

Derleme

Hemofilik Hastaların Eklemlerinin Klinik Olarak Değerlendirilmesi: Derleme

Seyyid Şerif Ünsal, Abdurrahim Gözen, Mehmet Ata Gökarp

Özet

Hemofili pıhtılaşma faktörlerinin eksikliği sonucu hemartroz ve artropatiye neden olabilen ciddi bir hastalıktır. Tekrarlayan eklem içi kanamalar sinoviyal dokuda proliferasyon ve inflamasyona (hemofilik sinovit) neden olur ve bu da hastaların hayat kalitesini önemli derecede etkileyen eklem hareket kısıtlılığı ve şiddetli ağrıya neden olan ileri derecede eklem harabiyetine (hemofilik artropati) neden olur. Çoğunlukla zamanında yapılan tedavi morbiditenin azalmasını sağlar.

Anahtar kelimeler: Hemofili, eklem, tedavi

Hemofili A ve B sırasıyla pıhtılaşma faktörleri olan faktör 8 ve 9 un eksikliği ile oluşur. X'e bağlı resesif geçiş gösterirler ve bundan dolayı erkeklerde daha sık görülürler. Hemofili insidansı 1\5000 dir. Hemofilili olguların %80'nini Hemofili A' lı hastalar oluşturur (1).

Hastalığın ciddiyeti kanama faktörlerinin miktarına bağlıdır. Pıhtılaşma faktörleri düzeyinin %1 in altında olması ciddi, %1-5 arasında olması orta ve %6-24 arasında olması durumunda hafif yetmezlikli hemofiliden söz edilir (2,3). Hastaların neredeyde yarısında ciddi yetmezlik izlenmektedir (4). Bu sınıflama klinik seyirle de paralellik gösterir. Ciddi yetmezlik olan olgularda kendiliğinden ya da basit travmalarla ciddi kanamalar izlenebilir. Hafif yetmezlikte ise kanamaya travma veya cerrahi girişim neden olmaktadır.

Hemofilili hastalarda kanamalar daha çok kas içine ve eklem içine olmaktadır. Kanamalar daha çok yürüme çağından sonra izlenir. Sıklıkla ayak bileği, diz ve dirsek etkilenir. Tekrarlayan kanamalar sonrası ciddi morbidite nedeni olan hemofilik artropatiler gelişmektedir (3,5,6).

Hemofilik Artropati Patofizyolojisi

Tekrarlayan hemartrozların neden olduğu artropati patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır.

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaşı Tıp Merkezi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Van
Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Seyyid Şerif Ünsal
 Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaşı Tıp Merkezi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Van
 Tel: 05054560036

E-mail: seyyid.unsalotmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 03.07.2014

Makalenin Kabul Tarihi: 09.07.2014

Ancak inflamatuvar sinovit ve eklem hasarı karakteristik patolojik lezyonlardır (7). Tam kanın direk kırıldak üzerine olumsuz etkisi olduğu ve invitro çalışmalarda proteoglikan sentezini baskıladığı görülmüştür (7). Hemofilik artropatide merkezi rolü demir elementi üstlenmektedir. Demir, sinoviyal proliferasyona neden olmakta ayrıca inflamatuvar sitokinlerden interlökin 1, interlökin 6 ve tümör nekrozis faktör salınımını uyarmaktadır (7). Sinoviyal doku içerisindeki kanamalar sonucu oluşan hemosiderin depositleri sinoviyal dokuda proliferasyona ve subsinoviyal tabakada neovaskülarizasyona neden olur (7). Hemofilili hastalarda hemartrozlar sonucu oluşan fragil ve vaskülaritesi artmış sinoviyal doku minimal streslerde bile oldukça kanamaya eğilimli bir hale gelir. Buda tekrarlayan kanamalara neden olan kısır bir döngüye neden olur (7). Sinoviyal dokunun demir absorpsiyon kapasitesi arttığı zaman bu hücreler parçalanır ve lizozomal enzimler ortaya çıkar. Asit fosfataz ve katepsin gibi proteolitik enzimler kırıldak hasarına neden olur (8).

Kronik hipertrofik sinovit geliştiğinde sinovyumda gelişen fibrozis sonucu palpe edilebilir ve kalıcı şişlik oluşur. Kalınlaşmış sinovyum ve kırıldak dejenerasyonu kemikte erozyon ve ciddi derecede sınırlandırılmış eklem hareket açıklığına, eklem sertliğine, kronik ağrıya neden olan artropatiye sonuçlanır. Ciddi vakalarda eklemde özur oluşturan osseöz ankiloza ve deformasyona neden olur. Çoğu hastada poliartküler hastalık görülebilir. Hastalarda yaşam kalitesini olumsuz etkileyecek şekilde her iki alt ve ya üst ekstremitte tutulumu izlenebilir (6,9).

Hemofilik Artropatide Sınıflama

Hemofilik artropatide klinik ve radyolojik bulguların temel alındığı sınıflama sistemleri geliştirilmiştir. Yaygın olarak kullanılan iki sınıflamada konvansiyonel radyolojik bulgular ve eklem hasarı dikkate alınarak yapılan Pettersson ve ark. (10) tarafından yapılan sınıflama ile Arnold-Hilgartner (11). tarafından yapılan sınıflamalardır.

Arnold-Hilgartner tarafından yapılan sınıflama uzun yıllar diz eklemiindeki hasarların tanımlanması için kullanılmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Arnold & Hilgartner' in radyolojik hemofilik artropati sınıflaması

Evre 0:	Normal diz
Evre 1:	Yumuşak doku şişliği
Evre 2:	Yumuşak doku şişliği, Osteopeni, Epifizyel aşırı büyüme, Eklem aralığında daralma yok
Evre 3:	Erken subkondral kemik kistleri, patellanın kareleşmesi, distal femur veya humerusta interkondiler çentik genişlemesi vardır, eklem aralığı korunur.
Evre 4:	Eklem aralığında belirgin daralma. Hareket açıklığı 90 derece
Evre 5:	Son evre, eklem tahribatı ve kemik değişiklikleri , Hareket açıklığı 45 derece

1980 yılından Petterson ve ark. (12) tarafından yapılan ve diğer eklemlerde de kullanılabilen sınıflama 1989 yılında Green tarafından sadeleştirilerek günümüzde kullanılır hale getirilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Hemofilik artropati radyolojik skorlaması

	Yok	: 0 Puan
Subkondral düzensizlik	Hafif(< %50)	: 1 Puan
	İleri	:2 Puan
	Yok	: 0 Puan
Eklem aralığında daralma	< %50	: 1 Puan
	>%50	:2 Puan
Eklem kenarlarında erozyon	Yok	: 0 Puan
	Var	:1 Puan
Eklem yüzeyinde uyumsuzluk	Yok	: 0 Puan
	Hafif	: 1 Puan
	İleri	:2 Puan

Direk radyografiler dışında ultrasonografi (USG) ve manyetik rezonans görüntüleme de (MRI) hemofilik artropatide kullanılmaktadır. USG ile sinoviyal doku kalınlığı hakkında bilgi edinilirken MRI ile yumuşak doku hipertrofisi ve kemik iliği değişiklikleri hakkında bilgiler

edinilir. Ayrıca diz içine enjeksiyon yapılacaksa bu esnada sinovyumun kompartmanlara ayrılıp ayrılmadığı konusunda fikir edinilebilir.

Klinik

Klinik, hemartrozun tekrarlama sıklığına göre akut hemartroz, subakut hemartroz ve kronik artropati şeklinde sınıflandırılır.

Akut Hemartroz

Hemofilide en sık tutulan eklemler diz, dirsek ve ayak bileğidir. İlk akut eklem içi kanamalarda aura olarak adlandırılan subjektif öncü duyumları (karıncalanma ve sıcaklığı takip eden ağrı, şişme ve eklem hareket kısıtlılığı) olabilir. Bu durumun sinoviyum içine olan sınırlı kanamalar nedeniyle olduğu düşünülmektedir (13,14). Kanama sonrası eklemden şişlik kızarıklık ve ağrı gelişecektir. Hasta eklemi kapsülün en az gergin olduğu istirahat pozisyonunda ve genellikle fleksiyonda tutar.

Subakut Hemartroz

Sinoviyal hipertrofinin olduğu dönemdir. Sinovia fragil ve tekrar kanamaya eğilimlidir. Bu dönemde eklem hareket açıklığında 10-30 derece kayıp olabilir (15).

Kronik Artropati

Tekrarlayan hemartrozlar sonrası etkilenen eklemden ciddi deformiteler meydana gelir. Eklemlerde şişlik ve fleksiyon deformiteleri oluşur, ileri evrelerde ise ankiloz, subluksasyon ve laksisite izlenir (16).

Tedavi

Akut hemartrozda erken dönemde faktör replasmanı yapılmalı analjezi ve istirahat önerilmelidir. Amaç kanama durana kadar faktör düzeyinin normal düzeylerin %30-50 arasında tutulmasıdır (9). Kanama sonrası ekstremitelere atelet alınmalı ve 24 saat sonra tekrar değerlendirilmelidir. Atel uygulaması 24-48 saati geçmemeli aksi takdirde eklem sertlikleri gelişebilir (17).

Diz içinden aspirasyon yapılması tartışmalı olmakla birlikte, aspirasyon septik artrit riskini ve hemosiderin yükünü azaltmaktadır. Ayrıca yapılan aspirasyon hastanın ağrısının da dramatik bir şekilde azalmasını sağlamaktadır (18).

Tekrarlayan kanamalarla hedef eklem geliştiğinde hemartroz döngüsünü proflaktik olarak uygulanan kanama faktörleri ile durdurmak zor olabilir. Proflaksi yapılmasına rağmen kanama durdurulamıyor ve döngünün önüne geçilemiyorsa sinovektomi düşünülmelidir. Sinovektomi ile fragil hale gelmiş olan sinoviyal

doku eksize veya destrükte edilir. Sinovektomi açık cerrahi veya artroskopik olarak sinoviyal dokunun eksizyonu veya radyoaktif ya da kimyasal ajanların sinoviumda yapacağı sklerozis ve fibrozis ile yapılır (19).

Caviglia ve ark. (20) sinovitin evrelerini belirlemiş ve buna göre uygulanacak tedaviyi belirlemiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Hemofilik sinovit sınıflaması

Evre 1	Geçici sinovit, kanama sekeli yok ve 6 ay içinde 3 den az kanama atağı mevcut, koruyucu olarak cerrahi olmayan sinovektomi endike
Evre 2	Eklem hacminde artış, sinovyal kalınlaşma ve hareket kısıtlılığı ile beraber kalıcı sinovit mevcut. Cerrahi olmayan sinovektomi gerekli
Evre 3	Aksiyal deformite ve kas atrofisi ile beraber kronik artropati mevcut. Cerrahi olmayan sinovektomi yardımcı.
Evre 4	Ankiloz. Cerrahi olmayan sinovektomi kontrendike ve teknik olarak mümkün değil.

Radyoaktif sinovektomi intra-artiküler olarak enjekte edilen radyonüklidlerin sinovyal ablasyon yapması esasına dayanır (21). Radyoaktif sinovektomide kullanılan radyofarmasötikler; Yttrium-90 colloid (Y-90), Rhenium-186 sulfide (Re-186), Erbium-169 citrate (Er-169), Phosphorus-32 chromic sulfate (P-32), Dysprosium-165 ferric hydroxide (Dy-165), Holmium-166 ferric hydroxide (Ho-166), Rhenium-188 colloid (Re-188) ve Radyoaktif altın (Au-198) dir. Günümüzde sıklıkla Y-90 kolloid, Re-186 sülfid ve Er-169 sitrat kullanılmaktadır (22).

Radyoaktif sinovektomi uygulaması için hipertrofik sinoviti olan hastanın son 6 ayda üçten fazla kanamasının olması yeterli endikasyon olarak görülmektedir (16). Hemofilik artropatinin erken dönemlerinde yapılmasıyla başarı şansı yüksekken ileri evre hemofilik artropati için başarı şansı düşüktür. Radyoaktif sinovektomi sonrası %75- 80 başarılı sonuç bildirilmektedir (16).

Radyoaktif sinovektomi sonrası antihemofilik faktör ihtiyacının çok az olması, işlemin minimal invaziv olması nedeniyle birçok eklem uygulanabilir olması, cerrahi sinovektomideki gibi eklem hareket kısıtlılığının olmaması ve yüksek maliyete neden olan pıhtılaşma faktörlerinin çok az dozda kullanılması sonucu işlemin maliyetinin çok düşük olması, sağladığı faydalardır (21).

Eklem içine uygulanan radyofarmasötiklerin kırık ve kemik toksisitesi yoktur. Ancak son

yayınlarında radyoaktif sinovektomi ile bağlantılı 5 malignite vakası bildirilmiştir (bunlardan 4'ü Au-198 uygulanan, biri de Y-90 uygulanan hastalardır). Ancak Re-186 ile malignensi bildirilmemiştir. P-32 intraartiküler enjeksiyonunu takiben 2 pediatrik lösemi vakası bildirilmiştir (14,23,24).

Kimyasal sinovektomi, Radyoaktif sinovektomi kadar başarılı değildir (16). Thiotepa, osmik asit, D penisilamin, nitrojen mustard ve rifampisin gibi ajanlar kullanılmıştır. Kolay elde edilebilir olmaları ve ucuz olmaları nedeniyle tercih edilseler de klinik başarıları sınırlıdır. Özellikle rifampisin enjeksiyonu oldukça ağrılıdır ve sonuç alabilmek için çok sayıda enjeksiyon gereklidir. Osmik asidin de toksik etkileri gösterilmiştir (20).

Açık cerrahi sinovektomide geniş cerrahi yaklaşımla sinoviyal dokunun büyük kısmı uzaklaştırılabilir. Cerrahi sonrası en önemli sorunlardan biri eklem hareket açıklığında azalma izlenilmesidir (25).

Artroskopik sinovektomi, genç hastalarda eklem artroplastisini geciktirmek için göz önünde bulundurulmalıdır. Eklem debritleme eklem fonksiyonlarında artışa ve ağrının azalmasına yardımcı olur (14,26). Kanama sıklığında %84 azalmaya neden olmakta ve eklem hareket açıklığında artış sağlayabilmektedir (27). Artroskopik sinovektomi sıklıkla dizde uygulanırken son yıllarda diz, ayak bileği ve omuzda da kullanılabilmektedir.

Hastada ilerlemiş artritlik değişiklikler oluşmuşsa, eklem aralığında ciddi daralma mevcutsa, ağrılıysa sinovektomiden fazla fayda göremez. Bu hastalarda eklem artroplastisi düşünülmelidir. Artroplasti uygulanacak eklemde yeterli hareket açıklığı olmalıdır. Özellikle diz ve kalça eklemlerinde uzun dönemde çok iyi sonuçlar bildirilmiştir (26).

Eklem artrodezi neredeyse günümüzde sadece ayak bileğine uygulanmaktadır. Ciddi ağrılı eklem durumlarında düşünülür ve artrodez sonrası hastalarda normale yakın bir yürüyüş sağlanır (26).

Clinical Evaluation of the Joints of Patients with Hemophilia: Review Article

Abstract

Hemophilia is a serious disease of congenital coagulation factor deficiency and may cause arthropathy by hemarthrosis. Recurrent joint bleeding causes synovial proliferation and inflammation (haemophilic synovitis) that contribute to end-stage degeneration (haemophilic arthropathy); with pain and limitation of motion severely affecting

patients' quality of life. A proper and timely treatment can decrease morbidity in patients.

Key words: Hemophilia, joint, treatment

Kaynaklar

1. Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med* 2001; 344(5):1773-1779.
2. White GC, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. Factor VIII and Factor IX Subcommittee. *Thromb Haemost* 2001; 85(3):560.
3. Coppola A, Di Capua M, Di Minno MN, Di Palo M, Marrone E, Ieranò P et al. Treatment of hemophilia: a review of current advances and ongoing issues. *J Blood Med* 2010; 1:183-195.
4. Rossbach HC. Review of antihemophilic factor injection for the routine prophylaxis of bleeding episodes and risk of joint damage in severe hemophilia A. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6:59-68.
5. Raffini L, Manno C. Modern management of haemophilic arthropathy. *Br J Haematol* 2007; 136(6):777-787.
6. Rodriguez EC. Prevention of the Musculoskeletal Complications of Hemophilia. *Advances in Preventive Medicine* 2012; 1-8.
7. Rosendaal G, Lefeber FP. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2006; 12(3): 117-121.
8. Greene WB, Millan Mc. Surgical management of hemophilic arthropathy. *Instr Course Lect* 1989; 38:367-381.
9. Raffini L, Manno C. Modern management of haemophilic arthropathy. *Br J Haematol* 2007; 136(6):777-787.
10. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson, IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res* 1980; (149):153-159.
11. Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am* 1977; 59(3):287-305.
12. Greene WB, Yankaskas BC, Guilford WB. Roengenographic classifications of hemophilic arthropathy. Comparison of three systems and correlation with clinical parameters. *J Bone Joint Surg Am* 1989; 71(2):237-244.
13. Furie B, Limentani SA, Rosenfield CG. A practical guide to the evaluation and treatment of hemophilia. *Blood* 1994; 84(1):3-9.
14. Kong M, Kang JO, Choi J, Park SH. A long term results of external beam radiation therapy in hemophilic arthropathy of the ankle in children. *J Korean Med Sci* 2010; 25(12):1742-1747.
15. Löfqvist T, Nilsson IM, Petersson C. Orthopaedic surgery in hemophilia. 20 Years' experience in Sweden. *Clin Orthop Relat Res* 1996; 332:232-241.
16. Langford AC, Gilliland BC. Arthritis Associated With Systemic Disease, and Other Arthritides. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Hauser SL, Jameson JL, Lascolzo J (eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th edition, New York: The McGraw Hill Companies, 2008.ch 14,pp 2178.
17. Buzzard BM. Physiotherapy for prevention and treatment of chronic hemophilic synovitis. *Clin Orthop Relat Res* 1997; 343:42-46.
18. Atilla B, Pekmezci M, Tokgözlü M, Alpaslan M. Hemofilide Kas iskelet sistemi problemleri ve ortopedik tedavi girişimleri, *Totbid Dergisi* 2003; 2: 3-4.
19. Bossard D, Carrillon Y, Stieltjes N, Larbre JP, Laurian Y, Molina V et al. Management of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 4):11-19.
20. Caviglia HA, Fernández-Palazzi F, Maffei E, Galatro G, Barrionuevo A. Chemical synoviorthesis for hemophilic synovitis. *Clin Orthop Relat Res* 1997; 343:30-36.
21. Siegel ME, Siegel HJ, Luck JV Jr. Radiosynovectomy's clinical applications and cost effectiveness: a review. *Semin Nucl Med* 1997; 27(4):364-371.
22. Schneider P, Farahati J, Reiners C. Radiosynovectomy in rheumatology, orthopedics, and hemophilia. *J Nucl Med* 2005; 46(Suppl 1):48-54.
23. Dunn AL, Busch MT, Wyly JB, Abshire TC. Radionuclide synovectomy for hemophilic arthropathy: a comprehensive review of safety and efficacy and recommendation for a standardized treatment protocol. *Thromb Haemost* 2002; 87(3):383-393.
24. Dunn AL, Manco-Johnson M, Busch MT, Balark KL, Abshire TC. Leukemia and P32 radionuclide synovectomy for hemophilic arthropathy. *J Thromb Haemost* 2005; 3(7):1541-1542.
25. Eickhoff HH, Koch W, Raderschadt G, Brackmann HH. Arthroscopy for chronic hemophilic arthropathy of the knee. *Clin Orthop Relat Res* 1997; (343):58-62.
26. Knobe K, Berntorp E. Review Haemophilia and joint disease: pathophysiology, evaluation, and management. *Journal of Comorbidity* 2011; 1:51-59.
27. Dunn AL, Busch MT, Wyly JB, Sullivan KM, Abshire TC. Arthroscopic synovectomy for hemophilic joint disease in a pediatric population. *J Pediatr Orthop* 2004; 24(4):414-426.