



DIBULGAZIO-TXOSTENA

JAIOPERRIENTZAKO BAHEKETA PROTOKOLOA

GANTZ-AZIDOEN OXIDAZIOAREN NAHASMENDUAK:

- Karnitinaren akats primarioa (CUD)
- Kate oso luzeko Azil-Co-A Deshidrogenasaren urritasuna (VLCADD)

AZIDO ORGANIKOEN METABOLISMOAREN

NAHASMENDUAK :

- Aziduria 3-hidroxi-3-metilglutarikoa (HMG)
- Beta-zetotilasaren urritasuna (BKT)
- 3 metilkrotonil-CoA karboxi-lasaren urritasuna (3-MCCD)

2025 urtarrila

EAEko Jaioberrien Sortzetiko Gaixotasunen Baheketarako Aholku Batzordea

Sortzetiko Gaixotasunak Jaioberriengan Bahetzeko Aholku Batzordea

- **Lehendakaria:** Guillermo Herrero Alaña

- **Idazkaria.** Jon Iñaki Álvarez Uriarte

- **Batzordekideak:**

Jaioberrien baheketa-programaren koordinatzaileak

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

Pediatriako EAEko eta Nafarroako Erakundearen ordezkaria

Ignacio Díez López.

Ginekologiako eta Obstetriziako EAEko Erakundearen ordezkaria

Mercedes Fraca Padilla.

- **Osakidetzako Asistentzia Sanitarioko Zuzendaritzaren ordezkariak:**

Maria Luisa Iruretagoiena
Adelina Pérez Alonso

Osasun Saileko Osasun Publikoaren eta Adikzioen Zuzendaritzaren ordezkariak:

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

a) SARRERA

b) GAIXOTASUNEN BAHEKETARI BURUZKO GOGOETA OROKORRAK:

- KARNITINAREN AKATS PRIMARIOA (CUD).
- KATE OSO LUZEKO AZIL-Co-A DESHIDROGENASAREN URRITASUNA (VLCADD).
- ACIDURIA 3-HIDROXI-E-METILGLUTÁRICA (HMG).
- BETA-ZETOTIOLASAREN URRITASUNA (BKT).
- METILKROTONIL COA CARBOXILASAREN ESKASIA (3-MCCD)

c) JAIÖBERRIEN BAHEKETA EGITEKO PROZEDURA

- EAEn adostutako protokoloa.
- Laborategia.
- Prozesuen eta jardueren deskribapena: estrategia, baliabideak eta koordinazioa.

d) KASU POSITIBOEN JARRAIPENA

a) SARRERA

Jaioberrien Baheketarako Programa Osasun Publikoaren funtsezko prebentzio- eta laguntza-programetako bat da. Helburu nagusia **sortzetiko gaixotasunei** lotutako ezintasunak prebenitzea da, identifikazio goiztiarraren eta dagokion osasun-esku-hartzearen bidez, kalte neurologikoa saihesteko eta gaixotasun horiei lotutako morbi-hilkortasuna eta balizko ezintasunak murrizteko.

Osasun Sailak modu unibertsalean, 1982tik aurrera ospitale publikoetan eta klinika pribatuetan programa hau Euskadin urtero jaiotzen diren hamalau mila haurtxori baino gehiagori ematen zaie. Odol-lagin bat bizitzako 48 orduetan ateratzean (“orpoaren proba”) eta ondoren Osasun Publiko Laborategian 11 gaixotasun bahetzeko egindako analisisian oinarritzen da: sortzetiko hipotiroidismoa, EAEn izandako 3.427 jaiotzako kasu 1eko intzidentziarekin; Fenilcetonuria-PKU (1/14.631); kate ertaineko Acil CoA deshidrogenatuaren urritasuna, 2007an Programan sartua (1/19.518); 2010ean Programan sartutako fibrosi kistikoa (1/7.987); 2011ko maiatzean Programan sartutako Celulas Falciformes gaixotasuna (1/3.773); Homocistinuria (1/81.856). Azidemia isovalerikoa (1/54.570), I. motako azidemia glutarikoa (1/163.711), lar-ga kateko azil coA deshidrogenasaren urritasuna (1/163.711) eta 2014. urtean programan sartutako astigar-jarabe usaineko gernuaren gaixotasuna, bai eta 2019an programan sartutako biotinidasaren urritasuna ere, 1/19.518ko intzidentziarekin, eta 2023ko ekainean programan sartutako sortzetiko hiperplasia suprarrenalala, forma klasikoetarako 1/15.000ko intzidentzia estimatuarekin. 2024an, gaixotasun hauek sartu ziren Jaioberrien Baheketa Programan: I. motako tirosinemia eta azidemia propionikoak eta metilmalonikoak.

Jaioberrien Baheketarako Aholku Batzordeak, 2012ko irailaren 24ko bileran, I. motako azidemia glutarikoa, kate luzeko azil koentzima deshidroge-nasaren (LCHADD) urritasuna, astigar-jarabea, azidemia isobalerikoa eta homosexuala hautatu, eztabaidatu eta onartu ditu jaioberrien baheketan sartzeko, bi urteko aldi pilotuaren ondoren, EAEko sortzetiko gaixotasunen jaioberrien baheketa programan. Jardueren kronograma bat dago, bost gaixotasunen jaioberrien baheketa programa bat egin ahal izateko, eta gaixotasuna aurkeztzen dutenen jarraipen egokia bermatzeko, Osakidetzako unitate klinikoak barne.

2013ko uztailaren 23an, Osasun Sistema Nazionalaren Lurralde arteko Kontseiluaren Osoko Bilkuran onartu ziren Gaixotasun Endokrino-Metabolikoen Jaioberrien Baheketa Programako gaixotasunak, Osasun Sistema Nazionalaren oinarritzko zerbitzu-zorro komunean sartuta daudenak: Sortzetiko hipotiroidismoa, fenilzetonuria, fibrosi kistikoa, kate ertaineko azil koentzimaren urritasuna (MCADD), kate luzeko 3-Hidroxi azil-CoA deshidrogena-da urritasuna (LCHADD), I motako azidemia glutarikoa (GA-I) eta anemia faltziformea

Jaioberrien Baheketarako Aholku Batzordeak, 2023ko ekainaren 1eko bileran, I. motako tirosinemia hautatu, eztabaidatu eta onartu du jaioberrien baheketan sartzeko, aldi pilotu baten ondoren (1/100.000 intzidentzia estimatuta), EAEko sortzetiko gaixotasunen Jaioberrien Baheketa Programan, eta 2024ko otsailaren 20ko bileran honako gaixotasun hauek sartzeko: azidemia metilmalonikoak (MMA), azidemia proponikoa (PA), kate oso luzeko Acil-CoA deshidrogenasaren eskasia (VLCADD), karnitinen lehen mailako eskasia (CUD), azidia 3 hidroxi-3 metilglutarikoa (HMG) eta beta-zetotiolasaren (KTB) urritasuna. Jaioberrien baheketa-programa bat egin ahal izateko jardueren kronograma bat ezartzen da, bai eta gaixotasun horiek aurreikusten dituztenen jarraipen egokia bermatzeko ere, Osakidetzako unitate klinikoak barne.

b) GAIXOTASUNE DESBERDINEN BAHEKETARI BURUZKO GOGOETA OROKORRAK:

KARNITINAREN AKATS PRIMARIOA (CUD)

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

Karnitinaren urritasun primarioa baldintza genetiko bat da, soka-poaren gaitasunari eragiten di-ona zenbait gantz-azido energia-iturri gisa erabiltzeko, bereziki baraualdietan. Baldintza hori SLC22A5 genearen aldaketa genetikoaren ondorio da, eta modu au-tosomiko errezesiboan here-datzen da.

JAIOITZEAN DAGOEN PREBALENTZIA zenbatetsia EAEn (urtean 21.000 jaioberri)

Gaixotasunaren prebalentzia zehatza ezezaguna da, eta aldatu egiten da etnien artean. Preba-lentzia zenbatetsia 1/20.000 - 1/70.000 jaiotzekoa da Europan
Espainian, kasu 1eko intzidentzia kalkulatu da 83.000-200.000 RN bakoitzeko (gaixotasun hori 2000. urtetik txertatuta duten autonomia-erkidegoen datuekin).

HILKORTASUNA ETA ERIKORTASUNA

Gaixotasuna hiru modutan agertzen da:

- Debut goiztiarra, 3 hilabete eta 2 urte bitartean (kasu sintomatikoen % 50 inguru): aurkezpen larria gibleko afekzioarekin, des-konpentsazio metabolikoko eta hipoglu-zemia hipozetosikoko gertakariekin.
- Debut berantiarra, 2 eta 4 urte bitarteko lehen haurtzaroa (kasu sintomatikoen % 45-50 inguru): afekzio miopatikoa, kardiomiopatia dilatatua barne, muskulu eskeletikoa-ren ahultasuna eta kreatina kinasaren maila handiak. Tratamendurik gabe, bihotze-koak huts egiteagatik hiltzeko arriskua dago.
- Helduaroko debuta (kasuen % 3): sintoma moderatuak dituzte, hala nola ahulezia eta nekea, edo sintomarik gabeak dira, baina guztietan bat-bateko heriotza arriskua dago, bihotzeko arritmien ondorioz. Gainera, haurdun dauden emakumeen kasuan, sintoma txikiek eta bihotzeko arritmiek okerrera egin dezakete.

Klinika, beraz, askotarikoa da, aurkezteko adinaren eta fenotipoaren arabera. Hilgarriak izan dai-tezkeen deskonpentsazio metabolikoko gertakariak bizitzako lehen urteetan gertatzen dira nagu-siki, estres kataboliko egoeren ondorioz, hala nola infekzioak edo ebakuntza kirurgikoak.

PATOGENIA:

Herentziazko gaixotasun metabolikoa da, gantz-azidoen metabolismoaren nahasmendu baten ondoriozkoa. Herentzia autosomiko errezesiboa du, eta SLC22A5 geneko mutazioek eragiten dute. Gene horrek OCTN2 karnitinaren afinitate handiko garraiatzailea kodifikatzen du, mintz plasmatikoa lotua eta sodioaren mendekoa, ehun gehienetan adierazten dena. Baraualdietan gantz-azidoak dira giblean, bihotz-muskuluan eta muskulu eskeletikoan beta-oxidazioaren on-doriozko energia-iturri nagusia, baita garunerako energia-iturri gisa gorputz zetonikoak sortzeko ere, karnitinaren eskasiak hipogluzemia hipozetosikoa eragiten du, eta horrek alterazio neurolo-gikoak, esteatosi hepaticoa eta/edo miopatia lipidikoa ekar ditzake.

TRATAGARRIA DA?

Pronostikoa oso ona da, karnitina gehigarria mantentzen bada.

Tratamenduaren helburua kontrol metaboliko ona lortzea da, deskonpentsazioak saihesteko eta konplikazioak prebenitzeko, eta nutrizio egoera egokia eta garapen neurokognitibo optimoa lortzeko, baita sintomak lehengoratzeko ere, halakorik badago. Horretarako, dieta zatikatua ezartzean oinarritzen da tratamendua, baraualdi luzeak eta karnitina ahotik hartzea saihestuz eguneroko.

DIAGNOSTIKOAREN ONURAK ETA TRATAMENDU GOIZTIARRA

Tratamenduaren helburua da adierazpen akutuak prebenitzea eta kontrolatzea, hala nola krisi metabolikoak agertzeko arriskua, bai eta sintomak lehengoratzeko ere, halakorik badago. Ahoko karnitina bidezko tratamenduak gaixotasunaren sintomak prebenitzen eta hobetzen ditu. Pronostikoa bikaina da karnitina bidezko tratamenduarekin.

Jaioberrien baheketarik ez dagoenean, pazienteek deskonpentsazio akutuak izaten dituzte hipogluzemia hipozetosikoarekin, kardiomiopatia dilatatuarekin eta gibelesko transaminasak gehitzearekin. Karnitina bidezko tratamendurik gabe, pazienteak bihotz-akatsagatik hil daitezke. Jaioberrien baheketaren ondoren karnitinarekin tratamenduan dauden pazienteen kasuan, pronostikoa bikaina da.

DIAGNOSTIKOA

- Diagnostikoa **karnitina askearen eta osoaren** (< 5-10 mikromol/L) **kontzentrazio plasmatico oso baxuak** aurkitzean oinarritzen da, eta **SLC22A5 genean mutazio patogeniko bialelikoak** frogatuz berresten da, eta zalantzazko kasuetan karnitina azaleko fibroblastotik garraiatzeko azterketa bat egin daiteke. **Karnitina handitu egiten da gernuan**, giltzurrunetan karnitina nabarmen galtzen delako, baita karnitina kontzentrazio plasmatico eta tisular oso baxuak daudenean ere. Aldi berean, **amaren azil-karnitina plasmaticoen azterketa** eskatu behar da, karnitinaren amaren urritasuna sortzen duten LHengatik; izan ere, baheketak karnitinaren lehen mailako urritasuna duten amak identifika ditzake, karnitina fetura plazentaren bidez transferitzearen bidez, eta karnitinaren kontzentrazio plasmatico txikiak sortzen dira RNan.
- **Gernuko azido organikoen profilean**, nahiz eta espezifikoak ez izan, aziduria dikarboxilikoa aurki daiteke, eta, aldi berean, karnitina askeko mailak dituzten beste kausa batzuetan egon daiteke, hala nola azidemia organikoetan eta beta-oxidazio nahasmenduetan.
- **Markatzaile biokimikoak**: gibelesko transaminasak, amonioa, CK, glukosa eta zainetako gasometria, gaixotasunaren larritasuna baloratzeko

BAHEKETA ETA DIAGNOSTIKOA

Karnitinaren urritasun primarioaren baheketa tandemeko masen espektrometria bidez egiten da (MS/MS), eta metodo horren bidez, paperean bustitako odol lehorreko karnitina askearen (C0) maila kuantifikatzen da. Baheketa konkomitante gisa, amaren kasuak ere detekta daitezke.

Jaioberri-aldiko karnitina askearen mailak (C0) eragin handia du C0aren maila maernoetan, eta horrek emaitza positibo faltsuak ekar ditzake. Gainera, jaioberri goiztiarretan ohikoa da karnitina-gabeziak aurkitzea, beste kausa batzuen sekundarioak izan daitezkeenak, hala nola azido pivalikoarekin egindako tratamendu antibiotikoa edo metabolismoaren sortzetiko beste akats batzuk,

karnitina maila baxuarekin egiten direnak, eta, are gehiago, modu naturalean konpontzen direnak bizitzako egun gutxira.

Baheketa konkomitante gisa, amaren kasuak ere detekta daitezke.

Sentsibiltatea eta balio prediktibo negatiboa % 100ekoak izan ziren ikasketa guztietan, batean izan ezik, negatibo faltsua lortu zelako. Espezifikotasuna 100etik oso hurbil egon zen kasu guztietan. Iragarpen-balio positibo globala % 12koa izan zen, baina oso aldakorra, % 1,15etik % 64,7ra, emaitza faltsu positiboaren ondorioz. Positibo faltsu guztien % 4,6 C0 kontzentrazioaren murrizketa iragankorretara iritsi ziren, eta benetan amaren defizitaren ureflejo izan ziren.

Estrategia eta mozketa -puntua

Jaioberrien baheketa jaioberri guztiei egingo zaie, markatzaile gisa azil-karnitina askearen maila (C0) erabiliz. Emaitzak maximizatzeko, bigarren mailako markagailutzat hartuko da beste azil-karnitina batzuen profil globala murriztea (C0+C2+C3+C16+C18+C18: 1/Cit).

Laborategi bakoitzak bere mozketa-puntua finkatu beharko du bere populazioaren azterketa pilotu aski zabal baten arabera eta eskatutako sentikortasun- eta espezifikotasun-mailaren arabera. Era berean, retesting-maila ere kontuan hartu beharko da.

KOSTU/ONURA ERLAZIOA

Kostuaren eta eraginkortasunaren ebaluazio txostenean, 2024ko datu eguneratuekin, jaioberri bakoitzeko batez besteko kostuen igoera 0,55 €-koa izango litzateke jaioberri bakoitzeko, jaioberrien baheketa ezartzean. Gaixotasuna sartzeak gastu gehigarria ekarriko lioke Osasun Sistema Nazionalari, baheketako biztanleriaren osasun-emaitzak hobetzearekin batera. Irabazitako bizitza-urteei dagokienez, gaixotasuna barne hartuta, bahetutako kohorteak 17,52 urte irabaziko litzuke, eta horrek GEAREN kostu inkrementala 14.218 €/AVG izango luke. Aurrekontuan duen eraginaren analisiaren arabera, gaixotasuna bahetzea autonomia-erkidego horietan oraingoz kontuan hartzen ez dutenek 0,11 €-ko gainkostua izango lukete jaioberri bakoitzeko lehen urtean, eta 0,16 €-raino igoko litzateke bosgarren urtean. Emaitza horietan oinarrituta, ondorioztatzen da jaioberrien baheketan patologia sartzea kostu-eraginkorra izango litzatekeela.

ERREFERENTZIA BIBLIOGRAFIKOAK

1. Cantero Muñoz P, Atienza Merino G. Metabolismoaren sortzetiko akatsen jaioberrien baheketaren eraginkortasun klinikoa tandemeko masa-espektrometriaren bidez- III. zatia: karnitine-urritasun primarioa (CUD), kate laburreko Acil-CoA deshidrogenasaren urritasuna (SCADD), kate oso luzeko Acil-CoA deshidrogenasaren urritasuna (VLCADD). OSNren Teknologiak eta Prestazioak Ebaluatzeko Agentzien Espainiako Sarea. Galiziako Osasun Teknologiak Ebaluatzeko Agentzia; 2015. Teknologia sanitarioen ebaluazio-txostenak.
2. Metabolismoaren sortzetiko akatsen jaioberrien baheketaren eraginkortasun klinikoa tandemeko masa-espektrometriaren bidez. III zatia: • Karnitinaren lehen mailako urritasuna (CUD) Galiziako Osasun Teknologiak Ebaluatzeko Agentzia, abalia-t. Osasun Kontseilaritza, Gizarte Politika eta Berdintasunerako Ministerioa. NIPO MSSSI: 0-15-04

3. Osasun Publikoko Batzordearen populazio-baheketari buruzko txostena. Jaioberrien baheketa-programan gaixotasunak sartzeko proposamenaren memoria teknikoa. Lehen mailako karnitina-urritasuna OSNren jaioberrien baheketa-programan sartzea. Osasun Ministerioa, 2024.
4. Lefèvre CR, Labarthe F, Dufour D, Moreau C, Faoucher M, Rollier P, Arnoux JB, Tardieu M, Damaj L, Bendavid C, Dessein AF, Acquaviva-Bourdain C, Cheillan D. Newborn Screening of Primary Carnitine Deficiency: An Overview of Worldwide Practices and Pitfalls to Define an Algorithm before Expansion of Newborn Screening in France. *Int J Neonatal Screen*. 2023 Sep 1;1(9): 6. doi: 10.3390/ijns9010006. PMID: 36810318; PMCID: PMC9944086.
5. Crefcoeur, L.L.; Visser, G.; Ferdinandusse, S.; Wijburg, F.A.; Langeveld, M.; Sjouke, B. Clinical Characteristics of Primary Carnitine Deficiency—A Structured Review Using a Case by Case Approach. *J. Inherit. Metab. Dis*. 2022, 45, 386–405.

KATE OSO LUZEKO AZIL-COA DESHIDROGENASAREN URRITASUNA (VLCADD)

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

ETIOLOGIA

VLCADD genearen mutazioek eragiten dute ACADVL genean (17p13.1). Gene horren mutazioek kade-na luzeko gantz-azidoen beta-oxidazio mitokondrialaren disfuntzioa eragiten dute.

JAIOTZEAN DAGOEN PREBALENTZIA zenbatetsia EAEn (urtean 21.000 jaioberri)

Gaixotasun arraroa da, 100.000 jaioberriko 0,07 eta 1,9 kasu bitarteko intzidentzia zenbatetsi globalarekin, eta munduko batez besteko prebalentzia 40.000 eta 120.000 pertsona bitartekoa da. Espainian, kasu 1eko intzidentzia kalkulatu zen 72.958 RN bakoitzeko (2021ean, VLCADDren detekzio tasa 1 izan zen 45.364 RN bakoitzeko, zorro osagarriaren baheketa programan VLCADD sartuta duten autonomia erkidegoen datuen arabera).

HILKORTASUNA ETA ERIKORTASUNA

Gaixotasunak, tratatzen ez bada, zorigaiztoko pronostikoa izan dezake, bai eta epe luzera konplikazio garrantzitsuak izateko arriskua ere, hala nola garapen psikomotorraren atzerapena, atzerapen kognitiboa, bihotzeko edo gibleko arazoak, besteak beste.

Gaixotasuna hiru modutan agertzen da:

- • Jaioberrien debuta (fenotipoa, kasu sintomatikoen % 50ean): % 40-80 bitarteko hilkortasun handiko aurkezpena, bihotzeko eta gibleko afekzioarekin, hipoglu-zemia hipozetosikoarekin eta akats multiorganikoa duten krisi metabolikoekin.
- • Haurtzaroko debuta urtebete eta lau urte bitartean (fenotipoa kasu sintomatikoen % 30ean): gibleko afekzioa hipogluzemia hipozetosikoarekin, konbultsioak, koma eta kalte zerebrala eragin ditzakeena.
- • Nerabeen edo helduen debuta (fenotipoa kasu sintomatikoen % 15ean): afekzio miopatikoa, ariketa fisikoarekiko intolerantzia eta errabdomiolisia izateko arriskua.

Klinika, beraz, askotarikoa da, eta pazienteek sintoma akutuak, kronikoak edo aldizkakoak izan ditzakete edozein adinetan. Hilgarriak izan daitezkeen deskonpentsazio metabolikoko gertakariak bizitzako lehen urteetan gertatzen dira nagusiki, estres kataboliko egoeren ondorioz, hala nola infekzioak edo ebakuntza kirurgikoak.

PATOGENIA:

Kate oso luzeko azil CoA-deshidrogenasaren urritasuna (VLCADD) nahasmendu hereditario bat da, ca-dena luzeko gantz-azidoen oxidazio mitokondrialaren modu autosomiko errezesiboan, eta aurkezpen aldakorra du: miokardiopatia, hipogluzemia hipozetosi-ca, hepatopatia, ariketa fisikoarekiko intolerantzia eta rabdomiolisia.

TRATAGARRIA DA?

Tratamenduaren helburua kontrol metaboliko ona lortzea da, deskonpentsazioak saihesteko eta konplikazioak prebenitzeko, eta nutrizio egoera egokia eta garapen neurokognitibo optimoa lortzeko, baita sintomak lehengoratzeko ere, halakorik badago. Horretarako, tratamendua baraualdi

luzeak saihestean eta kate luzeko gantz-azidoetan murriztutako dieta batean oinarritzen da. Kate ertaineko triglizeridoen (MCT) edo triheptanoinaren nutrizio-gehigarriak ematea ere gomendatzen da. Gainera, garrantzitsua da deskonpentsazio metabolikoak garaiz detektatzea eta behar bezala maneiatzea.

DIAGNOSTIKOAREN ONURAK ETA TRATAMENDU GOIZTIARRA

Tratamenduaren helburua da adierazpen akutuak prebenitzea eta kontrolatzea, hala nola krisi metabolikoak agertzeko arriskua, bai eta sintomak lehengoratzeko ere, halakorik badago. Azken urteetan, VLCADD duten pazienteen epe luzeko biziraupena hobetu egin da.

DIAGNOSTIKOA

Krisi batean **gernuan egindako azido organikoen analisiek** azido dikarboxilikoaren eta hidroxidikarboxilikoaren C6-C14 eredu anomalo ez-espezifiko bat erakusten dute.

Azilkarnitinek plasman C14: 1 eta C14: 1/C12: 1 erlazioa handitzen dituzte, C12, C16, C16: 1, C18 eta C18: 1 gehitzearekin batera.

VLCADDa **ACADVL genean bi mutazio patogeno identifikatuz** berresten da. Fibroblastoetan gantz-azidoen fluxu oxidatiboaren saiakuntzek (kultiboan) edo linfzitoetan edo fibroblastoetan VLCAD jardueraren zuzeneko neurketak ere diagnostikoak argitu ditzakete.

BAHEKETA ETA DIAGNOSTIKOA

Kate oso luzeko Acil-CoA deshidrogenasaren urritasunaren **baheketa** tandem-masen espektrometria bidez egiten da (MS/MS), eta bertan tetradecenoilkarnitina-kontzentrazio altuak detektatzen dira (C14: 1). Bigarren mailako beste markatzaile batzuk erabiltzen dira, hala nola tetradecanoilkarnitina (C14), tetradecadienoilkarnitina (C14: 2). 5. egunaren ondoren hartutako bigarren laginetan, nahiago da C14: 1/C16 erlazioa ere erabiltzea.

Sentsibilitatea % 100ekoa izan zen azterketa guztietan, batean izan ezik, % 75era murriztu baitzen negatibo faltsu bat lortu zelako. Espezifikotasuna eta iragarpen-balio negatiboa 100etik oso hurbil egon ziren kasu guztietan. Iragarpen-balio positiboa oso aldakorra izan zen, % 3 eta % 84 artekoa, positibo faltsuak lortu zirelako.

Estrategia eta eten-puntua

Jaioberrien baheketa egingo zaie jaioberri guztiei, tetradecenoilkarnitina markatzaile gisa erabiliz (C14: 1). Bigarren mailako beste markatzaile batzuk tetradecanoilkarnitina (C14), tetradecadienoilkarnitina (C14: 2) eta C14: 1/C16 erlazioa izango dira.

C14: 1 eta C14 azilkarnitinak beste alterazio meta-boliko batzuetan ere ager daitezke, hala nola proteina trifuntzionalaren urritasunean (TFP), II motako aziduria glutarikoan (AG-II), kate luzeko 3-hidroxiazil-CoA deshidrogenasaren urritasunean (3HCHADD), II motako karnitina palmitoiltransferasaren urritasunean (CPT II: haurren forma niopatiko larrian) eta karnitina-azilkarnitina traslokasaren urritasunean (CACT).

Laborategi bakoitzak bere eten-puntua finkatu beharko du bere populazioaren azterketa pilotu aski zabal baten arabera eta eskatutako sentikortasun- eta espezifikotasun-mailaren arabera. Era berean, retesting-maila ere kontuan hartu beharko da.

KOSTU/ONURA ERLAZIOA

Kostuaren eta eraginkortasunaren ebaluazio txostenean, 2024ko datu eguneratuekin, jaioberri bakoitzeko batez besteko kostuen igoera, VLCADD jaioberrien baheketa ezartzean, 0,58 €-koa

izango litzateke jaioberri bakoitzeko. VLCADD sartzeak gastu gehigarria ekarriko luke, eta, horrekin batera, bahetutako biztanleriaren osasun-eraketak hobetuko lirateke. Irabazitako bizitza-urteei dagokienez, gaixotasuna barne hartuta, bahetutako kohorteak 24,33 urte irabaziko lituzke, eta horrek GEAREN kostu inkrementala 10.724€/AVG €/AVG izango luke. Aurrekontu-inpaktuaren azterketaren arabera, VLCADDa bahetzeak 0,15 €-ko kostua ekarriko luke jaioberri bakoitzeko lehen urtean, eta 0,26 €-ra igoko litzateke bosgarren urtean. Eraitza horietan oinarrituta, ondorioztatzen da jaioberrien baheketan VLCADD sartzea kostu-eraginkorra izango litzatekeela.

ERREFERENTZIA BIBLIOGRAFIKOAK

1. Cantero Muñoz P, Atienza Merino G. Metabolismoaren sortzetiko akatsen jaioberrien baheketaren eraginkortasun klinikoa tandemeko masa-espektrometriaren bidez. III. zatia: karnitine-urritasun primarioa (CUD), kate laburreko Acil-CoA deshidrogenasaren urritasuna (SCADD), kate oso luzeko Acil-CoA deshidrogenasaren urritasuna (VLCADD). OSNren Teknologia eta Prestazioak Ebaluatzeko Agentzien Espainiako Sarea. Galiziako Osasun Teknologia Ebaluatzeko Agentzia; 2015. Teknologia sanitarioen ebaluazio-txostenak.
2. Osasun Publikoko Batzordearen populazio-baheketari buruzko txostena. Jaioberrien baheketa-programan gaixotasunak sartzeko proposamenaren memoria teknikoak. Kate oso luzeko azil-coA deshidrogenasaren eskasia OSNren jaioberrien baheketa-programari gehitzea. Osasun Ministerioa, 2024.
3. Leslie ND, Saenz-Ayala S. Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. 2009 May 28 [updated 2023 Jul 13]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: 20301763.
4. Metabolismoaren sortzetiko akatsen jaioberrien baheketaren eraginkortasun klinikoa tandemeko masa-espektrometriaren bidez. III zatia: • Karnitinaren lehen mailako urritasuna (CUD) Galiziako Osasun Teknologia Ebaluatzeko Agentzia, abalia-t. Osasun Kontseilaritza, Gizarte Politika eta Berdintasunerako Ministerioa. NIPO MSSSI: 0-15-04

AZIDURIA 3-HIDROXI-3-METILGLUTARIKOA (HMG)

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

JAIOTZEAN DAGOEN PREBALENTZIA zenbatetsia EAEn (urtean 21.000 jaioberri)

Gaixotasun arraroa da, eta kasu baten batez besteko prebalentzia 125.000-1.000.000 RN bakoitzeko kalkulatzen da. Maiztasun handiagoa deskribatzen da Portugalen, Espainian eta Saudi Arabian. Espainian, HMGren jaiotzako prebalentzia kasu 1 ingurukoa izan zen 360.000RN bakoitzeko (Soria et al, 2021).

HILKORTASUNA ETA ERIKORTASUNA

Adierazpen klinikoen aurkezpena aldakorra da, eta jaioberrietatik helduarora gerta daiteke, sintoma larriekin, hala nola lozorroa, gorakoak, deshidratazioa edo hipotonia. Gaixotasunak, tratatzen ez bada, zorigaiztoko pronostikoa izan dezake, bai eta epe luzera konplikazio garrantzitsuak izateko arriskua ere, hala nola garapen psikomotorraren atzerapena, atzerapen kognitiboa,.

Gaixotasuna bi modutan agertzen da:

- • Jaioberrien forma larria, deskonpentsazio metaboliko akutuarekin (soldaten % 20-30).
- Berandu moldatzen da, eta deskonpentsazio metaboliko akutua izateko arriskua du, maizago irauten du bizitzako lehen urtean; hala ere, helduaroan ere egin dezake debuta.

Klinika, beraz, askotarikoa da, eta pazienteek hilgarriak izan daitezkeen deskonpentsazio metabolikoko gertakariak izan ditzakete, behin eta berriz konplikazio neuro-logiko larriak eta iraunkorrak dakartzatenak. Bihotzeko, gibelako eta/edo pankreako erasana ere ager daiteke berandu aurkeztean.

PATOGENIA:

Gaixotasun metaboliko hereditario bat da, gorputz zeto-nikoen sintesiaren eta aminoazido adarkatu leuzinaren metabolismoaren nahasmendu baten ondoriozkoa, herentzia autosomiko errezesibokoa, 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA liasa entzimaren eskasiak eragindakoa. Gabezia hori odolean eta ehunetan toxikoak diren 3-hidroxi-3- metilglutarikoa, 3-hidroxi-isovalerikoa, 3-metilglutazonikoa eta 3-metilglutarikoa azidoen metaketan gertatzen da, eta, gainera, C5OH eta C6DC azil-karnitinak metatzen dira eta 3-metilkrotonilglizina metatu daiteke. Bigarren mailan metatzen dira beste metabolito toxiko batzuk ere, laktatoa eta amonioa, esaterako. Metabolito horiek krisi metabolikoak eragin ditzakete, eta konplikazio neurologiko oso larriak eragin ditzakete, baita heriotza ere.

TRATAGARRIA DA?

Tratamenduaren helburua kontrol metaboliko ona lortzea da, hipogluzemia eta deskonpentsazio metabolikoak saihesteko, konplikazioak prebenitzeko eta garapen neurokognitibo egokia lor-

tzeko. Horretarako, proteina murriztua duen dieta zatikatua ezartzean, gantz kontsumo murriztu eta kasu jakin batzuetan karnitina ematean oinarritzen da tratamendua. Deskonpentsazio metabolikoen agerpena zaintzea funtsezkoa da diagnostiko eta maneiu terapeutiko goiztiarerrako, maila neurologikoan ondorengo kalteak saihesteko edo murrizteko.

DIAGNOSTIKOAREN ONURAK ETA TRATAMENDU GOIZTIARRA

Azken hamarkadetan, HMG duten pazienteen epe luzeko biziraupenak hobekuntza nabarmena izan du, hein handi batean diagnostiko goiztiarago baten eta tratamendu tekniketan izandako hobekuntzen ondorioz, horien artean egonik jendearentzako arretarako protokoloen erabilera eta terapia farmakologikoetan egindako aurrerapenak. Diagnostiko goiztiar baten aurrean tratamendu goiztiarra ezartzeak gaixotasunaren pronostikoa hobetzen du; izan ere, sintoma arraroekin herentziazko beste gaixotasun metaboliko batzuei (besteak beste) aurre egiten dieten gaixotasunak direnez, HMGren diagnostiko klinikoari sentikortasun klinikoak eta praktika kliniko errealeko gaitasun diagnostikoak eragin diezaioke. Tratamenduaren helburua da kontrol metaboliko ona izatea eta garapen neokognitibo normala sustatzea, konplikazioak minimizatzen diren bitartean.

Jaioberrien baheketa-programan HMGren detekzioa duten autonomia-erkidegoen esperientzian egiaztatu da osasun-emaizta hobeak daudela hazkuntza bidez identifikatutako kasuetan ezarritako baheketarik gabeko detekzio klinikoarekin alderatuta, tratamendua modu goiztiarrean ezartzeko eta jarraipena egiteko aukera dagoelako.

DIAGNOSTIKOA

Diagnostikoa honako hauetan oinarritzen da: azido organikoen profila gernuan (azidoen maila altuak: 3-hidroxi-3-metilglutarikoa, 3-hidroxiisovalerikoa, 3-metilglutazonikoa eta 3-metilglutari-koa) eta azil-karnitina plasmatikoa (C5OH eta C6DC handitzea). Diagnostikoa baieztatzeke, HMGCL geneko mutazioak azter daitezke.

BAHEKETA ETA DIAGNOSTIKOA

Aziduria 3-hidroxi-3-metilglutarikoa (HMG) tandemeko masa-espek-trometria bidez **bahetzen da** (MS/MS). Metodo horren bidez, paperean bustitako odol lehorreko 3-hidroxi-isovaleril-karnitina (C5OH) maila kuantifikatzen da. Prozedura analitikoa deribaziorik gabe egiten bada, markagailu primarioa C5OH\C4DC multzoa da, ezinezkoa baita C5OH eta C4DC isolatuta neurtzea.

C5OHren eta haren 2-metil-3-hidroibutiril-karnitina isomeroaren goratzeak egon daitezke hainbat parologiatan, hala nola 3-metilkrotonilglizinuria (3-MCC), beta-zetotilasaren urritasuna (BKT), holokarboxilasa sintasaren urritasuna (HLCS) edo 3-hidroximetilglutaril-CoA liasaren urritasuna (HMGL), besteak beste. Azterlan batzuek adierazgarritzat jotzen dute, halaber, 3-metilglutaril-karnitina (C6DC) igotzea, haietatik bereizteko.

Berreskuratutako datuen arabera, sentsibilitatea % 100ekoa izan zen. Espektakulartasuna eta predikzio-balio negatiboa % 100etik oso hurbil egon ziren, eta predikzio-balio positiboa oso alda-korra izan zen, positibo faltsuak lortu zirelako, eta % 0 eta % 25 artekoa izan zen. HMGrako positibo faltsuen ehunekoa % 0,013 izan zen.

Estrategia eta eten-puntua

Jaioberrien baheketa jaioberri guztiei egingo zaie, markagailu gisa C5OH\C4DC baterako maila erabiliz. Markagailu hori igota sor daitezkeen gaixotasunen artean bereizten laguntzeko, C6DCren goratzea erabiliko da bigarren mailako markagailu gisa.

Laborategi bakoitzak bere eten-puntua finkatu beharko du bere populazioaren azterketa pilotu aski zabal baten arabera eta eskatutako sentikortasun- eta espezifikotasun-mailaren arabera. Era berean, retesting-maila ere kontuan hartu beharko da.

KOSTU/ONURA ERLAZIOA

2015ean egindako ebaluazio ekonomikoaren emaitzetatik ateratzen denez, jaioberrien baheketa ezartzearen kostu in-krementala jaioberrien baheketarako programari 0,06 €-koa izango litzateke (2024ko 0,07 €-koa) baheketa jaioberrientzat, baheketa ez ezartzeari dagokionez.

2024an, RedETsko Kanarietako Osasun Zerbitzuaren Ebaluazio eta Plangintza Zerbitzuak (SESCS) eguneratu egin du Espainiako jaioberrien baheketa programarako HMGren inkorpোরrazioari buruzko ebaluazio ekonomikoa, 2015ean egindako ebaluazio ekonomikoaren eredua erreferentziatzat hartuta. Horretarako, eredu ekonomikorako parametrizazio garrantzitsuenaren eguneratzea egin du, eta onartu du eraginkortasun-parametroek eta patologiaren bilakaerari lotutakoek ez dutela funtsezko aldaketarik izan azken urteotan, eta kalkulatu du HMG baheketa-programan sartzeak 63.805 €/ AVGko RCEla sortuko lukeela, SNSren eta % 3ko deskontu-tasaren ikuspegitik. Efektuen gaineko % 1,5eko deskontu-tasa murriztua kontuan hartuta, RCEI hori 34.862 €/ AVG izango litzateke, zuzeneko osasun-kostuak soilik ebaluatu ziren ikuspegitik. Bestalde, kontuan hartzen badugu GEHren jaioberrien baheketak hilkortasuna % 16 murriztuko lukeela, GEH jaioberrien baheketa-programan sartzeak 22.989 €/ AVAC eragingo luke, eta ondorioztatatu da aukera hori kostu-eraginkorra izango litzatekeela.

ERREFERENTZIA BIBLIOGRAFIKOAK

1. Cantero Muñoz P, Paz Valiñas L, Atienza Merino G.. Metabolismoaren sortzetiko akatsen jaioberrien baheketaren eraginkortasun klinikoa tandemeko masa-espektrometriaren bidez. IV. zatia Aziduria 3-hidroxi-3-metilglutarikoa (HMG) eta -zetotiolasaren urritasuna (BKT). OSNren Teknologia eta Prestazioak Ebaluatzeko Agentzien Espainiako Sarea. Galiziako Osasun Teknologia Ebaluatzeko Agentzia; 2015. Teknologia sanitarioen ebaluazio-txostenak.
2. Osasun Publikoko Batzordearen populazio-baheketari buruzko txostena. Jaioberrien baheketa-programan gaixotasunak sartzeko proposamenaren memoria teknikoa. 3-hidroxi-3-metilglutarika aziduria OSNren jaioberrien baheketa-programan sartzea. Osasun Ministerioa, 2024.
3. Soria, J. L. M., de Aledo Castillo, J. M. G., Ramírez, A. A., Galera, R. M. L., García, S. P., Rubió, A. R.,... & Fontán, M. D. B. (2021). Jaioberrien baheketa-programen hasiera, bilakaera eta egungo egoera Espainian Osasun publikoko aldzkari espainiarra, (95), 49
4. Orphanet: Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica <https://www.orpha.net/es/disease/detail/20>

BETA-ZETOTIOLASAREN URRITASUNA (BKT).

Kolaboratzaile adituak: Javier de las Heras Montero (Gurutzetako Unibertsitate Ospitalea)

María Unceta Suarez (Gurutzetako Unibertsitate Ospitalea)

Gaixotasuna ACAT1 geneko (11q22.3) mutazioek (gutxienez 100 deskribatu dira) eragiten dute. Gene horrek azetil-CoA azetiltransferasa 1 entzima kodetzen du. Entzima horren aktibitatea murriztua edo falta denean, isoleuzinaren eta aze-toazetil-CoAren degradazioa aldatzen da, gorputz zetonikoen erabilera zailduz eta azil-CoA esterren metaketa toxikoan organismoan isoleuziaren deribatuak eraginez.

JAIOTZEAN DAGOEN PREBALENTZIA zenbatetsia EAEn (urtean 21.000 jaioberri)

Gaixotasunaren benetako intzidentzia/prebalentzia ezezaguna da, baina 1 000 000 RN bakoitzeko kasu gutxiagori eragiten diola uste da. Ez dago arrazarako eta/edo geografiarako joera berezirik.

HILKORTASUNA ETA ERIKORTASUNA

Badirudi nahasmendu horren hilkortasuna % 4 eta % 12 artekoa dela, eta, oro har, zetoazidosi-aldi batean gertatzen da.

Klinika oso aldakorra da, garapen normal batetik hasita, zetoazidosi gertakaririk gabe, atzerapen larrira eta/edo lehen gertakari larri baten ondorengo heriotzara. Faktore prezipitatzaileak krisi zetoazidotikoak estres metabolikoko egoerak dira, hala nola gaixotasun infekziosoak (gastroenteritisa), sukarrarekin, baraualdi luzeekin edo dieta hiperproteikoarekin egiten direnak. Klinikoki, azidosi metaboliko larriaren eta zetosiaren aldizkako episodioak dituzte, gorakoak, behearkoa, dehidratazioa, arnasteko zailtasuna eta letargia, eta koman eta/edo heriotzean aurrera egin dezake. Hala ere, ez dago sintoma klinikorik gertakarien artean. Jaioberrien debuta ez da oso ohikoa, eta lehen haurtzaroa da deskonpentsazio-arrisku handieneko aldia, pazienteek 15 hilabete inguru dituztenean debutatzen baitute. Krisien maiztasuna behera egin ohi du adinarekin, eta ez dira hain ohikoak nerabezartatik aurrera.

PATOGENIA:

Beta-zetotiolasa edo azetoazetil-CoA tiolasa mitokondrialaren (MAT) urritasuna ACAT1 geneko mutazioek eragindako A.R maiztasuna da, eta isoleuzi-naren eta azetoazetil-CoAren metabolismoari eragiten dio, gorputz zetonikoen erabilera zailduz, zetolisi akatztat hartuz. Okadari, disneari, taquipneari, hipotoniari, letargiari eta komari lotutako aldizkako gertakari zetoazidotikoak ditu bereizgarri, bularra ematen hasten direnak eta, oro har, nerabezartean igortzen dituztenak.

TRATAGARRIA DA? DIAGNOSTIKOAREN ONURAK ETA TRATAMENDU GOIZTIARRA

Tratamenduaren helburua da zetoazidosi larria ez garatzea, dietan batera jardunez, proteinak neurritz murriztuz eta baraualdi luzea prebenituz, eta L-karnitina gehituz. Kasu akutuetan, ezinbestekoa da zetogenesia kentzea eta azidosia zuzentzea (zain barneko administrazioa glukosarekin eta elektrolitoekin). Krisi akutuen tratamendua eraginkorra da, eta paziente gehienek pronostiko ona dute.

DIAGNOSTIKOA

Berrespen-diagnostikoa honetan datza: azido organikoen analisia gernuan (2-metil-3-hidroxi-butiratoa (markatzailerik fidagarriena), 2-metilazetoazetatoa eta tigililglizina) eta azil-karnitinen analisia plasman, C5: 1 eta C5OH gehituta.

Diagnostikoa ACAT1 geneko proba genetiko molekularren bidez eta kasu zailetan fibroblastoen hazkuntzetako saiakuntza entzimatikoen bidez egiazta daiteke.

Diagnostiko diferentzialaren barruan sartuko lirateke azidotasun hauek: 2-metil-3 hidroxi-butitikoia, aziduria 3-hidroxi-3 metilglutarikoa, 3-metilglutakonikoa, metilkrotonilglizininuria eta karbo-xilasen urritasun anizkoitza, azido organikoen profilagatik bereizten direnak.

BAHEKETA ETA DIAGNOSTIKOA

Zetotiolasaren" (BKT) eskasiaren **baheketa** tandemeko masa-espektrome-tria (MS/MS) bidez egiten da. Metodo horren bidez, tiglikarnitinaren (C5: 1) eta 2-metil-3-hidroxi-butirilkarnitinaren (C5OH) gorapena kuantifikatzen da paperean bustitako odol lehorrean.

BKT urritasuna baieztatuta duten paziente batzuek estres metabolikoko aldietan soilik erakusten dituzte beren gernu- eta plasmatika-profileko alterazioak; beraz, lamuestra sintomarik gabeko al-dian jasotzen bada, baliteke gaixotasuna ez detektatzea. Gainera, C5: 1 jariatzen ez duten pa-zienteak deskribatu dira, baita zetoa-zidosi gertakari batean ere.

MS/MS sistemak C5: 1 eta/edo C5OHren igoerak detekta ditzakeen arren, alterazio horiek ez dira berez diagnostikoak, eta aldizkakoak izan daitezke, baita ez daudenak ere.

C5: 1 eta C5OH markatzaileak markatzaile nagusi edo seucnda-rios gisa erabiltzen dira azilkar-nitinen profilaren arabera soilik bereizi ezin diren lau metabolopatia zehazteko.

Espezifikotasuna eta iragarpen-balio negatiboa % 100 ingurukoak izan ziren. Sentsibilitatea % 0koa izan zen kasu batean eta % 75ekoa beste batean, eta programa gehienetan zehaztu gabeko emaitza lortu zuen, ez baitzuen gaixotasun-kasurik edo negatibo faltsurik detektatu. Positibo fal-tsuen ehuneko orokorra % 0,006koa izan zen, eta C5OH igotzearen susmoak arrazoi garrantzi-tsutzat jotzen dira. Probaren balio prediktibo positiboa % 0 izan zen, ez baitzen gaixo kasurik detektatu.

Estrategia eta eten-puntua

Jaioberrien baheketa jaioberri guztiei egingo zaie, lehen mailako markatzaile gisa tiglizarniti-naren goratzea erabiliz (C5: 1). Bigarren mailako markatzaile gisa, C5OH\C4DC baterako maila zehaztuko da.

Laborategi bakoitzak bere eten-puntua finkatu beharko du bere populazioaren azterketa pilotu aski zabal baten arabera eta eskatutako sentikortasun- eta espezifikotasun-mailaren arabera. Era berean, retesting-maila ere kontuan hartu beharko da.

ERREFERENTZIA BIBLIOGRAFIKOAK

1.- Cantero Muñoz P, Paz Valiñas L, Aienza Merino G.. Metabolismoaren sortzetiko akatsen jaioberrien baheketaren eraginkortasun klinikoa tandemeko masa-espektrometriaren bidez. IV. zatia Aziduria 3-hidroxi-3-metilglutarikoa (HMG) eta -zetotiolasaren urritasuna (BKT). OS-Nren Teknologia eta Prestazioak Ebaluatze Agentzien Espainiako Sarea. Galiziako Osa-sun Teknologia Ebaluatze Agentzia; 2015. Teknologia sanitarioen ebaluazio-txostenak.

2.- Grünert SC, Sass JO. 2-methylacetoacetyl-coenzyme A thiolase (beta-ketothiolase) defi-ciency: one disease - two pathways. Orphanet J Rare Dis. 2020 Apr 28;15(1):106. doi: 10.1186/s13023-020-01357-0. PMID: 32345314; PMCID: PMC7187484.

3.- [Orphanet: Deficiencia de beta-cetotilasa](https://www.orpha.net/es/disease/detail/134) <https://www.orpha.net/es/disease/detail/134>

ESKASIA 3 METILKROTONIL COA CARBOXILASA (3-MCCD)

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

JAIOITZEAN DAGOEN PREBALENTZIA zenbatetsia EAEn (urtean 21.000 jaioberri)

Europar jaiotzako prebalentzia 1/50.000-1/30.000 da. Tandemeko masen espektrometrian oinarritutako jaioberrien baheketa-programak sartzeak nahasmendu horren maiztasun handia erakutsi du, eta, beraz, badirudi gaur egun populazio batzuetan ohikoena den azi-duria organikoa dela.

HILKORTASUNA ETA ERIKORTASUNA

3-metilkrotonil-CoA karboxilasaren (3-DMCC) urritasuna duten pazienteek feno-mota kliniko al-dakorra dute, gehienak asintomatikoak dira eta ma-nifiesta azpitalde txiki bat, normalean inguru-men-faktore deskateatzaileei lotutako azidotasan organiko baten sintomak. Gaur egun, jaiobe-rrien baheketa-proben bidez diagnostikatutako jaioberri askok sintomarik gabe jarraitzen dute, eta adierazten dute gaixotasunak penetrantzia kliniko txikia duela. Paziente sintomatiko gehienek hazkunde eta garapen normala dute, krisi metaboliko akutua izan arte, oro har, aldizkako infekzio baten ondoren, barauaren ondoren edo proteina ugariko dieta bat sartu ondoren, 2 eta 33 hilabete bitartean. Sintomek okadak, koma eta apnea dituzte. Kasu batzuetan anomalia neurologikoak deskribatu dira (adibidez, istripu zerebrobaskular metabolikoa, hemiparesia eta entzefalopatia), ahultasuna, hipotonia muskularra eta atzerapen psikomotorra. Krisi metabolikoen artean, pazien-teak sintomarik gabe egon ohi dira. 3-DMCC duten paziente batzuek baliteke helduarora arte sintomarik ez garatzea, ahuleziaz eta nekeaz adieraztea, eta beste batzuek, berriz, inoiz sinto-marik ez agertzea.

PATOGENIA:

3-DMCC geneen mutazioen ondorio da: *MCCC1 (3q27.1) edo MCCC2 (5q12-q13)*. - Bi genek MCCasaren alfa eta beta azpiunitatea kodetzen dute, eta elkarrekin leuzinaren ibilbide kataboli-koaren laugarren urratsa lortzen dute. Gene horien mutazioek 3-MCCren jarduera murriztea edo ez betetzea dakarte, eta, ondorioz, leuzinaren metabolismoaren azpiproduktu toxikoak metatzeak sintomatologia klinikoa eragiten du.

TRATAGARRIA DA? DIAGNOSTIKOAREN ONURAK ETA TRATAMENDU GOIZTIARRA

Diagnostiko goiztiarrak 3-DMCCri behar bezala heltzen lagun dezake, krisi metaboliko larriak iza-teko arriskua murriztuz. Baliteke paziente batzuek L-karnitinaren ahozko gehigarri bat behar iza-tea. Baraua eta beste faktore abiarazle batzuk saihestea gomendatzen da (batez ere bularreko haurretan eta haur txikietan), baita karnitina askearen kontzentrazioak aldizka monitorizatzea ere. Deskonpentsazio metabolikoak prebenitzen saiatu beharko da, eta glukosarekin eta bikarbona-toarekin tratatu beharko dira, halakorik egonez gero.

DIAGNOSTIKOA

Tandem-masen espektrometria bidezko jaioberrien baheketak agerian uzten du C5-hidroxi-azil-karnitina handitu egin dela paperean bustitako odol-laginetan. Gernuko azido organikoen anali-siak azido-3-hidroxiisovalerikoaren eta 3-metilkrotonil-glizinen goratzea erakusten du. Karniti-naren maila serikoak gutxituta egon daitezke. Fibroblastoetan eta linfozitoetan egindako saiakun-tzek 3-MCCko jarduera murriztua edo falta dela erakusten dute, eta beste entzima karboxilasa

batzuek, berriz, entzima-jarduera normala dute. Krisi metaboliko akutu batean laborategian egin-dako aurkikuntzek azidosi metabolikoa, hipogluzemia eta, kasu batzuetan, hiperamonemia arina dituzte. Gaixotasuna eragiten duten bi alelo mutatuak identifikatzen dituzten proba genetikoek diagnostikoa berretsi egiten dute.

BAHEKETA ETA DIAGNOSTIKOA

3-metilkrotonil CoA karboxilasaren urritasunaren **baheketa** tandemeko masa-espektrometriaren bidez egiten da (MS/MS). Metodo horren bidez, paperean bustitako odol lehorrean 3-hidroxi-isovalerilkarnitina (C5OH) maila kuantifikatzen da. Prozedura analitikoa deribaziorik gabe egiten bada, markagailu primarioa C5OH\C4DC multzoa da, ezinezkoa baita C5OH eta C4DC isolatuta neurtzea.

C5OHren eta haren 2-metil-3hidroibutirilcarnitina isomeroaren goratzeak egon daitezke hainbat parologiatan, hala nola aziduria 3-hidroxi e-metilglutarikoa (HMG), beta-zetotilasaren urritasuna (BKT), holokarboxilasa sintasaren urritasuna (HLCS) edo 3-hidroximetilglutaril-CoA liasaren urritasuna (HMGL), besteak beste.

Berreskuratutako datuen arabera, sentsibilitatea % 100ekoa izan zen. Espektakulartasuna eta predikzio-balio negatiboa % 100etik oso hurbil egon ziren, eta predikzio-balio positiboa oso alda-korra izan zen, positibo faltsuak lortu zirelako, eta % 0 eta % 25 artekoa izan zen. HMGrako positibo faltsuen ehunekoa % 0,013 izan zen.

Estrategia eta eten-puntua

Jaioberrien baheketa jaioberri guztiei egingo zaie, markagailu gisa C5OH\C4DC baterako maila erabiliz. Bigarren mailako markatzaile gisa C5: 1 goratzea erabiliko da.

Laborategi bakoitzak bere eten-puntua finkatu beharko du bere populazioaren azterketa pilotu aski zabal baten arabera eta eskatutako sentikortasun- eta espezifikotasun-mailaren arabera. Era berean, retesting-maila ere kontuan hartu beharko da.

ERREFERENTZIA BIBLIOGRAFIKOAK

1.- Grünert SC, Stucki M, Morscher RJ, Suormala T, Bürer C, Burda P, Christensen E, Ficicioglu C, Herwig J, Kölker S, Möslinger D, Pasquini E, Santer R, Schwab KO, Wilcken B, Fowler B, Yue WW, Baumgartner MR. 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: clinical, biochemical, enzymatic and molecular studies in 88 individuals. *Orphanet J Rare Dis.* 2012 May 29;7:31. doi: 10.1186/1750-1172-7-31. PMID: 22642865; PMCID: PMC3495011.

2.- Orphanet. <https://www.orpha.net/en/disease/detail/6>

3.- Cantero Muñoz P, Paz Valiñas L, Atienza Merino G.. Metabolismoaren sortzetiko akatsen jaioberrien baheketaren eraginkortasun klinikoa tandemeko masa-espektrometriaren bidez. IV. zatia Aziduria 3-hidroxi-3-metilglutarikoa (HMG) eta -zetotilasaren urritasuna (BKT). OS-Nren Teknologia eta Prestazioak Ebaluatze Agentzien Espainiako Sarea. Galiziako Osa-sun Teknologia Ebaluatze Agentzia; 2015. Teknologia sanitarioen ebaluazio-txostenak.

4.- [Orphanet: Deficiencia de 3-methylcrotonil-CoA carboxilasa](https://www.orpha.net/es/disease/detail/6) <https://www.orpha.net/es/disease/detail/6>

c) JAIOPERRIEN BAHEKETA EGITEKO PROZEDURA

1. EAEn adostutako protokoloa eta azken diagnostikoa.

Jaioberrien baheketa-protokoloa EAEn

Iragazki-paperezko odol-laginak 48 ordura lortzen dira. Gaixotasun berriak detektatzeko ez da odol gehiago atera behar. Laginen diagnostikoa egiteko, Tan-dem Masak MS/MS teknika erabiltzeko da, jaioberrien aminoazidoen eta azilkarnitinen odol-mailen gehikuntza edo murrizketa kuantifikatzeko gai dena, transtornuaren arabera, eta nahasmendu metaboliko bat edo gehiago dagoela adieraz dezake.

Ezarritako erabaki-mugetatik gorako balioak dituzten laginen kasuan, bigarren lagin bat eskatuko da, eta emaitzak berretsi ondoren, jatorrizko ospitaleei jakinaraziko zaizkie telefonoz eta posta elektronikoz, diagnostikoa konfirmatu dezaten. Laginen emaitzak automatikoki iraultzen dira EAEn jaioberrien aplikazioan.

Nutrizio parenteralak eta antibiotiko jakin batzuek positibo faltsuak eragin ditzakete, eta, beraz, ahal dela, lagin kualifikatuak hartzeko txarteletan adierazi beharko da zer intzidentzia izan nahi duen horri dagokionez.

Programan jasotako gaixotasunen bat diagnostikatzea edo ez diagnostikatzea jarraipen-zentroei dagokie.

2. Laborategia: proposatutako estrategia, tresneria eta erreaktiboak, kalitatearen kanpoko kontrolak

Osasun Publikoko Laborategiko Kimika Klinikoko Unitatea jaioberrien baheketa-programako analisien unitate nagusia eta arduraduna da.

Proposatutako estrategia:

Aminoazidoak eta azilkarnitinak neurtzeko, iragazki paperean bustitako odol orbanak atera behar dira, isotopo egonkorrekin markatutako barne estandarrak dituen soluzio batekin, eta Tandemeko Masa Espektometria sistema baten bidez aztertu behar dira (MS/MS). Analito bakoitzaren erantzuna, isotopo egonkorrekin markatutako barne-estandarrari dagokionez, analitoaren kontzentrazioarekiko proportzionala da. Erabilitako prozedurak aukera ematen du hainbat nahasmendu metaboliko markatzen dituzten aminoazidoak eta azilkarnitinak kuantifikatzeko. Markaketa bakoitzerako ezarritako erabaki-mugen arabera handitzeak edo gutxitzeak nahasmendu metaboliko bat edo gehiago daudela adierazten dute.

Tresneria:

ESI-MS/MS Qsight 510MD lauki hirukoitzeko masen espektometroa eta laginak prozesatzeko Simplicity eta Workstation software in-formatikoak Revvityk ematen ditu. NeoBase2 Non – derivatized MSMS Kit erreaktiboak espezifikoak eta esklusiboak dira aminoazidoen eta azilkarnitinen analisiak egiteko, iragazki paperaren gainean jasotako eta Revvityk emandako jaioberrien laginetan. Masa-espektometroak m/Z erlazioak erakusten ditu.

97 txerrikumeko plaka bakoitzeko aurreikusitako denbora 4 ordukoa da.

Osasun Publikoko Laborategiaren kanpo-kontrolak:

Determinazio berberak egiten dituzten laborategien arteko emaitzen bateragarritasuna bermatzeko laborategiak Kalitatea Ebaluatzeko Kanpoko lau Programatan parte hartzen du gaixotasun horien markatzaileentzat:

- Infant Screening Quality Assurance Program. Centers for Disease Control, (CDC) Atlanta. USA. Sei hilean behingo ebaluazioa, hiru kontzentrazio-mailarekin, bost serie analitiko desberdinetan prozesatzeko.
- Infant Screening Performance Evaluation Program. Centers for Disease Control, (CDC) Atlanta. USA. Lauhileko ebaluazioa, bidalketa bakoitzeko bost kontzentrazio-mailarekin.
- Program for PT Acilcarnitine and Aminoacids on DBS. Centro di Ricerca Biomedica. Padova. Urtean hiru lagin bidaltzen dira.

Kimika Klinikoko Unitateko teknika guztiak UNE EN ISO 15189 "Laborategi klinikoak" arauaren arabera akreditatuta daude. Kalitateari eta eskumenari buruzko baldintza bereziak, Egiaztatze Erakunde Nazionalaren (ENAC) eskutik. Erakunde horrek jarraipen-auditoretzak egiten ditu urtero.

3. Descripción de los procesos y actividades: estrategia, recursos humanos y coordinación.

- A. Haurren odol-lagina ateratzea**, ahal dela amaren aurrean eta bularra hartuta. Haurtxoak 48 ordu bete ondoren egingo da, ospitaleko alta jaso aurretik, pisua = > 1.500 g denean eta haurdunaldia > = 33 aste denean, amatasun publiko eta pribatu guztietan. Gainerako kasuetan, aurrez adostutako protokoloen arabera egiten da. Erauzketa amatasunetako erizainek egiten dute. Transfusioaren kasuan, ahal bada, lortu aurretiazko lagin bat.
- B. Laginak Oinarrizko Eremuetako Idazkaritzetara bidaltzea**, eta han haurtxoen eta haien amen datuak aplikazio informatikoan sartzea. Haurtxoaren eta amaren datuak eta, ondoren, egindako analisisen emaitzak aplikazio informatiko espezifiko batean sartzen dira. Fitxategi informatiko hori Osasun Sailarena da (), ofizialki deklaratu dago EHAA-n, eta bertan jasotako datuen konfidentzialtasuna bermatzen du, bai eta horiek programaren helburuetarako soilik erabiltzea ere. Prozesu hori ospitale publikoetan odol-lagina ateratzen den egun berean egiten da. Amatasun pribatuen kasuan, haurtxoaren eta haren amaren datuekin batera bidaltzen dituzte odol-laginak erreferentziazko ospitalera, datuak han sar ditzaten.
- C. laginak bidaltzea**, Kimika Klinikoko Unitatera. Osasun Publikoko Laborategiko teknikariek eta administrariek egunero aztertzen dituzte iragazki-paperean jasotako laginak, informatika-aplikazioan sartutako datuekin.
- D. Osasun Publikoko Laborategiko teknikariek**
- E. Gaixotasunen kasu positiboak**
- F. Kasu positiboen aurreko jarraibidea**
Osasun Publikoko Laborategiko Unitate Nagusiko idazkariak azterketaren emaitzaren berri eman dio oinarrizko arloko idazkariari, posta elektronikoz eta telefonoz. Koordinatzaile horrek honela jokatuko du, probaren emaitzaren arabera:
- Koordinatzaileak baheketa-proben emaitzen berri ematen du, eta familia Jarraipen Unitateari buruz hitz egiten du. Era berean, posta elektronikoz eta telefonoz jakinarazten dio Jarraipen Unitateko buruari kasua bidali duela, eta bidalketa hori jasota uzten du programaren aplikazio informatikoan.

- G. EAEko Gaixotasun Metabolikoen Erreferentzia Unitateak** Proba horiek unitate bereko Biokimikako Laborategian egiten dira (Metabolismo Arloa), Gurutzetako Unibertsitate Ospitalean. Emaizekin behin betiko diagnostikoa ezartzen du
- H. Jarraipen Unitateko arduradunak** Honek aplikazio informatikoan sartuko du informazio hori, behin betiko diagnostikoa eta data argi jasota.
- I. Kasuaren jarraipena eta tratamendua .**

d) KASU POSITIBOEN JARRAIPENA

<i>Ospitaleen parte-hartzea jaioberrien baheketan. Jarraipen unitateak</i>

- • Detektatutako pazienteen jarraipena onartutako protokoloen arabera egingo da, eta AECOM Metabolismoaren Sortzetiko Akatsen Espainiako Elkarteak ezarriko du www.ae3com.org