

---

Gradu Amaierako Lana  
Medikuntza Gradua

---

# Zelula Falziformeen Anemiaren Jaioberrien Baheketa Gipuzkoan

Egilea:  
Sara Delgado Bermejo  
Zuzendaria:  
Nagore Garcia de Andoin Barandiaran

© 2015, Izen-abizenak jarritz babes dezakezu,  
edo, bestela, CC lizentzia batekin.  
<http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**AURKIBIDEA**

1. SARRERA.....	1
1.1. Zelula falziformeen anemia .....	1
1.2. Jaioberrien baheketa Euskal Autonomia Erkidegoan.....	4
1.3. Gaixotasunaren konplikazioak.....	5
1.4. Tratamendua eta txertaketa.....	10
2. HELBURUAK ETA METODOLOGIA.....	14
2.1. Lanaren helburuak.....	14
2.2. Materiala eta metodoak .....	14
3. EMAITZAK .....	16
4. EZTABAIDA .....	18
5. ONDORIOAK .....	22
6. BIBLIOGRAFIA .....	23
1. ERANSKINA .....	II
2. ERANSKINA .....	III

## 1. SARRERA

### 1.1. ZELULA FALZIFORMEEN ANEMIA

Zelula falziformeen anemia bezala ere ezagutzen den gaixotasuna da, eritrozitoek hartzen duten itxura bereizgarriarengatik. Herentzia autosomiko azpirakorra du eta S hemoglobina (HbS) azaltzen da odolean.

Hemoglobina (Hb) tetramero bat da eta 2 globina proteina bikotez osatuta dago. Bikote hauen arabera mota desberdineko Hb-ak daude eta gizakian hurrengoak dira ohikoenak:

- **HbF** ( $\alpha_2\gamma_2$ ). Fetuan Hb-rik ugariena da baina lehenengo urtean zehar desagertuz joaten da, kopuru oso baxuan geratu arte.
- **HbA<sub>1</sub>** ( $\alpha_2\beta_2$ ). Jaio ondoren gizakietan Hb-rik ugariena.
- **HbA<sub>2</sub>** ( $\alpha_2\delta_2$ ). Maila baxuan mantentzen da bizitza osoan zehar.

Hemoglobinako proteina hauetan gertatzen diren aldaketa estrukturalak direla eta hemoglobinopatia gaixotasunak azaltzen dira.

S hemoglobinopatian,  $\beta$  globina kodifikatzen duen genean mutazio bat gertatzen da eta, ondorioz, proteinaren 6. posizioan balina aminoazidoak glutamikoak ordezkatzeko du. HbS motako hemoglobina sortzen da eta hau hemoglobina normalarekin konparatuz, konformazio espazial desberdina du, oxigenoarekin lotzeko ahalmenik ez duena. Beraz, hemoglobina egoera desoxigenatuan geratzen da eta molekula desberdinek elkarren artean interakzionatzen dute polimero zilindriko eta zurrunik osatuz. Modu honetan, eritrozitoak igitai itxura bereizgarri hori lortzen du.

Globina anormalaren eta horrekin batera azaltzen diren substantzia oxidatzaileen ondorioz, potasioaren iragazkortasun pasiboa handitzen da eta eritrozito barneko kaltzio kontzentrazioa igotzen da, eritrozitoa deshidratatuz. Gainera, mintzaren aldaketek endotelio baskularrari lotzeko ahalmena handitzea eragiten dute, mikrotronbo eta buxada mekaniko baskular periferikoak eraginez. Era berean, eritrozitoak sentikorragoak bihurtzen dira makrofagoen fagozitosiarekiko.

Hainbat egoera berezitu behar dira<sup>1</sup>:

- **Heterozigotoak edo HbS eramaileak**: AS fenotipoa dute eta “ezaugarri/rasgo falziformea” dutela esaten da. Orokorrean, egoera onbera eta asintomatikoa da.

Umeez ez dute tratamendurik jasotzen, gurasoei bakarrik aholku genetikoa ematen zaie.

- **Homozigotoak edo heterozigoto konposatuak:** pazienteek gaixotasun sintomatikoa dute eta 5 fenotipo desberdin bereiztu behar dira:
  - o **Anemia falziformea (HbSS):** pazienteen %75a.
  - o **Gaixotasun falziformea- C hemoglobinarekin (HbSC):** %25a.
  - o **Gaixotasun falziformea- Talasemia:** <%1a.
    - HbS $\beta^+$  talasemia:  $\beta$  globina ekoizpenaren murrizketarekin.
    - HbS $\beta^0$  talasemia:  $\beta$  globinarik gabe.
  - o **Gaixotasun falziformea- beste hemoglobinopatiak.**

1. taula<sup>1</sup>. Zelula falziformedun sindromeen diagnostiko diferentziala azaltzen da. HbA, HbS, HbF, HbA<sub>2</sub> eta HbC zifrak ehunekoetan (%) adieraziko dira eta Hb-a g/dl-tan (helduen balioetan).

SINDROMEA	GENOTIPOA	JAIOBERRIA	HbA	HbS	HbF	HbA <sub>2</sub>	HbC	Hb
Homozigotoa	SS	FS	0	80-95	2-25	<3,5	0	6-9
Falziformea $\beta^0$ talasemia	S $\beta^0$	FS	0	80-92	2-15	3.5-7.0	0	7-10
Falziformea- HbC	SC	FSC	0	45-50	1-5	**	45-50	9-15
Falziformea- $\beta^+$ talasemia	S $\beta^+$	FSA edo FS*	5-30	65-90	2-10	3.5-6.0	0	9-15
"Ezaugarri/ rasgo falziformea"	AS	FAS	50-60	35-45	<2	<3.5 ***	0	12-15
Normala	AA	FA	95-98	0	<2	<3.5	0	12-15

\*Batuetan, jaioberrietan HbA hain da eskasa, detekta ezina izaten dela.

\*\*HbA<sub>2</sub>aren kontzentrazioa ezin da era egokian neurtu HbC eta HbS hemoglobinen presentzian.

Beraz, zelula falziformeen gaixotasunak barnean hartzen ditu zelula falziformeen anemia (HbSS, homozigosia) eta beste sindrome falziforme batzuk, non heterozigosian S gen bat heredatzen den eta mutaturik dagoen beste  $\beta$  gen bat (HbSC, HbS-  $\beta$  talasemia). Asoziazio hauek nahiko ohikoak dira eta gaixotasunaren adierazpen fenotipikoa aldatu dezakete.

Orokorrean, HbSS eta HbS $\beta^0$  talasemia fenotipoa duten umeez izaten dute afektaziorik larriena baina, hala ere, oso aldakorra izan daiteke gaixotasunaren espresio klinikoa.

Anemia drepanozitikoa munduko gaixotasun autosomiko azpirakorren artean ohikoenetarikoa da eta Sahara azpiko Afrikan, Indian, Arabia Saudin eta Mediterraneoko herrialdeetan arbasoak dituzten pertsonetan ohikoa da. Migrazio mugimenduak direla eta, Amerikako kontinentean ere gene mutatuaren frekuentzia handitu da<sup>2</sup>.

Sahara azpiko Afrikako hainbat herrialdeetan homozigotoen prebalentzia %2koa izatera iristen dela estimatzen da eta “ezaugarri falziformea” duten pertsonen kopurua %10-40 artekoa dela uste da Afrika ekuatorialean, %1-2 artekoa Afrikako iparraldeko kostaldean eta %1a baino gutxiagokoa hegoaldean<sup>2</sup>.

Drepanozitosiaren genea Afrikan ugariagoa da “ezaugarri falziformeak” malariaren aurrean nolabaiteko erresistentzia ematen duelako, izan ere, *Plasmodium falciparum* protozooak ezin dira eritrozito falziformeetan barneratu. Modu honetan ostalariaren biziraupena luzatzen da eta genearen transmisioa belaunaldiz belaunaldi erraztuz. Hala ere, homozigotoek ez dute infekzioaren aurreko babesik<sup>2</sup>.

Espanian geroz eta ohikoagoa den gaixotasuna da ere, bi kontinente hauetatik datozen imigrante kopurua handitu egin delako azken urteetan.

Hau dela eta, etorkizunean gaitzak eragiten dituen konplikazio kronikoak ekiditeko Madrilan 2003 urtean anemia drepanozitikoaren jaioberrien baheketa edo kribatu unibertsala ezarri zen eta 2011ean Euskal Autonomia Erkidegoan.

Nahiz eta gaixotasunaren prebalentzia zehatza Espainian zein den ez jakin 2014ean egindako ikerketa<sup>3</sup> batean ikusi zen aztertutako kasuen %75a Madrilan eta Katalunian bizi zela. Era berean, pazienteen %66a Espainian bertan jaioa zen, %25a Afrikan eta %9a Amerikan. Espainian jaiotako pazienteen %51ari eta atzerrian jaiotakoen %30ri diagnostikoa jaioberrien baheketari esker egin zitzaion.

2016an, jaioberrien baheketa Espainiako autonomia erkidego guztietan egiten zen Kanarietan, Gaztela Leonen eta Galizian izan ezik. Baina 2017tik aurrera nahitaezkoa da Espainia osoan egitea.

Azkeneko 2 hamarkadetan, gaixotasunaren morbiditatea asko jaitsi da eta umeen biziraupena luzatu egin da baheketaz gain ezarri diren beste neurri batzuei esker: penizilinarekin egiten den profilaxia, kapsuladun bakterioen aurkako txertaketa,

hidroxiurearekin egiten den tratamendua, odol transfusio kronikoak eta progenitore hematopoyetikoaren transplantea<sup>1</sup>.

1994an Amerikako Estatu Batuetan egin zen estudio multizentriko<sup>4</sup> batean ikusi zen gaixotasuna zuten gizonezkoen batz besteko biziraupena 42 urtekoa zela eta emakumeena 48 urtekoa. Era berean, 2001ean Jamaikan<sup>5</sup> egindako beste azterketa batean ikusi zen gizonezkoek 53 urteko biziraupena zutela eta emakumezkoek 58 urtekoa. Honi buruzko daturik ez dago Espainian, baina egoera antzekoa izan daitekeela pentsatzen da edo azken hamarkadan hobetu egin dela. Hala ere, Sahara azpiko Afrikako leku batzuetan umeen hilkortasuna %50eko izaten da 5 urte bete aurretik<sup>1</sup>.

## **1.2. JAIOPERRIEN BAHEKETA EUSKAL AUTONOMIA ERKIDEGOAN**

Kribatuaren helburua klinikoki larriak diren hemoglobinopaten detekzio goiztiarra gauzatzea da eta umeek izan ditzaketen konplikazio klinikoaren prebentzioa egitea.

### **1.2.1. Baheketaren pausuak<sup>6</sup>**

Jaio ondorengo lehenengo 48 orduetan odol laginak lortuko dira eta filtrozko paperean jarriko dira. 48 ordu igaro ondoren egingo da hurrengo kasuetan: jaiotze pisua  $\leq 1500$  g denean eta gestazioa  $\leq 33$  astetako izan denean. Odol transfusioek faltsu negatiboak eman ditzakete, beraz, transfusio bat behar izanez gero, odol lagina hau egin aurretik aterako da edo 3-4 hilabete igaro ondoren.

Erresoluzio altuko kromatografia likidoko trukaketa kationikoa (HPLC-CE) izeneko teknika erabiliko da diagnostikoa egiteko. Teknika hau Hb aldaera ohikoenak odolean banatzeko eta identifikatzeko gai da: Hb fetala (F), helduen Hba (A), Falziformea (S) eta D eta C motakoak.

Positibo bezala sailkatuko dira hurrengo fenotipoak dituzten laginak: S hemoglobina fetala (FS), heterozigoto bikoitza (FSC), S hemoglobina fetalaren aldaeraren bat daramatenak (FAS) eta C hemoglobina fetalaren eramaileak (FAC).

Kasu hauetan, beste odol lagin bat aterako zaio umeari 6 hilabete igaro ostean, HPLC-CE azterketa errepikatze eta diagnostikoa konfirmatzeko (zelula falziformeen gaixotasuna edota gaixotasunaren eramailea).

Gipuzkoan jaiotako haurren kasuan, homozigotoen jarraipena Donostiako Unibertsitate Ospitalean egingo da eta heterozigotoena, lehen mailako atentzioko pediatriako zerbitzuan. Heterozigotoen familiei gomendio orri bat ematen zaie, beste neurri berezirik hartu gabe.

Gomendio orri honetan (**1. eranskina**) kirola egiteko orduan mugapenik ez dutela, ingurune hiperbarikoak heterozigotoentzat arriskutsuak ez direla eta anestesia eta ebakuntza kirurgikoetan konplikazio gehiago jasaten ez dutela jakinarazten zaie. Seme alabak izan aurretik aholkularitza genetikoak gomendatzen zaie. Era berean, hainbat egoeratan eta kasu arraroetan hurrengo arriskuak izan ditzaketela esaten zaie: infartu esplénikoa altitude handiko guneetan, gernu alterazioak (gernu gorria/hematikoa, kontzentrazio baxuko gernua), bat-bateko heriotza kirol intentsu eta nekagarria egitean (<1:3000) eta begi alterazioak (glaukoma, aurreko kamarako hemorragiatik).

Jasotako datu epidemiologikoak datu base informatikoan gordeko dira eta jaioberriaren familia eta anai-arrebei aholku genetikoak eman eta azterketa genetiko sakonagoak egiteko aukera eskainiko zaie.

### **1.3. GAIXOTASUNAREN KONPLIKAZIOAK<sup>1</sup>**

Hurrengo konplikazioak ekidin nahi dira baheketaren bidez.

#### **1.3.1. Konplikazio akutuak**

##### **1.3.1.1. Hezurretako min hodibuxatzailea<sup>7,8</sup>**

Hezur muineko sinusoideetan dagoen hipoxia erlatiboa dela eta, eritrozito falziforme eta leukozitoek endotelioari lotzeko joera dute, hezur trabekulan infartu iskemiko anitzak sortuz eta krisi mingarriak eraginez. Edozein hezurrean gerta daitekeen arren, bizkar hezurrean, pelbisean eta hezur luzeetan ohikoagoa da. Gainean dauden atal bigunek hantura zeinuak adierazten dituzte (berotasuna, edema, gorritasuna...). Daktilitisa edo “oin-esku sindromea” izenak dioen bezala, hau oin eta eskuetara mugatua dagoen fenomeno hodibuxatzaile mugatua da, urte bete baino gazteagoak diren laktanteetan ematen dena.

Min hodibuxatzeilearen tratamendua hidratazio parenteralean (suero glikosilatua CLKrekin), oxigenoterapian (hipoxia badago) eta analgesian (morfina, ibuprofenoa) oinarritzen da.

#### 1.3.1.2. Fokurik gabeko sukarra<sup>1</sup>:

Urgentzia mediko bat da, zelula falziformeen gaixotasuna duten umeek asplenia funtzionala duten pazienteak direlako eta sepsi neumokozikoa jasateko arrisku altua dutelako. Hau dela eta, egoeraren maneiua eta azterketa azkarra gauzatu behar da dagozkion proba osagarrien bidez eta zain bidetik antibioterapia enpirikoa eman behar zaie.

#### 1.3.1.3. Min abdominala eta goiko koadrante abdominaleko sindromea<sup>9</sup>

Min abdominala hematik falziformeengatik gertatzen diren krisi hodibuxatzaileek eragiten dituzten infartu mesenteriko eta erraietako infartuen ondorioa da. Orokorrean, koadro mugatuak izaten dira, besterik gabe bakarrik hobetzen direnak eta tratamendua aurretik aipatuko berdina da.

Goiko koadrante abdominaleko sindromea eskuineko hipokondrioko mina eta hurrengo baturan datza: ikterizia eta hiperbilirrubinemia, gorakoak, febrakula, hepatomegalia mingarria eta transaminasen igoera. Krisi hodibuxatzaileek eragin dezakete edo beste jatorri bat izan dezake: hemolisiak eragindako kolelitiasi edo kolozistitisa, hepatitis biriko post-transfusionala edota farmakoengatiko hepatotoxizitatea.

#### 1.3.1.4. Barearen bahiketa<sup>1</sup>

Barean gertatzen den odol bahiketa azkarrean datza eta klinikoki egoera orokorraren okertze azkarra, min eta distentsio abdominala, takikardia, takipnea eta esplenomegalia ikusten dira. Mortalitatea haurretan %3koa da eta helduetan %10ekoa, transfunditzeko denbora faltaren ondorioz pazienteak shock hipobolemikoan sartzen delako.

Homozigotoen %10-30 artean, 3 urte bete aurretik bahiketa esplenikoko krisi bat izan du<sup>10, 11</sup>. Fibrosirik gabeko barea duten paziente guztiek krisia jasateko arriskua



dute eta hidroxirearekin tratamendu goiztiarra jaso dutenek eta heterozigoto bikoitzek helduaroan jasan dezakete. Era berean, kasuen %50ean prozesua errepikatzen da.

Tratamenduari dagokionez, hipobolemia zuzendu behar da suero fisiologiko eta hematien transfusioen bidez. Ez da proba osagarrien emaitzetara itxaron behar neurri terapeutikoekin hasteko. Esplenektomia hobetzerik ez dagoenean edo errekkurentzietan baloratu behar da.

#### 1.3.1.5. Istripu zerebrobaskular akutua<sup>1</sup>

Sindrome akutu neurologikoa da, hodibuxadura (infartua edo iskemia) edo hemorragia batek eragindakoa eta 24 ordu baino gutxiagoko iraupena du. Gehienetan, defizit motore fokalak azaltzen dira eta irudi azterketetan anomalia baskular eta parenkimatosoak ikusi daitezke. Iskemia ohikoagoa da haurretan eta hemorragia, aldiz, helduetan.

#### 1.3.1.6. Aplasia eta anemizazio trantsitorioa<sup>1, 12, 13</sup>

Anemia hemolitiko guztietan eritropoyesiaren supresio tenporalak anemia larri bat eragin dezake. Serie gorriaren aplasia, normalean, sukar episodio baten ondoren azaltzen da. Birus askok bizkar hezur muinaren supresioa eragiteko ahalmena dute baina B19 parvovirusa da ohikoena anemia hemolitikoa duten pazienteetan. Kasuen %90ean eritrozitoen transfusio bat behar izaten da, tratamendu sintomatikoaz gain (fluidoterapia, aislamendua, oxigenoterapia...).

#### 1.3.1.7. Krisi hiperhemolitikoak

Zelula falziformeen gaixotasuna duten pazienteetan ohikoa da transfusio ondorengo erreakzio hemolitiko berantiarrak izatea, aloimmunizazio tasa altua dela eta (%18-36). Krisi hiperhemolitikoak urgentzia hematologikoak dira eta hurrengo ezaugarriak izaten dituzte<sup>14</sup>:

- Hemolisi intrabaskular larria, odol transfusio baten ondoren.
- Krisi mingarri baten sintomak.
- Hemoglobina maila baxua, transfunditu aurretik baino baxuagoa.
- Erretikulozito maila baxua odolean.

- Azterketa immunologikoa negatiboa da.
- Odol transfusioek egoera okertu dezakete.
- Antigorputz bateragarriak detektatu arren, hemolisia ez da saihesten.
- Tratamendua ezarri ondoren, hobekuntza kliniko eta analitikoa.
- Sindromea berragertu daiteke odol transfusio berriekin.

Tratamendua kortikoideak eta immunoglobulinak bide parenteraletik ematean datza.

#### 1.3.1.8. Sindrome toraziko akutua<sup>1</sup>

Toraxeko erradiografian birika infiltratu, sukar, min toraziko, arnas klinika (takipnea, sibilantziak, eztula...) eta hipoxiaren baturan datza. Gaixotasunaren ohiko konplikazioa da eta intzidentziarik handiena 2-4 urte bitartean dago. Paziente hauen ospitalizazioaren bigarren arrazoia da, hezurretako mineko krisien atzetik. Etiologia anitzekoa izan arren, umeetan infekzioak dira kausarik ohikoenak eta helduetan birika infartua eta gantz enbolia. Tratamenduari dagokionez, esan bezala, pazienteak ingresatzea aholkatzen da eta oxigenoterapia, analgesia, hidratazioa eta antibioterapia enpirikoa (3. mailako zefalosporinak) ematen zaie.

#### 1.3.1.9. Priapismoa<sup>15, 16</sup>

Ohiko konplikazioa da eta disfuntzio erektila eragin dezake. Haurtzaroan azaldu daiteke eta pazienteen %40-80ak 20 urte bete aurretik episodio bat eduki du. Bi motakoa izan daiteke iraupenaren arabera, 2-4 ordu baino gutxiago irauten badu episodio transitorioa izango da baino denboran gehiago luzatzekotan episodio larria izango da eta inpotentzia eragitera iritsi daiteke.

### **1.3.2. Konplikazio kronikoak**

Hainbat organo kaltetu daitezke epe luzeran.

#### 1.3.2.1. Giltzurrunak<sup>17, 18</sup>

Pazienteen %10ak giltzurrun gutxiegitasun kronikoa garatuko du helduaroan. Nefronako edozein gune kaltetu daiteke baina muina da gunerik sentiberena. Fenomeno hodibuxatzaileek giltzurrunetan kongestioa, hemorragia, hantura eta infartu papilarrak sortzen dituzte eta klinikoki hematuria azaltzen da. Hipostenuria,

proteinuria, hiperfiltrazio glomerularra, nekrosi tubular akutua, giltzurrun gutxiegitasun akutua, karcinoma medularra eta hiperurizemia ere agertu daitezke.

Gutxiegitasunerako progresioa moteltzeko AEBlak erabiltzea aholkatzen da, hidroxiurearekin batera.

#### 1.3.2.2. Begiak<sup>19,20</sup>

Hasierako lesioek ez dutenez klinikarik eragiten, begien errebisio periodikoak egitea aholkatzen da 8 urteetatik aurrera.

Begiko kaltea iskemia eta hematieak eliminatzeko ezintasunarengatik (hipema) sortzen da eta lesio proliferatiboetan eta ez proliferatiboetan sailkatzen dira.

Lesio ez proliferatiboen artean, konjuntibako “koma” itxurako lesioak, iriseko atrofia, retinako hemorriagiak... daude eta ez dute tratamendurik behar izaten normalean.

Erretinopatia proliferatiboa neobasoen sorreragatik bereizten da eta erretinaren fotokoagulazio laserraren bidez tratatzen da.

#### 1.3.2.3. Gibela eta bide biliarra<sup>9</sup>

Kolelitiasia ohiko patologia da HbSS eta HbS $\beta^0$  kasuetan, %15eko prebalentzia du 10 urte baino gazteagoen artean, %30ekoa nerabeetan eta %75ekoa 30 urte baino zaharragoak diren pazienteetan. Hepatitis B Birus (HBB) eta Hepatitis C Birusek (HBC) eragiten dituzten hepatitis kronikoak ere ugariak dira zelula falziformeen gaixotasuna duten pazienteen artean, beraien inguruan intzidentzia altua duten infekzioak izateagatik.

#### 1.3.2.4. Hezur eta giltzadurak<sup>9,10</sup>

Hauek dira krisi hodibuxatzaile akutuen kokapenik ohikoena eta bertan konplikazio kronikoak ere ugariak dira.

Hezur muinaren hiperplasia gertatu daiteke non hezurra deformaturik hazten den. Prozesu hau hemolisi kronikoagatik sortzen da, proliferazio eritroidearen handipenaren ondorioz.

Krisi hodibuxatzaileek osteonekrosia eragiten dute batez ere femurraren buruan (anemia falziformearen kasuen %10an) eta humeroan (%5).

#### 1.3.2.5. Azala<sup>1,9</sup>

Pazienteen %10-20 bitartean ultzerak izango dituzte hanketan. Gizonezkoetan eta HbSC eta HbS $\beta$  kasuetan ohikoagoak dira. Zelulitis errektiboarekin eta adenitis erregionalarekin batera azaltzen dira.

#### 1.3.2.6. Sistema kardiobaskularra<sup>1,9</sup>

Kardiomegalia eta bihotz gutxiegitasuna ohikoak dira, anemiak eragiten duen bihotz gastuaren eta odol bolumenaren handipenagatik.

#### 1.3.2.7. Birikak<sup>21, 22, 23, 24</sup>

Birika hipertentsioa hemolisi graduarekin eta oxido nitrikoaren gutxipenarekin zuzenean harremandurik dago, paziente helduen heren batean azaltzen da eta hilkortasun goiztiarrarekin erlazionatzen da.

Haurretan, helduen antzera gertatzen da baina sepsi, garun baskulopatia, asma, sindrome toraziko akutu eta apnea-hipopnea sindromearekin ere erlazionatzen da. Haurretan tratamendu goiztiarra ezartzearen bidez, uste da helduaroan hipertentsioa ekidin daitekeela, baina frogatu gabe dago oraindik. Hasieran, umeez sintomarik izaten ez dutenez, birika funtzioaren baheketa bat egitea proposatzen da hipoxia kronikoaren tratamendua ezartzeko.

### 1.4. TRATAMENDUA ETA TXERTAKETA<sup>1</sup>

Anemia drepanozitikoaren oinarrizko tratamendua **azido folikoak**<sup>25</sup> eta **penizilinak**<sup>26</sup> osatzen dute. Azido folikoko (Acfol® 5mg) konprimitu bat egunero hartzea gomendatzen da, baina umeez penizilina (Penilevel® 250mg, 400mg) derrigorrez era mugagabeen hartu behar dute 3 hilabeteetatik aurrea 5 urte bete arte, gutxienez. Helduaroan penizilina aukerako tratamendu bihurtzen da, kirurgikoki esplektomizatuetan eta neumokokoagatik infekzio errepikatuak jasaten dituzten pazienteetan izan ezik, hauek era kronikoan hartu behar dutelako.

Beste alde batetik, **odol transfusioak**<sup>27, 28, 29, 30</sup> anemia maila zuzentzeko eta etorkizunean azaldu daitezkeen gaixotasunaren konplikazio akutuak eta kronikoak ekiditeko erabiltzen dira. Hauen bidez, odoleko HbS duten eritrozitoen proportzioa jaisten da baina odoleko biskositatea handitzen dute ere, odol hodien buxadura erraztuz. Beraz, hori ekiditeko HbS hematien portzentajea  $>50\%$  den bitartean, hemoglobina 10g/dL-tik behera eta hematokritoa  $30\%$ ean mantentzen saiatu behar da eta ez dira inoiz Hb 11,5-12tik gora eta hematokritoa  $30\%$ tik gora egon behar.

Paziente hauek anemia kronikoa ondo jasaten dutenez eta hemoglobinarekin disoziazio kurba eskuinerantz desbideratua dagoenez (ehunetan oxigenoaren askapena erraztuz), ez dago transfusioaren indikazio zehatzik hemoglobina 5-5,5 g/dL-tik gora dagoenean, batez ere helduetan eta kalte organikorik ez dagoen bitartean. Era berean, aloinmunizazio arrisku altuagoa dago odol emaile eta hartzaileen arraza desberdintasuna dela eta. Horregatik, transfusio kopurua mugatu behar da eta odol unitate bateragarrienak aukeratzen saiatu.

Transfusio sinpleak hurrengo egoeretan egitea aholkatzen da: odol galera dela eta anemia sintomatikoetan, aplasia krisietan, bare bahiketan, gibel bahiketan, hemolisiaren handipenak eragindako anemia sintomatikoan, kirurgia aurretik, sindrome toraziko akutuko kasu arin moderatuetan, anemiaren okertzea eragin duten haurdunaldietan...

Hematie kontzentratuak era kronikoan jaso daitezke 3-4 astero S hematieak  $\leq 30\%$  mantentzeko egoera zehatz batzuetan (arrisku altuko haurdunaldiak, bahiketa espleniko errepikariak, garuneko odol hodietako istripuak prebenitzeko...).

**Exanginotransfusio parzialaren eta eritrozitaferesiaren**<sup>27, 28, 29, 30</sup> bidez, S hematien portzentajea  $30\%$ tik behera mantendu nahi da hemoglobina 10-11 g/dL-an eta hematokritoa  $30\%$ an mantenduz. Exanginotransfusio partzialean, pazientearen odola hematie kontzentratu eta plasma, albumina edota sueroaren arteko baturagatik ordezkutzen da. Eritrozitaferesian, pazientearen plasma kontserbatu egiten da baina eritrozitoak hematie kontzentratuak ordezkutzen ditu.

**Burdin kelatzaileak**<sup>31, 32, 33</sup> erabili behar dira hurrengo kasuetan: ferritina  $>1000\text{ng/ml}$  denean (egoera basalean neurtutako 2 odol laginetan) edota biopsia hepatikoaren edo RMN hepatikoaren bidez gibelego burdin neurketa  $>7\text{ mg/g}$  -koa

denean. Kontuan izan behar da ferritina mailak beste anemia batzuetan baina fidagarritasun gutxiagoa duela paziente hauetan, dagoen hantura kronikoagatik igo daitekeelako erreaktate akutu modura. Desferroxamina (Desferin®) da lehen aukerako kelatzailea baina Deferasirox (Exjade®) edo Deferiprona (Ferriprox®) ere erabili daitezke.

**Hidroxiurea**<sup>34-43</sup> paziente homozigotoetan onuragarria den zitostatikoa da eta HbS-β talasemian eta SC kasuetan ere erabilgarria da. Alde batetik, hidroxiureak HbF maila igotzen du, eritropoyesi heldugabeago bat bultzatzen duelako, eta HbF-ak HbSaren polimerizazio maila jaisten du. Bestetik, odoleko neutrofilo eta plaketa maila jaisten ditu, endotelioarekin duten interakzioa ere jaitsiz eta hematieak bertara itsastea ekidinez. Azkenik, odoleko oxido nitriko kontzentrazioa igotzen du, hodi zabalkuntza bultzatuz.

Hainbat ikerketen bidez frogatu da, krisi hodibuxatzaileen, sindrome toraziko akutuen, ingresoen eta transfusioen kopurua jaisteko balio duela. Umeetan asplenia funtzionala atzeratu dezake eta erantzun hematologikoa bultzatu (Hb, HbF eta BKM mailak handitu eta erretikulozito maila jaitsi) eta helduetan hilkortasuna jaitsi dezakeela ikusi da. Eragin desiragaitzen artean toxikotasun arina sortzen du organismoan, batez ere mielosupresioa; bestetik, oligo-azoospermia eragiten du eta teratogenikoa da. Ez da frogatu minbizia eragin dezakeenik.

Hidroxiurea hurrengo kasuetan indikatuta dago:

- Min hodibuxatzaileak eragindako  $\geq 3$  ingreso/ urtean kasuetan.
- Azken 2 urteetan Sindrome Toraziko Akutuagatik izandako  $\geq 2$  ingreso dituzten pazienteetan.
- Sindrome Toraziko Akutuak eta min hodi-buxatzaileagatik  $\geq 3$  ingreso/urtean kasuetan.
- Sindrome Toraziko Akutuko episodio larri bat edo hodi-buxadurak eragindako ondorio larriak edukitzea (priapismoa, femurraren edo humeroaren buruaren nekrosi abaskularra,...)

Hala ere, eragiten dituen onurak ikusita etorkizunean gehiago erabiliko da.

**Minaren tratamenduari**<sup>9, 43-46</sup> dagokionez, garrantzitsua da hau eteteko beharrezkoa den analgesia ematea. Min akutuak osagai neuropatiko bat eduki dezake, nerbioaren iskemiak eraginda.

Min akutuaren kasuan farmako desberdinak erabiltzen dira intentsitate graduaren arabera: arina bada parasetamola edo ibuprofenoa; kasu moderatuetan, kodeina, metamizola edo ketorolakoa eta, kasu larrietan, morfina.

Min kronikoa ez da oso ohikoa haurretan eta opiazeoak soilik min larrian erabiliko dira.

Ume hauen **txertaketari**<sup>9, 46, 47</sup> dagokionez, garrantzitsua da jakitea txertaketa egutegian sartuta daude txertoez gain, batez ere, germen kapsuladun (menigokoko, neumokoko,...), A hepatitis eta gripearen aurreko babesak eduki behar dutela. Atzerrira bidaiatzen duten kasuetan, lekuaren arabera bertan endemikoak diren gaixotasunen aurkako txertoak ere jarri behar dute (sukar horia, sukar tifoidea, A meningitisa...).

## **2. HELBURUAK ETA METODOLOGIA**

### **2.1 LANAREN HELBURUAK**

Lan honen helburua Gipuzkoan zelula falziformeen anemiaren baheketa 2011ean ezarri zenetik 2016 urtera arte horri esker detektatu diren hemoglobina patologikoen (S Hb eta C Hb) analisi bat egitea da.

Hasteko, homozigoto eta heterozigoto kopurua zein den zehaztu nahi izan da eta, era berean, kasu bakoitzean azaldu den hemoglobina patologikoa zein den ikusi.

Horretaz gain, mutatutako aleloak dituzten jaioberrien familien jatorriari buruzko ikerketa bat egin nahi izan da, gure inguruan arraroa den gaixotasun bat delako eta ateratako emaitzak ikusita, baheketa unibertsala edo selektiboa izan beharko litzatekeen hausnartu.

### **2.2. MATERIALA ETA METODOAK**

Lan hau egiteko beharrezko informazioa Osakidetzako datu basetik eta Osabide Global programa informatikotik hartu da, aurretik Ospitaleko Entsegu eta Inbestigazio Komitearen onarpena lortuta.

Alde batetik, Helsinikiko Deklarazioan gizakietan ikerketa lanak eta entsegu klinikoak egiteko batu ziren aholku etiko internazionalak jarraitu dira, eta, bestetik, Medikamenduen Agentzia Espainiarraren aholkuak eta Praktika Kliniko Onerako arauak (**2. eranskina**).

Halaber, jasotako erregistro guztiak konfidentzialak izango dira.

Ikerketa deskriptibo eta erretrospektiboa egin da. Hau da, baheketan drepanozitosirako emaitza positiboa zuten Gipuzkoako 164 pazienteen istorio klinikoaren errebisioa egin da: 2011eko ekainetik 2016ko abendura arte jaiotako haurrena. Hurrengo datuak bildu dira:

- Hemoglobina mota, fenotipoa.
- Jaiotze data.
- Familiaren jatorria.

Horretaz gain, familiaren jatorrizko herrialdea istorioan aipatuta ez zegoen kasuetan, hauekin telefonoz kontaktatu eta honi buruz galdetu zaie.



Bestalde, hainbat datu baseetan (Pubmed, Mednline, EMBASE eta Cochrane) bilaketa bibliografiko bat egin da zelula falziformeen anemiaren inguruan.

Lanean erabilitako artikulak irizpide zehatz batzuen bidez aukeratu dira: ikerketaren diseinua, laginaren tamaina, ikerketaren helburua, kokapen geografikoa, ikertutako aldagaiak eta publikazioaren urtea.

Datu baseetako bilatzaileetan erabili diren hitz klabeak hurrengoak dira: sickle cell disease/ drepanocytosis, newborn screening eta cost-effectiveness analysis.

### 3. EMAITZAK

Alde batetik, Gipuzkoan anemia drepanozitikoaren baheketa 2011ean ezarri zenetik 2016ra arte identifikatutako S eta C hemoglobinopatiaren azterketa bat gauzatu da (**2. taula**).

2011ko ekainean hasi zen kribatua eta ekainetik abendura arte 4369 ume jaio izan ziren guztira. Ez zen zelula falziformeen gaixotasuna zuen umerik aurkitu baina eramaileak ziren umeak ordea bai: FAS fenotipoa zuten 10 jaioberri eta FAC fenotipoa zuten 5.

2012ko datuei dagokionez, guztira 7341 haur jaio ziren urte horretan. Gaixotasuna zuten 2 FS kasu diagnostikatu ziren baheketari esker eta, bestetik, FAS aldaera zuten 21 haur eta FAC aldaera zuen bakarra.

2013an, 6685 haurrei egin zitzaizkien baheketa. Ez zen homozigoto kasurik aurkitu baina eramaileak ziren eta FAS aldaera zuten 17 kasu eta FAC aldaera zuten 3 kasu aurkitu ziren. Ondoren, ume hauen familiako kideei egiten zaien azterketari esker, beste CC kasu bat detektatu zen: baheketa Euskadin ezarri baino hilabete lehenago jaio zen neska bat.

2014ean, 6723 jaioberri egon zen Gipuzkoan. Zelula falziformeen gaixotasuna zuen ume bakarra detektatu zen baheketari esker eta FS fenotipoarekin. Gaixotasunaren eramaile ziren hurrengo kasuak aurkitu ziren: FAS fenotipoarekin 21 paziente eta FAC fenotipoarekin 9. Halaber, heterozigoto baten arreba bat homozigoto bikoitza (SC fenotipoa) zela ikusi zen ondoren familiako kideei egiten zaien azterketari esker.

2015ari dagokionez, guztira 6746 haur jaio ziren. Zelula falziformeen gaixotasuna zuen ume bakarra detektatu zen baheketari esker FS fenotipoarekin. Gainera, eramaileak ziren eta FAS fenotipoa zuten 28 kasu eta FAC 6 kasu aurkitu ziren.

Azkenik, 2016an 6431 haurrei egin zitzaizkien baheketa. Ez zen homozigotorik detektatu baina FAS aldaera zuten 29 ume eta FAC aldaerako 10 ume aurkitu ziren.

Guztira, 2011ko ekainetik 2016ko abendura bitartean, Gipuzkoan 38.295 ume jaio izan dira eta horietatik 164ek baheketan emaitza positiboa eduki dute: 4 SS homozigoto, 126 AS heterozigoto, 34 AC heterozigoto eta 6ri ezin izan zaie

konfirmazio proba gauzatu. Horretaz gain, familiako kideei egiten zaien azterketari esker beste SS kasu bat eta CC kasu bat diagnostikatu ziren.

Beste alde batetik, gurasoen jatorria aztertu da eta emaitzak **3. taula**-n adierazita daude. Bai ama bai aita Espainian jaiotak dituzten 2 ume daude, gainerakoek gurasoetako bat espainiarra eta bestea atzerrikoa dute edo biak atzerrikoak. Familia batzuek ez zuten telefonoa hartu, beste lurralde batera bizitzera joan zirelako (dagokion umearen historia klinikoan adierazita dago) edo ezagutzen ez den beste arrazoi batengatik. Halaber, konfirmazio probarik egin ez duten umeen datuak falta dira.

**2. taula. Baheketa ezarri zenetik Gipuzkoan emaitza positiboa izan duten laginen hemoglobinopatiaren azterketa.**

	FS	FC	FAS	FAC	EMAITZA POSITIBOAK	JAIOTAKO UMEAK	INTZIDENTZIA		
							FS	HETEROZIGOTOAK	GUZTIRA
2011	0	0	10	5	15	4369	0	%0.343	%0.343
2012	2	0	21	1	24	7341	%0.027	%0.299	%0.326
2013	0	0	17	3	20	6685	0	%0.299	%0.299
2014	1	0	21	9	31	6723	%0.014	%0.446	%0.461
2015	1	0	28	6	35	6746	%0.014	%0.504	%0.518
2016	0	0	29	10	39	6431	0	%0.606	%0.606
<b>GUZTIRA</b>	4	0	126	34	164	38.295			

**3. taula. Baheketan emaitza positiboa izan duten jaioberrien gurasoen jatorria.**

HERRIALDEA	PERTSONAK	HERRIALDEA	PERTSONAK
Nigeria	65	Ekuador	7
Espainia	32	Kongo	7
Marroko	22	Gineako Errepublika	5
Honduras	20	Kuba	4
Senegal	19	Angola	4
Ghana	18	Siria	2
Dominikar Errepublika	16	Kamerun	2
Mali	11	Burkina Faso	2
Ekuatore Ginea	10	Gambia	2
Brasil	8	Alemania	1
Mauritania	8	Italia	1
Boli Kosta	8	Portugal	1
Argelia	8	Errumania	1
Nikaragua	8	Mozaibike	1
Kolonbia	7		
<b>Ez dute telefonoa hartu</b>		<b>16 pertsona</b>	
<b>Konfirmazio probarik ez</b>		<b>12 pertsona</b>	
<b>GUZTIRA</b>		<b>328 pertsona</b>	

#### 4. EZTABAIDA

Hainbat ikerketen bidez jadanik frogatu da jaioberrien baheketari esker, zelula falziformeen anemia duten gaixoen etorkizuneko konplikazioen tasa gutxitu daitekeela eta, horregatik, Euskal Autonomia Erkidegoan 2011ean jaioberriei egiten hasi zitzairen. Gipuzkoako kasuan, baheketa Donostiako Unibertsitate Ospitalean zentralizaturik dago eta probintziako beste ospitaletako datuak ere hemen gordetzen dira.

Aurretik esan bezala, kribatuaren ezarpenetik igaro diren 4 urte eta 7 hilabeteetan guztira 4 SS homozitogo, 126 AS heterozigoto eta 34 AC heterozigoto detektatu dira eta urtero geroz eta kasu positibo gehiago daudela argi dago: 2012an baheketako emaitza positiboak %0.299 izan ziren eta 2016an, aldiz, %0.606.

Hala ere, gaixo eta eramaile hauen familien jatorria aztertzean ikusi egin da soilik bi jaioberriek ama eta aita espainiarrak dituztela, hortaz, baheketa hau unibertsala izan beharrean selektiboa izan beharko litzatekeela pentsatu daiteke. Gainera, bi jaioberri hauek heterozigotoak izatea baheketa selektiboaren aldeko argudio da, detektatutako homozigoto guztiak atzerritarren seme-alabak izan direlako.

Europako beste herrialde batzuetako baheketari buruzko informazioa bilatu da, Espainian eta Gipuzkoan gertatzen den modu berdinean prebalentzia baxua duen gaixotasuna delako eta gune endemikoetatik datozen imigranteen kopuruarekin zuzenki erlazionatua dagoelako.

Europar Batasunean soilik 4 herrialderi ematen die gobernuak diru laguntza jaioberrien anemia drepanozitikoaren baheketa egiteko. Britainia Handiari dagokionez, Ingalaterran 2003an hasi zen baheketa egiten eta 2006an guztiz finkatu zen, Eskozian 2010ean eta Galesen 2013an eta leku guztietan baheketa unibertsala egiten da. Halaber, Belgikan Bruselasen 1994tik eta Liègen 2002tik baheketa unibertsala egiten da. Herbereetan 2007ko urtarrilean ezarri zen era unibertsalean. Frantzian, oster, baheketa selektiboa da: 1985ean Guadalupe irlan ezarri zen, 1996an penintsulan eta 2000. urtetik nazio osoan egiten da drepanozitosisia izateko arriskua duten jaioberrietan<sup>47, 48</sup>.

Bestetik, honen inguruan literatura zientifikoko autore gehienek gaixotasunaren prebalentzia altua dagoen lekuetan baheketa unibertsala egitea aholkatzen dute eta prebalentzia baxua den lekuetan, ostera selektiboa. Iritzi berekoa da World Health Organization-a<sup>49</sup>.

AEBko Institutu Nazionalak, ostera, baheketa unibertsalaren alde egiten du. Honen froga da 2000. urtean Amerikako Estatu Batuetan aurrera eramanean ikerketa<sup>50</sup> bat, non baheketa unibertsala eta Afrikar Amerikarretan soilik gauzatutako baheketa selektiboa konparatzen ziren. Bertan ikusi zen azkenean baheketa unibertsalak selektiboak baino gaixo eta eramaile gehiago identifikatzen zituela beti eta heriotza gehiago prebenitzeko balio zuela. Era berean, emaitzetan bi faktoreek eragin nabarmena zutela ikusi zuten: populazio osoan Afrikar Amerikarren proportzioak eta baheketa selektiboaren populazio dianak. Hau da, Afrikar Amerikar gehiago bizi ziren lurraldeetan eta baheketa selektibo gutxiago gauzatzen ziren lurraldeetan baheketa unibertsalak koste-efektibotasun handiagoa zuela ikusi zuten eta, alderantziz, Afrikar Amerikar gutxiago bizi ziren lurraldeetan eta baheketa selektibo gehiago gauzatzen ziren lurraldeetan baheketa selektiboak koste efektibotasun handiagoa zuela. Dena dela, azkeneko egoera horretan baheketa selektiboak ez zituen gaixo guztiak identifikatu eta, horregatik, unibertsala hobea zela ondorioztatu zuten ikertzaileek.

Beraz, baheketa selektiboaren desabantaila garrantzitsuenetariko bat kasuak galdu daitezkeela da, nahiz eta merkeagoa izan. Gainera, ikerketa desberdinetan ikusi da drepanozitosisa izateko arrisku altua zuten jaioberrien guraso kopuru altua (%30 inguruan) ez zela beraien arraza identifikatzeko gai<sup>51</sup>. AEBn egindako ikerketak direnez eta bertan immigrante kopurua altuagoa denez, baliteke Gipuzkoan arazo hau ez egotea oraindik.

Beste alde batetik, kontuan eduki behar da jaioberrien baheketak ez duela guztiz ziurtatzen anemiaren tratamendu presintomatikoa, ez dituelako identifikatzen atzerrian jaio diren eta ondoren gure herrialdera etortzen diren ume homozigotoak. Herbereetan 2010. urtean egindako ikerketa batean ikusi zen drepanozitosisa zuten gaixoen heren bat baheketarik gabeko beste leku batean jaiotakoak zirela<sup>52</sup>. Era beran, Espainian 2016an egindako beste ikerketa batean ikusi zen<sup>3</sup> soilik jaiotako

pazienteen %51ari eta atzerrian jaiotakoen %30ri diagnostikoa jaioberrien behaketari esker egin zitzaioela. Horregatik, drepanozitosa goiz detektatzea ahalbidetzen duten estrategia alternatiboak egotea garrantzitsua da ume hauek tratamendu goiztiarraren onurak jasotzeko. Hori bermatzeko, Gipuzkoan, adibidez, baheketan kasu positibo bat aurkitzean familiako beste kideei elektroforesi bitartez beraien hemoglobinareneko estudio bat egitea eskaintzen zaie.

Orobat, esan beharra dago, bikoteen %25ak jadanik ume gaixo bat duelako eramaile denaren diagnostikoa egiten zaionerako eta bikote eramaileen %25ari ez zaio diagnostikoa egingo seme alaba osasuntsuak izango dituztelako<sup>53</sup>.

Argi dago baheketa unibertuala edo selektiboa ezarri behar den erabaki aurretik populazioaren azterketa bat egin behar dela eta jaioberrien artean drepanozitosiaren intzidentzia estimatzen saiatu. Horretaz gain, bi baheketa motak konparatzen dituen koste-efektibitate azterketa bat ere egin beharko litzateke; 2000. urtean egindako ikerketa<sup>54</sup> batean frogatu zen ez zegoela koste-efektibotasun desberdintasunik bi baheketa moten artean gizartean drepanozitosiaren prebalentzia %0.05 pertsonako denean eta ezaugarri falziformearena %1.6 pertsonakoa denean.

Gipuzkoako egoerara itzuliz, alde batetik, baheketa selektiboa izango balitz, baliteke hemendik urte batzuen buruan unibertuala izatera pasa behar izatea, migrazioak gora egiten jarraitzen duelako eta, urtez urte, geroz eta heterozigoto gehiago detektatzen ari direlako. Gainera, zaila izan daiteke estimatzea noiz egin selektibotik unibertusalerako aldaketa, drepanozitosiaren eta beren eramaileen prebalentzia jakitea ere lan neketsua delako migrazio mugimendu aldakorrenatik.

Berebat, heterozigoto hauetako asko hemen bizitzen geratzeko aukera dago eta etorkizunean beraien bikoteak heterozigotoak ere izateko probabilitatea dago. Beraz, paziente hauen inguruan lehen bailen geroz eta informazio gehiago eduki, etorkizunean orduan eta prebentzio lan hobea egiteko aukera egongo da.

Baheketa unibertusalean egindako inbertsioak aurrerantzean homozigotoen konplikazioak tratatzen gastatzen den dirua aurrezteko balio du, konplikazio hauek ekiditeak pazienteen osasunean duen garrantzi handiaz gain.

Azkenik, beste lurraldeen (atzerriko herrialdeak eta Espainiako beste autonomia erkidegoak) eta gurearen arteko osasun sistemen arteko koordinazioak lana erraztuko

luke. Izan ere, Donostiako Unibertsitate Ospitalean jarraitzen eta tratatzen diren homozigoto askori beste leku batean egin zaie diagnostikoa eta hona jarraipenaren informaziorik gabe heltzen dira. Jadanik, SEHOP-ek Espainia mailan homozigotoen erregistro bat sortu du horretarako eta bere erabilera bultzatzea onura handiak ekar ditzake.

## 5. ONDORIOAK

Ikerketa honen bidez ondorioztatu daiteke, baheketa unibertsala egiten jarraitzea gomendagarria dela Gipuzkoan.

Nahiz eta lurraldean, oraindik, drepanozitosiaren prebalentzia baxua izan eta zenbaki zehatzak izateko ikerketa gehiagoren beharra egon, geroz eta ohikoagoa den gaixotasuna dela argi dago. Gainera, literatura zientifikoko ikerketetan ikusi da baheketa selektiboaren bidez, gaixo eta eramaile kasu gutxiago detektatzen direla eta hau kribatu unibertsalaren aldeko argudio garrantzitsua da.

Bukatzeko, esan beharra dago konklusio zehatz eta sakonagoak atera ahal izateko, ikerketa gehiago egitea komenigarria dela gaiaren eta Gipuzkoako egoeraren inguruan baina, bitartean, baheketa unibertsala mantenduz probintzian eta Euskal Autonomia Erkidegoan.



## 6. BIBLIOGRAFIA

1. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. SEHOP-2010. Guía de práctica clínica sobre Enfermedad de Células Falciformes Pediátrica. Edición Enero 2010.
2. World Health Organization. Report by the Secretariat of the Fifty-ninth World Health Assembly A59/9. 2006.
3. Cela E, Bellón JM, de la Cruz M et al. National registry of hemoglobinopathies in Spain. *Pediatr Blood Cancer* Nov 2016;0:1-8.
4. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, et al. Mortality in sickle cell disease: life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med*. 1994;330:1639-44.
5. Wierenga KJJ, Hambleton IR, Lewis NA. Survival estimates for patients with homozygous sickle cell disease in Jamaica: a clinic- based population study. *Lancet*. 2001;357:680-3.
6. Consejo Asesor de Cribado Neonatal de Enfermedades congénitas de la CAPV. Protocolo de Cribado Neonatal de la Enfermedad de Células Falciformes. Edición Abril 2011.
7. Steinberg MH. Management of sickle cell disease. *N Eng J Med*. 1999;340:1021-30.
8. Almeida A, Roberts I. Bone involvement in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2005;129:482-90.
9. National Institutes of Health. The Management of Sickle Cell Disease. 4th edition. Bethesda, Md, USA: Division of Blood Diseases and Resources, National Heart, Lung and Blood Institute; 2002. NIH publications No. 02-2117.
10. Emond AM, Collis R, Darvill D, et al. Acute splenic sequestration in homozygous cell disease: natural history and management. *J Pediatr*. 1985;107:201-6.
11. Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. *Blood*. 1995; 86:766-83.
12. Torok, TJ. Parvovirus B9 and human disease. *Adv Int Med*. 1992;37:431-55.
13. Goldstein AR, Anderson MJ, Serjeant GR. Parvovirus associated aplasic crisis in homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child*. 1987;62:585-8.

14. Petz LD, Calhoun L, Shulman JA, et al. The sickle cell haemolytic transfusion reaction syndrome. *Transfusion*. 1997;37:382-92.
15. Mid-Atlantic Sickle Cell Disease Consortium (MASCC). Practice Guidelines Workgroup sponsored by the Mid-Atlantic Regional Human Genetics Network (MARHGN). Sickle cell disease in children and adolescents: diagnosis, guidelines for comprehensive care, and protocols for management of acute and chronic complications. 2001; 1-76.
16. Rogers ZR. Priapism in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2005;19:917-28.
17. Ataga KI, Orringer EP. Renal Abnormalities in Sickle Cell Disease. *Am J Hematol*. 2000;63:205-11.
18. Lerma EV et al. Renal manifestations of sickle cell disease. UpToDate. 2016. <https://www.uptodate.com/contents/renal-manifestations-of-sickle-cell-disease>
19. Emerson GG, Luty GA. Effects of sickle cell disease on the eye: clinical features and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2005;19:957-73.
20. Charache S. Eye disease in sickling disorders *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10:1357-62.
21. Powards D, Weidman JA, Odom-Mayon T, et al. Sickle cell chronic lung disease: prior morbidity and the risk of pulmonary failure. *Medicine*. 1988;67:66-76.
22. Kato GF, Onyekwere OC, Gladwin MT. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: relevance to children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2007;24:159-70.
23. Hagar RW, Michlitsch JG, Gardner J, et al. Clinical differences between children and adults with pulmonary hypertension and sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2007;140:104-127.
24. Onyekwere OC, Campell A, Teshome M, et al. Pulmonary hypertension in children and adolescents with sickle cell disease. *Pediatr Cardiol*. 2008;29:309-12.
25. Hoffer LJ. Folate supplementation in sickle cell anemia. *N Eng J med*. 2003;349:813; autor reply 813.
26. Wong WY. Prevention and management of infection in children with sickle cell anaemia. *Paediatr Drugs*. 2001;3:793-801.

27. Swerdlow PS. Red cell Exchange in sickle cell disease. *Haematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006:48-53.
28. Piomelli S, Reaman C, Ackerman K, et al. Planning an Exchange transfusion in patients with sickle cell syndromes. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1990;12:268-76.
29. Josephson CD, Su LL, Hillyer KL, et al. Transfusion in the patient with sickle cell disease: a critical review of the literature and transfusion guidelines. *Transf Med Rev*. 2007;21:118-33.
30. Wanko SO, Telen MJ. Transfusion management in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2005;19:803-26.
31. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol*. 2001;115:239-52.
32. Cohen AR. New advances in iron chelation therapy- *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006:42-7.
33. Kwiatkowski JL, Cohen AR. Iron chelation therapy in sickle-cell disease and other transfusion-dependent anemias. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2004;18:1355-77.
34. Charache S, Barton FB, Moore RD, et al. Hydroxyurea and sickle cell anemia: clinical utility of a myelosuppressive “switching” agent. The multicenter study of hydroxyurea in sickle cell anemia. *Medicine*. 1996;75:300-26.
35. Ferster A, Tahiriri P, Vermynen C, et al. Five years of experience with hydroxyurea in children and young adults with sickle cell disease. *Blood*. 2001;97:3628-32.
36. Zimmerman SA, Schultz WH, Davis JS, et al. Sustained long-term hematologic efficacy of hydroxyurea at maximum tolerated dose in children with sickle cell disease. *Blood*. 2004;103:2039-45.
37. Kinney TR, Helms RW, O’Branski EE, et al. Safety of hydroxyurea in children with sickle cell anemia: results of HUG-KIDS study, a phase I/II trial. *Blood*. 1999;94:1550-4.
38. Gulbis B, Haberman D, Dufour D, et al. Hydroxyurea for sickle cell disease in children and for prevention of cerebrovascular events: the Belgian experience. *Blood*. 2005;105:2685-90.

39. Hankins JS, Ware RE, Rogers ZR, et al. Long-term hydroxyurea therapy for infants with sickle cell anemia: the HUSOFT extension study. *Blood*. 2005;106:2269-75.
40. Brawley OW, Cornelius LJ, Edwards LR et al. National Institutes of Health Consensus development conference statement: hydroxyurea treatment for sickle cell disease. *Ann Int Med*. 2008;148:932-8.
41. Steinberg MH, Barton F, Castro O, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA*. 2003;289:1645-51.
42. Berthaut I, Guignedoux G, Kirsch-Noir F, et al. Influence of sickle cell disease and treatment with hydroxyurea on sperm parameter and fertility of human males. *Haematologica*. 2008;93:988-93.
43. Lukusa A.K, Vermylem C. Use of hydroxyurea from childhood to adult age in sickle cell disease: semen analysis. *Haematologica* 2008;93(11):e67.
44. Ballas SK. Pain management of sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2005;19:785-802.
45. Valdivieso Cerna A, Zabaleta Camino C. Analgesia y sedación para procedimientos y en la sala de urgencias. En; Casado Flores J, Serrano A, editores. *Urgencias y tratamiento del niño grave*. 2ª edición. Madrid: Ergon, 2007; p. 1349-1358 y 1496.
46. Ellison AM, Shaw K. Management of vaso-occlusive pain events in sickle cell disease. *Pediatr Emergency Care*. 2007;832-8.
47. Montalembert M. Prise en charge des enfants drépanocitaires: un travail d'équipe. *Arch Pédiatr*. 2002;9:1195-201.
48. Gulbis B, Cotton F, Ferster A, Ketelslegers O, Dresse MF, Rongé-CollardE, et al. Neonatal haemoglobinopathy screening in Belgium. *J Clin Pathol*. 2009;62(1):49-52.
49. Ruano A, Jato EM, Cerdá M. Cribado neonatal de hemoglobinopatías. Una reflexión sobre su aplicación en España. *Medi clín*. 2006;126(9):337-340.
50. Panepinto J.A, Magid D., Rewers M.J., Lane P.A.. Universal versus targeted screening of infants for sickle cell disease: a cost-effectiveness analysis. *J Pediatr*. 2000;136:201-208.

51. Githns JH, Lane PA, McCurdy RS, Houston ML, McKinna JD, Cole DM. Newborn screening for hemoglobinopathies in Colorado. The first 10 years. *Am J Dis Child*. 1990;30 Suppl 2:94-6.
52. Peters M, Fijnvandraat K, van den Tweel XW, Garre FG, Giordano PC, van Wouwe JP, et al. One-third of the new paediatric patients with sickle cell disease in The Netherlands are immigrants and do not benefit from neonatal screening. *Arch Dis Child*. 2010;95(10):822-5.
53. Modell B, WHO Working group of haemoglobinopathies. Guidelines for the control of haemoglobin disorders. Sardinia: WHO collaborating centre for the control of hereditary diseases; 1994.
54. Davies SC, Cronin E, Gill M, Greengross P, Hickman M, Normand C. Screening for sickle cell disease and thalassaemia: a systematic review with supplementary research. *Health Technol Assess* 2000;4(3).

## 1. ERANSKINA

### **Rasgo falziformea duten haurren familientzako INFORMAZIO ORRIA (Hb FAS fenotipoa jaioberrietan, aurrerantzean AS izango dena)**

Zure semeak/alabak rasgo falziformea edo drepanozitosi heterozigotoa (eramaile egoera) du eta bere bizitza ia guztiz normala izango da, baina zenbait aholku ematen dizkizugu.

1. Ez da beharrezkoa kirola egiterako orduan inolako mugapenik egitea, halere, hidratazio maila egokia mantentzea eta gehiegizko berotasun edo hezetasuneko egoeretan kirol intentsua ekiditea komenigarria da, hau edozein atletarentzako izango litzatekeen gomendioa izanik.
2. Anestesia eta kirurgia: ez dira konplikazio tasak handitzen, baina hau ezin da ziurtatu bihotz kirurgia ekstrakorporea beharrezkoa den kasuetan. Hala ere, kirurgia honetan konplikaziorik jasan ez duten paziente ugari dago, odol transfusiorik behar izan ez dutenak.
3. Baldintza hiperbarikoetan ziurrenik ez dute arazorik izango, adibidez urpekaritza egiterako orduan.
4. Seme-alabak izan aurretik aholkularitza genetikoak eta bikotearen ikerketa egitea gomendatzen da.
5. Zenbait egoerak arriskutsuak izan daitezke kasu arraroetan:
  - a. Infartu esplenikoa pairatu dezakete altitude handiko guneetan.
  - b. Gernu alterazioak jasan ditzakete (gernu gorria/hematikoa, kontzentrazio baxuko gernua).
  - c. Bat-bateko heriotza izan dezakete kirol intentsu eta nekagarria egitean (<1:3000).
  - d. Alterazio oftalmologikoak (glaukoma, aurreko kamarako hemorragiatik). Traumatismo okularra izaten badute gomendagarria da oftalmologoarengana joatea, presio intraokularra igo eta itsu geratu daitezkeelako tratamendua jasotzen ez badute.

## 2. ERANSKINA



Universidad Euskal Herriko  
del País Vasco Unibertsitatea

FACULTAD DE MEDICINA Y ENFERMERÍA  
UNIDAD DOCENTE DE SAN SEBASTIAN

**A la atención del Dr. José Ignacio Emparanza Knörr, Comité de Ensayos e Investigación Clínica,  
Hospital Universitario Donostia.**

La **Dra. Nagore García de Andoin Barandiaran**, en calidad de Tutor del Trabajo de Fin de Grado de Medicina, y la alumna **Sara Delgado Bermejo**, en calidad de autora del Trabajo de Fin de Grado titulado “Anemia Drepanozitikoaren jaioberrien Baheketa Gipuzkoan”, solicitan autorización del CEIC para llevarlo a cabo durante el presente curso académico 2016-17.

El estudio se llevará a cabo siguiendo rigurosamente las recomendaciones éticas internacionales para investigación y estudios clínicos en humanos recogidas en la Declaración de Helsinki, normas de Buena Práctica Clínica y siguiendo las recomendaciones de la Agencia Española del Medicamento en materia de estudios clínicos.

Todos los registros que identifiquen al sujeto serán confidenciales y no serán puestos a disposición pública. Los datos recogidos estarán exclusivamente a disposición del tutor y de la alumna.

Los hallazgos del estudio que sean almacenados electrónicamente se almacenarán de acuerdo con las leyes vigentes de protección de datos.

Y para que así conste, a los efectos oportunos

En Donostia, a 23 de enero de 2017

Fdo..Nagore Garcia de Andoin..

El CEIC del Área Sanitaria de Gipuzkoa ha evaluado la solicitud de Nagore García de Andoin Barandiarán, como Tutor del Trabajo Fin de Grado de Medicina de la alumna Sara Delgado Bermejo, estudiante de 6º de Medicina, en calidad de autora del Trabajo Fin de Grado durante el curso académico 2016/2017 y titulado:

***“Anemia Drepanozitikoaren jaioberrien Baheketa Gipuzkoan”***

**Y Resuelve:**

Aprobarla, dado el compromiso expresado de que se respetará la Ley de Protección de Datos 15/1999, que proporcionará la información de manera anonimizada y garantiza los derechos de privacidad de sus pacientes de acuerdo al marco legal vigente.

Además los datos del estudio serán almacenados electrónicamente de acuerdo con las leyes vigentes de Protección de Datos.

Por lo que firma la presente Declaración en San Sebastián, a 24 de Enero de 2017

Firmado:



Fdo.: Jose Ignacio Emparanza