

TXOSTEN DIBULGATIBOA

**JAIOBERRIETAN
ZELULA FALTZIFORMEEN
GAIXOTASUNAREN BAHEKETA
EGITEKO PROTOKOLOA**

2011ko apirila

Jaioberrietan Sortzetiko Gaixotasunen Baheketa egiteko
EAEko Aholkularitza Batzordea

**JAIOPERRIETAN SORTZETIKO GAIXOTASUNEN BAHEKETA EGITEKO
AHOLKULARITZA BATZORDEA ***

Presidentea **: Mercedes Estébanez Carrillo and.

Idazkaria*:** Larraitz Arriola and.

Kideak *:**

Jaioberrietan Baheketa egiteko Programaren koordinatzaileak

Justino Rodríguez-Alarcón Gómez jn.

Jose María Arena Ansótegui jn.

Gabriel Saitúa Iturriaga jn.

Mercedes Martínez Ayúcar and.

Euskal Herriko Pediatria Elkartearen ordezkaria

Ignacio Díez López jn.

Euskal Herriko Ginekologia eta Obstetrizia Elkartearen ordezkari gisa

Mercedes Fraca Padilla and.

Osakidetzako Osasun Laguntzarako Zuzendaritzaren ordezkari gisa

Enrique Peiro Callizo jn.

Osasun Sailaren ordezkari gisa

Mercedes Espada Sáez Torre and.

* EHAA 29. zk. 2009ko otsailaren 11ko agindua.

** EHAA 231. zk. 2009ko azaroaren 5eko agindua.

*** EHAA 97. zk. 2009ko maiatzaren 25eko agindua.

A.- SARRERA

B.- ZELULA FALTZIFORMEEN GAI XOTASUNAREN BAHEKETAREN INGURUKO IRIZPIDE OROKORRAK

1. *Gaixotasuna, prebalentzia, ekoizpen mekanismoa, bilakaera, diagnosi-irizpideak...*

C.- JAIOBERRIETAN ZELULA FALTZIFORMEEN GAI XOTASUNAREN BAHEKETA EGITEKO PROTOKOLOA

1. *EAEEn adostutako protokoloa.*
2. *Laborategia.*
3. *Prozesuen eta jardueren deskribapena: estrategia, giza baliabideak eta koordinazioa.*

D.- KASU POSITIBOEN ETA ERAMAILEEN JARRAIPENA

F.- BIBLIOGRAFIA

A.- SARRERA

Jaioberrietan Baheketa egiteko Programa Osasun Publikoko prebentzio-laguntza programa oinarritzeko bat da. Helburu nagusia **jaiotzetiko gaixotasunekin** lotutako minusbaliotasunak prebenitzea da, gaixotasun horiek goiz identifikatuta eta dago-kion osasun-laguntza emanda, kalte neurologikoa saihestu eta hilkortasuna nahiz gaixotasun horiekin lotutako balizko ezintasunak murrizteko.

1982. urteaz geroztik, **Osasun Sailak unibertsalki** aplikatzen du programa hori erietxe publiko eta pribatuetan urtero-urtero Euskadin jaiotzen diren hogeit hamar milatik gora haurretan. Jaio eta 48 ordura odol-lagin bat hartzean eta Osasun Publikoko Laborategian aztertzean datza ("orpoaren proba"), 4 gaixotasunen baheketa egiteko: gaixotasun endokrino batena, sortzetiko hipotiroidismoarena (kasu bat izaten da EAEn 3.704 jaiotzeko), metabolismoaren jaiotzetiko bi errorerena, hiperfenilalaninemia-fenilzetonuria-PKU (kasu bat 13.068 jaiotzeko) eta kate ertaineko deshidrogenasa Azil CoA-aren eskasia (2007. urtean sartu zuten programan, European kasu bat izaten da 15.000 jaiotzeko), eta) eta fibrosi kistikoarena (2010. urtean sartu zuen programan, kasu bat izaten da Espainian 3.449 jaiotzeko).

2009ko abenduaren 2ko batzarrean, Zelula Faltziformeen Gaixotasuna ere EA-Eko Jaioberrien Sortzetiko Gaixotasunen Baheketa Programan sartzea adostu zuen Jaioberrietan Baheketa egiteko Programaren Aholku Batzordeak, eta jarduera-kronograma bat ezarri zuen, Jaioberrietan Zelula Faltziformeen Gaixotasunaren Baheketa egiteko Programa zehazteko eta gaixotasun hori duten haurren jarraipen ego-kia egin ahal izateko; Osakidetzaren aldetik, berriz, familiarentzako genetika-aholkularitza sortu zen, gaixotasunaren eramaile ziren pertsona osasuntsuentzat.

B.- ZELULA FALTZIFORMEEN GAIXOTASUNAREN BAHEKETAREN INGURUKO IRIZPIDE OROKORRAK

- | |
|---|
| <p>1. <i>Gaixotasuna, prebalentzia, ekoizpen mekanismoa, bilakaera, diagnosi-irizpideak.</i></p> |
|---|

GAIXOTASUNA

Gaixotasun genetikoaren talde handi bat dira hemoglobinopatiak, eta hilkortasun-maila handi baten eragile. Munduko alterazio monogeniko ugariak dira, eta herentzia-patroi autosomiko errezesiboa jarraitzen dute. Globina molekularen aldaketa kualitatiboaren ondorioz sortzen dira, eta hemoglobinopatia estrukturalak edo aldaketa kualitatiboak eragiten dituzte, talasemiak. Batera ere eman daitezke bi alterazio horiek, eta hemoglobinopatia talasemikoak eragin.

Anemia faltziforme edo drepanozitosis da hemoglobinaren akats ezagunenetakoa bat. Anemia faltziformea duten haurrek bakterio-infekzio larriak edukitzeko joera dute, eta erikortasun-hilkortasun maila altua, bahiketa esplenikoaren eta bakterio-septizemiaren ondorioz.

PREBALENTZIA

Zelula faltziformeen gaixotasunaren eta bestelako hemoglobinopatiaren detekzio goiztiarra hemoglobinopatiaren bat edukitzeko arrisku-taldeetan zeuden etniak zituzten geografia-

eremuetako jaioberrientzako baheketa programetan bakarrik zegoen lehen sartuta. Populazio horiek munduan barrena mugitzearen eta euren herrialde jatorrizkoak ez diren kokatzearen ondorioz, baina, osasun-arazo berriekin lotutako patologia berriak ari dira agertzen, larriak eta ez hain larriak, lehen halakorik ez zuten geografia-eremuetan. Osasunaren Mundu Erakundeak (OME) zelula faltziformeen gaixotasunaren %0,51ko prebalentzia estimatu zuen 1995. urtean. Espainiari dagokionez, Madrilgo erkidegoan egiten da jaioberrietan baheketa, eta anemia faltziformearen intzidentzia honako hau da: gaixotasunari dagokionez 1/5512, eta gaixotasunaren eramaleei dagokienez, berriz, 1/233; hala ere, ezezaguna da benetako intzidentzia. EAEn egindako azterketa pilotuan, hauek izan dira anemia faltziformearen intzidentziak: 1/2.432 eta 1/211, hurrenez hurren, hemoglobina-aldaeraren batekin. Erresuma Batuan egindako azterketek erakusten dutenez, 2400 jaioberritatik batek hemoglobina-alterazioren bat du, eta jaioberrien baheketa programan sartzeko aholkatzen dute.

EKOIZPEN MEKANISMOA

Anemia faltziformearena da talde ugariena eta interes kliniko handiena duena hemoglobinopatia estrukturalen artean. Klinikoki, forma hemozigoto edo FS fenotipoa duen jaioberrien anemia faltziformeak anemia hemolitikoa eta hodi-ixte krisiak (Crisi vasoobstructivas) eragiten ditu. S Hemoglobina izeneko hemoglobina ezohikoa egoten da, 11 kromosomaren mutazio batek eragindakoa, eta balinak ordezkaten du azido glutamikoa β globina kateko 6 posizioan. Hainbat faktorek, oxigeno mailak, pH-ak eta temperaturak, besteak beste, S hemoglobina faltziformearen polimerazioari laguntzen diote, eta aldaketak eragiten dituzte hematien morfologian (faltziformazioa), odola loditzen dute, eta infartuak sortzen hainbat organotan, anemia faltziformearen ezaugarri kliniko eta konplikazio ohikoekin batera. S hemoglobinarekin (Hb S) batera A hemoglobina (HbA) edo hemoglobina fetala (Hb F) egoteak areagotu egiten du horren disolbagarritasuna, eta hori da, hain zuzen, tratamenduaren oinarrietako bat.

Gene faltziformeak hemozigotoetan edo heterozigoto bikoitzetan soilik eragiten ditu ezaugarri klinikoak; heterozigotoan FAS fenotipoko ezaugarri faltziformea deitzen zaio; ezaugarri faltziformea duten jaioberriek normalean ez dute sintomarik edukitzen, ez eta anemiarik ere.

BILAKAERA

- Anemia faltziformea duten 5 urtetik beherako haurretan %25-30 ingurukoa izaten da hilkortasuna. Talde horretako heriotza gehienak infekzio fetalen, bahiketa esplenikoaren edo krisi aplasikoen ondorioz izaten dira. Ondorio klinikoak askotarikoak izaten dira, baina S hemoglobinopatia (faltziformea edo drepanozitosis) izaten da ohikoena.
- Kasu larrienetan (anemia faltziforme hemozigotoa), lehenengo urtean hasten dira gehienetan sintomak, eta jaio ondorengo diagnosiak aukera ematen du profilaxi antibiotikoarekin goiz hasteko; horri esker, arindu edo saihestu egin daitezke honako arazo hauek: a) hodiak ixtearen ondoriozko oinaze handiko krisiak, titiko haurretan nekez diagnostikatzen direnak, ez badakigu gaixotasuna dutela. b) Infekzio larriak (pneumoniak, sepsiak eta meningitis bakterianoa), gaixo hauek horiek izateko joera baitute. c) Buru-hodietako gaixotasunak, haurretan ondorio larriak utzi eta psikomotrizitate-arazoak eragiten dituztenak. d) bahiketa espleniko krisiak, haur txikietan ohikoak. e) Biriketako arazoak (sindrome toraziko akutua) arnas-gutxiegitasun larria eragin ditzaketenak. f) Ikusmen, bihotz, giltzurrun eta bestelako organoetako arazoak. Horiek guztiak atzera daitezke, gaixoa garaiz ardatuta.

- Kasu arinak (faltziforme trazua) sintomarik gabekoak dira gehienetan. Hala ere, inguruko oxigenoaren presio partziala jaistearekin batera (altueragatiko hipoxia, urpekaritza edo anestesia) ager daiteke gaixotasuna. Forma heterozigotoaren adierazpen klinikoak (egotekotan) hodi-ixte arazoak izaten dira, eta giltzurrunei eragin diezaiekete, giltzurrun-muinaren mikroinfartuaren ondorioz (hipostenuria hematuriarekin), edo sabeleko min handian, mikroinfartu esplenikoaren ondorioz.
- Jaioberriei egindako baheketa anemia faltziformea atzeman zaien jaioberriei ahotik penizilina emateak %84 murrizten du neumokokoen septizemia.
- Anemia faltziformea duten haurren hilkortasun-tasa txikiagoa da diagnosia jaioberritan egiten bada, 3 hilabetetik aurrera egiten bada baino.

DIAGNOSI-IRIZPIDEAK

- Paperean hartutako odol-laginean homoglobinarekin aldaerak atzematearekin batera hasten da gehienetan jaioberrien baheketa: S hemoglobinak (Hb), S Hb eta C Hb, As Hb fetala, AC Hemoglobina fetala.
- Hemoglobinarekin aldaera estrukturalen bat atzeman orduko (kasu positiboak), jatorrizko erietxeetarako bidaliko da. Kasu positibo guztiak berriz aztertuko dira, familia-taldearekin batera, gaixotasun horiek egiaztatzeko.
- Anemia faltziformea duten gaixoen jarraipena Espainiako Onkologia eta Hematologia Pediatriko Elkarteak (SEHOP) adostutako protokoloaren arabera egingo da.

C.- JAIOBERRIETAN ZELULA FALTZIFORMEEN GAIXOTASUNAREN BAHEKETA EGITEKO PROTOKOLOA

1. EAEn adostutako protokoloa eta azken diagnosia.

Jaioberrietan Zelula Faltziformeen Gaixotasunaren Baheketa egiteko EAeko Protokoloa

Jaio eta 48 ordura hartuko dira odol-laginak filtro-paperean. Hemoglobinarekin aldaerak aurkituta ere, ez da odol-ateratze osagarririk egingo. Laginen diagnosia egiteko, truke kationikoko bereizmen handiko kromatografia likidoaren teknika (HPLC-CE) erabiliko da, hemoglobinarekin aldaera ohikoenak bereizteko gai dena: Hemoglobina fetala (F), helduena (A), faltziformea (S), C eta D.

S Hb (FS), SC Hb fetala (FSC), AS hemoglobina fetal (FAS) eta AC hemoglobina fetalaren (FAC) profil ezohikoa duten laginak jatorrizko erietxeetara bidaliko dira, egiaztatzeko. Hb profil ezohikoa duten laginen emaitzak fenotipoen (FA) datu-basean sartuko dira.

Transfusioek negatibo faltsuak eragin ditzakete, eta balizko aldaerak ezkutatu. Beharrezkoa balitz transfusio bat egitea, transfusioa egin baino lehentxeago hartu beharko da lagina. Bestela, 3-4 hilabete geroago.

Jarraipen-zentroei dagokie zelula faltziformeen gaixotasunaren diagnostikoa egitea edo ez.

2. *Laborategia: proposatutako estrategia, tresnak eta erreaktiboak, kanpoko kalitate-kontrolak*

Osasun Publikoko Laborategi Arautzailearen Kimika Kliniko Unitatea da Unitate Zentrala eta jaioberrien baheketa-programako azterketen arduraduna.

Proposatutako estrategia:

Laginen diagnosis egiteko, truke kationikoko bereizmen handiko kromatografia likidoaren (HPLC_CE) teknika baliatuko da, Variant NBS Hemoglobin Testing System ekipo automatizatua eta Sickle Cell Short (Bio-Rad, Cal,EE.UU.) programa erabilita. Prozedura horrek hemoglobina arrunta eta aldaera ohikoena bereizteko aukera ematen du. Ageritzeko behar duten atxikitze-denbora bakoitzari dagokiona da (F, A1c, A, A2, S, C. D eta E hemoglobinak).

Tresnak:

Variant NBS Hemoglobin Testing System HPLC ekipo erdi-automatizatua da, barruan truke kationikoko erretxina edo material polimerikoa duen zutabe txiki batekin. Sistemak eluzio-fosfatozko 2 soluzio motelgailu erabiltzen ditu, kontzentrazio desberdinekoak, eta fluxu analitikoan sartzen dira, minutuko 2 ml-ko tasa kontrolatuarekin. Analizatzaileak kromatogramak erakutsi eta emaitzak inprimatzen ditu injektatu eta 3 minutu. Prozesu analitiko bakoitzeko gehienezko lagin-kopurua 97koa da, eta guztizko denbora 5 ordu.

Osasun Publikoko Laborategiaren kanpoko kontrolak:

CDC Centers for Disease Control and Prevention-ek antolatutako Newborn Screening Quality Assurance Program for Sickle cell and other Hemoglobinopathies-en parte hartzea aurreikusten da.

Kimika Klinikoko Unitatearen teknika guztiak urtero jarraipen-auditoriak egiten dituen Egiatzatze Erakunde Nazionalaren "Laborategi Klinikokoak: kalitateari eta eskumenari buruzko baldintza bereziak" UNE EN ISO 15189 arauak ziurtatutakoak dira.

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

- A. Lagin-hartzea:** ahal bada, amaren aurrean eta bularra hartzen ari denean hartuko zaio jaioberriari odol-lagina. Jaiotze eta 48 ordura egingo da, erietxean alta eman baino lehen, ≥ 1500 g-ko eta ≥ 33 astera jaiotako haurretan, amaetxe publiko eta pribatu guztietan. Gainerako kasuetan, aurrez adostutako protokoloen arabera. Lagina amaetxeetako erizainek hartuko dute. Transfusio kasuan, ahal bada lagin bat hartuko da aurrez.
- B. Laginak Idazkaritzetara bidaltzea:** Oinarrizko Guneetako Idazkaritzetara, bertako aplikazio informatikoan haurren eta horien amen datuak sartzeko. Bai haurren eta amaren datuak, bai eta egindako analisien emaitzak ere aplikazio informatiko berezi batean sartuko dira. Fitxategi informatiko hori Osasun Sailarena da ([EAEko Jaioberrien Erregistroa](#)), EHAA-n ofizialki aitortuta dago, eta bertan bildutako datuen konfidentziaz gainera programaren helburuetarako bakarrik erabiliko direla bermatzen du. Prozesu hori erietxe publikoetan odol-lagina hartzen den egunean bertan egiten da. Amaetxe pribatuen kasuan, erreferentziazko erietxera bidaltzen dituzte odol-laginak eta haurren nahiz horren amaren datuak, datu horiek han sartzeko.
- C. Laginak Osasun Publikoko Laborategi Arautzailera bidaltzea,** Kimika Klinikoko Unitatera, oinarrizko guneetako idazkaritzetatik. Osasun Publikoko Laborategiko teknikari eta administrazio-langileek filtro-paperean jasotako laginen eta aplikazio informatikoan sartutako datuen azterketa egiten dute egunero.

- D. Osasun Publikoko Laborategiko teknikariek** laginak aztertu eta emaitzak ateratzen dituzte, eta Unitateko buruak baliozkotzen ditu.
- E. Zelula faltziformeen gaixotasunaren kasu positiboak edo gaixotasunaren aldaeraren baten eramaileak**
 Emaizta fenotipoa, S hermoglobina fetala (**FS**), heterozigoto bikoitza (**FSC**) duten laginak edo AS hemoglobina fetalaren (**FAS**) eta AC hemoglobina fetalaren (**FAC**) aldaeraren bat duten eramaileak "positibo" moduan sailkatuko dira.
- F. Kasu positiboan inguruko jarraibideak**
Osasun Publikoko Laborategiko Unitate Zentraleko idazkariak oinarrizko guneko idazkariari jakinaraziko dio azterketaren emaitza, posta elektronikoko eta telefono bidez. Koordinatzaile horrek honela jardungo du, probaren emaitzaren arabera:
- Emaiztaren berri eman, eta bere erietxeko Jarraipen Unitatera bidaliko du familia koordinatzaileak. Kasua bidali izanaren berri ere emango dio Jarraipen Unitate horretako buruari posta elektronikoko eta telefono bidez, eta programaren aplikazio informatikoan ere jasota utziko du.
 - Lagina hartu baino lehen transfusioa egin badiote -negatibo faltsuak eragin eta balioko aldaerak ezkuta ditzake horrek-, haurrak 3 hilabete betetzen dituen beste odol-ateratze bat egiteko proposatuko dio koordinatzaileak familiari, zelula faltziformeen gaixotasunaren azterketa errepikatzen.
- G. EAEko Oinarrizko Gune bakoitzeko Hematologia Pediatrikoko Jarraipen Unitateak** hartuko du atzemandako kasu bakoitzaren jarraipena egiteko eta kasu positiboak egiaztatzen probak egiteko ardura. Emaizta horiekin, behin betiko diagnosis egiten du: zelula faltziformeen gaixotasuna duen gaixoa; zelula faltziformeen gaixotasunaren eramaile den gaixoa; jaioberri normala.
- H. Jarraipen Unitateko buruak** oinarrizko guneko koordinatzaileari jakinarazten dizkio azken emaitza, egindako azterketen datuak eta behin betiko diagnosis. Horrek aplikazio informatikoan sartzen du informazioa, eta argi eta garbi jasota uzten ditu behin betiko diagnosis eta horren data.
- I.** Erietxeko **Genetika Unitateak** aholkularitza genetikoak ematen die familiei. Familiaren azterketa genetikoak egiten dizkie bi gurasoei, anai-arrebei eta gaixorik egon litezkeen bestelako senideei. Gurasoak gaixotasunaren eramaile badira, jaio aurreko diagnosis eskaintzen die gurasoei, etorkizunean eduki ditzaketan seme-alabentzat.
- J.** Kasuaren **jarraipena eta tratamendua** Jarraipen Unitateak egiten du, familiaren pediatriarekin elkarlanean.

D.- KASU POSITIBOEN ETA ERAMAILEEN JARRAIPENA

Erietxeen parte-hartzea Jaioberrietan Zelula Faltziformeen Gaixotasunaren Baheketan egiteko. Jarraipen Unitateak ; Genetika Aholkularitza.

- Anemia faltziformea duten gaixoen jarraipena Espainiako Onkologia eta Hematologia Pediatriko Unitateak (SEHOP) adostutako protokoloaren arabera egingo da (SEHOP) www.sehop.org

F.- BIBLIOGRAFIA

- 1- NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme, Handbook for Laboratories, 2nd edition; NSC, September 2009. <http://sct.screening.nhs.uk>
- 2.- Kate Ryan, Barbara J, David Worthington, Jacky James, Dianne Plews, Anthony Mason, David Roper, David C. Ree, Barbara de la Salle and Allison Streetly. Writing group: On behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Significant haemoglobinopathies: guidelines for screening and diagnosis*. British Journal of Haematology, 2010; 149, 35-39.
- 3- J Kai, F UPL, T Cullinan and N Quershi. *Communication of carrier status information following universal newborn screening for sickle cell disorders and cystic fibrosis: qualitative study of experience and practice*. Health Technology Assessment 2009; vol. 13: N°57. www.hta.ac.uk
- 4.- Cela E, Dulin Iñiguez E, Guerrero Soler M, Arranz M, Galaron Garcia P, Melendez Bieler C. *Evaluación en el tercer año de implantación del cribado neonatal universal de anemia falciforme en la Comunidad de Madrid*. An. Pediatr 2007; 66(4) 382-386
- 5-Dulin Iñiguez E, Cantalejo Lopez MA, Cela de Julian E, Galaron Garcia P. *Detección Precoz neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías en la Comunidad Autónoma de Madrid*. Estudio Piloto. An Ped 2003; 58(2): 146-55
- 6-Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas SEHOP. *Guía de práctica clínica sobre Enfermedad de Células Falciformes Pediátrica*. Edición Enero 2010. www.sehop.org
- 7-Hopyer JD, Scheidt RM. 2005. *Identification of haemoglobin variants by HPLC*. Clin. Chem. 2005; 51: 1303-1304
- 8- Espada M, Valle A, Marcos E. *Early detection of sickle cell anemia and others haemoglobinopathies in neonatos in the Basque Country. Pilot Study in anonymous not related population*. The 6th European Regional Meeting in Neonatal Screening. Prague. April 26-28 th 2009. <http://www.cls.cz> . Czecho-Slovak Pediatrics 64, 2009, 4
- 9-Castilla A.M, Balil S, Valle A, Mendiáldua AM, Etxezarreta B, Espada M. *Detección Precoz Neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías en la Comunidad Autónoma del País Vasco. Estudio Piloto*. II Congreso Nacional AECNE 26-28 Noviembre 2009. Valencia. Revista electrónica AECNE en www.aecne.es
- 10-Teresa Pampols Ros, Benedetto Terracini, Francisco J de Abajo Iglesias, Lydia Feito Grande, M^a Concepción Martín-Arribas, Jose Maria Fernandez Soria, Tomas Redondo Martín del Olmo, Jaime Campos Castello, Joaquin Herrera Carranza, Javier Judez Gutierrez, Moisés Abascal Alonso y Antonio Morales Piga. *Recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras*. Rev. Esp Salud Pública 2010; 84: 121-136.
- 11-Davies SC, Cronin E, Gill M, Grengross P, Hickman M, Norman C. *Screening for sickle cell disease and thalassaemia: A systematic review with supplementary research*. Health Technol Assess. 2000; 4: 1-99