

TXOSTEN DIBULGATIBOA

JAIOPERRIETAN

FIBROSI KISTIKOAREN BAHEKETA

EGITEKO PROTOKOLOA

ETA

JAIOPERRIETAN BAHEKETA EGITEKO EAE-KO PROGRAMA

09/12/04

**Jaioperrietan Sortzetiko Gaixotasunen Baheketa egiteko
EAEko Aholkularitza Batzordea**



**JAIOPERRIETAN SORTZETIKO GAIOTASUNEN BAHEKETA EGITEKO
AHOLKULARITZA BATZORDEA***

Presidentea **: Mercedes Estebanez Carrillo andrea, Eusko Jaurlaritzako Osasun eta Kontsumo Saileko Osasun Publikoko zuzendaria

Idazkaria*:** Juan Zuazagoitia Nubla jauna.

Kideak *:**

Jaioberrietan Baheketa egiteko Programaren koordinatzaileak

Justino Rodriguez-Alarcon Gomez jauna.

Jose Maria Arena Ansotegui jauna.

Gabriel Saitua Iturriaga jauna.

Mercedes Martinez Ayucar andrea.

Euskal Herriko Pediatria Elkartearen ordezkari gisa

Ignacio Diez Lopez jauna.

Euskal Herriko Ginekologia eta Obstetrizia Elkartearen ordezkari gisa

Mercedes Fraca Padilla andrea.

Osakidetzako Osasun Laguntzarako Zuzendaritzaren ordezkari gisa

Enrique Peiro Callizo jauna.

Osasun Sailaren ordezkari gisa

Mercedes Espada Saenz Torre andrea.

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

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

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



A.-SARRERA

B.- FIBROSI KISTIKOAREN BAHEKETAREN INGURUKO OHAR OROKORRAK

- 1. Gaixotasuna, prebalentzia, ekoizpen mekanismoa, bilakaera, diagnosi-irizpideak, diagnosi-arazoak.*
- 2. Kasuen estimazioa.*

C.- JAIOBERRIETAN FIBROSI KISTIKOAREN BAHEKETA EGITEKO PROZEDURA

- 1. Baheketaren justifikazioa eta urratsen deskribapena, balio analitikoak, protokoloaren algoritmoa eta azken diagnostia.*
- 2. Laborategia.*
- 3. Prozesuen eta jardueren deskribapena, baimen informatua barne: estrategia, giza baliabideak eta koordinazioa.*

D.- KASU POSITIBOEN ETA ERAMAILEEN JARRAIPENA

Guruztetako Ospitalearen parte-hartzea jaioberrien fibrosi kistikoaren baheketan. Erreferentziako Unitatea; Biokimika Zerbitzua; Genetikako Kontsulta.

E.- ERANSKINAK

- 1 Eranskina. Jaioberrien baheketaren inguruko desadostasun informatua.*
- 2 Eranskina. Fibrosi kistikoaren analisi genetikoaren inguruko adostasun/desadostasun informatua.*
- 2b Eranskina. Lagina jasotzeko txartela. Sinatu beharreko orriaren atzealdea.*
- 3 Eranskina. Jaioberrietan baheketa egiteko EAeko programa.*

F.- BIBLIOGRAFIA



A.- SARRERA

Jaioberrien Baheketa Programa Osasun Publikoaren prebentzio eta laguntza programa oinarritzako bat da. **Gaixotasun endokrinometabolikoekin** lotutako desgaitasunak prebenitzea da helburu nagusia, horiek aldeztatik atzeman eta dagokion osasun laguntza emanda, kalte neurologia saihesteko eta gaixotze zein heriotza-tasa, eta gaixotasun horien ondoriozko balizko desgaitasunak gutxitzeko.

1982. urteaz geroztik, EAEn urtean jaiotzen diren hogeita mila haurrei aplikatzen die **Osasun Sailak** programa hori erietxe publiko eta pribatuetan. Jaio ondorengo 48 orduetan odol-lagin bat hartzean ("*orpoko proba*") eta hori Osasun Publikorako Laborategian aztertzean datza, hiru gaixotasunen baheketa egiteko: gaixotasun endokrino bat, sortzetiko hipotiroidismoa – kasu bat izaten da EAEn jaiotako 3.704 haurretan-, eta metabolismoaren sortzetiko 2 errore, hiperfenilalaninemia-fenilzetonuria-PKU, horren intzidentzia kasu bakarrekoa izaten da 13.068 haurreko, eta kate ertaineko Acil CoA deshidrogenatuaren eskasia; 2007. urtean sartu zuten azken hori programan, eta Europar kasu bakarrekoa da horren intzidentzia 15.000 haurreko.

2008ko ekainaren 23ko bileran, Jaioberriei Gaixotasun endokrino-metabolikoen Baheketa egiteko EAEko Programan Fibrosi Kistikoa sartzea erabaki zuen Jaioberrietan Baheketa egiteko Aholkularitza Batzordeak, eta jardueren kronograma bat ezarri zen, Jaioberrietan Fibrosi Kistikoaren Baheketa egiteko programa egiteko eta gaixotasun hori dutenen jarraipen egokia bermatzeko; Osakidetzaren aldetik, gaixotasun horren eramaileak identifikatuz gero Genetika Batzordea ere sartuta.

Jaioberrien baheketa *screening*-a da, ez diagnosi-testa. FK arriskua duten jaioberriak soilik identifikatzen ditu. Hipertripsinogenemia iraunkorren eta CFTR genearen bi mutazioetan oinarritutako screening positiboaren kasuan, diagnosis egiazta-tzeko testa egin behar da: izerdiaren testa. FKaren baheketa TIRa zehaztean eta CFTR genearen mutazioak aurkitzean datza, eta diagnosis, berriz, izerdiaren testean.

Azterketa genetikoa egiteko, familiaren baimen informatua behar da Espainian (14/2007 Legea, uztailaren 3koa, Biomedikuntzako Ikerketen ingurukoa); beraz, beharrezkoa da azterketari buruzko informazio xehatua ematea eta baimen informatua sinatzea.

FKaren behin betiko diagnosis Jarraipen Zentroek egin behar dute, eta izerdiaren testaren emaitza positiboa, ertaina edo negatiboa izatearen arabera egingo da.



B.- FIBROSI KISTIKOAREN BAHEKETAREN INGURUKO OHAR OROKORRAK

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

GAIXOTASUNA

Fibrosi Kistikoa gaixotasun genetiko autosomiko errezesiboa da. FK duten gaixoek mutazioak dituzte "Fibrosi Kistikoaren mintzean zeharreko konduktantzia (CFTR)" erregulatuaren duen proteinaren genean, 7 kromosomaren bi aleloetan. CFTR genearen 1500 mutaziotik gora berezi dira, baina mundu osoko FK kasuen 2/3 mutazio bakar baten ondorio dira: $\Delta F508$ rena. Mutazio hori jatorria Europa Iparraldean duten pertsonetan ematen da maiz, bertan baitago FK intzidentzia handiena. Herrialde eta herrien artean hainbat mutazio mota eta banaketa daudenez, "mutazio-panelean" herrialde horren jatorriaren edo osaeraren arabera mutazio espezifikoaren atzematea sartzen duten baheketa programak izango dira egokienak.^[1]

PREBALENTZIA

Aldakorra da, arrazen arabera.

2000 eta 2007 artean Katalunian jaiotako 1.014.010 haurren artean egindako baheketa batean, FKren intzidentzia 1/3.449 izan zen (www.aecne.es), eta EAeko intzidentzia ere isla lezake. Intzidentzia hori sortzetiko hipotiroidismoaren eta hemoglobinopatiaren parekoa da, eta fenilzetoniariarena baino handiagoa; gaixotasun horiek daude jaioberrien baheketarako gure programan.

EKOIZPEN MEKANISMOA

CFTR genearen mutazioek CFTR proteinaren egitura, funtzioa edo ekoizpena alda dezakete, mintzean zeharreko proteina da, adenosina-5-monofosfato ziklikoak (cAMP) erregulatutakoa, eta kloroaren bide izateaz gainera, elektrolitoak garraiatzeko beste bide batzuen erregulazioa kontrolatzen du. Erregulazio hori beharrezkoa da organo askok funtzioa dezaten (goiko aire-bideek, birikek, traktu gastrointestinalak, pankreak, gibelak, izerdi-guruinek eta aparatu urogenitalak)^[3]. Funtzio pankreatikoa duten gaixoek, "nahikotasun pankreatikoa" dutenek, pronostiko hobea eta heriotza-tasa txikiagoa izaten dute.

BILAKAERA

- %15-20ek mekonio-ileoa izaten dute hasieran, jaioberritan. Horrek FK diagnostikatzen duenez, jaioberrien baheketa ez du laguntzen goiz antzematen. Gaixo horien bilakaera bestelakoa izaten da.
- Gainerakoek fenotipo (klinika) aldakorra izaten dute, eta maiz eztula, arnasa hartzerakoan nekea eta sabeleko min kronikoa izaten dituzte txikitik; oso kaka bigunak egiten dituzte, eta gutxi jaten dute. Elikaduran eragin handia izaten du, kasu hauetan.
- Arnasa hartzeko sintomak areagotu egiten dira adinarekin. Infekzio biriko eta bakterianoekin konplikatzen dira. Gaixo hauen %20k, gutxi gorabehera, hazkuntza positiboak izaten dituzte Pseudomona Aeruginosoen kasuan, urtebete baino ez dutenean, horren hasiera nahiko aldakorra bada ere. Pseudomona Aeruginoso muikoidearen ondoriozko infekzioak biriketako lesio sendaezina eta heriotza eragiten ditu.



- FKaren ondoriozko heriotzen %90etik gora biriketako eta arnas aparatuko gaixotasunekin lotuta daude.
- Batez besteko heriotza-adina atzeratzen joan da: 80ko hamarkadara arte, haurtzaroan edo nerabezaroan hiltzen ziren. 2000. urtean, 24 urtekoa izan zen batez beste heriotza-adina AEBetan (%5 10 urte baino gutxiagorekin hil ziren, %25 17 urte bete baino lehen, eta %75, 35 urtera iritsi gabe).
- Goiz diagnostikatzeak ez du hobetzen biriketako gaixotasuna, ez eta bizi-pronostikoa ere.

DIAGNOSI-IRIZPIDEAK

- Paperean bildutako odol-laginean TIR-a (tripsinogeno immunoerreaktibo) zehaztuz hasten da gehienetan jaioberrien baheketa. Tasa altua duten kasuetan, diagnostia egiaztatzen da.
- Lehen, honako hauek ziren FK "kasu" baten oinarriak: izerdiko kloro maila ≥ 60 mEq/l, pilokarpina aplikatu ondoren iontoforesi bidez neurtuta (izerdi testa), biriketako kalteak edo gutxiegitasun pankreatikoa.
- 1999. urtetik aurrera, FKari buruzko Bat-etortze Panelean diagnosirako gaur egungo irizpideak finkatu ziren: ≥ 1 karaktere fenotipiko (klinika) edo FK duen anai-arrebaren bat edukitzea eta ebidentzia genotipikoa (ezohiko *CFTR*), honako hauen bidez dokumentatua:
 - o Izerdian kloro maila altua.
 - o *CFTR*-aren bi mutazio.
 - o Sudurreko epitelioan zeharreko garraio ionikoaren ohiko ezaugarrien aldaketen "in vivo" demostrazioa.

DIAGNOSI-ARAZOAK

- Jaioberri gehienetan 2-3 aste baino ez dituztenean egin badaiteke ere izerdiko kloroaren testa, kasu batzuetan ez da lortzen lagin nahikoa adin horretan.
- Izerdiko kloroaren maila 60 mEq/l-koa izatea diagnostikoa da, baina FK duten gaixo batzuek 30-59 mEq/l-ko maila izaten dute batzuetan hasieran.
- Gaixotasunaren forma klasikoa goiz agertzen da. Geroago edo arinago agertzen dena "ez klasikoa edo ezohikoa" da; izerdiaren testa muga-lerrotik behera egoten da eta *CFTR*-aren bi mutazio izaten dituzte ^[5]. Izerdi-testaren emaitza 30-59 mEq/l-tik gorakoa izatea anbigua da, gaixotasunaren forma klasikoa duten gaixoetan, forma klasiko hori ez dutenetan eta FKrik ez duten pertsona osasuntsuetan azal baitaiteke.
- Jaioberrietan baheketa egiten denean, kasu gehiago izaten dira forma klasikoa ez dutenak, fenotipo arinekoak; beraz, *screening*-aren onuren balorazioa gehiegizkoa izan daiteke.
- *CFTR*-aren bi mutazio eta izerdiaren testa arrunta edo muga-mugan duten jaioberriek izango duten historia naturalaren ezagutza hobea eduki behar da, hezkuntza, aholku, tratamendu eta jarraipen egokiak eskaintzeko.^[6]
- TIR positiboagatik positibo faltsuen "karga" kontuan hartu behar da jaioberrien baheketarako programa planifikatzeko orduan.^[7]



2. Kasuen estimazioa

Jaioberrien Baheketarako Batzordeak honako estrategia hau proposatu zuen 2008ko ekainaren 23ko bileran:

48 ordu baino ez dituzten jaioberrien odol-laginean TIR-a (tripsinogeno immunoe-reaktibo) zehaztu. Laginak positiboak dira, TIR kontzentrazioak >65 ng/ml baitira. Lagin horiei azterketa genetikoa egin Abbot-en 32 mutazioen kitarekin, FKaren alelo mutanteen %83 hartzen baititu EAEko herritarretan, eta Europaren aholkuak bete; izan ere, horien arabera, azterketa genetikoak gai izan behar du mutazioen %80 gutxienez %80 harrapatzeko; gaixoen %96etan gutxienez mutazio bat identifikatzea esan nahi du horrek.

Estrategia horrekin, %3,4 izaten dira negatibo faltsuak, lehen analisisan baxuak izaten baitira TIRaren mailak.

KASUEN ESTIMAZIOA:

Balizko emaitzen taula

TIR azterketa	Emaitza	Kasuak/urteko	JB/urteko
	+	200	20.000
	-	19.800	

Azterketa genetikoa	Izerdi proba	Kasuak/urteko	Tasa
positiboak (2 mutazio)	6	Diagnosiaren baieztapena (a)	6
eramaileak (mutazio bat)	11	Beharrezko proba (b)	11
negatiboak	183	Hainbat kasu (c)	4
Guztira	200	Guztira	21

JB: jaioberriak

(a) Programa batzuek onartu egiten dute FK diagnosis TIR altua eta 2 mutazio izanez gero, izerdia-
ren testa egin behar izan gabe; Cystic Fibrosis Foundation-ek, ordea, ez du onartzen estrategia
hori. Bi mutazio izanez gero ez da egin behar, baina diagnosis egiaztatzeko egin daiteke.

(b) Eramaile osasuntsuak edo gaixoak diren bereizteko egiten da.

(c) TIR analisisan oso balio altua emategatik egin daiteke, batzuetan.

C.- JAIOBERRIETAN FIBROSI KISTIKOAREN BAHEKETA EGITEKO PROZEDURA

1. Baheketaren justifikazioa eta urratsen deskribapena, balio analitikoak, pro- tokoloaren algoritmoa eta azken diagnosis.

Fibrosi kistikoaren baheketa jaioberrietan

Jaioberrien baheketa *screening*-a da, ez diagnosi-testa, eta FK arriskua duten JB
soilik identifikatzen ditu. Hipertripsinogenemia iraunkorrean eta CFTR genearen bi muta-
ziotan oinarritutako *screening* positiboaren kasuan, diagnosis egiaztatzeko testa egin be-



har da: izerdiaren testa. FKaren baheketa TIRa zehaztean eta CFTR genearen mutazioak aurkitzean datza, eta diagnostia, berriz, izerdiaren testean.

Beti ezin da diagnosi zehatza egin, eta baheketak muga-mugako egoerei (*border-line*) egin behar izaten die aurre batzuetan, 1 edo 2 mutazio agertzen badira eta izerdiko kloro maila guztiz patologikoa ez bada; kasu horietan, jarraipen pertsonalizatua egin behar da, protokolo bereziak erabiliz. Ezohiko FKak dira horiek.

Beraz, honako hauek dira gaixotasunaren baheketa egiteko markatzaile analitikoak:

1.- TIR-a (Tripsinogeno Immunoerreaktiboa)

Gehienetan, horren maila altua izaten da FK duten jaioberrietan. Pankreako hodiak buxatuta daudela adierazten du, tripsina odolera pasatuta.

TIRaren balioak normalizatu egiten dira aziniak desegiten direnean, 6 hilabeterekin, gehienetan.

FKaren baheketa TIRaren azterketan datza.

Tripsinogeno immunoerreaktiboaren azterketa

Orpotik ateratako odol-laginean egiten da TIRaren zenbaketa, HC, PKU eta MCAD-en baheketa endokrinometabolikoa egiteko jaioberriak 48 ordu dituenean filtro-paperean biltzen den laginean, eta Auto DELFIA metodo analitikoa erabiltzen da horretarako.

Jaioberrien %0,5ek, gutxi gorabehera, muga-balioetik gora izaten dute TIRa, baino horien %10ek baino gutxiagok edukiko dute gaixotasuna.

TIRaren balioak behera egiten du lehen asteen ondoren; beraz, oso kontuan eduki behar da gaixoaren adina: horregatik, adinaren arabera muga-balio bereziak erabiltzera aholkatzen da.

Oso goiz hartutako laginetan eta FK eta ileo-mekoniala duten jaioberrietan, TIRa negatiboa izan daiteke, eta garaia baino lehen jaiotako haurretan, jaiotza inguruko asfisia edo FK gabeko arraza beltzeko jaioberrietan, berriz, altua. Jaioberri afroamerikarretan eta Europan bizi diren Afrika Iparraldeko jaioberrietan esanguratsua da igoera, eta TIR altua edukitzeko arrisku bikoitza dute, gainerako populazioaren aldean, nahiz eta FK dutenen kopurua txikiagoa izan (1/17.000); beraz, oinarri genetiko komun aizan lezake horrek.

Ohar hauek guztiak kontuan hartuta ere, ez da estrategia berezirik aholkatzen garaia baino lehen jaiotako eta gaixorik dauden jaioberrientzat. Hala ere, lagungarri izan liteke JBaren arraza erregistratzea, analisisien emaitzen balizko aldaketekin lotu ahal izateko.

Jaiotako eta 48 ordura eduki beharreko muga-balioak hainbat modutan ezar daitezke: balio absolutu bat, 60-65 ng/ml gehienetan, nahiz eta 90-105 ng/ml arteko balioak ere ezar daitezkeen, edo balio aldakor bat, aldi jakin batean –egun edo hilabete batean– izandako emaitzen arabera, P90, P95 edo aldi horretan 98tik gorako balioak patologiko gisa hartuta.

CFTR-ren mutazio bakar bat (heterozigotoak) duten eramaileen TIRaren balioak ez-eramaileenak baino askoz ere altuagoak izaten dira, baina kasu gehienetan, heinaren barruan. Alde hori are handiagoa da gutxiegitasun pankreatikoa duten mutazio-eramaileetan. TIRak heterozigotoen %1,5 inguru soilik atzematen dituela uste da.

2.- CFTR genearen mutazioen atzematea

FK akats genetiko bat bada ere, geneak hainbat mutazio izan ditzake. FKaren genea 7q31,3an egoten da, hau da, 7 kromosoman, beso luzean, 3 aldean, 1,3 bandan, eta epitelio-zelula exokrinotara mugatzen da.



Mutazioen maiztasuna desberdina da munduko leku batetik bestera; beraz, DNAREN azterketan oinarritutako baheketa programak kontuan hartu beharko ditu herrialdeko mutazio ohikoenak, panel ideala aukeratzeko.

Lehen esan bezala, orain arte 1500 mutazio baino gehiago identifikatu dira. Mutazio-panek zabal bat erabiltzeak handitu egiten ditu testaren sentsibilitatea eta FKAREN iragarpena, baina baita identifikatutako eramaileen kopurua ere.

CFTR genearen mutazioen azterketa

Jaio eta 48 ordura arterako odol-lagin batean TIR balio ezohikoa identifikatu ondoren, baheketa programa gehienek odol-lagin horretan bertan egiten dute DNAREN azterketa, CFTR genearen mutazioak hautatutako identifikatzeko (TIR/DNA estrategia); beste batzuek, berriz, berriz zehazten dute TIRa beste odol-lagin batean, jaioberriak bi aste dituenean, gutxi gorabehera, (TIR/TIR estrategia), azterketa genetiko egin aurretik.

DNAREN azterketa mutazio ohikoenera muga daiteke, F508del, edo eskualdeko mutazio ohikoenak biltzen dituen panel bat hautatu, balizko 30 mutazio baino gehiago sistematikoki aztertuta balizko mutazio gehienak bereizteko. Hautatutako estrategiaren helburua negatibo faltsuak saihestea, ahalik eta positibo faltsu gutxienarekin.

Azterketa genetiko egiteko, familiaren baimen informatua behar da Espainian (14/2007 Legea, uztailaren 3koa, Biomedikuntzako Ikerketen ingurukoa); beraz, beharrezkoa da azterketari buruzko informazio xehatua ematea, eta baimen informatua odol-lagina biltzen duen txartelean bertan sina liteke.

Baheketaren sentsibilitatea erabilitako strategiaren arabera izaten da batik bat; kasurik onenean, FK duten gaixoen %99 atzematen ditu, eta %3-5 negatibo faltsu onartzen dira.

32 mutazio aztertzen direnez, gerta daiteke FK duen eta TIRa altua duen gaixo bati mutaziorik ez atzematea, hau da, negatibo faltsutzat har liteke. Negatibo faltsuen kopurua txikitzeke, "fali-safe" protokoloa erabiltzen dute programa batzuek; protokolo horrek positibo gisa hartzen du baheketa testa, 48 ordura TIRa oso altua bada (> 100 ng/ml) edo lehen hilabeteko hurrengo laginetan ere altu jarraitzen bada, aztertutako 32 mutazioen azterketa genetiko negatiboa bada ere; diagnostia izerdiaren testaren egiaztatuko da.

3.-FKaren diagnostia: izerdiaren testa

"Izerdiaren testa" da, oraindik, FKaren diagnostia egiteko metodo nagusia.

Baheketaren emaitza positiboa bada (TIR altua eta 2 mutazio), izerdiaren testarekin egiaztatu behar da diagnostia. Programa batzuek onartu egiten dute FK diagnostia, TIR altua eta 2 mutazio edukiz gero, izerdiaren testa egin gabe; *Cystic Fibrosis Foundation*-ek ez du hori onartzen.

Pertsona osasuntsuen izerdi-glandulek isurtzen dituzten zelula jariatzaileek isuri isotonikoa sortzen dute, eta iraitz-hoditik igarotzerakoan -ez du ura iragazten uzten- are hipotonikoagoa. FK duten gaixoen izerdi-glandulen jariatzea isosmolarra da, pertsona osasuntsuetan bezala, baina FK duten gaixoetan, urriagoa da jariatzea, eta iraitz-hodiak ez duenez kloro ioia iragazten uzten, horren kontzentrazioa handiagoa da izerdian.

Izerdiaren testean izerdiaren ekoizpena estimulatu da, pilokarpina aplikatu ondoren iontoforesi bidez, eta kolektore batean (Macroduct) edo bestelako euskarri batan biltzen da, prozesatzeko. (Iontoforesia metodo terapeutiko bat da, eta botikak korrante elektriko bidez mintzetan sartzean datza). Oraingoan, ez dira erabiliko ez izerdiaren eroankortasuna ez eta horren osmolaritatea ere FK diagnostikatzeko, nahiz eta etorkizunean agian horrelakorik onartuko.



Izerdi-lagina egokia izatea bermatzeko, jaioberriak gutxienez bi aste eta 2 K izan behar ditu. AEBetako *Clinical and Laboratory Standards Institute*-k 48 ordutik gorako jaioberrietan onartzen du izerdi testa.

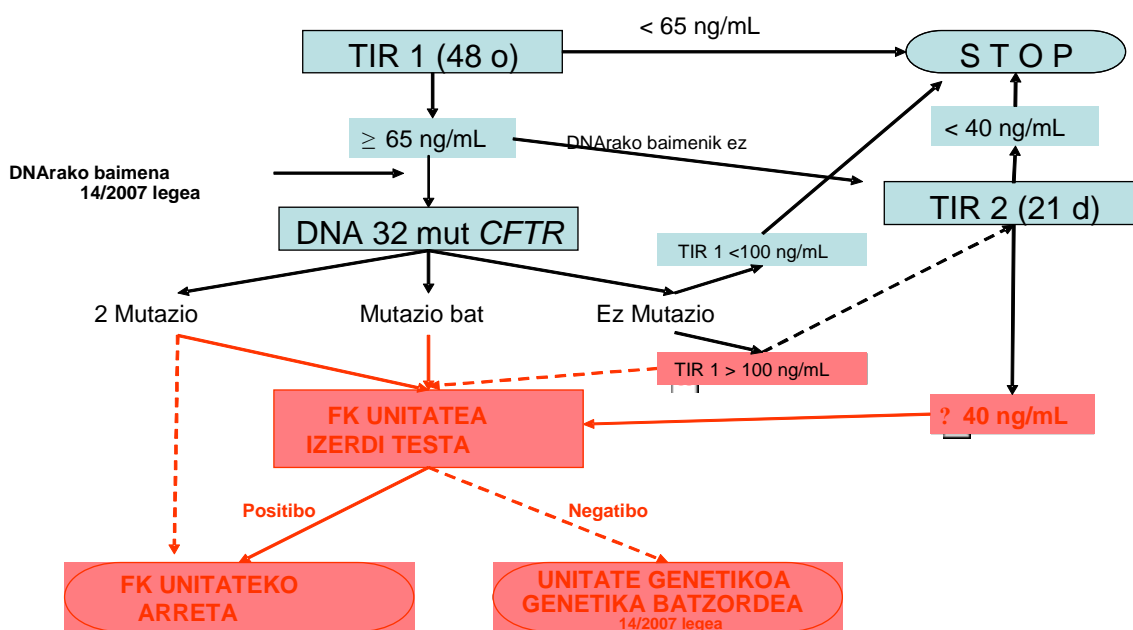
Fibrosi Kistikoaren baheketaren algoritmoa jaioberrietan eta azken diagnosis

Hauxe litzateke Frantziaren estrategia, beste herrialde batzuenaren antzekoa (J.Pediatr 2008;153:228-33), gure Baheketa Programara egokituta:

Jaio eta 48 ordura hartuko lirateke odol-laginak, filtro-paperean. Baimen informatuari dagokion sinadura jasoko litzateke, hala eskatzen baitu Espainiako legediak, azterketa genetikoak egiteko; hala, filtro-paperean atzeko aldean bertan jasoko litzateke sinadura. Baheketa protokoloak hiru fase ditu. Lehenik eta behin, TIRa neurtzen da, eta jaio eta 48 ordura TIRaren balioa muga-baliotik gorakoa bada (65 ng/ml), lagin horretan bertan aztertzen da, 32 mutazioko panela erabiliz. Mutazio bat edo bi dituzten jaioberriak Fibrosi Kistikoko Saileran eramango lirateke, izerdiaren testa eta azterketa klinikoa egin diezazkieten. Mutaziorik aurkituko ez balitz bada edo familiak DNAREN azterketa onartuko ez balu, jaio eta hiru astera TIRa berriz neurtzea eskainiko litzateke. TIRaren bigarren neurtzea horretan balioa > 40 ng/ml (adin horretarako muga-balioa) balitz, izerdiaren testa egingo litzaiotke haurrari.

Jarraipen Zentroei dagokie FK diagnostikatzea, DIAGNOSTIKATZEA, eta izerdiaren testaren emaitza positiboa, ertaina edo negatiboa izatearen arabera egingo da.

JAIOPERRIETAN FIBROSI KISTIKOAREN BAHEKETA EGITEKO EAE-KO PROTOKOLOA



URDINEZ: BAHEKETA FASEA

GORRIZ: DIAGNOSI ETA TRATAMENDU FASEA

J. Rodriguez-Alarcon Gomez-etik aurrera



2. Laborategia: estrategia, gailuak eta errektiboak, kalitatearen inguruko kanpoko kontrolak

Osasun Publikoko Laborategi Arautzailearen Kimika Klinikoko Unitatea da Unitate Zentrala eta jaioberrietan baheketa egiteko programako analisisen arduraduna.

Estrategia:

TIR/DNA : 48 ordu baino ez dituzten haurren lehen laginean Tripsinogeno Immunoerreaktibo (TIR) zehaztea. Positibotzat joko ditugu TIR kontzentrazioa > 65 ng/ml duten laginak. Lagin horiei azterketa genetikoa egingo zaie Abbot-en 32 mutazioen kitarekin, FKaren alelo mutanteen %83 atzematen baititu programa honen xede diren herritarretan, eta Europaren aholkuak bete; izan ere, horien arabera, azterketa genetikoak gai izan behar du mutazioen %80 gutxienez atzemateko; gaixoen %96etan gutxienez mutazio bat identifikatzea esan nahi du horrek.

Estrategia horrekin, %3,4 izango dira negatibo faltsuak.

Gailuak:

Tripsinogeno Immunoerreaktibo (TIR) zehazteko, bestelako baheketetarako erabiltzen den DELFIA ekipoa erabiliko da, TIR errektiboaren kit-arekin.

Azterketa genetikoa Apply Biosystem-en 4 kapilarreko sekuentziadorearen bidez egiten da, Abbot-en 32 mutazioko kitarekin lotutakoarekin.

Osasun Publikoko Laborategiaren kanpoko kontrolak:

Kimika Klinikoko Unitatearen teknika guztiak Estatuko Erakunde Egiatzatzaile ENAC-en "Laborategi Klinikokoak: kalitateari eta eskumenari buruzko baldintza bereziak" UNE EN ISO 15189 arauak ziurtatutakoak dira, horrek egiten baititu jarraipen-auditoriak, urtero.

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

- A. Haurdun dagoen emakumeari jakinarazi** bere seme-alaba jaioberriari "orpoko proba" egiteko aukera emango zaiola, hainbat patologia atzemateko. Fibrosi kistikoari buruzko liburuxka eman. Lehen Mailako emaginen bidez egiten da proba, haurdunaldiaren hirugarren hiruhilekoan, haurraz erditzeko ikastaroan, bai eta haurdunaldiaren jarraipena egiten duten erietxe pribatuetan ere.
- B. Haurraz erditu berria den emakumeari jaioberrien baheketarako programaren berri eman**, berriz ere "familiarentzako liburuxka informatiboa eman" eta azterketa genetikoa egiteko baimena eskatu (**Adostasun/desadostasun informatua**, 2 Eranskina eta paperezko txartelaren atzeko aldea). Pediatrak haurra aztertzen duenean, baheketaren inguruko zalantzarik baduten galdetuko die gurasoei, osasun arloko langileek alde aurretik eman izango baitie gaixotasunaren berri; hala, Adostasun/desadostasun informatuaren agiria sinatuko dute gurasoek edo horien legezko ordezkariak lekuko gisa; ahal izanez gero, une horretan bertan.
- C. Jaioberriaren odol-lagina hartu** amaren aurrean eta bularra hartzen ari dela, ahal bada. Haurrak 48 ordu bete dituen egiten da, erietxean alta eman aurretik, 1.500 g-tik gora pisatzen duten eta 33. astera iritsi diren jaioberrietan, amaetxe publiko eta



pribatuetan. Gainerako kasuetan, aldez aurretik hitzartutako protokoloen arabera egingo da¹. Amaetxeetako erizainek egingo dute odol-ateratzea.

D. Amak edo haurraren legezko ordezkariak ez badu nahi jaioberriari proba egin diezaioten, "Bat ez etortze informatua" (1 Eranskina) sinatuko du. Pediatra koordinatzailea arduratuko da informazioa emateaz eta sinadura eskatzeaz, baheketa programaren arduraduna.

E. Laginak Oinarrizko Guneetako Idazkaritzetara bidali, jaioberrien eta horien amen datuak aplikazio informatikoan sartzen dituzte. Haurraren eta amaren datuak eta analisisen emaitzak aplikazio informatiko berezian sartzen dira. Fitxategi informatiko hori Osasun Sailarena da (EAEko haur jaioberrien erregistroa), ofizialki agertzen da EHAAn, eta bertan bildutako datuen konfidentzialtasuna bermatzen du, bai eta programa honen helburuetarako baino ez direla erabiliko ere. Prozesu hori odol-lagina ateratzen den egunean bertan egiten da, erietxe publikoetan. Amaetxe pribatuen kasuan, amaren eta haurraren datuekin batera odol-lagina bidaltzen dute erreferentziako erietxera, datuak han sartzeko.

F. Laginak Osasun Publikoko Laborategi Arautzailera bidali Oinarrizko Guneetako Idazkaritzetatik, Kimika Klinikoko Unitatera. Osasun Publikoko Laborategiko teknikari eta administrariak egunero ikuskatzen dituzte aplikazio informatikoan sartutako datuekin filtro-paperean jasotako laginak.

G. Osasun Publikoko Laborategiko teknikariak laginak aztertu eta emaitzak ematen dituzte, eta Unitateko buruak baliozkotu egiten ditu. FKaren kasuan, Tripsinogeno Imunoerreaktiboa (TIR) zehazten da. TIR kontzentrazioa > 65 ng/ml duten laginak positibotzat jotzen dira.

H. TIR positiboetan jarraitzen diren urratsak:

Laborategiak ezarritako muga-balioa gainditzen duten laginak positibotzat joko dira; gehienez ere lagin guztien %1 izango lirake horiek, gutxi gorabehera, eta azterketa genetikoa egiteko hautatuko dira, paperezko txartelaren atzeko aldean baimena sinatuta agertzen bada.

I. Azterketa genetikorako baimenik ez bada, beste proba bat eskainiko du koordinatzaileak; proba hori beste odol-lagin bat hartzean datza, jaioberriak hiru aste dituen TIRaren analisia egiteko. Familiak proba hori ere ez badu onartzen, hori idatziz jarri eta pertsona arduradunaren sinadura jasoko da.

- i. Emaitza negatiboa bada (balioa <40 ng/ml), koordinatzaileak emaitzaren berri emango dio familiari, bai eta proben emaitzen txostena ere.
- ii. Emaitza positiboa bada (balio >40 ng/ml), koordinatzaileak emaitzaren berri emango dio familiari eta Fibrosi Kistikoari dagokionez Erreferentziakoa den Unitatera (Gurutzetako Ospitalea) bidaliko du, izerdiaren testa egin dezaten.

J. Osasun Publikoko Laborategiko Unitate Zentraleko idazkariak azterketaren berri ematen dio oinarrizko guneko idazkaritzari posta elektronikoko eta telefono bidez. Koordinatzaile horrek honela jokatuko du, probaren emaitzaren arabera:

- **2 mutazio** genetiko. Koordinatzaileak familiari emaitzaren berri eman eta Fibrosi Kistikoari dagokionez Erreferentziakoa den Unitatera (gurutzetako Ospitalea) bidaliko du. Fibrosi Kistikoan Erreferentziakoa den Unitateko buruari ere jakinaraziko dio

¹ Ikus 3 Eranskineko "Jaioberriaren adinaren, pisuaren eta bahetutako patologien arabeko protokolo bereziak" atala.



- posta elektronikoa eta telefono bidez kasua, eta programaren aplikazio informatikoan ere erantsiko du.
- **Mutazio** genetiko bat. Koordinatzaileak familiari emaitzaren berri eman eta Fibrosi Kistikoari dagokionez Erreferentziakoa den Unitatera (Gurutzetako Ospitalea) bidaliko du. Fibrosi Kistikoan Erreferentziakoa den Unitateko buruari ere jakinaraziko dio kasua, posta elektronikoa eta telefono bidez, eta programaren aplikazio informatikoan ere erantsiko du.
 - **Mutazio genetikorik ez**, eta TIRaren hasierako balioa >100 ng/ml. Koordinatzaileak beste odol-ateratze bat egitea proposatuko dio familiari, jaioberriak hiru aste bete-tzen duenean TIRaren azterketa errepikatzeko.
 - a. TIRaren bigarren analisia negatiboa bada (balioa <40 ng/ml), familiari horren berri eman eta hortxe amaituko da baheketa.
 - b. Emaitza positiboa bada (balio ≥ 40 ng/ml), Fibrosi Kistikoari dagokionez Erreferentziakoa den Unitatera (Gurutzetako Ospitalea) bidaliko du. Unitate horretako buruari ere jakinaraziko dio kasua, posta elektronikoa eta telefono bidez, eta programaren aplikazio informatikoan ere erantsiko du.
 - **Mutazio genetikorik ez**, eta TIRaren hasierako balioa <100 ng/ml. NEGATIBOTZAT joko da, eta hortxe amaituko da baheketa.
- K. Fibrosi Kistikoan EAEko Erreferentzia den Unitatea** Gurutzetako Ospitaleko Pediatria Zerbitzuaren mende dago, eta atzemandako kasuaren jarraipena egiteko arduradun du, bai eta bigarren mailako diagnosi-probak ere (izerdiaren testa eta abar). Emaitza horiekin, behin betiko diagnosis ezartzen du: FK duen gaixoa; FKaren eramaile den gaixoa; jaioberri osasuntsua.
- L. Fibrosi Kistikoari dagokionez Erreferentziakoa den Unitateko buruak** Osasun Publikoko Laborategiko jaioberrien baheketarako programako koordinatzaileari egindako azterketen emaitzak eta behin betiko diagnosis, horretarako azterketa genetikoa edo izerdi proba positiboak erabilita. Eta informazio hori aplikazio informatikoan dartzeko du, behin betiko diagnosis eta eguna argi eta garbi adieraziz.
- M. Gurutzetako Ospitaleko Genetika Unitateak** ematez dizkie aholku genetikoak familiei. Azterketa genetikoak egiten dizkie gurasoei, anai-arrebei eta gaixotasuna eduki lezaketen gainerako senideei. Gurasoak eramaile badira, jaioaurreko diagnosis eskainiko die, etorkizunean izan ditzaketen seme-alabentzat.
- N. Jarraipena eta tratamendua** Fibrosi Kistikoari dagokionez Erreferentziakoa den Unitateak egiten du, familiaren pediatriarekin batera.



D.- KASU POSITIBOEN ETA ERAMAILEEN JARRAIPENA

Gurutzetako Ospitalearen parte-hartzea jaioberrien fibrosi kistikoaren baheketan. Erreferentziako Unitatea; Biokimika Zerbitzua; Genetikako Kontsulta.

1- Gurutzetako Ospitalea- Pediatria Zerbitzua- Fibrosi Kistikoaren Unitatea

1. Gurutzetako Ospitaleko Pediatria Zerbitzuan dago, egun, Fibrosi Kistikoan EAEko Erreferentzia den. Gurutzetako Ospitalearen Kontratu-Programan zehaztuta dago horren erkidez gaindiko esparrua. Estatu mailan ere aitortu du FKaren Espainiako Elkarteak (www.fibrosisquistica.com).
2. Mutazio genetikoren bat duten familiak berehala artatuko dituzte Fibrosi Kistikoaren Unitatean, eta gaixotasun horretan aditua den norbaitek informazioa emango die.
3. Mutazio 1 edo 2 dituzten jaioberri guztiei egingo zaie izerdiaren proba, diagnosia egiaztatzeko, eta odol periferikoa aterako zaie, azterketa genetikoa errepikatzen eta lortutako emaitzak tanta lehor batekin baliozkotzeko.
4. Jaioberriaren Lehen Mailako pediatrari ere jakinaraziko zaio, emaitza positiboa bada.

2- Gurutzetako Ospitalea – Biokimika Zerbitzua.

Cystic Fibrosis Foundation-ek (AEB) eta Fibrosi Kistikoaren Europako Batzordeak azpimarratzen dutenez, honako metodologia hau erabili behar da izerdiaren testa egiteko: izerdia biltzeko Gibson eta Cooken metodoa edo Macroduct erabiliko da eta, ondoren, kloro kontzentrazioa mikrolaginen kloridometroaren bidez zehaztu ("metodo kulonbimetrikoa"). EAEn, Gurutzetako Ospitalean soilik erabiltzen dute teknika hori.

3- Gurutzetako Ospitalea- Genetikako Kontsulta.

1. FK Unitateko pediatrek Genetikako Kontsultara bidaliko dituzte azterketa genetikotik positibo eman duten familia guztiak, aholkularitza genetikoa eskain diezaieten.
2. Gurasoei, anai-arrebei eta gaixotasuna eduki lezaketen gainerako senideei egingo zaizkie azterketa genetikoa, Immunologia Sailean.
3. Gurasoak FKaren eramaile badira, jaioaurreko diagnosia eskainiko die, handia baita seme-alabek FK edukitzeko arriskua (%25). Osasun eskaintza hori arriskua duten familia guztiei egiten zaie.



1 ERANSKINA

JAIOPERRIEN SORTZETIKO GAIXOTASUN BAHEKETAREN INGURUKO DESADOSTASUN INFORMATUA

OINARRIZKO GUNEA

A. INFORMAZIOA:

- Jaio eta bi egunera egiten da proba, haurrari orpotik odol-lagin bat hartuta.
- Odol-azterketa horrekin lau gaixotasun bilatzen dira: fenilzetonuria, sortzetiko hipotiroidismoa, kate ertaineko Acil CoA deshidrogenatuaren eskasia (MCAD) eta fibrosi kistikoa. Gehienetan, hasieran ez dute inolako sintomarik ematen, beraz, ez dira atzematen. Proba honi esker goiz harrapatzen dira, eta adimen-atzeratasun larria saihesten da lehen bi gaixotasunen kasuan, bat-bateko heriotza hirugarrenean, eta azkeneko gaixotasunari dagokionez, berriz, hobekuntza nabarmena lortzen da, arazoei aurrea hartu eta horien larritasuna arintzen baita.
- Haurrak horietako gaixotasunen bat badu eta goiz atzematen ez bada, sintomak agertzen direnean berandu izaten da kaltea saihesteko.
- Tratamendua oso eraginkorra eta sinplea da lehen hiru gaixotasunen kasuan: fenilzetonuriaren kasuan, dieta kontrolatu behar da, eta aminoazido bat (fenilalanina) gutxitu; hipotiroidismoaren kasuan, berriz, tiroidearen hormona hartu behar da; kate ertaineko Acil CoA deshidrogenatuaren eskasiari (MCAD) dagokionez, ez da denbora luzean baraurik egon behar. Fibrosi kistikoaren kasuan, gaur egun ez dago gaixotasun hori sendatzeko tratamendurik, baina goiz diagnostikatuz gero, hobera egiten dute sintomek, eta gaixoei bizi-kalitate hobea izaten dute.

Bestelako aukerak:

- Ez dago bestelako aukerarik gaixotasun horien ondoriozko kalteak saihesteko.

B. PROBAK DITUEN ARRISKUAK ETA KONPLIKAZIOAK:

- Probak ez du inolako arriskurik, orpoko ziztadaren ondoriozko mina ez bada. Sistema hori erabiltzen jaioperriei odol-lagin bat hartzeko, analisiren bat egin behar bazaie. Une egokian egiten ez bada (hobeto pentsatzeko asmoz erabakia atzeratuta, adibidez), gaixotasuna duen haurrak onura txikiagoa izango du, edo inolako onurarik ez.

BERAZ, HONAKO HAU AITORTZEN DUT:

- **Jakinarazi dizkidate** jaioperrietan sortzetiko gaixotasunen (fenilzetonuria, sortzetiko hipotiroidismoa, MCAD eta fibrosi kistikoa) baheketa egiteko proben abantaila eta desabantailak. Badakit, halaber, noiznahi alda dezake-dala erabakia.
- **Ulerdu dut** emandako informazioa, eta behar bezala erantzun dizkidate egin ditudan galderak.

BERAZ, AITA, AMA EDO TUTORE GISA (MARKATU dagokiona)

NIK,JAUNAK/ANDREAK, NAN

EZ DUT NAHI NIRE SEME-ALABARI PROBA HORI EGIN DIEZAIOTEN

Seme-alabaren izen-abizenak.....

Lekua eta eguna:

Sinadura:

Informatzailea:jauna/andrea, gisa

(izen-abizenak)

Lekua eta eguna:

Sinadura:



2. ERANSKINA

FIBROSI KISTIKOAREN ANALISI GENETIKOAREN INGURUKO ADOSTASUN/DESADOSTASUN INFORMATUA

A. INFORMAZIOA:

Fibrosi kistikoa gaixotasun hereditarioa da, eta 5000 jaioberritatik batek izaten du, gutxi gorabehera. Digestioari eta birikei eragiten die, eta haur horiek ez dute pisua behar bezala hartzen; horretaz gainera, maiz izaten dituzte arnasa-aparatuko infekzioak.

Jaioberrien baheketaren bidezko diagnosiari esker, goiz jartzen zaie tratamendua fibrosi kistikoa duten haurrei, dieta energetikoa, botikak eta fisioterapia ezartzen zaizkie. Eta tratamendu horrek bizitza luzeagoa eta osasuntsuagoa izaten laguntzen die.

Horretarako, odol-lagin txiki bat hartuko zaio zure haurrari, proba bat egin eta gaixotasunaren arrastoak dauden edo ez ikusteko. Lehen analisisan haurrak positibo ematen badu, beste analisi bat egin behar harko zaio, azterketa genetiko bat, lehen emaitza egiaztatzeko edo ezeztatzeko. Hala bada, amaetxean zegoenean hartutako laginean egingo da azterketa; beraz, ez zaio berriz ere odola atera behar.

Badakigu egoera honek ezinegona sor diezazukeela; hortaz, beste analisi bat egin behar izanez gero, jakin bezain pronto emango dizugu emaitzen berri. Batzuetan, beste diagnosi-proba osagarri batzuk behar izaten dira behin betiko diagnostia egiteko.

Biomedikuntzako Ikerketen inguruko uztailaren 3ko 14/2007 Legeak xedatutakoa betetzeko, zure baimena eskatzen dizugu, lehen aipatutako bigarren analisia beharrezkoa gertatuz gero.

B. HONAKO HAU AITORTZEN DUT:

- Ulertu dut emandako informazioa, eta nahi izan ditudan galdera guztiak egin ahal izan ditut.
- Jakinarazi didate azterketa honen ondoriozko datu genetiko guztiak osasunarekin eta zientziarekin lotutako helburuetarako soilik erabiliko direla, haurraren onerako.
- Jakinarazi didate laginen konfidentzialtasuna errespetatuko dela, etikak eta indarreko araudiek xedatu bezala.
- Jakinarazi didate datu horiek guztiak Datu Pertsonalen Babeserako 15/1999 Legeak bildutako printzipioen arabera erabiliko direla.
- Medikuak jakinarazi didanez, noiznahi ezeztatu dezaken emandako baimena.

BERAZ, AITA, AMA EDO TUTORE GISA (MARKATU dagokiona)

NIK,JAUNAK/ANDREAK, NAN

BAI

EZ

BAIMENA EMATEN DUT NIRE SEME-ALABARI ODOL-LAGIN BAT ATERATZEKO, FIBROSI KISTIKOARI BURUZKO LEHEN PROBA BAT EGITEKO ETA, BEHARREZKOA IZANEZ GERO, GAIXOTASUN HORREN INGURUKO BESTE AZTERKETA GENETIKO BAT EGITEKO

Seme-alabaren izen-abizenak

Lekua eta eguna:

Sinadura:

Informatzailea:jauna/andrea, gisa

(izen-abizenak)

Lekua eta eguna:

Sinadura:





2 b ERANSKINA

LAGINA JASOTZEKO TXARTELA

IZENA..... ZKA.....
 NOMBRE..... Nº.....




ABIZENAK.....
 APELLIDOS.....

 **Osakidetza**  **EUSKO JAURLARITZA**
GOBIERNO VASCO
 OSASUN SAILA
 DEPARTAMENTO DE SANIDAD

METABOLOPATIEN BILAKETA EGITARAUA
PROGRAMA DE DETECCION DE METABOLOPATIAS

2011-11 Whatman 903® SN 120790

SINATU BEHARREKO ORRIAREN ATZEALDEA

REF 10535077 Rev.1 CE IVD    Whatman GmbH
 Hahnestraße 3
 37586 Dassel
 Germany

LOT 6826908/81

TARJETA DE CRIBADO NEONATAL
No tocar los círculos. / No usar si está dañada.

Consentimiento para el cribado de Fibrosis Quística
 Después de haber sido informado, la persona abajo firmante,
 madre ó padre del niño.....

autoriza no autoriza

a los Facultativos responsables del cribado neonatal a realizar, si
 fuese necesario, un estudio genético.



3 ERANSKINA

JAIOPERRIEN BAHEKETA EGITEKO EAE-KO PROGRAMA

Programaren helburua, antolaketa, oinarrizko guneak, Unitate Zentralea, oinarrizko guneen eta Unitate Zentralearen koordinatzailearen funtzioak, protokolo bereziak, jaioperrien fitxategia, programaren egitura

Programaren helburua

Gaixotasuna goiz atzematea eta sortzetiko gaixotasunak dituzten pertsonak artatzea, jaioperrientzako baheketa programetan sartzeko nazioarteko irizpideak betetzen dituztenak. Une egokian beharrezko osasun laguntza emateak gaixotze-tasa, heriotza-tasa eta gaixotasun horiri lotutako ezgaitasunak gutxitzen ditu.

Antolaketa

Programak 4 oinarrizko gune ditu, Gurutzetako, Basurtuko, Donostiako eta Txagorritxuko erietxeetan, bai eta EAEko Osasun Sailaren Osasun Publikoko Laborategi Arautzailearen Unitate Zentralea ere.

Oinarrizko gune bakoitzak programaren koordinatzaile bat (jaioperrien pediatra), idazkaritza bat eta Obstetrizia eta Pediatriako erizain-talde bat ditu. Erietxearen egituraren zati dira guztiak.

Oinarrizko guneetako informazioa eta laborategian egindako azterketen emaitzak aplikazio informatiko berezi batean sartzen dira. Gune horiek guztiak elkarren artean erlazionatuta daude, web orriaren bitartez erabil daitezkeen aplikazio horren bidez; baimen zehatza behar da bertan sartzeko, programako pertsona bakoitzaren funtzioaren arabera.

Basurtuko Ospitaleko koordinatzailea Bizkaiko amaetxeentzako erreferente ere bada (gaur egun hiru amaetxe dira horiek: San Sebastian Klinika, Ama Zuriaren Klinika eta San Frantzisko Xabier Klinika; litekeena da 2010eko urtariletik aurrera Quiron Klinika ere bertan sartzea) eta erietxe horiek Basurtuko Ospitalera bidaltzen dituzte jaioperrien odol-laginak eta haur horiei nahiz euren gurasoei buruzko datuak.

Donostiako Ospitaleko koordinatzaileak beste horrenbeste egiten du eskualdeko hiru amaetxeekin eta Gipuzkoako Lurralde Historikoko 3 erietxe pribatuekin.

Oinarrizko Gunearen funtzioak

Informazioa

- Erietxeko langileek informazioa eman eta baimena eskatzen diete jaioperrien gurasoei.
- Administrazioako langileek jaioperriaren jaiotzaren eta horren gurasoen inguruko datuak biltzen dituzte, eta aplikazio informatikoan sartu.

Laginketa

- Odol-laginak amaetxean bertan jasotzen dira.



- Identifikazio datuak eta jaiotzaren ingurukoak biltzen dira.
- Oinarrizko gune bakoitzak jaioberri bakoitzari buruzko datuak sartzen ditu aplikazio informatikoan.
- Basurtuko eta Donostiako erreferentziako erietxeek eurei dagozkien amaetxeetako laginak jasotzen dituzte, jaioberrien jaiotzari buruzkoak, eta aplikazio informatikoan sartzen dituzte.

Laginak bidaltzea

- Eskualdeetako amaetxeetako eta amaetxe pribatuetako laginak egunero bidaltzen dira erreferentziako erietxeetara.
- Era berean, oinarrizko guneek egunero bidaltzen dituzte laginak Unitate Zentralera, Laborategi Arautzailera, azter ditzaten.

Kasu positiboen aurrean jarraitu beharreko bideak

- Unitate Zentralak telefono zeta posta elektronikoz jakinarazten dio oinarrizko guneko koordinatzaileari kasu positibo bat dagoela, horren berri izan bezain laster.
- Oinarrizko gunea familiarekin jartzen da harremanetan berehala, berria eman eta bigarren odol-lagin bat eskatzeko.
- Koordinatzaileak aplikazio informatikoan sartzen du behin-behineko diagnostia.
- Odol-lagina hartu ondoren, Unitate Zentralera bidaltzen dute, azter dezaten.
- Unitate Zentralak bigarren odol-lagin horren emaitza ematen dio oinarrizko guneari.
- Emaitza positiboa bada, oinarrizko guneak familiari deitzen dio berriz ere, eta koordinatzaileak gaixotasunaren emaitzaren, horren ondorioen eta tratamenduaren berri ematen dio, bai eta etorkizunean izan ditzaketen seme-alaben inguruko aholkuak ere.
- Koordinatzaileak aplikazio informatikoan sartzen ditu jaioberriaren behin betiko diagnostia eta tratamenduaren hasiera eguna.

Unitate zentralaren funtzioak (Osasun Publikoko Laborategia):

Laginak jasotzea:

Unitate Zentralak egunero jasotzen ditu oinarrizko 4 guneetako laginak, eta oinarrizko gune bakoitzeko aplikazio informatikoan sartutako jaioberrien jaiotzaren inguruko datuekin bat datozela egiaztatzen du.

Programako analitika guztien zerrenda

Kasu positiboen aurrean jarraitu beharreko ildoak:

Dagokion oinarrizko guneari telefono eta posta elektronikoko bidez kasu positiboaren berri eman, horren berri izan bezain laster.

Bigarren odol-lagina eskatu azter dezaten, eta horren emaitzaren berri eman oinarrizko guneari.

Emaitzak egunero-egunero sartu eta egiaztatu aplikazio informatikoan.

Jaioberrien laginak jasotzeko erabilitako paperaren urteroko kontrola eta banaketa egitea oinarrizko guneetan, bai eta programan atzemandako fenilzetonurikoek erabilitakoarena ere.

Programaren urteroko txostena egitea.

Oinarrizko guneko koordinatzailearen funtzioak

Gurasoei informazioa emateko, laginen ateratzeko, Unitate Zentralera bidaltzeko, kasu positiboen berri emateko, behin betiko diagnostia egiteko horiek unitate espezializatura



bidaltzeko eta tratamendua jartzeko prozesua koordinatzea, eta hori aplikazio informatikoan sartzea.

Gaixoen diagnosian, tratamenduan eta jarraipenean inplikaturako erietzeko gainerako zerbitzuekin (Endokrinologia, Metabolismoa, Arnasa-Aparatua eta abar) koordinatzea.

Erietzeko erizaintza-zerbitzuarekin koordinatzea, programak ongi funtziona dezan.

Osasun Publikoko Zuzendaritzaren aurrean erietxearekin hitzartutako kontratu-programako adierazle eta estandarrak betetzeko erantzukizuna hartzea.

Unitate Zentraleko koordinatzailearen funtzioak

Oinarrizko gunetako laginak jasotzeko, emaitzak aplikazio informatikoan sartzeko eta oinarrizko guneari kasu positiboen berri emateko prozesua koordinatzea.

Unitate Zentraleko idazkaritza koordinatzea, programak ongi funtziona dezan.

Programaren urteko txostena koordinatzea.

Osasun Publikoko Zuzendaritzaren aurrean Programaren urteko txostenean islatzen diren Laborategiaren Kalitate Adierazleen erantzule egitea.

Jaioberriaren adinaren, pisuaren eta bahetutako patologien arabeko protokolo bereziak

EAEko estrategia "odol-ateratze bakarrean" datza, eta bi odol-lagin hartzen dira orpotik, sortzetiko hipotiroidismoa (HC), Fenilzetonuria (PKU), kate ertaineko Acil CoA deshidrogenatuaren eskasia (MCAD) eta, hemendik aurrera, FK ere atzemateko. Eragin-eremuko jaioberri guztiak (%100) aztertzea bermatu behar da.

Programa martxan jarri zenetik hona ezarritako protokoloak eta egindako aldaketak zehazteko Jaioberrien Baheketarako Aholkularitza Batzordearen (programako kideek osatutakoa) txostena behar izan da aurrez, eta, ondoren, berriz, Osasun Publikoko Zuzendaritzaren zirkularra, programa erietxeetan martxan jartzeko eskatzen duena.

2.500 g-tik gorako jaioberri osasuntsuentzako protokoloa

1998ko maiatzean, baimena eman zitzaion oinarrizko guneei jaioberriei jaio eta 48 ordura odol-ateratzea egiteko, honako baldintza hauek guztiak bermatuz gero, betiere:

- Jaioberriak 48 ordu edukitzea,
- Haurdunaldia osatuta eta osasuntsu jaiotako haurra izatea,
- 2.500 g-tik gorako pisua edukitzea

Haurdunaldia osatu baino pixka bat lehenago jaiotako haurrak

Azterketa pilotu bat egin ondoren, honako protokolo hau jarraituko da haurdunaldia osatu baino pixka bat lehenago jaiotako haurrentzat.

- a. 33 aste edo hortik gora bete izango dituzte haurrek, eta 1.500 g edo horik gora pisatu beharko dute.
- b. Jaio eta 48 ordura egingo da odol-ateratzea.
- c. Azterketak programako patologietarako izango dira.
- d. Haurrak osasuntsu egongo dira odol-ateratzea egiteko unean.

Protokolo hau bat dator haurdunaldia osatu duten eta 2.500 g-tik gora pisatzen duten haurrenarekin.



33 aste bete baino lehen jaio eta 1500 g-tik behera pisatzen duten jaioberrien-tzako protokoloa

2000ko uztailaren 13an Metabolopatiaren programaren inguruko bileran hartutako erabakiaren arabera, Osasun Publikoko zuzendariak baimena eman zien oinarritzko guneei 2000ko urriaren 1etik aurrera honako protokolo hau jarraitzeko:

- A.- 1. odol-ateratzea:
 - Jaio eta 5-7 egunera
 - Zehaztu beharrekoak: programako patologia
- B.- 2. odol-ateratzea (1. aren emaitza zeinahi izanda ere):
 - Jaio eta 14-16 egunera
 - Zehaztu beharrekoak: programako patologia
- C.- Emaitzak baloratu eta tratamendua hasi, hala komeni bada.

Fenilzetonuriaren eta Hipotiroidismoaren baheketa egiteko protokoloak

Gaixotasun endokrinometabolikoen baheketa egiteko EAEko programa 80ko hamarkadan jarri zuten abian, Fenilzetonuria eta Hipotiroidismoa atzemanda. Hona hemen jaioberrietan gaixotasun horien baheketa egiteko protokoloa:

Fenilzetonuriaren baheketa:

Baheketaren helburua da muga-balioetik (2'5 mg/dL) gorako fenilalanina-tasa duten gaixoak bilatzea. Masen tandem espektrometria erabiltzen da egun analisia egiteko, eta hipofenilalaninemia kasuetan lagineko tyrosina-tasa baloratzen da. Muga-balioa gainditzen duten kasuetan, errepikatu egingo da analisia teknika berbera erabiliz (odol-tantak laginketa-txartelean), emaitza egiaztatzeko. Egiaztatu ondoren, metabolismoan adituak diren pertsonekin jarriko dira harremanetan, horien aholkuei kasu egiteko; hortxe amaituko da baheketa prozesua. Behin-behineko eta behin betiko diagnosiak, horiek aztertze erabilitako prozedurak eta espezialistek egindako jarraipena erregistroan islatuko dira.

Hipotiroidismoaren baheketa:

Hipotiroidismoa atzemateko TSH eta T4 aztertuko dira; positibotzat joko da TSH muga-balioetik (10'0 µU/mL) gora badago eta/edo T4 muga-balioetik (6'0 µU/mL) behera. Muga-balioa gainditzen duten kasu guztietan errepikatu egingo dira bi analisiak teknika berbera erabiliz (odol-tantak laginketa-txartelean), emaitzak egiaztatzeko. Egiaztatu ondoren, endokrinologian espezialista diren pertsonekin jarriko dira harremanetan, horien aholkuei jarraitzeko; hortxe amaituko da baheketa prozesua. Lehen analisisian koordinatzailearen iritziz desbiderazio handiak ikusten badira, komenigarri izan daiteke zuzenean Endokrinologia sailera deitzea, jarduketa aldiak murrizteko. Behin-behineko eta behin betiko diagnosiak, horiek aztertze erabilitako prozedurak eta espezialistek egindako jarraipena erregistroan islatuko dira.

33 asteko edo hortik gorako sexu bereko eta 1500 g-ko edo hortik gorako biki-entzako protokoloa.

- 1. odol-ateratzea:
 - Jaio eta 48 ordura
 - TSH, T4, fenilalanina eta azilkarnitinak zehaztu, filtro-paperean
 -
- 2. odol-ateratzea (1. aren emaitza zeinahi izanda ere):
 - Jaio eta 14 egunera



- TSH zehaztu

Gantz-azidoen beta oxidaziotik eta zehazki kate ertaineko Acil CoA deshidrogenatuaren eskasietatik (MCAD) eratorritako jaioberrien gaixotasunen baheketarako protokoloa.

1. odol-ateratzea:
 - Jaio eta 48 ordura
 - TSH, T4 total, Fenilalanina, Tirosina, C8, C10, C16 zehaztu filtro-paperean
3. odol-ateratzea (C8,C10 eta C16 azilkarnitinen balioak altuak badira)
 - C8, C10 eta C16 zehaztu filtro-paperean
 - azilkarnitinak 200 µl plasman zehaztu, lagina ahalik eta azkarren izoztuta
 - azilglizinak 1-2 ml pixan zehaztu, lagina ahalik eta azkarren izoztuta

Oinarrizko guneetako laginak erreferentziako erietxera (Bartzelonako Biokimika Institutua) bidaliko dira, 2 K karbono-elurrekin. Bartzelonako Biokimika Institutuak Programaren Unitate Zentralari (Osasun Publikoko Laborategi Arautzaileari) eta dagokion oinarrizko guneari jakinaraziko dizkie emaitzak, horien kontrola eta jarraipena egin dezaten.

BAHEKETETARAKO MUGA-BALIOAK

ZEHAZTU	EMAITZA
AZILKARNITINAK	
C ₈	0'0 - 0'5 µ mol/L
C ₁₀	0'0 - 0'5 µ mol/L
C ₁₆	0'0 - 8 µ mol/L
P K U	
L-Fenil Alanina	0'0 - 2'5 mg/dL
Tyrosina	0'0 - 3'0 mg/dL
HIPOTIROIDISMOA	
T S H	2'0 - 10'0 µU/mL
Tiroxina (T4)	6'0 - 20'0 µg/dL
T4 < 2500 g	5'0 - 20'0 µg/dL

* Filtro-paperean bildutako laginetarako. Datuak: Laborategi Arautzailea

EAEko haur jaioberrien erregistroa

Fitxategi honetan haur jaioberrien eta horien amei buruzko datuak sartzen dira, analisien emaitzekin eta kasu positiboen behin-behineko eta behin betiko diagnosien datuekin batera. Osasun Publikoko zuzendaria da fitxategiaren arduraduna, eta horrek bermatzen eta babesten ditu datu horiek.

a) Helburua eta aurreikusitako erabilerak:

EAEko haur jaioberri guztien zerrenda biltzea, jaioberrietan gaixotasun endokrinometabolikoen eta etorkizunean balizko gaixotasunen baheketa egiteko. Sortzetiko anomaliaren batekin jaio diren haurren zerrendan ahal izateko. Jaiotzasari eta edoskitzeari buruzko prebentzio kanpainak egitea.

b) Zer pertsona edo talderi eragiten die:

Lehen mailako arretako, arreta espezializatuko eta erietxe publiko eta pribatuetako gaixoei, eta aitortpena egin nahi duten medikuei.

c) Datuen jatorria eta datuak biltzeko prozedurak:



Datuak erietxeetan jasotzen dira, inkesten edo elkarrizketen, egindako proben, eta bildutako agirien bitartez.

d) Fitxategiaren oinarrizko egitura:

Ezaugarri pertsonalen eta osasunaren inguruko datu identifikatzaileak.

e) Datu-lagatzeak:

Estatistikak egiteaz arduratzen diren zerbitzu publikoei (Eustat), beste autonomia erkidegoetako osasun sailei eta osasun arloko eskumenak dituzten bestelako erakunde publikoei, eta Osakidetzari.

f) Fitxategiaren arduradun den organoa:

Osasun Sailburuordetzaren Osasun Publikoko Zuzendaritza.

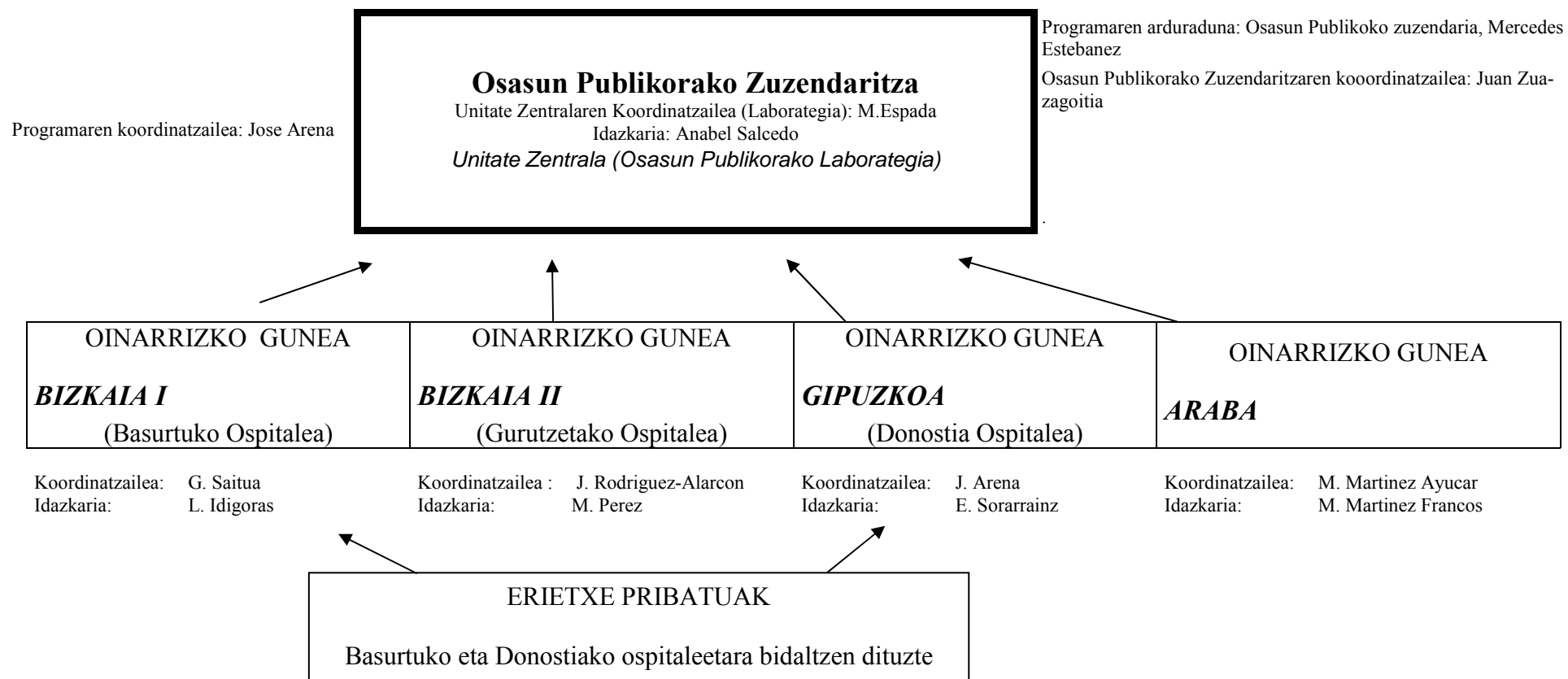
g) Datuak ikusteko, zuzentzeko, ezeztatzeko eta horiei kontra egiteko zerbitzua:

Osasun Saila. Osasun Sailburuordetza. Osasun Publikoko Zuzendaritza.

h) Segurtasun neurriei dagokienez eskatzen den maila:

Maila altua.

PROGRAMAREN EGITURA



**Programaren arduraduna**

Mercedes Estebanez, Osasun Publikoko zuzendaria, Osasun Saila
Donostia-San Sebastian kalea 1
01010 Vitoria-Gasteiz

Programaren koordinatzailea

Jose Arena, Donostia Ospitalea

Programaren koordinatzailea Osakidetza Organizazio Zentralean

Enrique Peiro
Osakidetza, Organizazio Zentralea
Araba kalea 45
01006 Vitoria - Gasteiz

Unitate Zentralaren koordinatzailea, Osasun Publikorako Laborategia

Mercedes Espada
M. Diaz de Haro, 60
Bilbo

Osasun Publikorako Zuzendaritzaren koordinatzailea

Juan Zuazagoitia, Osasunaren Sustapenerako arduraduna
Donostia-San Sebastian kalea 1
01010 Vitoria-Gasteiz

Bizkaia Ieko Oinarrizko Gunearen koordinatzailea (Basurtuko Ospitalea)

Gabriel Saitua

Bizkaia IIko Oinarrizko Gunearen koordinatzailea (Gurutzetako Ospitalea)

Justino Rodriguez-Alarcon

Gipuzkoako Oinarrizko Gunearen koordinatzailea (Donostia Ospitalea)

Jose Arena

Arabako Oinarrizko Gunearen koordinatzailea (Txagorritxu Ospitalea)

Mercedes Martinez Ayucar



F.- BIBLIOGRAFIA

- 1-Comeau AM, Parad RB, Dorkin HL, et al. Population-based newborn screening for genetic disorders when multiple mutation DNA testing is incorporated: a cystic fibrosis newborn screening model demonstrating increased sensitivity but more carrier detections. *Pediatrics* 2004;113:1573-81.
- 2-Centers for Disease Control and Prevention. Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. *MMWR* 2004;53(No. RR-13): all issue.
- 3-Welsh MJ, Ramsey BW, Accurso F, Cutting GR. Cystic fibrosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al., eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001;5121-88.
- 4-Ahmed N, Corey M, Forstner G, et al. Molecular consequences of Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (*CFTR*) gene mutations in the exocrine pancreas. *Gut* 2003;52:1159-64.
- 5-Parad RB, Comeau AM, Dorkin HL, et al. Sweat testing newborn infants detected by cystic fibrosis newborn screening. *J Pediatr* 2005 Sep;147(3 Suppl):S69-72.
- 6-Boyle MP. Nonclassic cystic fibrosis and *CFTR*-related diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:498-503.
- 7- Giusti R, Badgwell A, Iglesias AD, and the New York State Cystic Fibrosis Newborn Screening Consortium. New York State Cystic Fibrosis Consortium: The First 2.5 Years of Experience With Cystic Fibrosis Newborn Screening in an Ethnically Diverse Population. *Pediatrics* 2007;119:e460-e467
- 8.-Farell Ph, Rosenstein B, White T, Accurso F, Castellani C. et al. Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *J Pediatr* 2008;153:
- 9.-Grosse S, Boyle C, Botkin J, Comeau AM, Kharrazi M. Et al. Newborn Screening for Cystic Fibrosis. Evaluation of Benefits and Risks and Recommendations for State Newborn Screening Programs. *MMWR* October 15, 2004/53 (RR13);1-36
- 10.-Comeau AN, Parad R, Dorkin H, Dovey M, Gerstle R. Et al. Population-Based Newborn Screening for Genetic Disorders When Multiple Mutation DNA Testing Is Incorporated: A cystic Fibrosis Newborn Screening model Demonstrating Increased Sensivity but More Carrier Detections. *Pdiatrics* 2004; 113: 1573-1581
- 11.-Munck A, Dhondt JL, Sahler C and Roussey M. Implementation of the French Nationwide Cystic Fibrosis Newborn Screening Program. *J Pediatr* 2008;153:228-233
- 12.-Tellería JJ, Alonso MJ y Blanco A. Cribado neonatal de la fibrosis quística An *Pediatr Contin* 2005;3:168-172
- 13.- Parad R, Comeau AM, Dorkin H, Dovey M, Gerstle R. et al Sweat testing infants detcted by cystic fibrosis newborn screening *J Pediatr* 2005;147:S69-S72
- 14.-LeGrys V, Yankasaskas J, Quittell, Marshall B and Mogayzel P. Diagnostic Sweat Testing: The Cystic ibrosis Foundation Guidelines *J Pediatr* 2007;151:85-89
- 15.-Comeau AM, Accurso F, White T, Campbell P, Hoffman G, et al. Guidelines for Implementation of Cystic Fibrosis Newborn Screening Programs: Cystic Fibrosis Foundation Workshop Report. *Pediatrics* 2007;119:495-518
- 16.- Parad R and Comeau AM. Diagnostic Dilemmas Resulting from the Immuno reactive Trysinogen Cystic Fibrosis Newborn Screening Algorithm. *J Pediatr* 2005;147:S78-S82