HEMOFILIA

MAITE URANGA
Hematologia eta Hemoterapia Zerbitzua
Arantzazuko Amaren Ospitalea
Donostia

Hemofilia odolaren koagulazio-prozesuan eta berezikiago protronbinaren jarduera intrintsekoan parte hartzen duten VIII. Faktorearen (A hemofilia) edo IX. Faktorearen (B hemofilia) sortzetiko eskasia da.

SINTOMATOLOGIA KLINIKOA

Hemofiliaren sintoma behinena odoljarioak dira, edozein arrazoirengatik, baita arrazoi hutsalengatik ere agertzen direnak eta bere kasa geratzen ez direnak, beren lokalizazioan irauten dutenak. Giltzadura-barneko odoljarioak dira hemofiliaren forma grabeetan manifestaziorik ezaugarrienak eta usuenak. Artikulazio handiak afektatzen dira gehien. Hemartrosi errepikatuek mintz sinobialaren proliferazio handia dakarte, eta horrek bere aldetik odoljarioak sarriago eragiten ditu, sinobitisa kroniko bihurtuz azkenerako. Odoljario berri bakoitzak giltzaduraren flexioko kontraktura-maila handiagoa baldintzatzen du eta modu progresiboan muskuluen eta lotailuen atrofia agertzen da, giltzadura estutuz eta kartilagoa suntsituz –ARTROPATIA HEMOFILIKOA-.

Odoljarioak lokalizazio desberdinetan ager daitezke, eta kokapen bakoitzean sintomatologia oso berezia emango dute.

DIAGNOSTIKO BIOLOGIKOA

Diagnostikoa VIII. eta IX. faktoreen jardueraren maila plasmatikoan oinarritzen da, eta horren arabera hemofilien sailkapen bat egin daiteke, faktore plasmatikoaren tasari begira:

- Grabea, normaltasunaren % 1 baino gutxiago
- Moderatua, normaltasunaren % 1-5 bitartean
- Arina, normaltasunaren % 6-40 bitartean

Odoljario-zeinuak faktore espezifikoaren gabezi mailarekin lotuak daude.

A.- HEMOFILIA ETA VIII. FAKTOREA

A hemofiliaren ezaugarria da VIII. faktorearen (VIII:C faktorearen) jarduera koagulatzailearen hutsunea edo eskasia plasman, von Willebrand faktorea (v.W.F.) normal agertzen den bitartean.

VIII. faktorea eta v.W.F faktorea bi proteina desberdin dira, egitura, funtzio biologiko eta adierazpen antigeniko diferenteak dituztenak, baina plasman batera doaz, konplexu bimolekularra eratuz: VIII. faktorea/v.W.F.

VIII. faktoreak jarduera koagulatzaile eta antigeniko propioak dauzka, eta v.W.F. faktoreak plaketen eta odol-hodietako subendotelioaren arteko interakzioan hartzen du parte. Faktore horren eskasiak von Willebrand-en gaixotasuna eragiten du, baina ez da orain eskuartean dugun gaia.

VIII. faktorearen kodeketaren gene erantzulea X kromosomaren beso luzearen muturrean dago kokatua. 186.000 base-bikotez osatua dago, eta horietatik 9.000 26 exoiri dagozkio (kodeketa-sekuentzia) eta gainerako 177.000 bikoteak, berriz, 25 introiri dagozkie.

Gaur egun ez dira zehazki ezagutzen VIII. faktorearen sintesian parte hartzen duten organo eta ehun guztiak. Faktore honen eskasia duten gizaki nahiz animalietan egindako gibeleko transplanteek erakusten duten bezala gibelak sintetizatzen du proteina hau. Odol-hodien endotelioko zelulak, proteina hori sintetizatzeko gai izan ez arren, depositatzeko leku bat eskaintzen diote. Barea, giltzurrunak eta linfozitoak dira sintesirako beste leku posible batzuk.

Proteina prozesatu egiten da zelularen barruan eta heterodimero bihurtzen (pisu molekularrez oso aldakorrak diren kate arin batek eta beste kate astun batek osatuak)

VIII. faktore helduaren molekula hau zirkulaziora jariatzen da, eta bertan plasmako v.W.F. faktorearekin elkartu ondoren estabilizatu egiten da.

B.- HEMOFILIA ETA IX. FAKTOREA

B hemofiliaren ezaugarria IX. faktorearen sortzetiko akatsa da.

Faktore horren sintesia kodetzen duen genea, VIII. faktorearena bezalaxe, X kromosomaren beso luzearen muturrean kokatzen da, eta 8 exoi eta 7 introiz dago osatua. Gibelean sintetizatzen da, kate polipeptidiko bakar baten moduan, eta odol-zirkulaziora jariatzen den proteina helduaren azken adierazpenera heltzeko hainbat aldaketa dira beharrezkoak. Faktore honek plasman duen batez besteko bizia 18-24 ordukoa da.

HERENTZIA

A eta B hemofiliak X kromosomari lotutako ezaugarri azpirakor bezala transmititzen dira, eta horregatik emakumeek gaixotasuna transmititu bai, baina ez dute gaitza jasaten.

Eraimaile batek bi X kromosoma dituen bitartean (X'-X), horietako bakar bat adierazten da zelula somatiko jakin batean. Bigarren X kromosomaren inaktibazioa "lionizazio" izenarekin ezagutzen den prozesu baten bitartez gertatzen da eta ausazko prozesua da. Horrela, eramailearen zelula batzuek VIII. edo IX. faktorea produzituko dute (X kromosoma aktiboa dutenek), eta beste batzuek, berriz, ez dute espresatuko (horietan kromosoma aktiboa X' delako). Emakume horiek genetipikoki gaixorik daude, baina fenotipikoki berriz, osasuntsu. X' kromosoma hori gizonezkoari transmititzeak, ordea, gaixotasuna jasatea dakar, bere hornidura genetikoan gizonak ez baitauka ez baitauka X' kromo-

soma neutralizatzeko
poaren nahiz fenotip
din eta ama eramaile
filikoaren alaba izang

IX. faktorearen
naren lehen mailako

Hemofilia sorra
hondakin aminoazido
an dagoen erlazioa ez

VIII. faktoreare
bertan gerta daitezkee

Une honetan, et
guztiak identifikatu al

Genearen edoze

- Mutazio puntu
- Delezioak
- Intsertzioak
- Inbertsioak

Mutazio-motak
inhibitzaileen agerpen

ERAMAILEEN DIA

Lehentxeago aip
mailak asko aldatzen d

Emakume hauen
kontzentrazioak hain d
du espezifikoa behar iz

Aholku genetiko
rreko diagnostikoari b
ondoren erabaki zuzen

Zuhaitz genealog
artean:

A.- Eramaile baztertua:
Aitaren familian

B.- Eramaile derrigorre
Aita hemofilikoar
Amaren aldetik fa
ren bat duenean.

C.- Eramaile posiblea:
Bere amaren alde
afektatu bakar bat ere e

soma neutralizatzeko gai den beste kromosoma normalik. Paziente hauek (arrak) genotipoaren nahiz fenotipoaren aldetik gaixoak dira. Emakume batek gaitza jasango luke baldin eta ama eramailearen eta aita bi X kromosomak afektatuak edukiko lituzkeen hemofilikoaren alaba izango balitz, eta kasu hori oso-oso arraroa da.

IX. faktorearen genea erabat klonatua eta sekuentziatua izan da, eta horrek proteinaren lehen mailako egitura ezagutzeko modua eskaini du.

Hemofilia sorrarazten duten mutazioen analisia oso interesgarria da, erasandako hondakin aminoazidoaren, bere lokalizazioaren eta galdutako funtzio espezifikoaren artean dagoen erlazioa ezartzea posible egin duelako.

VIII. faktorearen genearen azterketa zailagoa da bere tamaina handiagoagatik, eta bertan gerta daitezkeen mutazioak oso heterogeneoak direlako.

Une honetan, eta teknika bereziei esker (PKE, SSCP eta beste batzuk) ia mutazio guztiak identifikatu ahal izan dira.

Genearen edozein eskualdetan hainbat eratako mutazioak gerta daitezke:

- Mutazio puntualak
- Delezioak
- Intsertzioak
- Inbertsioak

Mutazio-motak harremana dauka gaixotasunaren larritasun-mailarekin eta baita inhibitzaileen agerpenarekin ere tratamenduan zehar.

ERAMAILEEN DIAGNOSTIKOA – AHOLKU GENETIKOA

Lehentxeago aipatutako "lionizazio" prozesua dela-eta, VIII. eta IX. faktorearen mailak asko aldatzen dira eramaile batetik bestera.

Emakume hauen proportzio txiki baina esanguratsu batek plasman dituen faktore-kontzentrazioak hain dira baxuak ezen bere bizitzan zehar ziur edukiko dutela tratamendu espezifikoa behar izango duen odoljarioren bat edo beste.

Aholku genetikoaren helburua zera da: gurasoei informazio egokia ematea jaioaurreko diagnostikoari buruz eta baita eramaileak detektatzeko probei buruz ere, beraiek ondoren erabaki zuzenak hartu ahal izateko.

Zuhaitz genealogikoaren bitartez, hiru kategoria egin ahal izango ditugu eramaileen artean:

A.- Eramaile baztertua:
Aitaren familian hemofiliaren aurrekinak egon eta aita afektatua ez dagoenean.

B.- Eramaile derrigorrezkoa:
Aita hemofilikoaren alaba.
Amaren aldetik familian hemofiliaren aurrekinak daudenean eta seme hemofilikoren bat duenean.

C.- Eramaile posiblea:
Bere amaren aldetik hemofiliaren aurrekinak daudenean familian eta berak seme afektatu bakar bat ere ez duenean.

Seme afektaturen bat duen emakumea, beste senide hemofilikorik gabe (hau agerpen berriko kasu bat da eta hemofiliko guztien herena suposatzen du). "De novo" kasu horiek hiru arrazoi desberdin direla medio gerta daitezke:

C-1.- Amaren aldetiko isileko adar baten bitartez: bertan eramaileen hainbat belaunaldi emango dira, baina gizonezko afektaturik gabe, eta beraz ez da eramaile egoera hori deskubritzen hemofilikoren bat agertu arte.

C-2.- Aitonaren zelula germinalean meiosi bat gertatzen da, eta kasu honetan ama eramailea da. Hauxe da kausarik ohizkoena.

C-3.- Gizonezko hemofilikoaren amaren zelula germinalean mutazio bat gertatzen da; hau da egiazko "de novo" kasua, eta emakumea ez da eramailea.

C-4.- Agerpen berriko kasuak sorrarazten dituzten bestelako arrazoi batzuk, oso-oso arraroak, emakumea eramaile izan gabe, dira: amaren mosaizismo germinala eta mosaizismo somatikoa, zelula afektatuen proportzio handiarekin, hemofilikoan.

Derrigorrezko eramaileen taldean, B taldean alegia, eramaile izateko probabilitate genetikoa % 100ekoa da: hortik bere izena (derrigorrezko eramaileak). Kasu honetan ez da behar beste inolako probarik beren egoera baieztatzeko. Baina egin behar dena da dauzkaten VIII. edo IX. faktorearen mailak dosifikatzea, odoljarioak edukitzeko duten arriskua baloratzeko.

Eramaile posibleen taldea, hau da C taldea, aztertzeko modukoa da, eta horretarako hiru aukera dauzkagu:

1.- Zuhaitz genealogikoa (honekin probabilitate estatistikoa lortuko dugu, besterik ez).

2.- Faktoreen ikerketa funtzionalak (gaur egun ez da ia batere erabiltzen bide hau).

3.- Azterketa molekular genetikoak. Gaur egun proba horiek egiten dira odol-zeluletatik ADNa atereaz eta VIII. eta IX. faktoreak kodetzen dituzten geneak ezagutuz (lehen esan dugun bezala X kromosomaren beso luzearen muturrean daude kokatuak).

Azterketa molekular genetikoak izan daitezke zeharkakoak eta zuzenekoak.

* Zeharkako metodoak polimorfismoen banaketa-analisian oinarritzen dira edo markatzaile genetiko intra nahiz extragenetikoetan, eta horiek balio dute familia jakin batean gene akastunaren aztarnak jarraitzeko, gaixotasuna sorrarazi duen akats zehatza oraindik ere ezagutzen ez den arren.

Polimorfismoen banaketa-analisiaren funtsa da markatzaile bakoitzaren alelo desberdinak detektatzea. Alelo horiek tamaina desberdineko banda gisa bisualizatuak izan daitezke. Hainbat prozesuren ondotik, normalean familia bakoitzaren kasuan haplotipo jakin bat lotu daiteke gaixotasunarekin. Akats genetikoari lotuak dauden aleloak heredatu dituzten emakumeak hemofiliaren eramaileak izango dira.

Azterketa hauetan beharrezkoa da hemofiliaren diagnostikoa aldez aurretik egitea, eta hemofilikoaren lagin edo mostraren bat edukitzea. Zenbait kasutan, familiako kide asko aztertu beharko dira konklusio batera iritsi ahal izateko eta batzuetan ez dira informaziozkoak. Beraz, ez digute modurik ematen eramaileen diagnostiko bat egiteko ezta

jaioaurreko diagnost
maila handia eskaintz

* Zuzeneko m
oinarrituak. Metodo
laginik gabe, edo ze
eduki gabe ere. Zuze
jakin batekin lotzeko
bilgarriak dira kasu n
nostikoaren abantaile
manifestazio klinikoe
sortzeko gaitasun pos
koaren tratamenduan.
tuen eskura soilik dau

JAIOAURREKO DI

Jaioaurreko diag
aurrez komentatutako

Aurreneko kontu
tzeak, begi-bistakoa de
kulinoa baldin bada, b
ke metodo hauetakoren

1.- Bilo korionik
2.- Amniozentesi
3.- Odol fetalaren

Beti konprobatu
niketako edozein egin
terapia jarri beharko da

1.- BILO KORIONIKO

Haurdunaldiaren
Hemofiliaren kasuan m
astea baino lehenago eg

Garrantzi handiko
bidez, batez ere Polime

Fetuaren sexua 24
morfismoen analisia egi
ala ez. Mutazioa identifi
tza osatzeko behar den

2.- B.K.B AMNIOZEN

Bilo korionikoen b
haurduntza ernarialdiar
amniozentesia haurduna

jaioaurreko diagnostikorik egiteko ere, baina informazio-familietan, ordea, ziurtasun-maila handia eskaintzen digute.

* Zuzeneko metodoak gaixotasuna sortzen duen mutazioaren detekzioan daude oinarrituak. Metodo hauekin posible da diagnostikoa egitea baita paziente afektatuaren laginik gabe, edo zenbait kasutan baita familiaren barruan hemofiliaren diagnostikoa eduki gabe ere. Zuzenean identifikatzen da alterazio genetikoa, gaixotasuna haplotipo jakin batekin lotzeko premiarik gabe. Eta arrazoi horregatik, metodo hauek bereziki erabilgarriak dira kasu noizbehinkakoetan eta agerpen berrikoetan. Gainera, zuzeneko diagnostikoaren abantailen artean sartzen da mutazioak (genotipoa, alegia) gaixotasunaren manifestazio klinikoekin (fenotipoarekin) lotzeko aukera, hala nola baita inhibitzaileak sortzeko gaitasun posiblea ere, horixe izanik konplikaziorik serioena paziente hemofilikoaren tratamenduan. Metodo nekosoak, zailak eta garestiak dira, laborategi espezializatuen eskura soilik daudenak.

JAIOAURREKO DIAGNOSTIKOA

Jaioaurreko diagnostikoaren prozesu bati hasiera eman aurretik, ezinbestekoa da aurrez komentatutako metodo horien bitartez eramailearen egoera frogatzea.

Aurreneko kontua fetuaren sexua identifikatzea da. Fetua femeninoa dela egiaztatzeak, begi-bistakoa den bezala, ikerketa eta azterketen amaiera esan nahi du. Fetua maskulinoa baldin bada, berriz, hemofiliaren jaioaurreko diagnostiko espezifikoa egin daiteke metodo hauetakoren baten bitartez:

1.- Bilo korionikoen biopsia
2.- Amniozentesia
3.- Odol fetalaren lagin bat lortuz kordozentesi bidez

Beti konprobatu behar da amaren VIII. edo IX. faktorearen maila plasmatikoa tekniketako edozein egin aurretik, eta jarduera % 50 baino txikiagoa baldin bada, ordezko terapia jarri beharko da martxan.

1.- BILO KORIONIKOEN BIOPSIA (B.K.B)

Haurdunaldiaren 11. eta 13. astea bitartean egiten da. Hauxe da aukerako teknika. Hemofiliaren kasuan material fetala lortzeko helburu diagnostikoekin haurduntzako 11. astea baino lehenago egitea gomendatzen da.

Garrantzi handikoa da laginaren kutsadura ebitatzea, amaren bilo korionikoekin adibidez, batez ere Polimerasaren Kate-Erreakzioa (PKE) teknika erabiliz gero.

Fetuaren sexua 24 ordutan determinatzen da. Beste 48 ordu behar daitezke polimorfismoen analisia egiteko PKE erabiliz, eta horrek esango digu fetua hemofilikoa den ala ez. Mutazioa identifikatzeko prozesuan beste 7-10 egun emango dira, eta beraz, emaitza osatzeko behar den denbora, guztira, 7-14 egunekoa izan ohi da.

2.- B.K.B AMNIOZENTESIAREN AURREAN

Bilo korionikoen biopsiak Amniozentesiaren aldean daukan lehenengo abantaila da haurduntza ernarialdiaren aurreneko hiruhilekoan eteteko dagoen aukera, zeren eta amniozentesia haurdunaldiaren 15. astetik 18. astera bitartean egiten baita normalean.

3.- KORDOZENTESIA

Gaur egun ez da erabiltzen odol fetalaren lagin bat lortzeko.

Jaioaurreko diagnostikoaren perspektiba berriak ondorengoak dira: amniozentesi goiztiarra (16. astearen aurretik), obulua ezarri aurretik egingo den jaioaurreko diagnostikoa, 8 zelulako estadioa arte (horretarako zelula horietako bat edo bi isolatzen dira eta bere ADNa aztertzen da, behin PKE bidez ADN hori anplifikatu ondoren; prozedura horrek "in vitroko" ernalketa bat egitea suposatzen du).

Oraindik ere esperimentazio-bidean dagoen beste teknika bat amaren odol-zirkulazioan dauden zelula fetalen analisia izango litzateke; honek fetuaren sexua 7. astean jakiteko modua emango liguke, eta akats genetikoa PKE bidez 10. astean detektatzeko modua.

TRATAMENDUA ETA PRODUKTU TERAPEUTIKOAK

Odoljarioen edo prozesu hemorragikoen prebentzioa eta tratamendua paziente hemofilikoan eskas dagoen koagulazioko faktorea gaixoari ematean datza.

Faktoreen administrazioa hiru modutara egin daiteke:

- Eskariaren araberako tratamendua edo episodikoa: kasu hauetan faktorea odoljarioak gertatzen diren epealdietan soilik ematen da.
- Profilaxi sekundarioa: kasu hauetan faktorea gaitzaren zeinu artikularrak agertu bezain pronto hasten da ematen.
- Profilaxi primarioa, hemofiliko grabeetan. Kasu hauetan faktorearen administrazioa 12-18 hilabetetik aurrera hasten da, hau da aurreneko odoljario artikularrak gertatu aurretik. Tratamendua aste bakoitzean 2-3 faktore-dosi ematean datza.

Gaur egun arte egindako ikerketa desberdinetan lortutako emaitzek frogatzen dute ez eskariaren araberako tratamendua ezta profilaxi sekundarioa ere gertatzen direla eraginkorrak artropatia hemofilikoaren prebentziorako. Aitzitik, LJUNG doktorearen talde suediarrak aurrera eramandako esperientziek, Haga-ko azken nazioarteko kongresuan aurkeztuak izan direnek, baieztatzen dute ezen artropatia hemofilikoari aurre hartzeko modalitate bakarra profilaxi primarioa dela, horrek beste odoljario grabe batzuk ere prebenitzen baititu.

Tratamendu-modalitate honen eragozpen nagusiak dira zainetara iristea oso zaila izaten dela eta faktore asko kontsumitzen dela, baina kontsumo hori konpentsatua geratuko litzateke epe luzera pazienteak bere adoleszentzian eta helduaroa bitartean gutxiago kontsumituko lukeelako, artropatiarik ez edukitzeagatik hain zuzen ere.

Zainetara iristeko zailtasunari dagokionez, bide periferikoren bat ezartzea komeniko litzateke, eta posible ez balitz *Port-a–Cath* moduko erreserborio bat ezartzea gomendatzen da, izanik metodo honen eragozpenik handiena nahiko sarritan gertatzen den infekzioa.

Hemofiliaren tratamenduaren konplikaziorik grabeena terapia gisa emandako faktorearen kontra erreakzionatzen duten inhibitzaileen garapena da, faktorea blokeatuz eta bere eragin terapeutikoa anulatuz. Intzidentziarik handiena faktorearen aurreko lehenen-

go esposizioen ondotik
behera egiten du.

Inhibitzaileen ag
Horien artean, lehen e
bat izan zitekeen fakto
inaktibazio biraleko et

Inhibitzaileak dit
desberdinak daude gau
baterainokoa diren kon
tratamendu immunogu
odoljarioak tratatzeko
laburrenean, txerri-fakt
faktore birkonbinatzail

Tratamenduari es
rreko tratamendua.

Haurduntzak VIII
eta horrela horietako g
raldi horretan, batik bat
hori aldakorra da, eta b
dauzkaten eramaileak
dagozkie. Fenomeno ho

Faktorearen maila
unean, eta baita jaioaurr
la-eta egin daitekeen ed

Garrantzi handikoa
trolatzea, erditzea bitar
beharraren adierazle bez
lik mugatu behar da (fa
basaletaraino), ez delak
medio odoljarioaren arri

Azpimarratu behar
rioan egitea, baina beti
traumatikoaren eta garez
badela. Monitorizazioa
ditzake.

Erditze bitarteko a
dosifikazioa % 50aren az
kateterra kendu aurretik,
erditu ostean. Erditze-ost
behar da hiruzpalau egu
kasuan.

Erditzearen ondotik
ko jaioberri guztietan fak

go esposizioen ondotik gertatzen da, eta pazientea tratatua den heinean intzidentzia horrek behera egiten du.

Inhibitzaileen agerpena hainbat kausa edo arrazoiren multzoarekin lotu daiteke. Horien artean, lehen ere aipatu ditugu alterazio genetikoen ezaugarriak, eta beste arrazoi bat izan zitekeen faktore komertzialaren antigenizitatearen aldaketa, fabrikazioa bitartean inaktibazio biraleko eta purifikazioko prozesu konplexuak jasan behar izaten baitituzte.

Inhibitzaileak dituzten pazienteen tratamendurako immunotolerantziako protokolo desberdinak daude gaur egun, odoljarioen historia nolakoa eta inhibitzailearen titulua zenbaterainokoa diren kontu, eta faktore-infusioaren dosi altuak edo baxuak erabili ohi dira, tratamendu immunogutxitzaileekin konbinatuz edo ez. Inhibitzailea duten pazienteetan odoljarioak tratatzeko faktore-dosi oso altuak erabiltzen dira, ahalik eta denbora-eperik laburrenean, txerri-faktoreak eta azkenaldi honetan oso emaitza onak lortzen ari dira VII. faktore birkonbinatzailearen infusioarekin.

Tratamenduari eskainitako puntu honetan, ezinbestean aipatu beharra dago jaioaurreko tratamendua.

Haurduntzak VIII. faktorearen mailak igotzea dakar A hemofiliaren eramaileetan, eta horrela horietako gehienek faktore-kontzentrazio normalak eduki ohi dituzte denboraldi horretan, batik bat haurdunaldiaren bigarren hiruhilekotik aurrera. Faktoreen igoera hori aldakorra da, eta beraz haurdunaldiaren amaieran % 50etik beherako faktore-mailak dauzkaten eramaileak haurduntzaren aurretik oso maila baxuak zeuzkaten eramaileei dagozkie. Fenomeno hori ez da gertatzen, ordea, B hemofiliaren eramaileetan.

Faktorearen maila plasmatikoak neurtzea gomendatzen da haurdun daudela dakiten unean, eta baita jaioaurreko diagnostikoa edo haurduntzaren borondatezko etendura direla-eta egin daitekeen edozein prozedura inbaditzaileren aurretik ere.

Garrantzi handikoa da maila horiek hirugarren hiruhilekoan zehar jarraitzea eta kontrolatzea, erditzea bitarteko eta baita erditze-osteko berehalako ordezko terapia baten beharraren adierazle bezala. Izan ere, euskarri hemostatikoaren premia erditze-ostera soilik mugatu behar da (faktorearen mailak erditze-ostean berehalaxe jaisten baitira maila basaletaraino), ez delako deskribatu paziente hauetan haurduntza edota erditzea dela medio odoljarioaren arriskua handitua dagoenik.

Azpimarratu beharra dago, dena den, ez dagoela egokietsia zesarea modu errutinarioan egitea, baina beti saihestu behar da erditze traumatikoa, frogatua baitago erditze traumatikoaren eta garezur-barneko odoljarioen edo zefalohematomen artean erlaziorik badela. Monitorizazioa bitartean kalotan elektrodoak erabiltzeak hematoma lokalak sor ditzake.

Erditze bitarteko anestesia epidurala ez da gomendatzen VIII. edo IX. faktorearen dosifikazioa % 50aren azpitik baldin badago. Garrantzitsua da egiaztatzea faktoreen maila kateterra kendu aurretik, lehenago esan dugun bezala VIII. faktorea oso azkar jaisten baita erditu ostean. Erditze-osteko denboraldian pazientea % 40tik gorako mailetan mantendu behar da hiruzpalau egunetan, erditze normal baten kasuan eta 7 egunetan, zesarearen kasuan.

Erditzearen ondotik zilborresteko lagin bat jaso behar da, ama eramaileetatik jaiotako jaioberri guztietan faktorea dosifikatzeko. Erditzea traumatikoa izan baldin bada, fak-

tore birkonbinatzailearen dosi profilaktiko bat ematea gomendatzen da. Jaioberriaren gaixotasun hemorragikoaren profilaxia ez da egin behar bena-barneko K bitaminarekin faktorearen maila ezagutu arte, eta aho bidez eman daiteke. Garezur-barneko erradiografia gomendatzen da errutinako metodo bezala jaioberri hemofilikoan odoljario bat baztertzeko.

PRODUKTU TERAPEUTIKOAK

Odolaren eta beronen eratorrien transfusioak gaixotasun infekziosoak transmititzeko arriskua darama berarekin. HIESaren eta hepatitisaren transmisioa 1985. urtea baino lehenago erabilitako plasma-eratorriak direla medio guztiok ezagutzen dugu gaur egun, eta geroztik ahalegin garrantzitsuak egin izan dira infekzioen transmisioa murriztu edo ahal izanez gero baztertzeko. Bakterioekin edo protozooekin egindako kutsadura osagai zelularren transfusioarekin lotzen da, eta birusen kasuan plasma-eratorriekin lotzen da ia soilik.

Plasma-kopuru handiak nahasten direnean hemoderibatuak fabrikatzeko, birus batek nahasketa hori kutsatzeko arriskua gehitu egiten da. Plasma bidez potentzialki transmititzeko moduko birusak dira GIB (Giza Immunoeskasiaren Birusa), A,B,D, eta G hepatitisen birusak eta Parbobirusak.

Duela gutxi aipatu izan da Creutzfeldt-Jacob-en gaixotasunaren erantzulea den prioiaren odol-eratorriak transmititzearen arrisku teorikoa, baina oraingoz ez dago horren ebidentziarik.

Une honetan plasma-eratorriak seguruak dira gaixotasun birikoen transmisioari dagokionez, emaileak hautatzeko orduan hartzen diren neurriengatik, genoma biralen detekzioagatik, eta baita birus horiek jasaten dituzten inaktibazio eta purifikazioko prozesuengatik ere.

Ordezko terapian eman den aurrerapausorik handiena Faktore Birkonbinatzaileen agerpena izan da azkeneko hamarkadan. Birkonbinazioa prozesu bat da, eta horren bidez zelula baten ADN-molekularen gene-edukia aldatu egiten da, proteina jakin bat sortu edo produzitu dezan. Koagulazioko faktore birkonbinatzaileak ugaztunen zelula-kultiboetatik abiatuz lortzen dira (saguen obulutegitik hain zuzen), behin aldez aurretik birkonbinazioprozesuaren aurrean jarri ondoren. Horrela lortutako faktoreek giza faktore plasmatikoen egiturazko eta funtziozko ezaugarri berdin-berdinak dauzkate, baina abantaila handi batekin: ez dutela gaixotasun birikorik transmititzen, eta gainera beren produkzioak ez duela mugarik. Orain artean ez da berorien erabilerari leporatzeko modukoa den transmisio biralaren kasu bakar bat ere salatu.

Une honetan faktore birkonbinatzaileen erabilerak dituen eragozpenak hauek dira: bere prezio altua (horregatik Espainian hemofilikoen % 30ek bakarrik erabiltzen dituzte) eta albuminaren erabilera VIII. faktorearen produktu estabilizatzaile bezala.

Komerzializatzeko puntuan dago albuminarik gabeko VIII. faktorea. Oraingoz ez dago merkatuan IX. faktore birkonbinatzailerik, baina berehala irtengo da plazara.

VII. faktore birkonbinatzailea VIII. edo IX. faktorearen aurrean inhibitzaileak dituzten pazienteetan erabiltzen da.

Desmopresina basopresinaren analogo sintetikoa da –DDAVP-, baina normalean erabiltzen den dosietan ez du eragin basoaktiborik. Eragin terapeutikoa VIII. faktorearen

eta v.W. faktorearen
iraupen laburrekoa da
da. Hemofiliko arineta
Begi-bistakoa den bez

TERAPIA GENETI

Terapia genetikoa
go duen erremedioa. B
natzen duten material
zabaltzen dira hemofili
xotasuna sendatzea da,
peutikoak lortzea eta m
tarako estrategia teoriko

1.- Konponketa genetik
sartzea. Horretarako
ezagutzea, lesio bak
oso zaila izan arren.

2.- Askoz ere gertuagok
arengan ematen de
eskaini nahi die zelu
rial genetiko hondatu
ere.

Hemofilia oso gait

– Monogenikoa da
– Faktore-kopuruar
– Faktore horiek ez
– Faktoreak ez du

Terapia genetikorak
koki produzitzaileak. Os
fekzioa egiteko, eta horre
ra, esate baterako kerato
hemofilikoetan zentratu d
learekin transfektatutako

Zelulen transfekzioa
zioa zelulen gainean egite
duzitzeko gai direla ikusi

VIII. edo IX. faktore
bektore biralak izan ohi di
tzeko ahalmena daukate, e
genetikoaren zati bat VIII.
tu faktore horiek sintetizat
biralak ERRETROBIRUS
ginkortasun ikaragarria d

eta v.W. faktorearen gehikuntzaren bidez esplikatzen da. Parametro hauen gehikuntza iraupen laburrekoa da (6-8 ordu) eta dosi errepikatuak emanez gero, takifilaxia agertzen da. Hemofiliko arinetan eta eramaileetan erabiltzen da, odoljario txikien tratamendurako. Begi-bistakoa den bezala, ez da erabiltzen B hemofilian.

TERAPIA GENETIKOA

Terapia genetikoa da etorkizunean gaixotasuna behin betiko sendatzea posible egingo duen erremedioa. Behin VIII. eta IX. faktoreen funtzionaltasuna eta espresioa gobernatzen duten material genetikoaren zatiak isolatu eta identifikatu ondoren, bide berriak zabaltzen dira hemofiliaren alorrean. Terapia genetikoaren azken helburua hemofilian gaixotasuna sendatzea da, noski, eta hurbilagoko helburuak, berriz, faktorearen maila terapeutikoak lortzea eta maila horiek ahalik eta denbora luzeenean mantentzea. Bi dira horretarako estrategia teorikoak:

1.- Konponketa genetikoa, hau da lesio genetikoa konpontzeko gai den ADN-material bat sartzea. Horretarako aldez aurretik ezinbesteko baldintza da pazienteak daukan lesioa ezagutzea, lesio bakoitza konpontzeko espezifikoa izango den sistema bat lortzea osoosoo zaila izan arren.

2.- Askoz ere gertuagokoa den beste helburu batek ez du lesioa konpondu nahi; pazientearengan ematen den funtzio-hutsunea ordeztuko duen material genetiko normala eskaini nahi die zelulei, eta horrela, zelularen barruan aldi berean egongo dira material genetiko hondatua eta baita faktorea produzitzen duen material genetiko normala ere.

Hemofilia oso gaitz berezia eta aproposa da terapia genetikorako, zeren eta

- Monogenikoa da
- Faktore-kopuruari dagokionez, marjina oso zabala dauka eraginkorra izateko
- Faktore horiek ez daukate faktore hormonalen erregulazioaren premiarik
- Faktoreak ez du leku jakin batean produzitua izan behar

Terapia genetikorako zelularik hoberenak hepatozitoak dira, hauek baitira fisiologikoki produzitzaileak. Oso zaila da gaur egun aipatu zelula horiek lortzea, ondoren transfekzioa egiteko, eta horrexegatik beste zelula batzuk ari dira probatzen, arrakastaz gainera, esate baterako keratozitoak, fibroblastoak eta zelula endotelialak. Ikerketak animalia hemofilikoetan zentratu dira –zakurretan normalean-, eta horiei giza gene birkonbinatzailearekin transfektatutako zelula propioak injektatu edo ezartzen zaizkie.

Zelulen transfekzioa egin daiteke *ex vivo* edo *in vivo*. Lehenengo kasuan transfekzioa zelulen gainean egiten da hazkuntza-medio batean eta faktore funtzionatzailea produzitzeko gai direla ikusi ondoren berrezarri egiten dira.

VIII. edo IX. faktorearen geneak zelulen barruan sartzeko erabiltzen diren sistemak bektore biralak izan ohi dira: ez dira birus osoak, baina zelula-mota jakin batzuk infektatzeko ahalmena daukate, eta gaitasun hori aprobetxatuz zera egiten da, birusaren material genetikoaren zati bat VIII. edo IX. faktorearen genearekin ordeztu, eta beraz zelulak aipatu faktore horiek sintetizatzeko gaitasuna eskuratzen du. Gehien erabiltzen diren bektore biralak ERRETROBIRUSAK dira, zatiketa-prozesuan dauden zelulak infektatzeko eraginkortasun ikaragarria dutenak. Beraz, zatiketa zelularra estimulatu beharra dago.

Gainera, errotrobirus horiek zelularen barruan txertatzen direnean, modu ez kontrolatuan gertatzen da, eta gene baten eginkizun edo funtzio normala eten eta aldrebestu dezakete.

ADENOBIRUSAK dira gaur egun erabiltzen ari diren beste sistema biraletako bat: ez dira integratzen genomaren barruan eta espresioak, beraz, oso iragankorrak dira, ezin dira denbora luzean espresatu.

Hirugarren talde bat PARBOBIRUS ALDATUEK edo BIRUS ADENOASOZIATUEK osatzen dute. Ez dira patogenoak gizakiarentzat genoman integratzen direnean, modu gidatuan integratzen baitira, eta kasu asko 19. kromosoman integratzen dira adibidez, inolako lesiorik eragiten ez duten zona batean. Birus horiek duten eragozpena da material genetiko gutxi integratzen dutela, eta horregatik VIII. faktorearekin erabiltzeko aukera oso eskasa da, bere tamaina handiagatik.

Ireki berria den beste bide bat, interesgarria hau ere, zelula faktore-produzitzailez betetako kamara immunoisolatuen azalpeko ezarpena da. Kamara horiek aldian behin kargatu egin beharko lirateke.

Martxan dagoen beste esperientzia bat zelula produzitzaileak esfera liposomal txikien barruan enkapsulatzea izango litzateke, barrunbe peritonealean modu funtzionalean mantentzeko gai izango liratekeenak, eta horrela faktorea odol-zirkulaziora pasatuko litzateke.

Sistema batzuk ari dira erabiltzen, ligando edo estekatzaile espezifikoei lotutako DNAk zelula-mota jakin batek hartua izateko gaitasuna eskuratuko luketenak; kasu honetan hepatozitoek hartuko lukete DNA hori.

Bukatzeko, gibeleko transplantearen bidez hemofilia sendatzeko aukerari buruzko bi hitz esan nahi nituzke. Oraingoz hori izango litzateke epe luzerako terapia eraginkor bakarra. Hala ere, prozedura kirurgiko konplexua izateaz gain, tratamendu immunogutxitzailearen beharrak, horrek dakartzan konplikazioekin, terapia hori ongi hautatutako kasu batzuetan soilik erabiltzera behartzen gaitu; horietan gibeleko akatsa edo hutsunea hain larria denez, gaixoaren bizia arriskuan egoten baita.

BIBLIOGRAFIA

- J. Sans Sabrafen. Hi
515.
- Francesco Giannnel
Clinical Haematolog
- Carlos Aguilar, Jóse
Sangre, 1998; 399-4
- Lusher JM, Mc Mill
J Med 1978; 65: 637
- Miller CH,Hilgartne
carriers. Am J Med
- Kadir RA, Econo
Haemofilia 1997; 3:
- Ljung R. Prenatal dia
Haematology. Londr
- Bowen DJ, Thomas
sis of amplified DNA
317: 985-990.
- Stranc LC, Evans JA,
natal diagnosis. Lanc
- Mauser Bunschoten
Kok AJ, Sixma JJ.B
Haemostas, 1988; 59:
- E. Berntorp. The trea
and DDAVP. Clinical
- P. M. Mannucci. The
Haematology. Haemo
- B.L.Evatt, A.Aguzzi.
XXIII Congreso de la
- J .M. Tusell Profilaxi
Hemofilia. IV Congre
- E. Alvarez. Port-a-cat
Congreso Nacional de
- K. J. Pasi. Gene therap
317.
- J. Solera. Avances e
Nacional de Hemofili

BIBLIOGRAFIA

- J. Sans Sabrafen. Hipocoagulabilidades congénitas. Hematología clínica 1994, 33; 499-515.
- Francesco Giannnelli, Peter M. Green. The moñecular basis of haemofilia A and B Clinical Haematology. Volume 9 Number 2, 1996; 211-225.
- Carlos Aguilar, Jóse Félix Lucía. Tratamiento obstétrico de las portadoras de hemofilia Sangre, 1998; 399-405.
- Lusher JM, Mc Millan CW. Severe factor VIII and factor IX deficiency in females. Am J Med 1978; 65: 637-648.
- Miller CH,Hilgartner MW,Aledort LM.Reproductive choices in haemophilic men and carriers. Am J Med Genet, 1987; 26: 591-598.
- Kadir RA, Economides DL. Obstetric management of carriers of haemofilia. Haemofilia 1997; 3: 81-86.
- Ljung R. Prenatal diagnosis in haemofilia. En: LeeCA, ed Haemofilia Baillieres Clinica Haematology. Londres, 1996; 9: 243-257.
- Bowen DJ, Thomas P, WebbCE, Bgnell P Peake IR, Bloom AL. Facile and rapid analysis of amplified DNA sequences. Application to Haemophilia A. N Engl J Med 1987; 317: 985-990.
- Stranc LC, Evans JA, Hamerton JL. Chorionic villus sample and amniocentesis for prenatal diagnosis. Lancet, 1997; 349: 711-714.
- Mauser Bunschoten MEP van Houwelingen JC, Sjamsoedin Visser EJM, van Dijken PJ, Kok AJ, Sixma JJ.Bleeding symtoms in carriers of haemophilia A and B. Thromb Haemostas, 1988; 59: 349-352
- E. Berntorp. The treatment of haemophilia, including prophyllaxix, constant infusion and DDAVP. Clinical Haematology Haemophilia, 1996; 259-272.
- P. M. Mannucci. The choice of plasma-derived clotting factor concentrates. Clinical Haematology. Haemophilia, 1996; 273-289
- B.L.Evatt, A.Aguzzi. Riesgos emergentes con los productos plasmáticos. Simposio del XXIII Congreso de la Federación Mundial de Hemofilia, 1998.
- J .M. Tusell Profilaxix primaria FEDEMO. Publicación de la asociación Española de Hemofilia. IV Congreso Nacional de Hemofilia, 1997.
- E. Alvarez. Port-a-cath, reservorio subcutáneo en el paciente hemofílico FEDEMO IV Congreso Nacional de Hemofilia 1997.
- K. J. Pasi. Gene therapy for haemofilia. Clinical Haematology. Haemophilia 1996; 305-317.
- J. Solera. Avances en la terapia génica de las hemofilias. FEDEMO V Congreso Nacional de Hemofilia 1998