

# Efekt léčby recidivujícího nitrokloubního krvácení v souboru hemofiliků léčených ve FN v Motole v letech 1985–2005

## Recurrent Intra-Articular Bleeding Episodes in Haemophiliacs. Treatment Outcomes in the Patients at the University Hospital Motol in 1985–2005

P. TEYSSLER<sup>1,2</sup>, T. TRČÍ, K. KOLOŠTOVÁ<sup>2</sup>, V. BOBEK<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Klinika dětské a dospělé ortopedie a traumatologie 2. LF UK a FN v Motole, Praha

<sup>2</sup> Oddělení nádorové biologie 3. LF UK, Praha

<sup>3</sup> Chirurgická klinika 3. LF UK, Praha

### ABSTRACT

#### PURPOSE OF THE STUDY

Chronic synovitis is a common finding in people with haemophilia. It regularly appears after recurrent episodes of intra-articular bleeding. The bleeding originates from the subsynovial venous plexus underlying the capsule where a lack of thromboplastic activity has been demonstrated. Therefore, the changed synovium appears to be a treatment target. There are several methods which can be used to remove the synovial layer from the joint. The aim of our study was to assess the efficacy of different treatment approaches used in a group of haemophiliacs between 1985 and 2005 in our hospital.

#### MATERIAL AND METHODS

A group of 30 patients with bleeding disorders was evaluated in the study. There were 29 men with haemophilia and one woman with von Willebrandt factor deficiency. Their age ranged from 6 to 18 (median 13) years. They underwent a total of 68 interventions including surgical synovectomy (n = 28), radionuclide synovectomy (n = 33) and corticosteroid instillation (n=7). The necessity of a repeat intervention was used as a criterion of successful treatment.

#### RESULTS

In the group of surgical synovectomies, 22% of the patients required repeat operations, in the group of radiation synovectomy, this was 9% and, in the group treated with corticosteroids, this was 43%. The average hospitalisation time was 50 days for surgical procedures (19–133 days) and 7 days for radiation synovectomy procedures (4–13 days).

#### DISCUSSION

In 1994 Merchan presented seven excellent or good results in a group of 10 knees evaluated 1 year after treatment with methylprednisolone. Six years later he reported that „five years after completion of treatment, all results of the observed patients were poor“. Generally, corticosteroids will reduce synovitis in the majority of patients but the effect is temporary. A complete remission is a very rare situation under corticosteroid treatment. The experience with surgical synovectomies is not recent and this method is described as carrying a high risk of complications and requiring a high amount of coagulating factor consumption. There are several recent reports on the application of Yttrium-90: in Madrid they evaluated treated joints (knees, ankles and elbows, n = 66) in 44 patients aged from 9 to 39 years. The results were good in less than half of the knees and ankles. The treatment of elbows was more successful. It was recommended to perform synoviorthesis at the early stages of synovitis. In Israel, they reported that a decrease in the number of bleeding episodes was achieved in 80% of 115 patients treated with Yttrium-90; in 15% of them, bleeding in the treated joints stopped completely. In Izmir, Yttrium was used in the treatment of knees, elbows, ankles and also shoulders in children and young adults (3–25 years). The method was found to be safe and effective. Brazilian authors have experience with the treatment of knees, ankles, elbows and shoulders too; they have concluded that this method represents an important resource for the treatment of chronic haemophilic synovitis and markedly reduces joint bleeding frequency and pain, irrespective of the radiographic stage and inhibitor status. While the European Association of Nuclear Medicine (EANM) recommend using <sup>186</sup>Re-sulfide for treatment in medium-sized joints, Chinese authors have published a study comparing the effect of using three different doses of <sup>186</sup>Re-sulfide in the treatment of chronic synovitis in knees. Their patients have received an amount of radionuclide according to the thickness of their synovial layer measured on MRI, with the result that 22 patients exhibited significant reduction in synovial thickness. A reduction in the number of bleeding episodes was reached in 71% of the patients within an 18-month period. No significant differences were found among the groups receiving different radioactivity doses. In Turkey, 35 elbows, 26 ankles and two shoulders in 49 patients aged between 3 and 30 years were treated with <sup>186</sup>Re. The patients were followed up from 6 months to 3 years. At 6 months after the procedure, 81% of the elbows and 86% of the ankles with grade II synovitis were free from bleeding, as well as 53% and 44% of the elbows and ankles with grade III synovitis, respectively.

## CONCLUSIONS

Radiation synovectomy appears to be the method of choice in the treatment of recurrent bleeding in the joint cavity in people with haemophilia. The efficacy of surgical synovectomy is lower in comparison with radiation synovectomy. Risks associated with surgery and anaesthesia, the need of hospitalisation and a prolonged period of rehabilitation are bothering. On the contrary, the application of corticosteroids cannot be recommended as a good method to treat recurrent haemarthroses.

**Key words:** haemophilic arthropathy, radiation synovectomy, surgical synovectomy.

Podpořeno MZ ČR – RVO, FN v Motole 00064203.

## ÚVOD

Hemofilická artropatie je postižení kloubů u pacientů trpících nedostatkem srážlivých faktorů v krvi. Jedná-li se o deficit faktoru VIII, mluvíme o hemofilii typu A, jde-li o faktor IX, hovoříme o hemofilii typu B. Hemofilie typu B se vyskytuje pětikrát méně často než hemofilie typu A. Hemofilie je dědičná choroba, kde dědičnost je vázána na pohlaví a onemocnět jí mohou pouze muži. Ženy, coby přenašečky genu pro hemofilii na chromozomu X, mohou mít mírné projevy zvýšené krvácivosti. Existují ještě další choroby ze stejné skupiny poruch hemostázy, nejčastější z nich je von Willebrandtova choroba charakterizovaná deficitem von Willebrandtova faktoru. Touto chorobou jsou postiženi jak muži, tak ženy. Podle míry deficitu srážlivých faktorů se hemofilici dělí na lehké, střední a těžké a tomuto dělení obvykle odpovídá i míra postižení jejich kloubů. Dále je pravidlem, že hemofilici typu B mívají lehčí postižení kloubů než hemofilici typu A. V České republice je registrováno 750 osob trpících hemofií.

Mechanismus, kterým dochází k postižení kloubů u hemofiliků, není doposud zcela prozkoumán, ale předpokládá se, že se účastní dva typy degenerace. Jeden z nich probíhá přímo v chrupavce a svým centrifugálním průběhem je podobný primární osteoartróze, druhý má původ v přerůstání hypertrofické synovie z okrajů kloubních ploch centripetálně, a tím připomíná působení revmatického pannu (3, 6). Ať už převažuje jeden nebo druhý mechanismus je jisté, že hlavní vyvolávající příčinou, která startuje degeneraci kloubu, je přítomnost krve respektive jejich rozpadových produktů v kloubní

duť. Krev se do kloubu dostane ze subsynoviálních venózních plexů a její působení uvnitř kloubu vede ke zbytnění synoviální vrstvy pouzdra, synovie se tak stává zranitelnější a snadněji se rozkrvácí. Tím je uzavřen bludný kruh, kdy krvácení vede k dalšímu krvácení (15). Proto je odstranění iritované synoviální výstelky pro osud hemofilického kloubu zásadní. K dosažení tohoto cíle je k dispozici několik možností (17). Existuje synovektomie farmakologická a operační. Z chemických látek byly v minulosti zkoušeny například kyselina osmičelá, metotrexát nebo hadí jed, ale na větších souborech je zhodnocen efekt užití kortikoidů, antibiotik a radionuklidů. Operační řešení je možné artroskopické, nebo otevřenou cestou.

Cílem studie bylo zhodnotit retrospektivně soubor pacientů s hemofií, u kterých byl v minulosti ve FN v Motole proveden zákrok na kloubech, jehož cílem bylo odstranit zbytnělou synoviální vrstvu kloubního pouzdra. Snažili jsme se zjistit, která z používaných metod byla neúčinnější nebo která naopak selhala.

Předpokládáme na základě našich současných zkušeností, že použití radionuklidů v této indikaci vede k dobrým výsledkům, tedy významnému snížení krvácení (16).

## SOUBOR PACIENTŮ A METODIKA

V našem souboru jsme hodnotili celkem 30 pacientů, z nichž bylo 29 mužů hemofiliků a 1 žena s deficitem von Willebrandtova faktoru. Pacienti byli v době výkonu ve věku od 6 do 18 let (průměrný věk 13 let). V letech 1985–2005 bylo u těchto pacientů provedeno celkem 68 výkonů (tab. 1).

Tab. 1. Počet typů výkonů na jednotlivých kloubech

	Totální synovektomie	Radiační synovektomie	Aplikace kortikoidu
koleno	24	22	4
loket	4	5	3
hlezno	0	6	0
celkem	28	33	7

Tab. 2. Typy použitých radionuklidů

	Strontium 89	Yttrium 90	Aurum 198
koleno	1	19	2
loket	0	5	0
hlezno	0	6	0

Jednalo se chirurgickou totální synovektomií prováděnou bez použití artroskopu otevřenou cestou ve 28 případech, dále o radiační synovektomii, tedy aplikaci radionuklidu do kloubů ve 33 případech (tab. 2) a dále o aplikaci kortikoidů v 7 případech.

Hodnotili jsme efekt léčby jednotlivými metodami, jako kritérium úspěšnosti jsme použili nutnost výkon ve sledovaném období opakovat.

## VÝSLEDKY

Zjistili jsme, že z 23 provedených otevřených primárních synovektomií bylo nutné v 5 případech výkon opakovat, jedná se o 22 % nutných revizí. V jednom z těchto případů byl postup takový, že po první neúspěšné operační synovektomii byla provedena radiační synovektomie, tato však byla taktéž neúspěšná, a proto byla provedena otevřená re-synovektomie, po tomto zároku již další léčba nebyla nutná. V případě radiačních synovektomií bylo nutné ve 3 případech provést další výkon, ve všech 3 případech byla provedena otevřená synovektomie, jednalo se o 9 % nutných revizí. U aplikace kortikoidů bylo nutné provést doplňující výkon ve 3 případech ze 7, tedy ve 43 %. V jednom z těchto případů byla po neúspěšné léčbě kortikoidy provedena radiační synovektomie a po opětovném neúspěchu otevřená chirurgická synovektomie (tab. 3).

Doba hospitalizace činila u chirurgické léčby 19–133 dní (průměrně 50 dní), u radiační synovektomie a léčby kortikoidy to bylo 4–13 dní (průměrně 7 dní). Průměrné celkové množství substituce deficitního srážlivého faktoru u pacientů bylo v případě chirurgické léčby 36 000 IU a u radiační synovektomie 2 850 IU (9).

## DISKUSE

Synovektomie by u hemofilika měla být provedena v takovém případě, kdy v kloubu perzistuje chronická synovialitida s častými krvácivými epizodami, která nereaguje na léčbu jinými prostředky (20). V roce 1994 publikoval Rodriguez-Merchan soubor dobrých výsledků léčby u 7 z 10 kolenních kloubů methylprednisolonem, tento soubor zhodnotil po 1 roce (12). O 6 let později publikoval článek, ve kterém píše, že 5 let po této léčbě byly výsledky špatné (13). Francouzští autoři prezentovali svých 16 pacientů léčených v letech 1970–1994 triamcinolonem. 6 měsíců po léčbě měli 4 výborné a 5 dobrých výsledků, ale delší sledování tohoto souboru není k dispozici (11). Obecně lze říci, že kortikosteroidy zmírňují projevy synovity u většiny pacientů, ale tento efekt je pouze dočasný. Kompletní remise je u této léčby vzácná (2).

Při hledání v databázi publikací týkajících se chirurgické synovektomie v léčbě chronické hemofilické synovity zjistíme, že se jedná o historické téma. Zkušenosti s ní byly poprvé publikovány v roce 1968 v časopise Lancet a od té doby opakovaně v 70. a 80. letech vždy se závěrem, že tato metoda je zatížena velkým počtem komplikací, je náročná z pohledu délky hospitalizace a míry spotřeby koagulačních faktorů (4). Na konci 80. let byly publikovány i zkušenosti s artroskopickou synovektomií, ale její výsledky včetně komplikací byly srovnatelné s otevřenou chirurgickou léčbou (19).

Je k dispozici několik studií, které popisují výsledky při použití radioaktivního yttria v léčbě recidivujícího krvácení do kloubů u hemofiliků. Španělská autoři zhodnotili 66 léčených kloubů (kolena, hlezna a lokty) u 44 pacientů ve věku od 9 do 39 let. Výsledky byly výborné nebo dobré u poloviny kolen a hlezen a o u více než poloviny loktů. Jejich doporučení je používat radiační synovektomii u časných stadií onemocnění (14). V Izraeli zjistili, že u 80 % ze 115 pacientů léčených radioaktivním yttriem došlo k poklesu krvácivých epizod a v 15 % došlo k jejich úplnému zastavení (5). Turečtí autoři léčili yttriem klouby kolenní, loketní, hlezna a ramena u dětí a mladých dospělých ve věku 3–25 let a tuto metodu popsali jako bezpečnou a účinnou (1, 7). Brazilci publikovali svoje zkušenosti s léčbou radioaktivním yttriem a potvrzují jeho schopnost významně snížit kloubní krvácení a bolestivost bez ohledu na radiologické stadium onemocnění (18).

V našem hodnoceném souboru bylo při radiační synovektomii yttriem použito jako léčivo volby s výjimkou jedné aplikace samaria 89 a dvou aplikací zlata 198. Evropská asociace nukleární medicíny (EANM) doporučuje yttrium k použití u kolen, zatímco u středně velkých kloubů jako je loket nebo hlezo doporučuje užití rhenia 186. V našem hodnoceném souboru byla velikost léčených kloubů zohledněna velikostí dávky, kdy do kolen bylo aplikováno průměrně 180 MBq a do loktů a hlezen 105 MBq (9). Čínští autoři naopak publikovali studii, ve které porovnávali účinek použití 3 různých dávek rhenia 186 v léčbě chronické hemofilické synovity v kolenních kloubech. Tloušťka synoviální vrstvy byla měřena pomocí MRI. Touto léčbou docílili výborné nebo dobré výsledky ve smyslu snížení počtu krvácivých epizod u 71 % pacientů během 18 měsíců. Nebyl potvrzen signifikantní rozdíl ve velikosti použité dávky (10). Jiná turecká studie popisuje užití rhenia 186 v léčbě 35 loktů, 26 hlezen a 2 ramen u 49 pacientů ve věku od 3 do 30 let. Doba sledování byla od 6 měsíců do 3 let. U pacientů s II. stupněm synovity nepozorovali krvácení 6 měsíců po léčbě u 81 % loktů a 86 % ramen, u III. stupně synovity to bylo 53 % respektive 44 % (8).

Tab. 3. Nutnost revizního výkonu

	Totální synovektomie (TSE)	Radiační synovektomie (RSE)	Aplikace kortikoidů
koleno	4	2 (TSE)	1 (TSE) 1 (RSE)
loket	1	1 (TSE)	1 (RSE)
hlezo	0	0	0
celkem	5 (22 %)	3 (9 %)	3 (43 %)

## ZÁVĚR

Naše studie si dala za cíl retrospektivně zhodnotit efekt léčby chronické hemofilické synoviality spojené s krvácením pomocí jednotlivých metod, a to otevřené chirurgické synovektomie, radiační synovektomie a aplikace kortikoidů. Naše výsledky potvrzují, že aplikace kortikoidů nemá významný léčebný efekt, jejich podání může dočasně tlumit zánětlivé projevy, ale četnost krvácení se s jejich pomocí nezmenší. Chirurgická léčba je v řadě případů efektivní metoda, ale přesto je nutnost revizí při jejím použití relativně velká, což ve spojení s dalšími negativními okolnostmi chirurgické léčby činí tuto metodu neatraktivní. Potvrzuje se, že metodou volby v léčbě recidivujících krvácení je radiační synovektomie. Tato metoda je levná a účinná a zároveň bezpečná.

## Literatura

1. ALIOGLU, B., OZSOY, H., KOCA, G., SAKAOGULLARI, A., SELVER, B., OZDEMIR, M., DALLAR, Y.: The effectiveness of radioisotope synovectomy for chronic synovitis in Turkish paediatric haemophiliacs: Ankara experience. *Haemophilia*, 16: 932–936, 2010.
2. CORRIGAN, J. J., DAMIANO, M., L., LEISSINGER, C., WULFF, K.: Treatment of chronic haemophilic synovitis in humans with D-penicillamine. *Haemophilia*, 9: 64–68, 2003.
3. DUNGL, P., KUBEŠ, R., VORLOVÁ, Z., MAŠEK, M., SALAJ, P.: Hemofilická artropatie a možnosti jejího endoprotetického řešení na našem pracovišti. *Ortopedie*, 4: 176–187, 2010.
4. GILBERT, M. S., CORNWALL, R.: The history of synoviorrhesis in haemophilia. *Haemophilia*, 7 (Suppl. 2): 3–5, 2001.
5. HEIM, M., GOSHEN, E., AMIT, Y., MARTINOWITZ, U.: Synoviorrhesis with radioactive Yttrium in haemophilia: Israel experience. *Haemophilia*, 7 (Suppl. 2): 36–39, 2001.
6. JANSSEN, N. W., ROOSEDAAL, G., LAEFEBER, F., P.: Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues. *Br. J. Haematol.*, 143: 632–640, 2008.
7. KAVAKLI, K., AYDOĞDU, S., OMA, S., B., DUMAN, Y., TANER, M., CAPACI, K., MEMIS, A., BALKAN, C., KARAPINAR, D.: Long-term evaluation of radioisotope synovectomy with Yttrium 90 for chronic synovitis in Turkish haemophiliacs: Izmir experience. *Haemophilia*, 12: 28–35, 2006.
8. KAVAKLI, K., AYDOĞDU, S., TANER, M., DUMAN, Y., BALKAN, C., KARAPINAR, D., Y., SAYDAM, G., CAPACI, K., OKTAY, A.: Radioisotope synovectomy with rhenium-186 in haemophilic synovitis for elbows, ankles and shoulders. *Haemophilia*, 14: 518–523, 2008.
9. KOMRSKA, V.: Kandidátská dizertační práce: Optimalizace hematologického zajištění ortopedicko chirurgické péče u dětí s hemofilií a strategie léčby inhibitoru koagulačního faktoru VIII a IX. Praha, UK 2. LF 2001.
10. LI, P., CHEN, G., ZHANG, H., SHEN, Z.: Radiation synovectomy by <sup>188</sup>Re-Sulfide in haemophilic synovitis. *Haemophilia*, 10: 422–427, 2004.
11. MOLHO, P., VERRIER, P., STIELTJES, N., SCHACHER, J., M., OUNNOUGHENE, N., VASILIEFF, D., MENKES, C., SULTAN, Y.: A retrospective study on chemical and radioactive synovectomy in severe haemophilia patients with recurrent haemarthrosis. *Haemophilia*, 5: 115–123, 1999.
12. RODRIGUEZ - MERCHAN, E., C., VILLAR, A., ORBE, A., MARGALLON, M.: Intra-articular methylprednisolone therapy in chronic hemophilic synovitis of the knee. *Rev. Clin. Esp.*, 194: 480–482, 1994.
13. RODRIGUEZ - MERCHAN, E., C., LEE, C., A., GODDARD, N., J.: Musculoskeletal aspects of haemophilia. Oxford, Blackwell Science Ltd. 2000.
14. RODRIGUEZ-MERCHAN, E., C., JIMENEZ-YUSTE, V., VILLAR, A., QUINTANA, M., LOPEZ-CABARCOS, C., HERNANDEZ-NAVARRO, F.: Yttrium-90 synoviorrhesis for chronic haemophilic synovitis: Madrid experience. *Haemophilia*, 7 (Suppl. 2): 34–35, 2001.
15. RODRIGUEZ - MERCHAN, E., C.: Haemophilic synovitis: basic concepts. *Haemophilia*, 13 (Suppl. 3): 1–3, 2007.
16. TEYSSLER, P., TÁBORSKÁ, K., KOLOŠTOVÁ, K., BOBEK, V.: Radiosynoviorrhesis in hemophilic joints with yttrium-90 citrate and rhenium-186 sulfide and long term results. *Hell. J. Nucl. Med.*, 16: 44–49, 2013.
17. TEYSSLER, P., KOLOŠTOVÁ, K., BOBEK, V.: Radionuclide synovectomy in haemophilic joints. *Nucl. Med. Commun.*, 34: 291–297, 2013.
18. THOMAS, S., GABRIEL, M. B., ASSI, P. E., BARBOZA, M., PERRI, M. L., LAND, M. G., DA COSTA, E. S.: Brazilian Hemophilia Centers. Radioactive synovectomy with Yttrium-90 citrate in haemophilic synovitis: Brazilian experience. *Haemophilia*, 17: e211–216, 2011.
19. WIEDEL, J. D., GILBERT, M. S., BERSON, B. L., HOFMANN, A.: Arthroscopy of the knee in hemophilia. In: WIEDEL, J. D., GILBERT, M. S., (eds): Management of musculoskeletal problems in hemophilia. New York, National Hemophilia Foundation, 1986: 47–53.
20. WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA: Guidelines for the management of hemophilia. 2005.

## Korespondující autor:

MUDr. Petr Teyssler

Nová cesta 1552/22

Praha 4, 140 00

E-mail: petr.teyssler@centrum.cz