

## VISUOTINIAM NAUJAGIMIŲ PATIKROS PLĖTRAJ SIŪLOMŲ LIGŲ ATITIKIMAS NACIONALINIAM VEIKLOS, SUSIJUSIOS SU RETOMIS LIGOMIS, PLANE PATVIRTINTIEMS KRITERIJAMS

Nacionalinis veiklos, susijusios su retomis ligomis, planas, patvirtintas Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2012 m. spalio 18 d. įsakymu Nr. V-938 „Dėl Nacionalinio veiklos, susijusios su retomis ligomis, plano patvirtinimo“ (toliau – Planas), nustato naujagimių patikros plėtrą ir Plano 34 punkte nustatyti ligos, įtraukiamos į visuotinės naujagimių patikros sąrašą, kriterijai:

„34. Liga įtraukiama į visuotinės naujagimių patikros sąrašą, jei atitinka šiuos Tarptautinės visuotinės naujagimių patikros draugijos (angl. *International Society for Neonatal Screening*, ISNS) kriterijus:

34.1. patvirtinta tiesioginė ankstyvos visuotinės patikros nauda naujagimiui, t. y. nustačius ligą pradinėje stadijoje, galima ją gydyti ir taip išvengti komplikacijų;

34.2. išlaikoma ekonominė pusiausvyra tarp visuotinei patikrai reikalingų lėšų ir kitų su

ligos gydymu susijusių išlaidų;

34.3. visuotinei naujagimių patikrai naudojami testai yra patikimi;

34.4. diagnozavus ligą, užtikrinama sisteminga paciento sveikatos priežiūra.“

---

### BIOTINIDAZĖS STOKA (BTDs) ORPHA:79241, OMIM # 253260

---

#### **34.1. patvirtinta tiesioginė ankstyvos visuotinės patikros nauda naujagimiui, t. y. nustačius ligą pradinėje stadijoje, galima ją gydyti ir taip išvengti komplikacijų:**

Patvirtinus BTDs naujagimystėje ir pradėjus gydymą biotinu išvengiama klinikinių simptomų išsivystymo: psichinės ir fizinės raidos atsilikimo, neurologinės simptomatikos, traukulių, neurosensorinio kurtumo, regos nervo atrofijos, dermatologinių simptomų ir metabolinių komplikacijų, kurios gali lemti paciento mirtį.

#### Literatūra:

1. Maguolo A., Rodella G., Dianin A., Monge I., Messina M., Rigotti E., Pellegrini F., Molinaro G., Lupi F., Pasini A., et al. Newborn Screening for Biotinidase Deficiency. The Experience of a Regional Center in Italy. *Front. Pediatr.* 2021;9:661416. doi: 10.3389/fped.2021.661416
2. Jay, A., Conway, R., Feldman, G. et al. Outcomes of individuals with profound and partial biotinidase deficiency ascertained by newborn screening in Michigan over 25 years. *Genet Med* 17, 205–209 (2015). <https://doi.org/10.1038/gim.2014.104>
3. Loeber JG: Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *Journal of inherited metabolic disease* 2007; 30: 430–438.
4. Wolf B. Biotinidase Deficiency. 2000 Mar 24 [Updated 2023 May 25]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1322/>
5. Ebru Canda, Sema Kalkan Uçar, Mahmut Çoker. Biotinidase Deficiency: Prevalence, Impact And Management Strategies. *Pediatric Health Med Ther.* 2020 May 4;11:127–133. doi: 10.2147/PHMT.S198656.
6. Biotinidase Deficiency (Synonym: Late-Onset Multiple Carboxylase Deficiency) *GeneReviews®* [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1322/>
- 7.

#### **34.2. išlaikoma ekonominė pusiausvyra tarp visuotinei patikrai reikalingų lėšų ir kitų su ligos gydymu susijusių išlaidų;**

VNT dėl BTDs išlaidos (jei gimstamumas 18 tūkst/metus): ≈90 tūkst EUR/metus.

Ekonominė nauda - ankstyvas ligos nustatymas ir nebrangus gydymas biotino papildais (be jokių žinomų šalutinių reiškinių) gali užkirsti kelią sunkiam, negrįžtamam neurologiniam pažeidimui ir kitoms rimtoms sveikatos problemoms, kurios, jei būklė lieka nediagnozuota ir negydoma, yra susijusios su didelėmis ilgalaikėmis sveikatos priežiūros išlaidomis.

Naujagimių patikrinimas dėl biotinidazės trūkumo yra ekonomiškai efektyvus su 94% tikimybe (1, 2).

Pjemonto (Italija) naujagimių tikrinimo centro 30 metų patirtis įrodė, kad gydymas biotinu, leido visiškai išvengti BTDS simptomų atsiradimo ir komplikacijų (3).

BTDS pacientų diagnozuotų VNT metu ir pagal klinikinius požymius ligos pasireiškimas (4):

Simptomai	BTDS diagnozuota VNT ir gydoma iki pasireiškimo	BTDS diagnozuota esant klinikiniams požymiams
Regimojo nervo atrofija	0%	40%
Klausos pakenkimas	0%	30-40%
Vėluojanti kalbos raida	0%	60%
Vėluojanti motorinė raida	0%	50%

Naujagimių patikra dėl biotinidazės stokos yra plačiai pripažinta kaip itin ekonomiškai efektyvi ir PSDF lėšas taupanti sveikatos apsaugos priemonė.

Literatūra:

1. <https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/contenidoGenerico.jsp?idDocument=f547f50d-03ac-11e5-9e16-d107cd1682ec&idCarpeta=993a9b1d-7aed-11e4-a62a->
2. Cost-Effectiveness Analysis of a National Newborn Screening Program for Biotinidase Deficiencydoi: 10.1542/peds.2014-3399. Epub 2015 Jul 13.
3. Neonatal screening for biotinidase deficiency: A 30-year single center experience. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2017.08.005>.
4. Newborn screening for biotinidase Deficiency. [https://legacyscreening.phe.org.uk/policydb\\_download.php?doc=771](https://legacyscreening.phe.org.uk/policydb_download.php?doc=771)

### 34.3. visuotinei naujagimių patikrai naudojami testai yra patikimi;

Biotinidazės aktyvumo nustatymo metodai sauso kraujo mėginiuose pasižymi 93,1 – 100% jautrumu ir 95,1 – 99% specifiškumu.

Literatūra:

1. Specificity and sensitivity of biotinidase activity measured from dried blood spot by colorimetric method DOI: 10.5455/annalsmedres.2019.07.415
2. Pilot evaluation of a neonatal fluorometric screening kit (poster abstract) – “2016 Newborn Screening & Genetic Testing Symposium”
3. Evaluation of an Enzymatic Method for Screening of Biotinidase Deficiency from Newborns

### 34.4. diagnozavus ligą, užtikrinama sisteminga paciento sveikatos priežiūra

Pacientai, kuriems diagnozuota BTDS visą gyvenimą gydomi biotino papildais: 5–10 mg biotino per parą tiems, kurių vidutinis fermentų aktyvumas serume yra mažesnis nei 10%, ir 2,5–10 mg per parą tiems, kurių vidutinis fermentų aktyvumas serume yra 10–30%.

BTDs diagnozuojama ir pacientai gydomi bei vykdoma jų priežiūra universiteto ligoninėse: VULSK ir LSMUL.

Yra parengtos diagnostikos ir gydymo metodikos:

1. PAVELDIMŲ MEDŽIAGŲ APYKAITOS LIGŲ NAUJAGIMYSTĖS LAIKOTARPIU DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS.
2. ĮGIMTŲ MEDŽIAGŲ APYKAITOS LIGŲ METABOLINIŲ KRIZIŲ DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO METODIKA