

Portadores d'hemofília

Què cal saber?



Edita:



Associació Catalana de l'Hemofília
Fundació Privada Catalana de l'Hemofília

Amb la col·laboració de:



Fundación ONCE
para la superación de las personas con discapacidad visual



kutxa



Associació Catalana de l'Hemofília
Fundació Privada Catalana de l'Hemofília

Via Laietana, 57, 1r 1a
08003 Barcelona
Tel. 93 301 40 44
Fax 93 412 34 67
E-mail: info@hemofilia.cat
www.hemofilia.cat

Amb la col·laboració de:



Fundación ONCE
para la superación de la discapacidad



kutxa

Presentació

És per nosaltres motiu de satisfacció poder presentar aquesta nova publicació de l'entitat.

Fins ara els nostres esforços s'havien destinat a tasques de difusió centrades en l'hemofília i altres patologies que han afectat el nostre col·lectiu a causa dels tractaments amb productes hemoderivats.

Ara però no volem oblidar l'altre grup important de persones que forma part del nostre col·lectiu: les portadores.

Sovint les dones portadores de la malaltia, com que en la majoria de casos no presenten símptomes clínics, mai consulten. Les primeres i sovint úniques demandes que rebem sempre tenen relació amb la maternitat.

Avui dia existeixen tractaments de reproducció assistida que permeten a les portadores d'hemofília tenir descendència sense aquesta patologia. La ciència avança molt ràpidament i hem procurat explicar en aquesta publicació quines són les diferents opcions possibles a dia d'avui.

Però la nostra atenció a la dona portadora no es vol quedar només en aquesta informació. Des de l'entitat s'ofereixen programes d'atenció i suport a la dona portadora d'hemofília més amplis que tenen en compte altres aspectes com per exemple la importància del compartir una experiència comuna a través dels grups o el continu diàleg amb la Unitat d'Hemofília de Vall d'Hebron per cercar millors opcions d'atenció clínica especialitzada: odontòleg, ginecòleg, etc.

Esperem que aquesta publicació pugui ser doncs un granet de sorra més als nostres programes i que en feu ús quan els necessiteu.

Finalment volem agrair a tots els autors dels capítols la seva desinteressada col·laboració, sense ells aquesta nova publicació no hagués estat possible.

La Junta de l'ACH

Barcelona, desembre de 2009

Índex

- **Capítol 1: Portadores d'Hemofília** 5
Dra. Carme Altisent
Unitat d'Hemofília. Hospital Vall d'Hebron
- **Capítol 2: Diagnòstic de portadores** 11
Dr. Francisco Vidal
Unitat de Diagnòstic i Teràpia mol·lecular. Banc de Sang i Teixits.
- **Capítol 3: Opcions reproductives, gestació i part** 21
Dra. Maria Angeles Sánchez
Unitat de Diagnòstic Prenatal. Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron.
- **Capítol 4: Tècniques de Reproducció Assistida en dones portadores de coagulopaties congènites** 31
Mònica Parriego¹ i Anna Veiga^{1,2}
¹Servei de Medicina de la Reproducció. Institut Universitari Dexeus
²Banc de Línies cel·lulars. Centre de Medicina Regenerativa de Barcelona.
- **Capítol 5: La subjectivitat en les dones portadores** 41
Silvia Grases
Servei de Psicologia Clínica. Associació Catalana de l'Hemofília.

Portadores d'Hemofília

Dra. Carme Altisent

Unitat d'Hemofília. Hospital Vall d'Hebron.

L'hemofília és una malaltia hemorràgica congènita i la seva transmissió està lligada al sexe. El gen responsable es localitza al braç llarg del cromosoma X; les dones (XX) són portadores de la malaltia i els barons (XY) en són els afectats. La sang de les persones amb hemofília no coagula amb normalitat perquè els manca o tenen disminuïda una proteïna necessària per la coagulació normal, l'anomenat factor de coagulació. A la sang hi ha dotze factors coagulants; quan el deficient és el factor vuit (VIII) es denomina hemofília A i quan és el factor nou (IX), hemofília B. La primera és deu vegades més freqüent que la segona. S'estima que la freqüència és d'1 per cada 10.000 naixements en l'hemofília A. A la majoria dels casos existeixen antecedents familiars i una tercera part són el resultat de noves mutacions genètiques tot i que aquest percentatge s'està modificant amb les noves tècniques de reproducció assistida que permeten una selecció de sexe.

Les persones amb hemofília no sagnen més profusament ni més ràpid que la resta de les persones; tot i així, tenen sagnats més perllongats, que es denominen hemorràgies. Les hemorràgies per ferides externes generalment no són greus tot i que poden ser-ho els sagnats interns. Les hemorràgies més freqüents són a les articulacions, especialment genolls, turmells i colzes (es denominen hemartrosi) i condicionen l'aparició d'una artropatia greu en edats primerenques i alteracions de teixits i múscles. Quan el sagnat succeeix a un òrgan vital, especialment el cervell, el risc de morbiditat o mortalitat és molt elevat.

La malaltia es classifica en greu, moderada o lleu depenent dels nivells basals de factor VIII o IX. Els nivells en sang del factor VIII i IX a les portadores són variables; mentre que a la població general són superiors al 70%, a les portadores són del 50-60%. A l'hemofília lleu els nivells són del 5 % al 40%, a la moderada de l'1 al 5% i a les greus inferiors a l'1 %. De la mateixa manera que en els pacients amb hemofília, els nivells de factor a les portadores prediuen el risc hemorràgic. S'estima que aproximadament el 20% de les portadores poden presentar manifestacions clíniques d'hemorràgia. Els nivells dels factors de la coagulació a les portadores són independents de la gravetat de l'hemofília de la seva família, i poden variar d'una persona a una altra. Una portadora d'una forma lleu d'hemofília pot presentar els mateixos problemes que una portadora de la forma greu de la malaltia. Dins d'una mateixa família, els nivells de factor en portadores emparentades poden ser molt diferents, oscil·lant des de molt baixos fins a nivells dins de la normalitat.

El diagnòstic de portadores pot realitzar-se amb la història familiar ja que les filles d'un home hemofílic seran totes portadores obligades. Les filles de les portadores tenen un risc del 50% de ser-ho també. L'estudi de portadora amb la dosificació del factor VIII o IX pot fer-se a qualsevol moment; és recomanable realitzar-lo abans de la pubertat o previ a una intervenció quirúrgica o exploració agressiva. Existeixen molts factors que poden alterar els resultats de les determinacions analítiques del factor VIII; existeix una relació entre nivells d'hormones i de factor, per això pot modificar-se durant el cicle menstrual. No obstant, a les portadores d'hemofília B, els nivells de factor de la coagulació no es veuen afectats per les hormones, de manera que la prova pot realitzar-se a qualsevol moment. Els nivells de factor VIII o IX mai serveixen per efectuar un diagnòstic definitiu de portadora, ja que una

portadora pot tenir nivells normals d'aquests factors. El diagnòstic definitiu s'ha de fer sempre en base als estudis genètics. Aquests són més complexes i permeten identificar la mutació genètica causant de l'hemofília a una determinada família. A més de confirmar o excloure el diagnòstic de portadora, permet efectuar el diagnòstic prenatal a les portadores embarassades. La immensa majoria (90-95%) de mares de persones amb hemofília són portadores.

Les formes més greus de l'hemofília afecten quasi exclusivament als homes i són molt infreqüents a les dones. Per tractar-se d'una malaltia congènita, els nens estan afectats des del naixement i, en els casos greus i en absència d'antecedents familiars, el diagnòstic s'acostuma a realitzar el primer any de vida.

Les portadores amb nivells baixos de factor VIII o IX acostumen a presentar símptomes d'hemofília lleu, el més comú és un sagnat menstrual important i perllongat que interfereix en la qualitat de vida.

Durant l'embaràs existeix un augment progressiu de diversos factors de la coagulació i l'hemostàsia pot millorar en casos de coagulopaties moderades o lleus. Es considera que aquest increment seria una preparació pel control de l'hemorràgia durant el part. Si es realitza un diagnòstic prenatal mitjançant una biòpsia de les vellositats corials o una punció del líquid amniòtic (amniocentesi), és necessari conèixer prèviament els nivells de factor VIII o IX. Al final de l'embaràs també és necessari conèixer els nivells de les portadores que tenien els nivells abans de l'embaràs inferiors al 60% i que no disposen de cap control en el primer trimestre. Després del part, els nivells

de factor tornen a disminuir a partir de les 24-48 hores, per la qual cosa és molt important la vigilància de l'hemorràgia postpart a les mares que opten per lactància artificial. La lactància materna incrementa els nivells de factor VIII.

Si no s'ha efectuat un diagnòstic prenatal, es recomana que totes les embarassades d'un fetus baró disposin d'un informe amb les recomanacions del part i sobre la recollida de sang del cordó umbilical per la dosificació dels factors de la coagulació i l'estudi genètic, si es coneix la mutació responsable de l'hemofília a aquesta família. El diagnòstic de l'hemofília B per sang de cordó és sempre més difícil perquè els nivells de factor IX són sempre baixos en recent nascuts.

El tractament de l'hemofília consisteix en l'administració del factor deficitari; aquest pot ser d'origen plasmàtic o recombinant. S'ha d'administrar sempre per via intravenosa i la dosi depèn dels nivells basals i dels nivells necessaris per arribar a una bona hemostàsia per la indicació del tractament.

En pacients amb hemofília A lleu o en portadores amb nivells baixos, la desmopresina (un fàrmac vasoconstrictor anàleg sintètic de l'hormona pituïtària vasopressina, registrat como Minurin®) és la primera opció terapèutica; existeixen dues presentacions per la seva administració: la intravenosa, que pot també utilitzar-se per via subcutània, i la intranasal. Aquest fàrmac pot incrementar els nivells basals de factor VIII de 3 a 5 vegades, a causa de l'alliberació del factor VIII emmagatzemat al sistema circulatori. És un fàrmac molt útil per a les portadores ja que és suficient per proporcionar una bona hemostàsia tant a les hemorràgies espontànies, com preparació abans d'una intervenció quirúrgica o durant el part i pospart. Com

la resposta és individual, és aconsellable conèixer-la abans d'utilitzar-lo per una intervenció quirúrgica en aquelles portadores amb nivells molt baixos de factor VIII.

Els agents antifibrinolítics, que com el seu nom indica retarden la lisi o destrucció fisiològica del coàgul i permeten una millor cicatrització de les ferides, són també molt útils, sobretot en el sagnat oral o en les extraccions o tractaments dentals. El més utilitzat és l'àcid tranexàmic (Amchafibrin®), que es presenta en forma de comprimits o ampolles, ambdós de 500 mg. La dosi habitual per via oral és de 20-25 mg per cada Kg de pes administrada cada 8 hores.

Diagnòstic de Portadores

Dr. Francisco Vidal

Unitat de Diagnòstic i Teràpia molecular. Banc de Sang i Teixits.

L'herència genètica

La informació genètica es troba localitzada al genoma de les cèl·lules i empaquetada en unes estructures denominades cromosomes. L'ésser humà té 22 parelles de cromosomes autosòmiques i una parella de cromosomes sexuals (implicats, entre altres funcions, en la determinació del sexe). En el cas de les dones aquesta parella de cromosomes sexuals consisteix en dos cromosomes X mentre que els homes compten amb un cromosoma X i un cromosoma Y. La informació genètica per a la fabricació de les diferents proteïnes de l'organisme es troben repartides en els diferents cromosomes en unes posicions determinades i discretes, són els denominats gens (Figura. 1).

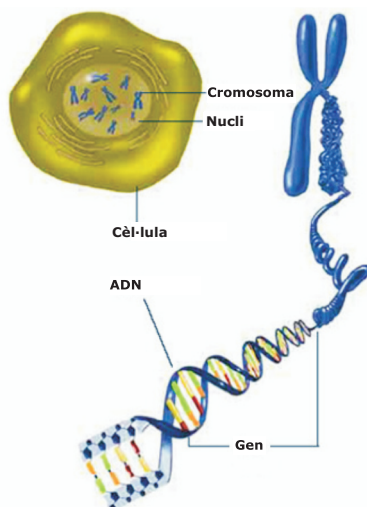


Figura 1: Esquema de la disposició del material genètic a les cèl·lules.

Les malalties hereditàries són les malalties genètiques caracteritzades per ser transmeses a la descendència. Les que són degudes a mutacions o alteracions en la seqüència d'ADN d'un únic gen responsable, es denominen malalties monogèniques i la gran majoria es transmeten segons uns patrons coneguts (lleis de Mendel). Entre les malalties hereditàries es troben les coagulopaties congènites que consisteixen en la incapacitat de la sang per coagular correctament. Estan causades per l'alteració de la informació genètica necessària per a la fabricació d'un o varis dels factors (proteïnes) implicats en la cascada de coagulació sanguínia. La majoria dels gens responsables de les coagulopaties congènites es troben localitzats en cromosomes autosòmics i per tant segueixen un patró d'herència mendeliana clàssica. L'excepció es troba a les hemofílies A i B que segueixen un patró d'herència lligada al sexe ja que els gens responsables d'aquestes coagulopaties (factor VIII i factor IX respectivament) es localitzen en el cromosoma X.

L'hemofília A afecta a un de cada 5.000 homes. Es deu al dèficit o absència d'activitat del factor VIII de coagulació, una proteïna de gran grandària sintetitzada al fetge i que circula en sang unida a un altre factor de la coagulació, el factor von Willebrand. El factor VIII està codificat per un gen que es troba a la regió terminal del braç llarg del cromosoma X. Es tracta d'un gen de gran grandària ja que consta de 26 exons que s'estenen a través de 186.000 bases a l'ADN genòmic humà.

L'hemofília B afecta a un de cada 30.000 homes i es deu a un dèficit de l'activitat procoagulant del factor IX, clínicament és indistingible de l'hemofília A. El factor IX és una proteïna que circula de forma lliure en sang i

és cinc vegades més petita que el factor VIII. El gen FIX també es troba en el braç llarg del cromosoma X, té una longitud d'unes 34.000 bases i consta de 8 exons.

Les bases genètiques de l'hemofília

L'hemofília A o B es presenta quan existeix un canvi o mutació que altera la informació genètica per la síntesi dels factors VIII o IX respectivament. Les mutacions formen part del procés natural de l'evolució i succeeixen durant la producció de les gametes o cèl·lules sexuals (òvuls i espermatozoides), per la generació de nous individus.

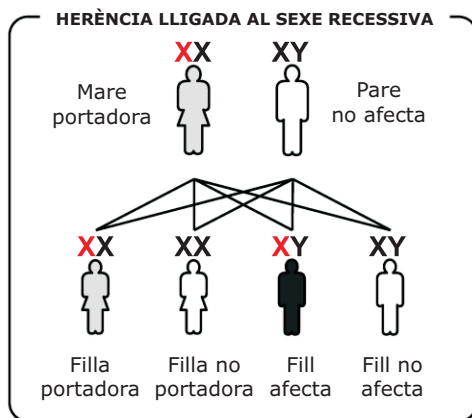


Figura 2: Esquema d'herència recessiva lligada al cromosoma X, transmesa via materna.

Un home afecta només pot tenir fills sans i filles portadores. Una dona portadora té un risc de transmetre la malaltia als seus fills barons del 50% i de tenir filles portadores d'un altre 50% (veure figura 2). El fet que les dones no

pateixin la malaltia s'explica per la presència de dos cromosomes X. El gen defectuós en un dels cromosomes X és completat per la presència d'una còpia correcta a l'altre cromosoma X. Això no succeeix en els barons ja que presenten un cromosoma X i un cromosoma Y.

Diagnòstic de l'hemofília

Les formes més greus d'hemofília afecten a barons quasi exclusivament i només rarament les dones en poden resultar afectades. Donat que l'hemofília és una malaltia hereditària, afecta els nens des del seu naixement. Un home amb hemofília greu es diagnostica sovint durant el primer any de vida per manifestacions clíniques i per les proves de laboratori que avaluen la funció de la coagulació. L'hemofília és una condició de per vida ja que, de moment, no existeix la manera de corregir el defecte genètic en si mateix. Per aquest motiu, a les famílies amb afectes d'hemofília és important detectar les dones amb risc de ser portadores per poder proporcionar un consell genètic adequat i amb totes les garanties.

El primer pas per conèixer la condició de portadora consisteix en la realització d'un arbre genealògic de la família amb informació clínica fiable dels homes afectes. Donat que la seva herència està lligada al cromosoma X és possible diferenciar, en una primera instància, entre portadores obligades i possibles portadores. A les primeres, la probabilitat que un dels seus dos cromosomes X contingui el gen afecte és pràcticament del 100%. És el cas, per exemple, de filles de pares hemofílics o de mares de més d'un fill afecte. L'estat de possible portadora es dona en diversos casos com el de dones amb familiars hemofílics sense que existeixin antecedents familiars. En canvi, una dona no

pot ser portadora si, procedint d'una família amb hemofílics per via paterna, el seu pare no pateix la malaltia.

Donat que les dones portadores d'hemofília no tenen símptomes o que aquests són molt lleus, per determinar si una dona és o no portadora d'hemofília, el diagnòstic aplicat als homes no és totalment satisfactori o informatiu. Les portadores d'hemofília presenten un nivell d'activitat de FVIII o FIX que com a promig oscil·la entre el 50% i el 75% respecte als valors normals, generalment és suficient per una hemostàsia no patològica. Aquests percentatges són només una referència aproximada ja que els valors dels factors poden ser molt variables (en ocasions completament normals) i dependents de diferents paràmetres com l'edat, el grup sanguini, estats inflamatoris, malalties hepàtiques o d'algun altre tipus i l'administració de determinats medicaments. Per tant, per determinar si una dona de risc és portadora o no del gen defectuós cal recórrer, sempre que sigui possible, a l'anàlisi genètic mitjançant tècniques de biologia molecular.

Diagnòstic genètic de portadores

El diagnòstic molecular de l'hemofília es basa en estudis del material hereditari o ADN. Aquests estudis en pacients hemofílics, especialment en el cas de l'hemofília A, s'han vist seriosament compromesos per la complexitat i gran grandària dels gens implicats així com per l'elevada freqüència d'aparició de noves mutacions. La investigació relativa als gens codificants dels factors de coagulació VIII i IX ha permès el desenvolupament i aplicació de les tècniques d'anàlisi molecular cada vegada més completes i informatives. Tot això ha suposat que el pacient hemofílic dels països

desenvolupats tingui a la seva disposició un diagnòstic molecular precís i definitiu capaç d'explicar la causa última de la seva patologia.

Per portar a terme un correcte diagnòstic de portadores i diagnòstic prenatal és necessari començar estudiant a un membre hemofílic de la família. Quan no es disposa de membres afectes és possible portar a terme el diagnòstic molecular a partir d'una dona portadora, tot i que això no sempre ofereix resultats positius. En el cas concret de l'hemofília A greu l'estudi genètic comença per la determinació de la inversió de l'intron 22 donat la seva elevada recurrència. Aquesta mutació es troba a quasi la meitat dels hemofílics greus i es tracta d'un redreçament del material genètic que produeix un truncament del gen del factor VIII en dos fragments no funcionals. Es pot analitzar comparant el patró de bandes d'individus normals i hemofílics sense inversió amb el dels hemofílics que presenten inversió.

Per la resta de mutacions tant en el cas de l'hemofília A com de l'hemofília B, l'anàlisi molecular es planteja segons diverses aproximacions amb enfocaments conceptuals molt diferents:

a) **Tècniques de diagnòstic indirectes o de lligament genètic.** Aquestes tècniques es basen en la peculiaritat de què l'ADN genòmic conté certs marcadors polimòrfics que permeten un seguiment del cromosoma portador del gen defectuós, tot i no tenir informació respecte la mutació en sí mateixa. Donat que l'ADN conté aquest tipus de marcadors pròxims als gens responsables de l'hemofília, els laboratoris de diagnòstic molecular poden buscar combinacions d'aquests marcadors distintius d'individus i de famílies. Per portar a terme l'estudi és necessària la presa de mostres de sang de

diversos membres de la família per fer un estudi comparatiu. Els marcadors de com a mínim dos membres afectes de la família es comparen amb els marcadors de la dona en risc per la que s'està fent el diagnòstic de portadora. Si els marcadors dels membres de la família afectes estan presents a la persona que s'està provant, es pot pronosticar que es tracta d'una portadora. Aquest tipus d'anàlisi de lligament es pot aplicar també al diagnòstic prenatal.

b) **Tècniques de diagnòstic directes mitjançant garbellat de mutacions o seqüenciació.** Aquestes tècniques tracten de determinar el defecte genètic responsable de la patologia a la família. Es pot portar a terme a través de dues aproximacions possibles: realitzant un filtratge inicial mitjançant procediments que tenen la finalitat d'analitzar regions del gen de manera que alguna característica fisicoquímica permeti diferenciar un fragment control que contingui la seqüència correcta d'un altre que contingui una alteració puntual (mutació); o bé, mitjançant la seqüenciació nucleotídica directa. Aquesta última aproximació és la més simple conceptualment ja que consisteix en analitzar directament el gen implicat a la patologia mitjançant la lectura directa de la informació genètica (seqüenciació) de les regions de l'ADN implicades a la regulació i expressió del factor de coagulació corresponent (factor VIII o factor IX).

Els procediments de diagnòstic indirecte basats en l'anàlisi del lligament a partir de marcadors polimòrfics han estat fonamentals per poder desenvolupar amb eficàcia el diagnòstic de dones portadores i mostres fetals. Moltes de les famílies que l'han sol·licitat han pogut així disposar d'un adequat consell genètic. Tot i això, les limitacions inherents a aquests

procediments com l'absència de parents clau per l'estudi, els casos esporàdics, la recombinació entre el marcador i el gen afecte, la no informativitat dels marcadors utilitzats, etc., no permeten oferir la informació requerida a tots els casos. La incorporació de tècniques de diagnòstic molecular destinades a caracteritzar la mutació a cada pacient soluciona moltes de les limitacions anteriorment anomenades. Un cop trobat el defecte genètic al pacient és possible analitzar de manera ràpida i amb total garantia la presència de la mutació responsable de l'hemofília a la família a partir de qualsevol tipus de mostra. Ja no és necessari tornar a analitzar tot el gen ja que l'amplificació per PCR del fragment implicat i la seva posterior seqüenciació són suficients per assegurar el resultat. De la mateixa manera, un cop establert el diagnòstic de portadora, es pot portar a terme el diagnòstic prenatal a partir d'ADN genòmic fetal. Aquest ADN pot obtenir-se tant per amniocentesi com per obtenció de mostres de vellositats corials, sent aquesta última la procedència més habitual donat que poden ser obtingudes en fases primerenques de la gestació. Tot i això, l'augment en la sensibilitat de les tècniques d'anàlisi genètica està permetent portar a terme l'anàlisi a partir del líquid amniòtic en etapes molt primerenques de la gestació ja que la quantitat de cèl·lules nucleades obtingudes durant aquesta fase és suficient per realitzar l'estudi amb fiabilitat.

Una circumstància que ha de contemplar-se de manera especial en el diagnòstic genètic de portadores són els casos d'hemofília esporàdics. Com ja s'ha dit, l'hemofília pot ser transmesa de generació a generació, tot i això, a 3 de cada 10 casos un nen amb hemofília (o una nena portadora d'hemofília) neix d'una família sense antecedents de la malaltia. En aquests casos, cal fer algunes consideracions específiques pel diagnòstic de portadores. La

mutació causant de l'hemofília s'ha originat recentment i podria tractar-se d'una mutació nova (de novo), és a dir, generada a l'individu afecte, sense que la mare sigui portadora, tot i això, es requereixen estudis detallats per provar aquesta circumstància. Quan es dona una verdadera mutació de novo en el fill (mosaïcisme somàtic) els futurs germans no seran hemofílics. No obstant això, a la majoria de casos, la mare sí és portadora, ja que les mutacions a l'hemofília es generen predominantment en els gàmetes masculins. Això implica que la mutació pot haver-se generat als gàmetes de l'avi matern (tot i que no fos hemofílic) i la mare ho ha heretat. També podria passar que el canvi s'hagués generat als gàmetes de la mare de manera que un o diversos òvuls siguin portadors de la mutació (mosaïcisme germinal). En aquesta situació podria tenir el risc de transmissió en més d'una ocasió, tot i que en aquests casos, resulta pràcticament impossible determinar el risc. Per aquestes dificultats, s'aplica un criteri conservador en l'assessorament i es fa un ús a la pràctica com si la mare fos portadora amb el risc de transmetre el gen defectuós al 50% dels seus embarassos.

Consideracions generals al diagnòstic genètic de portadores

És fonamental per sotmetre's a les anàlisi genètiques el comptar sempre amb el suport d'un professional per discutir les qüestions més importants i els possibles dubtes que puguin sorgir durant el procés. En aquest sentit cal destacar que les anàlisi genètiques no sempre tenen l'èxit desitjat i poden ser necessàries noves extraccions de sang o de teixits i, en ocasions, també són necessàries mostres de sang d'altres membres de la família per poder interpretar correctament un resultat determinat. A més, en algunes famílies amb hemofília la mutació responsable de la malaltia no pot ser identificada

amb els mètodes habituals del laboratori. Finalment, cal tenir en compte que l'assessorament o consell genètic constitueix una part fonamental en l'assistència integral de l'hemofília i és primordial disposar d'un correcte diagnòstic genètic ja que els seus resultats aporten una informació molt valuosa a l'hora de prendre decisions importants.

Opcions reproductives, gestació i part

Dra. María Ángeles Sánchez

Unitat de Diagnòstic prenatal. Hospital MaternoInfantil Vall d'Hebron.

Opcions reproductives

Les dones portadores d'hemofília tenen un risc de transmetre la malaltia als seus fills barons del 50% i de tenir filles portadores un altre 50%. És molt important l'assessorament reproductiu a la parella, perquè entenguin el tipus d'herència, les opcions disponibles per a la reproducció i el diagnòstic prenatal. A partir d'aquí, aquestes parelles es plantegen diferents possibilitats, que estaran influenciades per:

- Consideracions religioses i culturals.
- La visió que tenen de la malaltia. En això influeix d'una manera important, l'experiència personal; si han crescut amb casos propers i han vist possibles complicacions.

Així doncs, existeixen diverses opcions:

- Parelles que decideixen d'una manera definitiva no tenir fills.
- Parelles que decideixen convertir-se en pares adoptius.
- Parelles que assumeixen amb normalitat la possibilitat de tenir un fill amb hemofília sense plantejar-se altres opcions. En aquesta elecció hi ha dues possibilitats:
 - Les parelles que no desitgen diagnòstic prenatal, pel risc de pèrdua fetal dels procediments en cas de fetus baró, i opten per l'estudi del nen un cop ja nascut.

- Les parelles que accepten l'estudi del fetus baró per poder realitzar mesures profilàctiques de cara al part.
- Parelles que desitgen tenir fills propis però no afectes d'hemofília. Aquí es plantegen dues opcions:
- Tècniques de reproducció assistida, a les quals s'implantaràn embrions sans o com a molt portadores (fertilització in vitro (FIV) amb diagnòstic preimplantacional, FIV amb òvul de donant, FIV amb esperma de donant).
 - Gestació aconseguida de forma natural, on es realitza un diagnòstic prenatal, amb l'objectiu d'interrompre la gestació en cas de fetus baró afecte.

Gràcies als avenços aconseguits en seguretat i eficàcia dels tractaments, cada vegada hi ha més parelles o que no realitzen diagnòstic prenatal o que ho fan, però no per interrompre la gestació en cas de fetus afecte, sinó per conèixer la malaltia abans del part.

Gestació

1. AVORTAMENT

No hi ha evidència que hi hagi una major taxa d'avortaments en portadores d'hemofília A i B que a la població general. La conducta terapèutica més recomanada davant d'un avortament és la realització d'un raspat. Com a qualsevol procediment quirúrgic cal consultar el tractament per assegurar que no es produeixi una complicació hemorràgica.

2. DIAGNÒSTIC PRENATAL

Té diversos objectius, segons la visió de la parella:

- interrompre la gestació en cas de fetus baró afecte.
- conèixer l'estat d'afectació de cara a prendre mesures durant el part que disminueixin el risc de complicacions.

Opcions de diagnòstic prenatal

Estudi de sexe fetal

- Pot realitzar-se a partir de la setmana 9 mitjançant estudi en sang materna a través de tècniques de PCR.
- Pot realitzar-se per estudi ecogràfic a partir de la setmana 12, però amb major seguretat a partir de la setmana 14.

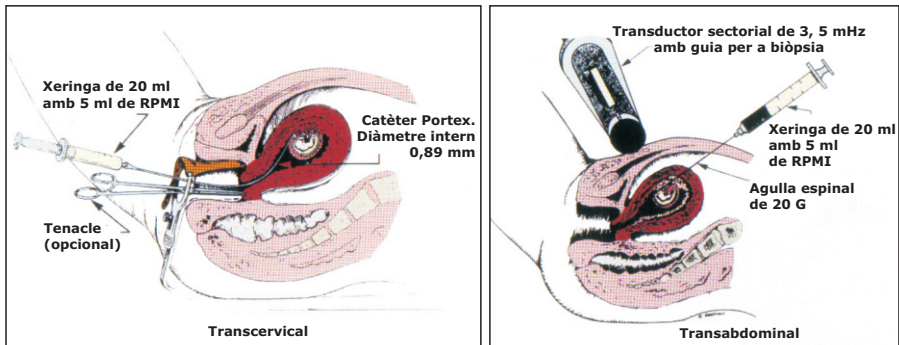
Coneixent el sexe fetal, només es planteja la possibilitat de procediments invasius per estudi de la malaltia en el fetus, en els casos de fetus baró.

L'estudi de la malaltia pot realitzar-se en diferents mostres fetals: vellositats corials (biòpsia corial), líquid amniòtic (amniocentesi) i sang fetal (cordocentesi).

Biòpsia corial

És el procediment pel qual s'obtenen vellositats corials. La placenta i el fetus tenen un origen comú, per tant l'estudi de la placenta ens permetrà conèixer la carga genètica del fetus. Es realitza mitjançant dues vies d'abordatge i sempre sota control ecogràfic.

- A través del coll uterí.
 - A través d'un espècul introduït a la vagina s'accedeix al coll de l'úter, a través del qual s'introdueix un fi catèter dirigit cap a la placenta, que permetrà l'aspiració d'una petita mostra de teixit corial.



- A través d'una punció abdominal.
 - S'arriba a la paret uterina i la placenta, i també mitjançant aspiració s'aconsegueix la mostra de material corial.

La via d'elecció depèn de les setmanes de gestació, de la localització placentària i de l'experiència de l'operador.

Un cop obtinguda la mostra s'envia al laboratori, on després de l'extracció del DNA es realitza l'anàlisi mutacional.

La prova es realitza a partir de les 11 setmanes i té un risc de pèrdua fetal de l'1%, raó per la qual es recomana fer repòs durant 24 hores. El resultat pot trigar uns 4-5 dies.

Amniocentesi

És l'extracció del líquid amniòtic a través també d'una punció abdominal, i sota control ecogràfic. En aquesta mostra de líquid amniòtic hi ha cèl·lules d'origen fetal de les que s'obté l'ADN. A vegades cal posar les cèl·lules en cultiu per aconseguir suficient ADN que permeti l'estudi.

El procediment es realitza a partir de les 15 setmanes i el risc de pèrdua fetal és de l'1%. Els resultats triguen 4-5 dies (el resultat pot retardar-se de 2 a 3 setmanes si calgués fer un cultiu).

La principal diferència entre els dos procediments és la precocitat de la biòpsia corial. D'altra banda, cal tenir en compte que durant la gestació augmenten els nivells de factor VIII i IX, per tant hi ha casos en que tot i ser menys precoç, serà més recomanable realitzar una amniocentesi a les 15 setmanes ja que els nivells de factor oferiran més seguretat al procediment.

Cordocentesi

A través d'una punció abdominal s'arriba fins el cordó umbilical que es punxiona, i s'obté una mostra de sang fetal. Pot realitzar-se la valoració dels nivells de factor de manera immediata, però és important assegurar que no hi ha contaminació amb sang materna.

Es realitza a partir de les 18 setmanes i el risc del procediment és del 2%.

Als tres procediments s'han de prendre les precaucions necessàries per evitar complicacions hemorràgiques. S'ha de quantificar el factor per saber si és necessària l'administració de desmopresina abans de la prova.

Test matern

L'estudi molecular de les cèl·lules fetals en sang materna està encara en desenvolupament, però probablement el futur camina en aquest sentit, per evitar procediments amb risc de pèrdua fetal.

Davant el diagnòstic de fetus baró afecte queden dues opcions:

- Continuar la gestació, i prendre les mesures adequades al part, per disminuir al màxim la probabilitat de complicacions maternes o fetals.
- **Interrompre la gestació.**

El procediment d'interrupció generalment es realitza mitjançant la dilatació i evacuació de la cavitat uterina a través d'un raspai. Habitualment sota anestèsia general. En gestacions avançades, de més de 16 setmanes, es procedeix a la inducció del part, igual que en una gestació a termini.

Les mesures a prendre per evitar complicacions hemorràgiques són les mateixes que a qualsevol raspai i a qualsevol part.

És molt important el suport i l'ajuda psicològica en aquestes gestants, sobretot en casos en què la portadora tingui ja un germà o un fill amb hemofília, per la situació d'ambivalència que comporta interrompre un fetus afecte de la mateixa malaltia que el seu anterior fill.

3. GESTACIÓ

La majoria de dones portadores d'hemofília A tenen pocs problemes durant la gestació perquè el factor VIII augmenta significativament els seus nivells durant la gestació. Pel contrari, el factor IX no canvia significativament. Els

nivells de factor han de ser testats en el 3r trimestre prop de les 28-35 setmanes que és quan arriben al seu màxim nivell. Si els nivells són baixos, cal que es tornin a comprovar abans del part. Després del part, els factors retornen als nivells de base en 7-10 dies, però a vegades succeeix abans. Tot i això cal que es monitoritzin els nivells, especialment en dates properes al part, per saber si es requereix o no tractament profilàctic per prevenir el sagnat.

Si es realitza qualsevol diagnòstic o tractament invasiu (amniocentesi, biòpsia corial), han de mesurar-se els nivells de factor abans del procediment. Un 50% (0,5 U/mL) de factor es considera adequat per un procediment quirúrgic o el part. La desmopresina és el tractament d'elecció per a la preparació per a l'amniocentesi i el part. Però s'han de tenir precaucions amb la utilització de la desmopresina durant la gestació perquè és un vasoconstrictor i pot potencialment causar contraccions uterines amb part prematur. Un cop es clampa el cordó umbilical, la desmopresina es pot utilitzar si és necessari per prevenir l'hemorràgia postpart en portadores d'hemofília A. És també raonable utilitzar desmopresina immediatament abans de la cesària. Si es requereix teràpia de substitució, cosa que generalment no és habitual, és d'elecció la utilització de factor VIII o IX recombinant. El concentrat de plasma pot transmetre el PB19, i per tant no és recomanable.

4. PART

No hi ha raó per planejar una cesària sistemàticament. De fet, el part vaginal és perfectament acceptable en absència d'altres complicacions donat que el risc d'hemorràgia intracraneal és baix. La cesària només es considera actualment per indicació obstètrica.

Tot i això, davant el diagnòstic confirmat de fetus baró afecte, es recomana un part el menys traumàtic possible, intentant evitar:

- Aplicació de vacuum o fòrceps al moment de l'expulsió.
- Elèctrodes fetals per la monitorització de la freqüència cardíaca fetal.
- Presa de microtoma de calota per estudi bioquímic fetal.
- Injeccions intramusculars al recent nascut.

Anestèsia

No hi ha contraindicació per l'anestèsia epidural, si els nivells de factor són mínimament segurs. L'anestèsia general no té cap inconvenient en aquest tipus de pacients respecte a la població general.

5. CURES POSTPART

Els nivells de factor VIII i von Willebrand cauen ràpidament després del part. Si apareix una hemorràgia postpart, pot utilitzar-se desmopresina. Si el sagnat és molt sever s'administrarà factor.

El risc d'hemorràgia postpart tant immediat com retardat en dones portadores està augmentant respecte a la població general. Per a aquelles dones que requereixen factor, es recomana mantenir els nivells de factor al 50% durant 3-4 dies després d'un part vaginal, i 4-5 dies després d'una cesària. Es pot produir un sagnat retardat fins 35 dies postpart, per tant les dones han de saber-ho, i cal fer un seguiment d'aquestes dones, durant 1-2 mesos.

Lactància

La lactància augmenta els nivells del factor VIII i von Willebrand, per tant les dones que lacten estan més protegides del sagnat en las setmanes que segueixen al part. La desmopresina i l'àcid tranexàmic no passen la barrera de la llet, per tant són segurs pel recent nascut.

Tècniques de Reproducció Assistida en dones portadores de coagulopaties congènites

Mònica Parriego¹ i Anna Veiga^{1,2}

¹ Servei de Medicina de la Reproducció. Institut Universitari Dexeus.

² Banc de línies cel·lulars. Centre de Medicina Regenerativa de Barcelona.

Introducció

La tècnica de Diagnòstic Genètic Preimplantacional (DGP) va néixer com una alternativa al diagnòstic prenatal i posterior interrupció de la gestació en cas de fetus afecte, en parelles amb elevat risc de transmissió d'una malaltia a la seva descendència.

Aquesta tecnologia, que resulta de la combinació de les tècniques de Fecundació in Vitro (FIV) i de genètica molecular, permet la caracterització d'embrions abans que aquests siguin transferits a la futura mare. D'aquesta manera, i amb una fiabilitat superior al 95%, són seleccionats per a la transferència únicament embrions no afectes de la patologia analitzada.

El primer embaràs concebut mitjançant DGP data de l'any 1990, quan es va determinar el sexe d'una cohort d'embrions, seleccionant-se únicament embrions de sexe femení, per tal d'evitar una concepció afectada d'una malaltia lligada al cromosoma X.

Les dones portadores de coagulopaties congènites en tenir un risc important de transmissió de la malaltia als seus futurs fills, esdevenen un grup candidat a beneficiar-se de la tècnica de DGP.

El procés requereix que la parella, encara que no presenti problemes d'infertilitat, se sotmeti a un procés de Fecundació in Vitro que permeti l'obtenció dels embrions a analitzar.

La Fecundació In Vitro

La Fecundació In Vitro és una tècnica de reproducció assistida on es posen en contacte oòcits i espermatozoides al laboratori per tal d'obtenir embrions que són posteriorment transferits a l'úter de la futura mare. Per realitzar aquest procés són necessàries una sèrie de proves prèvies que permetin decidir el tractament més adequat per a cada parella.

- Estimulació ovàrica

Per tal d'aconseguir que en un determinat cicle menstrual es produeixin múltiples oòcits li és administrat a la dona un tractament hormonal que estimuli la seva funció ovàrica. Durant el tractament, es fa un seguiment del creixement dels fol·licles ovàrics on estan continguts els oòcits mitjançant ecografies i analítiques de sang periòdiques que permeten conèixer el moment apropiat per a l'obtenció dels oòcits i alhora minimitzar els efectes col·laterals indesitjats.

- Punció fol·licular

L'obtenció dels oòcits es realitza mitjançant una punció ecogràfica

transvaginal sota sedació, i ha realitzar-se a terme just abans que es produeixi l'ovulació. El nombre d'oòcits que s'obtenen en un punció fol·licular és molt variable (aproximadament 10) i depèn tant de les característiques de cada pacient com del cicle en concret.

Per aconseguir la fecundació existeixen dues opcions: la inseminació convencional que consisteix en posar en contacte un purificat d'espermatozoides amb els oòcits; o bé la microinjecció espermàtica (ICSI), tècnica mitjançant la qual, amb una micropipeta, s'introdueix un espermatozoide dins de cada oòcit. La ICSI està principalment indicada quan hi ha un factor masculí, però també en determinats casos de DGP amb independència de les característiques espermàtiques. Així, la ICSI resulta un requeriment, en aquells casos de DGP que utilitzin la tècnica de Reacció en Cadena de la Polimerasa - o PCR- per a la detecció de la malaltia. El fet que un sol espermatozoide entri en contacte amb l'oòcit assegura que no hi hagi contaminació amb DNA exogen procedent d'algun altre espermatozoide durant el procés diagnòstic.

- **Cultiu embrionari**

L'endemà de la inseminació dels oòcits s'avalua la fecundació. Independentment de la tècnica que s'hagi emprat, les taxes de fecundació que s'aconsegueixen estan al voltant del 70%. Els embrions es mantenen en cultiu en les condicions ambientals adequades fins al moment de la transferència. En els casos que calgui realitzar un diagnòstic genètic dels embrions, al tercer dia del seu desenvolupament es du a terme la biòpsia.

- **Biòpsia embrionària**

La biòpsia embrionària és el procés pel qual s'obté el material a analitzar. Es realitza mitjançant tècniques de micromanipulació i consta de dues parts diferenciades: l'obertura de la zona pel·lúcida i la retirada del material cel·lular.

Per tal d'accedir a les cèl·lules embrionàries a biopsiar, cal realitzar una obertura a la coberta externa anomenada zona pel·lúcida (ZP). Aquesta pot fer-se mecànicament, per dissolució química o mitjançant tecnologia laser. Totes tres metodologies funcionen, si bé les més emprades són les dues últimes. El làser ofereix l'avantatge addicional de més rapidesa durant el procés i major precisió en la mida de l'obertura.

Un cop s'ha realitzat l'obertura, mitjançant una micropipeta d'aspiració s'extreu una cèl·lula (o dues) de l'embrió. Gràcies a que en aquest moment les cèl·lules embrionàries són totipotents l'embrió pot continuar el seu desenvolupament sense que la seva viabilitat es vegi compromesa.

Un cop s'ha obtingut la cèl·lula embrionària aquesta queda llesta per processar-la per a l'anàlisi. L'embrió es manté en cultiu fins a conèixer els

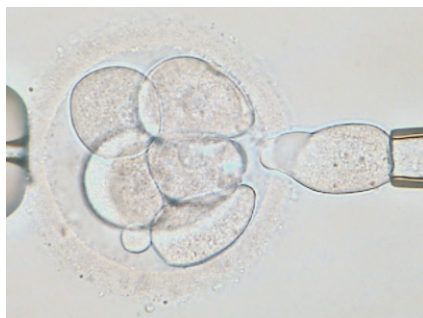


Figura 1: Biòpsia embrionària en el tercer dia de desenvolupament

resultats del diagnòstic. L'operació es repeteix amb tots els embrions de la parella que hi hagi disponibles.

Tot i que és menys freqüent també és possible realitzar el diagnòstic genètic en els oòcits, just abans que aquests siguin microinjectats. Aquest procés només és vàlid en casos en què la patologia a evitar vingui únicament per via materna, ja que el que s'analitza és el contingut genètic de l'oòcit. De fet, el que s'analitza és el corpuscle polar (CP), una estructura sense funció biològica coneguda que conté la dotació genètica complementària a l'oòcit. El principal avantatge que aporta la biòpsia de corpuscle és que deixa més temps per a l'anàlisi.

- **Diagnòstic genètic**

Fins fa relativament pocs anys, per tal d'evitar la transmissió de la malaltia a la descendència s'orientava a les parelles que consultaven per hemofília (i d'altres malalties lligades al cromosoma X) a la realització d'un cicle de FIV-DGP amb selecció d'embrions de sexe femení. D'aquesta manera únicament naixerien nenes que mai serien afectes d'hemofília, tot i que la meitat en serien portadores asimptomàtiques com la mare. No obstant, l'aplicació d'aquesta metodologia implica que els embrions de sexe masculí són automàticament descartats, i no s'ha d'oblidar que el 50% d'aquests serien sans. Per tal de superar aquest problema, i alhora detectar les nenes portadores, recentment s'ha aconseguit desenvolupar una altra aproximació diagnòstica més acurada, basada en la tècnica de Reacció en Cadena de la Polimerasa (PCR). Mitjançant la PCR actualment és possible la detecció directa de la mutació, i d'aquesta manera no es descarten embrions sans de sexe masculí, alhora que permet distingir entre embrions de sexe femení

lliures i portadors de la malaltia, permetent obviar el problema a les futures generacions.

Així, doncs, la selecció del sexe embrionari per tal d'evitar la transmissió de malalties lligades al cromosoma X ha perdut força en els últims anys en favor de la detecció directa de la patologia. Malgrat tot, aquest abordatge no és sempre possible. És necessari un estudi cas a cas, per cada malaltia i per a cada mutació per tal de determinar la seva idoneïtat.

En funció de l'estratègia diagnòstica que se segueixi, el material biopsiat haurà de tractar-se de manera diferent. Per fer un sexat embrionari, caldrà fixar la cèl·lula a un portaobjectes per quedar-nos tant sols amb el nucli i aplicar-hi sondes de DNA fluorescents (FISH) homòlogues a determinades regions dels cromosomes sexuals que ens permetran detectar la seva presència. A diferència, quan es vol dur a terme un diagnòstic molecular mitjançant la PCR caldrà alliberar la cèl·lula en una solució de lisi i realitzar còpies de la regió que pot portar la mutació per fer-ne la detecció posterior.

- **Transferència i congelació embrionària**

Un cop es té el resultat de l'anàlisi genètica, es procedeix a la transferència dels embrions que han estat caracteritzats com a sans o que tenen el sexe desitjat. La transferència dels embrions pot realitzar-se al vespre del mateix dia que s'han biopsiat els embrions (dia +3), l'endemà (dia +4) o bé en el cinquè dia de desenvolupament. El fet d'endarrerir la transferència fins al dia +5 permet deixar més temps disponible per a l'anàlisi, i alhora fer una millor selecció morfològica dels embrions a transferir. Així, l'objectiu és transferir

aquell/s embrió/ns que siguin genèticament normals i presentin la millor morfologia.

La llei estableix que el nombre màxim d'embrions que poden transferir-se és tres. Tot i així, les gestacions triples tenen molts riscos obstètrics i perinatals, de manera que en molt poques ocasions s'aconsella la transferència de tants embrions. Normalment se'n transfereix un o dos, sempre tenint en compte tant la qualitat dels embrions a transferir com els antecedents de la parella, que són els que finalment prenen aquesta decisió amb l'ajut del clínic.

Si a més dels embrions que es transfereixen, n'hi ha d'altres que també han estat caracteritzats com a normals per a la patologia analitzada i presenten bona morfologia, aquests són congelats per un futur. Tant si la parella aconsegueix una gestació com si no, podran transferir-se posteriorment aquests embrions sense necessitat de tornar a sotmetre's a una estimulació ovàrica i una punció fol·licular. Senzillament es farà una preparació farmacològica de l'endometri, es descongelaran els embrions i seran transferits.

- Resultats i seguiment de l'embaràs

Al cap de 14 dies de la l'extracció dels òvuls, ja pot conèixer-se si hi ha hagut gestació. L'anàlisi de la hormona β -HCG en sang indicarà si hi ha hagut implantació. Dues setmanes més tard, caldrà corroborar-ho mitjançant una ecografia. Un cop s'ha assolit la gestació, el seu seguiment es farà tenint en compte les característiques de cada cas, com en qualsevol altre gestació.

Tenint en compte que la fiabilitat de la tècnica de DGP està establerta en el 95% degut a que l'anàlisi es realitza sobre una sola cèl·lula, s'aconsella un diagnòstic prenatal que corrobore el resultat. Aquest pot dur-se a terme per biòpsia de còrion que es realitza de manera precoç (setmana 11-12), si bé té associat un risc superior de pèrdua embrionària. L'amniocentesi sol realitzar-se entre la setmana 16-18 de gestació i el risc de pèrdua embrionària està establert al voltant de l'1%.

El nombre d'embrions disponibles és la variable que més influeix en la probabilitat d'aconseguir una gestació, i això ve condicionat bàsicament per l'edat de la dona, que determina la seva reserva ovàrica. La taxa d'embaràs que s'obté després de un cicle de FIV-DGP mitjançant PCR està al voltant del 35-40%.

Tot i que la tècnica de DGP, i més concretament el DGP mitjançant PCR, és la opció més sol·licitada per les parelles portadores de malalties genètiques lligades al cromosoma X, no podem oblidar que hi ha altres opcions reproductives. La Fecundació In Vitro amb oòcits de donant, permet aconseguir gestacions lliures de la patologia que porta la mare, ja que no contribueix en genoma de l'embrió. Per últim, en aquests casos, també hi ha la possibilitat de selecció de sexe mitjançant sorting d'espermatozoides. Aquesta opció consisteix en realitzar una inseminació artificial amb un purificat d'espermatozoides portadors del cromosoma X. Així, mitjançant aquesta selecció, un 89% dels espermatozoides amb els quals es realitza la inseminació donarien lloc un embrió de sexe femení en cas de fecundació. Aquesta tècnica és més econòmica i menys invasiva que una FIV-DGP, però té els inconvenients que la probabilitat d'èxit és inferior (al voltant del 15%) i també resulta inferior la fiabilitat diagnòstica (aproximadament 75-85%).

Així, les tècniques de reproducció assistida ofereixen un ampli ventall de possibilitats reproductives a les dones portadores de coagulopaties congènites que permeten aconseguir una gestació lliure de la patologia. Cal individualitzar les opcions per a cada parella per tal d'oferir les màximes possibilitats d'èxit, utilitzant el tractament més adient en cada cas.

La subjectivitat en les dones portadores

Sílvia Grases

Servei de Psicologia Clínica. Associació Catalana de l'Hemofília.

Introducció

Com s'ha pogut llegir als apartats anteriors, l'hemofília és una malaltia que es transmet mitjançant el cromosoma X. Per aquest motiu, les dones no resulten afectades, però sí poden transmetre el gen i se les denomina portadores.

Si bé moltes de les dones portadores no acostumen a tenir símptomes clínics d'hemofília, sovint la condició de portadora les enfronta a diferents sentiments i pensaments.

Les preguntes que s'obren, els sentiments que emergeixen, poden ser propers entre dones portadores, però també prenen matisos propis a cada dona. És a dir, la condició de portadora és un fet físic però la manera com és viscut i subjectivat és diferent a cada dona. Això és així perquè la vivència és modulada per les diferents històries personals i les posicions vitals.

Aprofitem aquest capítol per fer una sèrie de reflexions sobre aquestes vivències particulars de cada dona, a les quals ens referirem com la seva subjectivitat; subjectivitat que estarà travessada per qüestions fonamentals relacionades primer amb la condició de portadora en sí mateixa i, per altra banda, també en la construcció de la seva feminitat com és el cas per exemple, de la decisió de tenir un fill.

Algunes d'aquestes qüestions també poden ser d'interès per a dones afectades de qualsevol altre tipus de coagulopatia, com el von Willebrand i fins i tot per a dones no portadores però que són parella d'un home hemofílic.

La condició de portadora

Les dones saben de la seva condició de portadores d'hemofília per una de dues vies possibles: bé perquè hi havia antecedents a les seves famílies o bé perquè han tingut un fill hemofílic sense tenir o saber d'antecedents familiars.

Al primer cas hi ha una història i una manera de fer familiar en relació a l'hemofília que precedeix a la dona portadora en qüestió. Per cada família i per cada persona l'hemofília té un pes específic i un significat particular. Si bé es donen experiències comunes entre afectats, altres són diferents, i no només pel grau de gravetat, ni pel curs clínic que té la malaltia a cada persona, sinó per les diferents interpretacions que cadascú fa de les experiències que li toca viure. Això fa que aquestes experiències siguin en el fons particulars per a cada persona, en tant que s'entenen en relació a la seva història amb l'hemofília, a les seves pròpies circumstàncies vitals i a la posició que cadascuna ha pres davant tot això.

Aquesta posició, que anomenarem subjectiva, és clau. Determina que per a algunes persones la vida giri al voltant de l'hemofília, inclús quan les manifestacions clíniques no ho justifiquin i també que, per a d'altres encara que es manifesti una clínica recurrent, la vida no quedi reduïda a la malaltia. La raó és precisament la possibilitat de les persones de fer interpretacions

diferents de l'hemofília: l'hemofília pot ser entesa com un estigma, com una característica familiar, com una invalidesa, com una originalitat, com un dèficit, com una condició física, com una càrrega, com una injustícia, com un càstig ... Aquesta interpretació “tradueix la posició subjectiva” de la persona davant l'hemofília i té efectes fonamentals. Marca la convivència de cada persona amb la seva realitat i té un paper clau en com orienta tota la seva vida.

Igual que “l'hemofília” té un significat per a cadascú, també ho té el fet de “ser portadora”. Cada dona produirà en base a això pensaments i sentiments particulars que poden anar, per exemple, des de la culpa fins a la no implicació, però sempre amb les particularitats de cada història i de cada dona. Això vol dir que qualsevol informació sobre l'hemofília no és rebuda com un full en blanc, sinó com un llibre que ja té anotacions, inclús amb anterioritat a la pròpia escriptura que va iniciar l'interessat, o la interessada en aquest cas. És a dir, hi ha un llegat familiar ja que cadascú arriba al món precedit per una història familiar, unes nominacions i unes expectatives.

Això és vàlid per a cadascuna de les dones portadores, tant per qui ha viscut des de la infància en contacte amb l'hemofília, com per aquelles altres que la van descobrir al tenir un fill hemofílic, així com per a les parelles d'homes hemofílics. En aquest sentit, podem dir que cadascuna porta el seu llibre, la seva història. L'encontre amb l'hemofília s'haurà d'escriure també en aquestes pàgines i la manera com es faci, vindrà, sens dubte determinada per com *l'escriptora* es situï en relació a les pàgines prèvies. Perquè si bé és veritat que hi ha anotacions prèvies, això no vol dir que ja estigui tot escrit.

Clínica de portadores i les solucions particulars de les dones

Ser portadora vol dir haver heretat el gen de l'hemofília, no patir-la físicament, però sí poder transmetre aquest gen a la descendència. No obstant, si bé les portadores no manifesten la coagulopatia, algunes d'elles sí que pateixen símptomes. Els més comuns són sagnats que s'allarguen més del que seria habitual i molts prenen un regular protagonisme amb les menstruacions.

Moltes vegades les dones afronten soles les problemàtiques físiques que se'n deriven, en ocasions, del fet de ser portadora. Les raons tenen a veure, amb freqüència amb la constatació d'ineficàcia de les solucions estandarditzades, que al cas de les dones, es mostra amb més evidència. La clínica de portadores ha de ser necessàriament una clínica que tingui especialment en compte la singularitat. Per això majoritàriament les dones acostumen a trobar elles mateixes les seves solucions. Una bona opció que ajuda a allunyar el sentiment de soledat és participar als grups d'ajuda mútua que ofereixen algunes associacions d'hemofília. Compartir en grup els problemes i solucions permet reconèixer el mèrit de les opcions que cadascuna ha trobat i altres dones poden trobar les seves a partir d'escoltar altres testimonis o exemples.

Sigui com sigui, el fet és que la condició de portadora s'entrellaça sutilment amb la feminitat. Donat que incideix en les menstruacions, en la decisió de si tenir un fill, de com tenir-lo, ... és evident que toca el fet mateix de ser dona, a com cada dona entén i construeix la seva feminitat incloent necessàriament la condició de l'hemofília.

La decisió de tenir un fill i l'assessorament genètic

En relació a la transmissió de l'hemofília, la condició de portadora vol dir precisament això, portar un gen que es pot transmetre a la descendència. Això fa que per a moltes dones tot allò que envolta el desig i la decisió de tenir un fill estigui necessàriament lligat a la qüestió de l'hemofília. Les expectatives que cada dona té en relació a la maternitat, si vol tenir fills, com fantasieja el fet de ser mare, com s'imagina el fill en qüestió ... no poden obviar la realitat de l'hemofília i de la seva possibilitat de transmissió.

“Vull tenir un fill ... hemofílic? Vull córrer el risc de transmetre l'hemofília al meu fill? Vull assumir la responsabilitat d'un fill amb hemofília? Què vol la meua parella? Vull utilitzar les tècniques de reproducció assistida per evitar tenir un fill hemofílic? Què pensarà la meua família de la meua decisió? Ho entendran? Què pot pensar el meu pare, marit o fill gran, hemofílics, si vull evitar tenir un fill hemofílics, si no desitjo un fill *hemofílic com ells*? Vull renunciar a la possibilitat de tenir un nen i optar per una nena, per assegurar-me que no patirà l'hemofília? I si la nena és portadora? Com em sentiré si em trobo davant la decisió d'interrompre un embaràs? ...” Aquestes preguntes i moltes d'altres són aquelles que es fan algunes dones portadores que volen tenir un fill i es plantegen diferents opcions possibles per donar sortida a aquest desig.

Quina solució és la bona? Existeix una resposta correcta? No existeix, perquè no hi ha una resposta estàndard vàlida per a tothom; sí que hi ha respostes particulars. Són necessàriament particulars perquè estan lligades a la història subjectiva de cadascú, per tant, a la seva vivència de l'hemofília, al seu llegat

familiar, a la posició que ha pres davant d'ella. Per això, la decisió que pot arribar una persona no serà necessàriament la bona resposta per una altra.

Quan es pot posar fi a la transmissió genètica de l'hemofília és important plantejar-se la qüestió per arribar a una decisió responsable; responsable en tant en quan no es desentengui de les marques de la pròpia història sinó que les assumeixi amb la decisió que ha pres. Això implica afrontar les renúncies que la decisió pugui comportar. Per exemple, en el cas d'una dona portadora d'hemofília, es pot renunciar a tenir fills barons per evitar la transmissió de l'hemofília. Ara bé, tenir un fill mascle podria ser un desig molt anhelat i, en conseqüència, es tractaria d'una renúncia molt dura. La concepció natural no assegura aquesta possibilitat, però tampoc la nega d'entrada, mentre que prendre la decisió de no tenir un fill baró significa acceptar una renúncia explícita que no totes les persones volen o poden assumir. I tampoc la ciència pot dir què és, subjectivament, millor per a cada persona i cada parella.

Malgrat tot això, a vegades decisions tan importants i personals es deixen en mans d'altres, per exemple dels professionals sanitaris, perquè es vol confiar en què algú sí tindrà "la" resposta. Però, sobretot, per fugir de la responsabilitat de prendre una decisió que correspon a un mateix. En ocasions, es vol evitar així desvetllar una diferència d'opinions en la parella, delegant perquè un altre prengui la decisió del què s'ha de fer. A certs temes, com el que ens ocupa, no existeixen decisions correctes o incorrectes, perquè no existeix un bé en majúscules, un bé absolut, és a dir, quelcom que sigui un bé per a tot el món. Allò que és bo per a una persona, no necessàriament ho és per a una altra, perquè això dependrà de la particularitat i de les circumstàncies de cadascú.

Però si bé no existeixen decisions correctes o incorrectes, sí existeixen decisions responsables o no. Una decisió responsable és aquella que es pren després d'un esforç de reflexió i que s'assumeix amb totes les seves conseqüències. Quan s'actua sense pensar, després es poden donar situacions realment difícils i complicades, com: plantejar-se una interrupció de l'embaràs, patir la tornada de la culpa per la transmissió de l'hemofília o de la condició de portadora, etc.

Al mateix temps, posar-se en mans de la ciència, per exemple per seguir un procés de fecundació "in vitro", sense haver reflexionat sobre això i haver pres la responsabilitat d'aquesta decisió, no produeix cap consol sinó tot el contrari, malestar. Aquest malestar és fruit d'acceptar situar-se com a objecte, de prendre una posició passiva que porta a sentir-se aliè a tot el procés. Llavors, les preguntes que no es van fer abans retornaran després. Aquest retorn és allò que es viu com a malestar.

En definitiva, cada dona portadora i la seva parella han de situar-se davant una realitat i encara que no hi ha una mateixa solució per a tots, sí és possible que cadascú trobi la seva solució particular fruit d'un procés de reflexió i assumint la responsabilitat que això comporta.

Els estudis genètic familiars i els temps subjectius

Les filles d'una dona portadora tenen una probabilitat del 50% de ser-ho. Mèdicament, l'estudi pot realitzar-se en qualsevol moment i seria recomanable tenir-lo abans de la pubertat o d'una intervenció.

No obstant això, molts pares i, especialment mares, s'estimen més esperar a realitzar aquest estudi. Això és d'aquesta manera perquè existeixen temps subjectius, és a dir, temps d'elaboració particulars per a cada persona. Hi ha informacions que un prefereix no tenir que afrontar, especialment quan s'està fent càrrec d'assumir l'hemofília en un fill baró. Hi ha també un temps d'elaboració de la pròpia condició de portadora, on cada dona ha de poder donar alguna resolució a les seves pròpies dificultats abans de sentir-se en condicions d'abordar la possibilitat que la seva filla hagi també d'enfrontar-se a aquesta qüestió. Per altra banda, s'ha de diferenciar entre un temps que serveix a l'elaboració i una posició rígida de no voler saber res d'aquest tema.

És molt important que tota dona portadora, quan conegui la seva condició, pugui disposar d'informació clara i adequada al seu cas particular. Sobre la base d'aquesta informació, tota dona té el dret i la responsabilitat de valorar les diferents possibilitats clíniques que estan al seu abast i prendre les seves pròpies decisions. Esperem que aquest llibre us pugui ser un instrument útil.