluorimetro baten bidez. Fluoreszentsia ontzien goiko aldetik neurtzeko gai izan behar du fluorimetroak, 355 nm-ko kitzikapen-luzera zentrala eta igorpen-uhinaren 460 nm-ko luzera zentrala erabiliz (1420 Victor D seriea).

Neonatal Biotinidase Kit errektiboak espezifikoak eta eksklusiboak dira biotinidasaren jarduera zehazteko irazgazpaperean bildutako jaioberrien laginetan, eta Perkin Elmer Life Sciences-ek ematen ditu.

Osasun Publikoko laborategiaren kanpoko kontrolak

Zehaztapen berak egiten dituzten laborategien emaitzen alderagarritasuna bermatzeko laborategiak parte hartzen du kalitatea ebaluatzeko kanpo-programa batean: Infant Screening Performance Evaluation Program. Center for Disease Control (CDC) Atlanta. AEB. Hiru hilean behingo ebaluazioa da, bost kontzentrazio-mailarekin, igorpen bidez.

Kimika klinikoko unitatearen teknika guztiak UNE EN ISO 15189 arauak ziurtatzen ditu. Hauxe da, zehazki, Egiatzapeneko Erakunde Nazionalaren (ENAC) arau hori: Laborategi klinikoak: kalitateari eta eskumenari buruzko baldintza bereziak; eta erakunde horrek egiten ditu, hain zuzen, segimendu-ikuskaritzak, urtero. Hurrengo ikuskaritzan, biotinidasa-eskasiaren egiatzagiria eskatuko da.

3. Prozeduren eta jardueren deskribapena: estrategia, giza baliabideak eta koordinazioa.

A. Hautxoaren odol-lagina ateratzea, ahal bada ama bertan dagoela, eta haurra bularra hartzen ari dela. 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 oinarritzko 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, baita 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 kimika klinikoko unitateko Osasun Publikoko arau-laborategira bidaliko dira oinarritzko guneetako idazkaritzetatik. Osasun Publikoko laborategiko teknikariek eta administrariak egunero ikuskatzen dituzte iragazpaperean jasotako laginak, aplikazio informatikoan sartutako datuekin batera.

D. Osasun Publikoko laborategiko teknikariek laginak aztertzen dituzte, eta emaitzak ematen dituzte, unitateko buruak baliozta ditzan.

E. Kasu positiboak. Erabaki-mugetatik gorako emaitzak dituzten laginak «positibo» moduan sailkatuko dira.

F. Kasu positiboetarako jarraibideak

Osasun Publikoko laborategiko unitate zentraletako idazkariak azterketaren emaitzaren berri emango dio oinarritzko guneetako idazkariari, posta elektronikoz eta telefonoz. Koordinatzaile horrek honela jokatuko du, probaren emaitzen arabera:

Koordinatzaileak emaitzaren berri emango du, eta Segimendu Unitatera bideratuko du familia. Segimendu 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 Gurutzetako Ospitaleko Metabolismo Laborategian, edo beste zentro batzuetara bideratuko dira, neurtzeko teknika erabilgarriak kontuan hartuta. (Biotinidasa serumean, azido organikoen zehaztapena gernuan, erantzuna 2-3 egunetan, 10 mg biotina/egun tratamendua egin eta azido organikoak normalizatu ondoren, biotinidasa genearen segida eta gurasoen genearen aldagaien egiaztapena). Emaitza horiek eskuan izanda, behin betiko diagnostia egingo da.

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

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

D.-KASU POSITIBOEN SEGIMENDUA

Ospitaleen parte-hartzea jaioberrien biotinidasa-eskasiaren baheketan. Segimendu-unitateak.

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

ERREFERENTZIA BIBLIOGRAFIKOAK

1. Seoane Mato D, Queiro Verdes T, López-García M. Cribado Neonatal del déficit de biotinidasa. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Disponible en: https://www.sergas.es/docs/Avalia-t/avalia_t201307Cribadodeficitbiotinidasa.pdf. 2014.
2. Vallejo Torres L, Castilla Rodríguez I, Cuellar Pompa L, Couce Pico M, Pérez Cerdá C, Martín Hernández E, et al. Análisis coste-efectividad del cribado neonatal de la deficiencia de biotinidasa. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Disponible en: https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/73ae9f53-f3ed-11e4-aa6f-cfdf8d9a72f8/SESCS%202013_C%20N%20Biotinidasa.pdf. 2013.
3. Pintos-Morell G. Biotinidase deficiency: the two faces of metabolic screening. Med Clin (Barc) 2011 Oct 22;137(11):497-499.
4. Wolf B. Worldwide survey of neonatal screening for biotinidase deficiency. J Inherit Metab Dis 1991;14(6):923-927.
5. Couce ML, Perez-Cerda C, Garcia Silva MT, Garcia Cazorla A, Martin-Hernandez E, Castineiras D, et al. Clinical and genetic findings in patients with biotinidase deficiency detected through newborn screening or selective screening for hearing loss or inherited metabolic disease. Med Clin (Barc) 2011 Oct 22;137(11):500-503.
6. Wolf B. Biotinidase deficiency: "if you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have". Genet Med 2012 Jun;14(6):565-575.
7. Baykal T, Gokcay G, Gokdemir Y, Demir F, Seckin Y, Demirkol M, et al. Asymptomatic adults and older siblings with biotinidase deficiency ascertained by family studies of index cases. J Inherit Metab Dis 2005;28(6):903-912.