

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

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

**2013ko abendua**

**Jaioberrietan Sortzetiko Gaixotasunen Baheketa Egiteko Euskadiko Aholku Batzordea**

**JAIOBERRIEN SORTZETIKO GAIXOTASUNEN BAHEKETARAKO AHOLKU  
BATZORDEA\***

**Batzordeburua \*\*:** Mercedes Estebanez andrea

**Idazkaria\*\*\*:** Larraitz Arriola andrea

**Kideak \*\*\*:**

**Jaioberriak Bahetzeko programaren koordinatzaileak**

Justino Rodriguez Alarcon jauna / Aitxiber Perez andrea  
Jose Maria Arena jauna / Miguel Angel Cortajarena jauna  
Gabriel Saitúa Iturriaga jauna  
Mercedes Martínez Ayucar andrea

**Euskal Herriko Pediatria Elkartearen ordezkaria**

Ignacio Díez López jauna

**Ginekologia eta Obstetiziako Euskal Erakundearen ordezkaria**

Mercedes Fraca Padilla andrea

**Osakidetzako Osasun Laguntzarako Zuzendaritzaren ordezkaria**

Enrique Peiro Callizo jauna

**Osasun Sailaren ordezkaria**

Mercedes Espada Sáez Torre.

---

\* EHAA, 29. zk. 713 Agindua, 2009ko otsailaren 11koa.  
\* EHAA, 231. zk. 6364 Agindua, 2009ko otsailaren 5ekoa.  
\* EHAA, 97. zk. 2971 Agindua, 2009ko maiatzaren 5ekoa.

**a) SARRERA**

**b) BAHEKETARI BURUZKO OHAR OROKORRAK:**

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

**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 alde 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** (hogeita mila haur baino gehiago), ospitale publikoetan eta klinika pribatuetan. Jaiotako eta 48 ordura, odol-lagin bat hartzen zaie horretarako ("*orpoaren proba*"), eta Osasun Publikoko Laborategian aztertzen da, bost gaixotasunen baheketa egiteko: gaixotasun endokrino bat, sortzetiko hipotiroidismoa –EAEn, jaiotako 3.704 haurretik batek izaten du–; metabolismoaren sortzetiko bi errore: hiperfenilalaninemia-fenilzetonuria-PKU –intzidentzia-kasu bat jaiotzen diren 13.068 haurreko– eta kate ertaineko Azil Co A deshidrogenasaren eskasia –programan 2007an sartua; Europan jaiotako 15.000 haurreko kasu bakarreko intzidentzia du–; fibrosi kistikoa –Programan 2010ean sartua; Espainian intzidentzia-kasu bat izaten da jaiotako 3.449 haurreko–; eta zelula igitai-formakoen gaixotasuna –Programan 2011ko maiatzean sartua; EAEn, jaiotako 2.432 haurretik batek izaten du–.

**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 EAEko 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, Osakidetza unitate klinikoak barne hartuta.

2013ko uztailaren 23an, Osasun Sistema Nazionalaren Lurralde-arteko 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), 1. motako azidemia glutarikoa (GA-I) eta anemia igitai-formakoa.

## b) BOST GAIXOTASUNEN BAHEKETARI BURUZKO OHAR OROKORRAK

## 1. 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, kalkuluaren arabera (21.000 jaiotze/urte): kasu bat 4-5 urtean.**

- Kalkulatutako prebalentzia jaioberrietan (1/100.000), aldaketa handiekin hainbat herrietan.
- Espainian (AECNE, jaioberrien baheketa-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 glutakonikoak (gutxiagotan) eta glutarilkarnitina (C5DC) metatuta edukitzea, eta haiek gorputz-fluidoetan (gernua, plasma, LCR) eta ehunetan detekta daitezke, kromatografia gaseosa/masa-espektrometria (GC/MS) edo tandemeko masa-espektrometria (MS/MS) erabiliz.

Azido glutarikoak eta, batez ere, azido 3-hidroxiglutarikoak neurotoxikoak dira, eta metabolismo energetikoari eta zerebroko neurotransmisio-mekanismoei eragiten diete; zerebroko kontzen-

trazioak 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 dietetiko (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 bete-teak emaitzak hobetzen dituela egiaztatu 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, zeinuak eta sintomak ez dira patognomoni-koak (makrozefalia, entzefalopatia akutua, gangoi basalen gaitza, substantzia zuriaren gaixota-suna, 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 entzimatikoa 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 (iraizle 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, iraizle txikietan, azido glutarikoaren mailak normalak izan daitezke gernuan.

Azilkarnitinen kuantifikazioa plasman eta gernuan MS/MS bidez. Glutarilkarnitina gernuan zehaztea bereziki espezifikoa da iraizle 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](http://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](http://www.phgfoundation.org)
3. Heringer J, Boy N, Ensenuer R, Assmann B, Zschocke J, Harting I, Lücke T, Maier EM, Mühlhausen C, Haeger 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, Ky-

- llerman 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, Wilken 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](http://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: hipogluzemia, kardiomiopatia, infekzioekin lotutako errabdomiolisia eta desoreka metabolikoaren aldiak (Cfr.: *Expanded newborn screening: A review of the evidence. 2<sup>nd</sup> Ed 2010* [www.phgfoundation.org](http://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 erasilasa 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 zetonoak, 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) <sup>(1)</sup>. 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 <sup>(2)</sup>.

## ERREFERENTZIA BIBLIOGRAFIKOAK

1. Burton H, Moorthie S. Expanded newborn screening: A review of the evidence. 2<sup>nd</sup> Ed 2010. This report can be downloaded from our website: [www.phgfoundation.org](http://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 Etorbizuneko 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 $\alpha$ , 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 goiz rra	Elikagairik ez onartzea Hiper edo hipotonia Zetoazidosia Konbultsioak	Aloisoleuzina igotzea, "leuzinak" eta zetoazidoak.
Bitartekoa	Aldakorra: 6 hilabetetik 7 urtera	Hazten atzeratzea eta atzera 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 hepatikoa 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 odolatan; 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 jaiobe-rrien baheketak osasun- eta gizarte-gastuetan, ondorioekin bizi diren diagnosi goiztiarreko pazi-enteak 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 baheketak 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*. 2<sup>nd</sup> Ed 2010 [www.phgfoundation.org](http://www.phgfoundation.org))

### PATOGENIA:

AIV gaixotasun autosomiko errezesiboa da, eta isobaleril-CoA 3-metilcrotonil-CoAra metaboli-zatzen 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-artekeo metaketa gertatzen da, eta likido biologikoetan be-reizgarriak diren metabolitoak agertzen dira, hala nola "oin izerdituen" usain bereizgarria. Gaixo-tasunaren metabolito patognomoniko bereizgarriena isobalerilglizina da, gaixotasun honek era-sandakoen gernuan baitago beti. Desoreketetan, gainera, beste metabolito batzuk ager dai-tezke.

### 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 jaio berri 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) <sup>(1)</sup>. 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 <sup>(2)</sup>.

## 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](http://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  $\beta$ -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 GAIXOTZE-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 pertsonen 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 trimetilglizinizaz tratatzea beharko dute.

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

Betaina (N, N, N-trimetilglizina) homozisteina-kontzentrazioak txikitzeke 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 immunoentzimatiko 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 positiboa 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 entzimatikoaren 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. Hasiera batean, espero izatekoa litzateke espainiar paziente homozistinuriko klasikoek 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 beherago deskribatzen den bezala, baina familiako kide batzuen lagina beharko litzateke.

d) Jaio aurreko diagnostika

CBS eskasiari dagokionez, diagnostika zuzena egin daiteke bilo korioetan 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,  $9 \times 10^{-6}$ tik beherako probabilitatea dauka.

## JAIOBERRIEN 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  $\mu$ 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 jaioberraldian, 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 jai 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), jaioberraren 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 hilabetezko tartetan, ondo hazten ari den ikusteko. Haur handiagoetan, kontrol horien arteko tartek 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 erlaziorik lortzen aztertutako berrikuspenetan: ICERs (incremental cost-effectiveness ratios) eta QUALYs (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](http://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



## c) JAIORRIETAN BOST GAIXOTASUNAK BAHETZEKO PROZEDURA

### 1. EAEn hitzartutako protokoloa eta azken diagnostikoa.

#### Jaiorrietarako 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 jaiorrien 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 Micromas masa-espektometroa Waters Sarena da, eta laginak prozesatzeko Neolynx eta Data Suite software informatikoak Perkin Elmer-ek ematen ditu. NeoBase Non-derivatized MSMS Kit erreaktiboak espezifikoak eta eksklusiboak dira aminoazidoak eta azilkarnitinak aztertzeko iragazpaperean bildutako jaiorrien laginetan, eta Perkin Elmer Life Sciences-ek ematen ditu. Masa-espektometroak m/Z erlazioak erakusten ditu, eta injektatu eta 2.5 minutura inprimatzen ditu emaitzak. 97 antoxineko plaka bakoitzeko kalkulatu-tako denbora 5 ordu dira.

### Osasun Publikoko laborategiaren kanpoko kontrolak:

Zehaztapen berak egiten dituzten laborategien emaitzen alderagarritasuna bermatzeko laborategiak bost gaixotasun hauen markatzaileez den bezainbatean kalitatea ebaluatzeko bi 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 eta "Infant Screening Performance Evaluation Program"-n prozesatzeko. Center for Disease Control (CDC) Atlanta. AEB. Hiru hilean behingo ebaluazioa, bost kontzentrazio-mailarekin, igorpen bidez.

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 koordinazioa.**

- A.** Haurtxoaren odol-**lagina ateratzea**, ahal bada ama bertan dagoela, eta haurra bularra hartzen ari dela. Jada haurra jaiotatik 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 EHAA-n, 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-laborategira, kimika klinikoko unitatera, bidaliko dira** oinarrizko guneetako idazkaritzetatik. Osasun Publikoko laborategiko teknikari eta administrazioari 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 zentralerako idazkariak** azterketaren emaitzaren berri emango dio oinarrizko guneko idazkariari, posta elektronikoz eta telefonoz. Koordinatzaile horrek honela jokatuko 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 Bartzelonako Biokimika Klinikoko Institutura edo Gurutzetako Ospitalera, zer komeni den, neurtzeko zer teknika dauden kontuan hartuta. Emaitza horiek eskuan izanda, behin betiko diagnostia egingo du.

**H. Jarraipen Unitatearen arduradunak** honako hauek jakinaraziko dizkio beti oinarrizko gu-nearen koordinatzaileari: azken emaitza, egindako azterketetako datuak eta behin betiko diagnostia. Koordinatzaile horrek aplikazio informatikoan txertatuko du informazio hori, behin betiko diagnostia 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](http://www.ae3com.org)).