



## **L'artropatia e l'emartro ricorrente nelle coagulopatie congenite: l'influenza del trattamento**

Nicola Ghidelli, Alice Trincherò, Fabio Lodo, Nadia Montani, Gabriella Gamba

*Clinica Medica III, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

---

### ***L'artropatia e l'emartro nelle coagulopatie congenite: l'influenza del trattamento***

Abbiamo condotto una indagine su 145 soggetti affetti da coagulopatie congenite seguiti dal centro per la cura e la diagnosi dell'Emofilia e delle Coagulopatie Congenite della Clinica Medica III del Policlinico San Matteo di Pavia, al fine di indagare la situazione articolare in questi pazienti in relazione alla presenza degli ematriti, dell'età del primo emartro, del trattamento a breve e lungo termine e dell'evoluzione dell'emartrosi in relazione al tipo di coagulopatia. Si è osservato che l'emartro è un evento raro nelle forme lievi delle *Rare Bleeding Disorders* (RBDs) e nella malattia di Von Willebrand (vWd) e non tende alla recidiva o al danno articolare permanente. Nei pazienti affetti da Emofilia A e B grave, l'emartro si manifesta nella quasi totalità dei casi; con tendenza alla recidiva in articolazioni già sede di ematriti precedenti lasciando esiti di danno articolare e funzionale tali da richiedere interventi di artroprotesi; il danno risulta minore nei soggetti più giovani che sin da subito han potuto usufruire in profilassi o in trattamento precoce a domicilio di concentrati fattoriali plasmaderivati virus-inattivati o ricombinanti. Il *follow-up* a lungo termine darà indicazioni sull'efficacia di tale approccio terapeutico a costo elevato e di notevole impegno terapeutico. Il 43% dei pazienti con Emofilia lieve e moderata sono soggetti ad ematriti con tendenza alla recidiva in circa la metà dei casi e conseguente danno articolare. In questi casi spesso il trattamento preventivo o curativo è insoddisfacente e ha condotto nei pazienti più anziani ad artropatia cronica invalidante tale da richiedere interventi in artroprotesi.

### ***The arthropathy and the haemarthrosis in congenital bleeding disorders: effects of treatment***

145 people with congenital bleeding disorders were investigated by us in the center for the cure and diagnosis of congenital blood disease of Medical Division III of San Matteo hospital in Pavia, in order to evaluate their joint health situation in regard to the presence of haemarthrosis, the age of the first joint bleeding, the short and long term cure and the evolution of the haemarthrosis connected to the type of bleeding disorder. It is observed that haemarthrosis is extremely rare in mild Rare Bleeding Disorders and in Von Willebrand disease; in these patients there aren't relapses of joint bleeding or the development of permanent arthropathy. In subjects with severe hemofilia A or B the haemarthrosis is constantly presents; in these patients haemarthrosis is common in target joints where the presence of many bleedings events causes severe arthropathy that needs arthroprosthesis surgery. The joint health situation is better in younger subjects who received replacement therapy with plasma-derived or recombinant blood coagulation factors on demand or in prophylaxis.

The follow up of these young patients will be the marker of effectiveness of this expensive therapy. The 43% of the patients with mild/moderate hemofilia A or B had haemarthrosis with disposition at relapse in half of the cases with the consequence of hemofilic arthropathy. In these patients the cure is unsatisfactory and in older subjects this causes hemofilic arthropathy and the necessity of joint surgery.

---

## Introduzione

Per emartro si intende la raccolta di sangue all'interno di una cavità articolare. Gli emartri sono rari in soggetti non coagulopatici e quasi esclusivamente di natura post traumatica. I soggetti con una diatesi emorragica legata ad anomalie coagulative di tipo congenito o acquisito possono presentare emartri sia post traumatici sia spontanei. Tra tutti i disordini emocoagulativi, l'emofilia è quello in cui la caratteristica principale è il sanguinamento spontaneo, specialmente all'interno delle grandi articolazioni. A causa dei ricorrenti emartri, si verificano specifici cambiamenti nella sinovia e nella cartilagine articolare che portano come risultato finale a una completa distruzione dell'articolazione [1]. L'emartrosi conduce a modificazioni infiammatorie nel tessuto sinoviale e a modificazioni degenerative in quello cartilagineo e osseo. Il processo infiammatorio instaurato dall'emartro è mediato dall'emosiderina e dal Ferro che stimolano la produzione di citochine infiammatorie come il TNF $\alpha$  IL-1 e IL-6. In conseguenza delle alterazioni anatomo-istologiche del tessuto sinoviale si assiste già dal primo emartro all'instaurarsi di un circolo vizioso autoperpetuantesi [2]. A livello cartilagineo e osseo le modificazioni sono degenerative con perdita della matrice condroide ed erosioni fino a vere e proprie anomalie di crescita. Il gomito la caviglia e il ginocchio sono le sedi di più frequente localizzazione dell'emartro. Nel bambino la caviglia è l'articolazione più problematica, crescendo si ha l'interessamento del ginocchio e del gomito [3]. L'emartro è il segno più caratteristico dell'emofilia e compare parallelamente all'inizio della deambulazione con picchi d'incidenza tra il primo e il secondo anno di vita. L'emartro isolato non lascia solitamente conseguenze, è caratterizzato da dolore e limitazione funzionale. Il danno è evidente invece a seguito di ripetuti sanguinamenti che instaurano l'artropatia cronica progressiva e irreversibile. La gravità del danno articolare può essere analizzata attraverso *score* specifici istituiti *ad hoc* per la valutazione obiettiva o attraverso tecniche di *imaging* [4]. La terapia dell'emartro è basata essenzialmente sulla somministrazione per via endovenosa di concentrati di Fattore della coagulazione deficitario secondo regimi di profilassi o al bisogno. Laddove si sia già instaurato un processo di artropatia cronica è possibile ricorrere a strategie terapeutiche più invasive quali la sinoviectomia fino all'artroprotesi. Quest'ultima risulta essere la più comune procedura chirurgica in corso di artropatia emofilica e viene presa in considerazione solo quando altre strategie si siano rivelate fallimentari [5].

## Scopo del lavoro

Lo scopo di questo lavoro è stato quello di indagare la situazione articolare dei pazienti affetti da coagulopatie congenite afferenti presso il centro dell'Emofilia e Coagulopatie Congenite della Clinica Medica III in relazione alla presenza degli emartri, dell'età del primo emartro, del trattamento a breve e lungo termine e dell'evoluzione dell'emartrosi in relazione alla gravità e al tipo di coagulopatia.

## Materiali e metodi

I dati necessari per il nostro studio e relativi alla storia clinica dei pazienti coagulopatici sono stati raccolti nel corso dell'annuale *check-up* di controllo. Nei primi 6 mesi del 2010 sono stati richiamati tutti i pazienti con coagulopatie congenite (65 pazienti aggettati da Emofilia A; 5 con Emofilia B; 44 Malattia di Von Willebrand; 29 RBDs; 2 *Carrier* di Emofilia A). Ai pazienti o ai genitori, per i soggetti minorenni, è stato posto un questionario anamnestico in relazione all'emartro, al suo trattamento e si è eseguito l'esame obiettivo articolare.

## Risultati

Dei 145 soggetti analizzati 93 (64.1%) non risultano avere mai avuto ematriti nel corso della loro vita. Un solo soggetto affetto da Emofilia A grave non ha mai avuto ematriti, ha meno di 10 anni ed è in profilassi primaria. Tra i soggetti con malattia di vWD e RBDs (75 pazienti) 3 pazienti nel corso della loro vita hanno avuto un emartro (4%). In tutti e 3 i casi l'emartro era di natura post-traumatica e non è mai più recidivato. In nessuno dei tre pazienti l'emartro ha portato a conseguenze di artropatia o di danno articolare. In 2 casi su 3 (un paziente con vWD e un paziente con deficit di FV) l'emartro non è stato trattato con terapia specifica in quanto è stata la manifestazione emorragica che ha portato al sospetto di coagulopatia e alla successiva diagnosi. Nel terzo soggetto affetto da deficit di FXI l'emartro è stato trattato con terapia sostitutiva, in questo caso la coagulopatia era già nota al momento del sanguinamento articolare.

Dei 35 pazienti affetti da emofilia grave il 97% è risultato aver sofferto di sanguinamento intra-articolare almeno una volta nella vita (Figura 1). Il primo sanguinamento intra-articolare si è manifestato nell'82.4% dei casi entro i primi 2 anni di vita (Figura 2). L'emartro è recidivato in 32 casi su 34 (94%) (Figura 3). La *target joint* risulta essere equamente distribuita tra i tre gruppi articolari principale: Ginocchio, Gomito, Caviglia, (Figura 4).

Tra i 35 pazienti affetti da emofilia moderata-lieve solo 15 (43%) ha in anamnesi sanguinamenti articolari (Figura 1). Il primo sanguinamento intra-articolare si è manifestato nell'20% dei casi entro i primi 2 anni di vita (Figura 2); in questo caso l'evento è recidivato in 9 soggetti (60%) (Figura 3); in tutti i casi l'articolazione colpita è sempre risultata essere in ginocchio.

Nell'emofilia grave le modificazioni della strategia terapeutica nella prevenzione e la cura dell'artropatia emofilica nel corso degli anni, ci hanno permesso la suddivisione in gruppi per la valutazione del danno articolare differenziato secondo l'età:

Età >50 anni (7 soggetti) danno articolare evidente in più articolazioni per una non ottimale terapia dell'emartro, associata a frequente infezione da virus epatitici e HIV (7 HCV+; 0 HIV+; 1 HBV+).

Età tra 26 e 50 anni (14 soggetti) terapia dell'emartro generalmente *on demand* a domicilio, presenza di limitazioni funzionali articolari in più articolazioni, e riduzione alle indicazioni di interventi ortopedici, presenza di possibilità alla infezione da HCV (8 casi) e HIV+ HCV (5 casi) e HCV+HIV+HBV (1 caso).

Età <26aa (3 soggetti) assenza infezioni HCV e HIV, terapia dell'emartro *on demand* o profilassi secondaria per periodi di tempo limitati, 67% pz (2 su 3) con danno articolare e identificazione *target joint* nel 100% dei casi.

Età 5-20 anni. Profilassi secondaria 6 su 8 pazienti (75%) e *on demand* 2 su 8 (25%). Attenzione maggiore alla terapia riabilitativa e alla pratica sportiva.

Prima infanzia programma di profilassi primaria alla comparsa del primo emartro (2 soggetti). Funzione articolare nella norma, solo sporadici episodi di sanguinamento prevalentemente ematomi post-traumatici.

## Discussione

Nell'ambito delle coagulopatie congenite le espressioni cliniche di sanguinamento sono variabili e dipendono solo in parte dal livello di attività del fattore carente. Nelle coagulopatie rare il sanguinamento intra-articolare con evoluzione in artropatia cronica progressiva è raro e rappresenta una complicanza maggiore generalmente associata a sanguinamenti gravi. Nella malattia di von Willebrand, solo per il tipo 3, in relazione ai bassissimi livelli di F VIII:C, l'emartro ricorrente e la conseguente artropatia è molto frequente. Nella nostra casistica comprendente 29 pazienti con coagulopatie rare e 44 pazienti con malattia di von Willebrand, tutti presentavano difetti lievi di fattore carente associati a espressioni cliniche modeste. Solo in 3 soggetti abbiamo riscontrato emartri secondari a trauma o a chirurgia ortopedica in artroscopia. Nella nostra esperienza nelle forme lievi di coagulopatie rare e nel vWd le emorragie intra-articolare hanno presentato un decorso analogo a quello osservato negli emartri post-traumatici del soggetto normale quando opportunamente trattato con terapia conservativa [6] e non sono stati riscontrati danni funzionali clinicamente evidenti per artropatia evolutiva.

Nei deficit di F VIII e di FIX le conseguenze dell'emartro osservate nelle varie fasce di età sono strettamente correlate alle strategie terapeutiche attuate nel corso degli anni. Nell'ambito dell'emofilia grave il primo emartro rappresenta il motivo di diagnosi nel 6% dei pazienti e compare generalmente (88%) tra 0 e 3 anni. Nei soggetti di età superiore a 50 aa (tot 7), nati quando non vi era disponibilità di trattamento con concentrati emoderivati industriali ottenuti da largo pool di donatori, l'emartro ricorrente rappresentava la più frequente manifestazione emorragica, associata a gravi limitazioni della funzione articolare che esitava obbligatoriamente in una condizione di invalidità permanente, spesso con impossibilità alla deambulazione e all'esecuzione delle normali attività di vita e di lavoro [7]. Nove pazienti seguiti tuttora al Centro di Pavia sono stati sottoposti a sinoviectomia spesso in età infantile-adolescenziale con buoni risultati a lungo termine sulla recidiva dell'emartro. Una volta raggiunta l'età adulta 5 sono stati sottoposti a protesi di ginocchio o d'anca in quanto vi è stata comunque una progressione del danno articolare. Oltre ai soggetti già sottoposti a sinoviectomia, 7 sono stati operati di protesi per la evoluzione dell'artropatia non adeguatamente curati nell'infanzia e nell'adolescenza. Il follow-up dei pazienti emofilici, dopo il ritiro dei prodotti non virus inattivati ha dimostrato che nessun soggetto esclusivamente trattato con prodotti ricombinanti o plasmaderivati con doppia inattivazione ha contratto infezione da virus epatitici B e C e HIV. A seguito della realizzazione di prodotti sicuri per trasmissione virale, si è assistito nell'ultimo ventennio a un nuovo impulso, da un lato, alla profilassi primaria precoce [8] e dall'altro profilassi secondaria anche nel giovane adulto con emartrosi ricorrenti [9] con riduzione della progressione danno e conservazione della funzione articolare. Con l'introduzione di materiale protesico garantito per durata vi è stato incremento alla indicazione di intervento di protesi [10]. La collaborazione stretta del nostro Centro con la struttura complessa di riabilitazione specialistica del nostro Policlinico ci ha permesso l'indirizzo a terapia riabilitativa e pratica sportiva personalizzata e un *follow-up* di valutazione dello score ortopedico che, come atteso nei soggetti giovani e in profilassi risulta migliore rispetto a quello dei soggetti adulti, spesso già sottoposti a trattamento chirurgico. Dall'osservazione dei risultati ottenuti nei pz con forme gravi risulta che l'emartro compare nella quasi totalità dei casi (82,4%) nei primi 2 anni di vita con tendenza alla recidiva, interessamento di più articolazioni e identificazione di *target joint*, con prevalenza a livello del ginocchio, gomito e caviglia. Le differenti possibilità di cura nel corso degli anni hanno portato nei soggetti più anziani a importanti limitazioni funzionali associate a dolore per cui si è reso necessario l'applicazione di protesi endoarticolare in 12 pz, mentre 2 soggetti pur con indicazione, hanno rifiutato l'intervento. La strategia di trattamento sostitutivo in profilassi è stata suggerita dall'osservazione clinica che i soggetti con emofilia moderata/lieve presentano minor numero di emorragie intra-articolari

e ridotto danno articolare. Dai dati *emocard II* semestre 2009 risulta che hanno avuto necessità di terapia sostitutiva per emartro, 66 /463 casi (14%) di emofilia A moderata, 77/1220 (6.3%) casi di emofilia A lieve; risultati analoghi sono stati riscontrati per l'emofilia B 12.6% nella forma moderata e 4.6% nella forma lieve. Anche nel nostro Centro in analogia con i dati nazionali, il 50% dei soggetti emofilici presenta una forma moderata (4) o lieve (31). Il sanguinamento intra-articolare è presente nel 43% dei casi, di questi in 8 pz (53%) la comparsa del primo emartro compare prima dei 10 aa generalmente a seguito di trauma di modesta entità con tendenza alla recidiva nel 60% dei casi. E' interessante notare come in questi pazienti la target joint è sempre stata il ginocchio. Per il grave danno articolare 2 soggetti con emofilia A moderata sono stati sottoposti a protesi di ginocchio (in un caso bilaterale). In base alla nostra casistica, sembra esserci una differenza importante dell'evoluzione dell'artropatia dopo emartro tra forme moderato/lievi di Emofilia e di RBD. È probabile che la tipologia del difetto e dell'effetto della risposta infiammatoria sulla sinovia, sulla cartilagine e sui capi ossei, sia differente nell'emofilia rispetto alle altre coagulopatie. In particolare il difetto di FVIII sembra giocare un ruolo preponderante sulla progressione del danno articolare [11]. Nelle forme moderato/lievi vi è una scarsa attenzione alla prevenzione dell'emorragia attraverso opportuni esercizi riabilitativi e alla pratica di sport ad alto rischio di complicanze articolari. L'introduzione del concetto di profilassi primaria è relativamente recente, vi sono già numerose segnalazioni che l'adolescente tende a interrompere la terapia [12] e non è chiaro se il trattamento debba essere prolungato anche nell'età adulta. L'applicazione di tecniche per immagini sempre più sofisticate per lo studio del danno articolare precoce e la lettura delle alterazioni attraverso *score* validati dei parametri da considerare [13], rende attualmente possibile un *follow-up* preciso sulla modificazione della progressione dell'artropatia per cui sarà possibile nei prossimi decenni verificare l'efficacia dei risultati anche in relazione agli elevatissimi costi che la profilassi comporta [14].

## Tabelle e figure

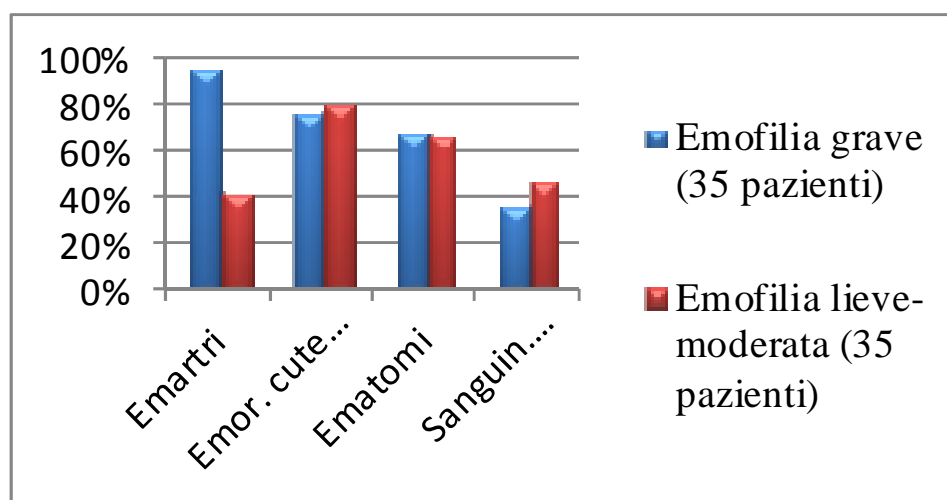


Figura 1. Manifestazioni cliniche delle sindromi emofiliche.

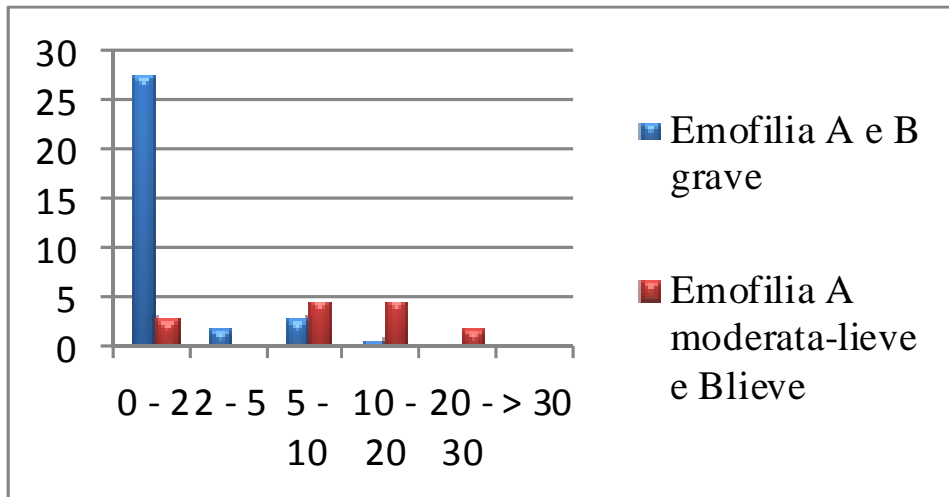


Figura 2. Età del primo emartro nei soggetti con emofilia grave e emofilia lieve-moderata.

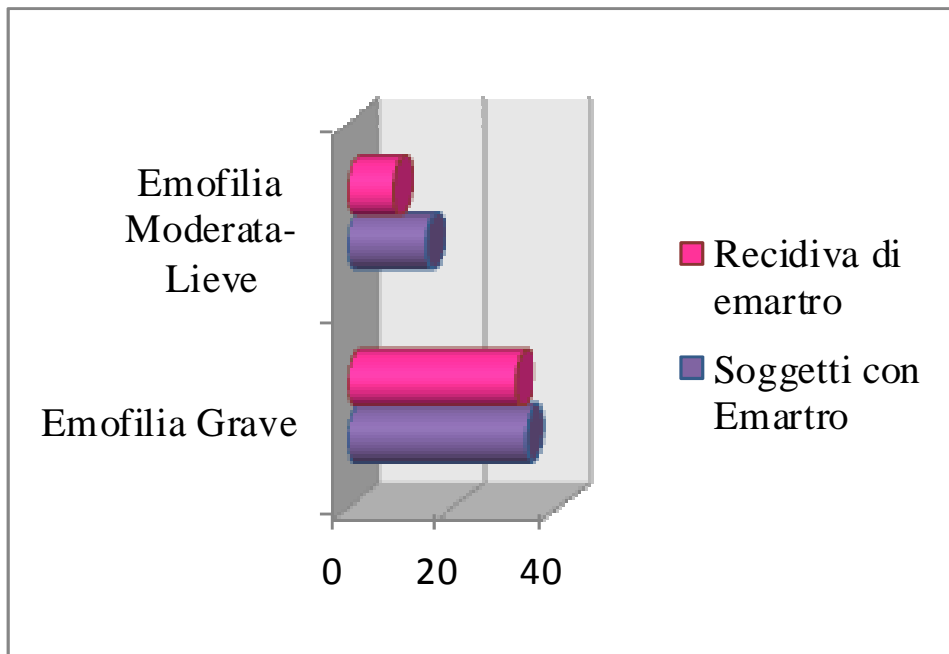


Figura 3. Recidiva di emartro nei soggetti con emofilia grave e lieve-moderata.

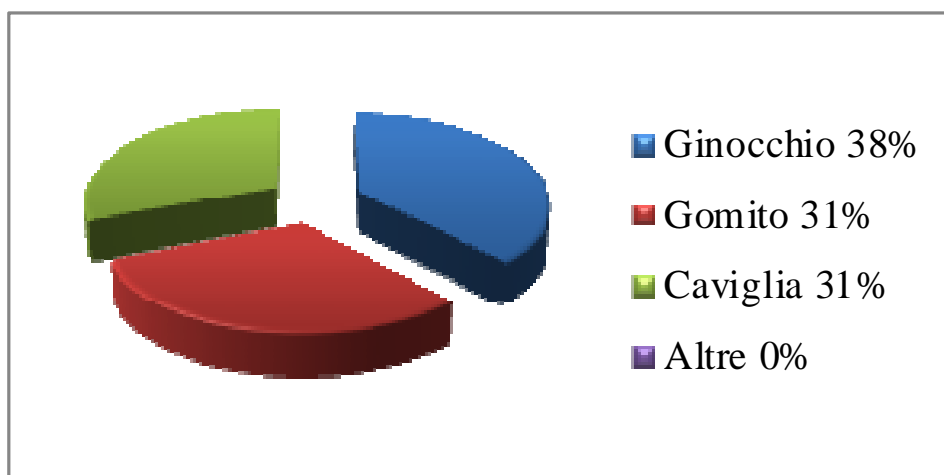


Figura 4. Target Joint nei pazienti con emofilia grave.

### Bibliografia

1. Hooived M, Roosendal G, Wenting M et al. Short-term exposure of cartilage to blood results in chondrocyte apoptosis. *American journal of pathology* 2003;162:943-951.
2. Jansen N, Roosendal G, Lafeber F. Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues. *British Journal of Haematology* 2008;143:632-640.
3. Rodriguez M. Effects of hemophilia on articulations of children and adults. *Clinical orthopaedics and Related Research* 1996;328:7-13.
4. Jelbert A, Vaidya S, Fotiadis N. Imaging and staging of hemofilic arthropathy. *Clinical radiology* 2009;64:1119-1128.
5. Beeton K, Rodriguez M, Alltree J. Total joint arthroplasty in haemophilia. *Haemophilia* 2000;6:474-481.
6. Ansari M, Ahee P, Iqbal M. Traumatic haemarthrosis of the knee. *European Journal of Emergency Medicine* 2004;11:145-147.
7. Storti E, Ascari E, Molinari E et al. La sinoviectomia nell'artropatia emofilica. *Fisiopatologia e clinica. Recent progressi in medicina* 1974;56:93-149.
8. Berntorp E, Astermerk J, Bjorkman S. Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia: summary statement. *Haemophilia* 2003;9(Suppl. 1):1-4.
9. Tagliaferri A. Awaiting evidence-based recommendations of prophylaxis in adult patients. *Haemophilia* 2010, in press.
10. Lergroux-Gerot I, Strouk G, Parquet A et al. Total knee arthroplasty in haemophilic arthropathy. *Joint Bone Spine* 2003;70:22-32.
11. Tagariello G, Iorio A, Santagostino E et al. Comparison of the rates of joint arthroplasty in patients with severe factor VIII and IX deficiency: an index of different clinical severity of the 2 coagulation disorders. *Blood* 2009;114(Suppl. 4):779-784.
12. Petrini P, Seuser A. Haemophilia care in adolescents- compliance and lifestyle issues. *Haemophilia* 2009;15(Suppl.1):15-19.
13. Funk M, Schmidt H, Becker S. Modified magnetic resonance imaging score compared with orthopaedic and radiological score for the evaluation of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2002;8:98-103.
14. Khan U, Bogue C, Ungar J et al. Cost-effectiveness analysis of different imaging strategies for diagnosis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010;16:322-332.