

DE BEHANDELING VAN HEMARTROSE BIJ HEMOFILIEPATIËNTEN. DEEL 1: PATHOFYSIOLOGIE EN DIAGNOSE

Sébastien Lobet en Cédric Hermans

Centrum voor behandeling van hemofilie, eenheid hematologie en hemostase, Clin Univ Saint-Luc, UCL, Brussel

Keywords: haemarthrosis - haemophilia – haemophilic arthropathy

Hemofilie is een bloedziekte die wordt gekenmerkt door een partiële of volledige factor VIII- of factor IX-deficiëntie en die vooral bloedingen veroorzaakt in spieren en gewrichten. Hemartrose is inderdaad één van de belangrijkste complicaties van hemofilie. Op lange termijn veroorzaakt hemartrose een chronische, bijzonder invaliderende artropathie. Naast toediening van stollingsfactorconcentraat, gewoonlijk door de hematoloog, vergt de behandeling van acute hemartrose en vooral van chronisch gewrichtslijden een nauwe samenwerking met de orthopedisch chirurg en/of fysiotherapeut. Die samenwerking tussen de hematoloog en de specialist van het bewegingsapparaat is noodzakelijk om gewrichtsbloedingen te voorkomen, om acute episodien te behandelen, om de gewrichtstoestand van patiënten met hemofilie te evalueren en vooral om chronisch gewrichtslijden te behandelen. Dit artikel is een praktisch overzicht bestemd voor hematologen, orthopedische chirurgen en fysiotherapeuten en bespreekt de pathofysiologie, de klinische verschijnselen en de behandeling van hemartrose en chronisch gewrichtslijden als gevolg van hemofilie.

INLEIDING: HEMOFILIE EN BEHANDELING

Hemofilie is een erfelijke bloedingsziekte, die vooral bloedingen in de spieren en de gewrichten veroorzaakt. Ze wordt veroorzaakt door afwezigheid of een sterke daling van de hoeveelheid factor VIII (hemofilie A) of factor IX (hemofilie B) van de stollingscascade. Daardoor wordt er minder trombine gevormd, het enzym dat noodzakelijk is voor de omzetting van fibrinogeen in fibrine en voor de vorming van een stabiel bloedstolsel dat niet wordt vernietigd door fibrinolyse.

Hemofilie is een zeldzame ziekte. In ons land zijn er hooguit 1.000 patiënten met hemofilie. Bijna 85 procent van de hemofiliepatiënten heeft hemofilie A en 15 procent hemofilie B. Hemofilie is een erfelijke, recessieve X-gebonden aandoening. Het zijn dus de jongens die bloedingen vertonen, en de vrouwen, draagsters genoemd, die de ziekte overdragen. Naargelang van de residuele activiteit van FVIII of FIX in het bloed onderscheiden we verschillende graden van ernst van de hemofilie. Bij gezonde mensen bedraagt de FVIII- en FIX-activiteit ongeveer 100 procent, met variaties van 50 tot 150 procent van de normaalwaarden. De ernst van de ziekte hangt af van de residuele concentratie

Figuur 1: Acute hemartrose van de rechterknie bij een kind met een ernstige hemofilie A.



van FVIII of FIX in het bloed. Ernstige hemofilie wordt gekenmerkt door een basale FVIII- of FIX-spiegel van 1 procent of lager. Bij matige hemofilie bedraagt die spiegel 1 tot 5 procent en bij lichte hemofilie 6 tot 30 procent. Vooral patiënten met ernstige hemofilie krijgen symptomen: spontane bloedingen, vooral in het bewegingsapparaat (de spieren en de grote gewrichten).

De behandeling van hemofilie bestaat in correctie van het FVIII- of FIX-tekort door intraveneuze injectie van de ontbrekende factor. De behandeling kan worden toegediend volgens behoefte, min of meer frequent, om bloedingen te behandelen of te voorkomen. Bij zwaar zieke patiënten wordt de behandeling preventief of profylactisch toegediend, doorgaans 2- tot 3-maal per week (1). De profylaxe heeft tot doel een minimale concentratie van FVIII of FIX in het bloed te handhaven ten einde spontane bloedingen te voorkomen.

Zonder behandeling ontwikkelen de meeste patiënten met ernstige hemofilie hemartrose tussen de leeftijd van 1 en 5 jaar. Recidiverende hemartrose veroorzaakt gewrichtslijden op volwassen leeftijd. De behandeling moet dus vroeg

worden gestart en worden voortgezet tijdens de kindertijd, de adolescentie en vaak op volwassen leeftijd. Gezien de sterke variabiliteit van de fenotypische expressie van hemofilie moet de substitutietherapie (dosering, frequentie van injecties) voor elke patiënt apart worden aangepast. Door toediening van een continu infuus van FVIII of FIX kunnen stabiele concentraties worden verzekerd. Een dergelijk infuus is geïndiceerd bij chirurgie of situaties met een hoog bloedingsrisico (2).

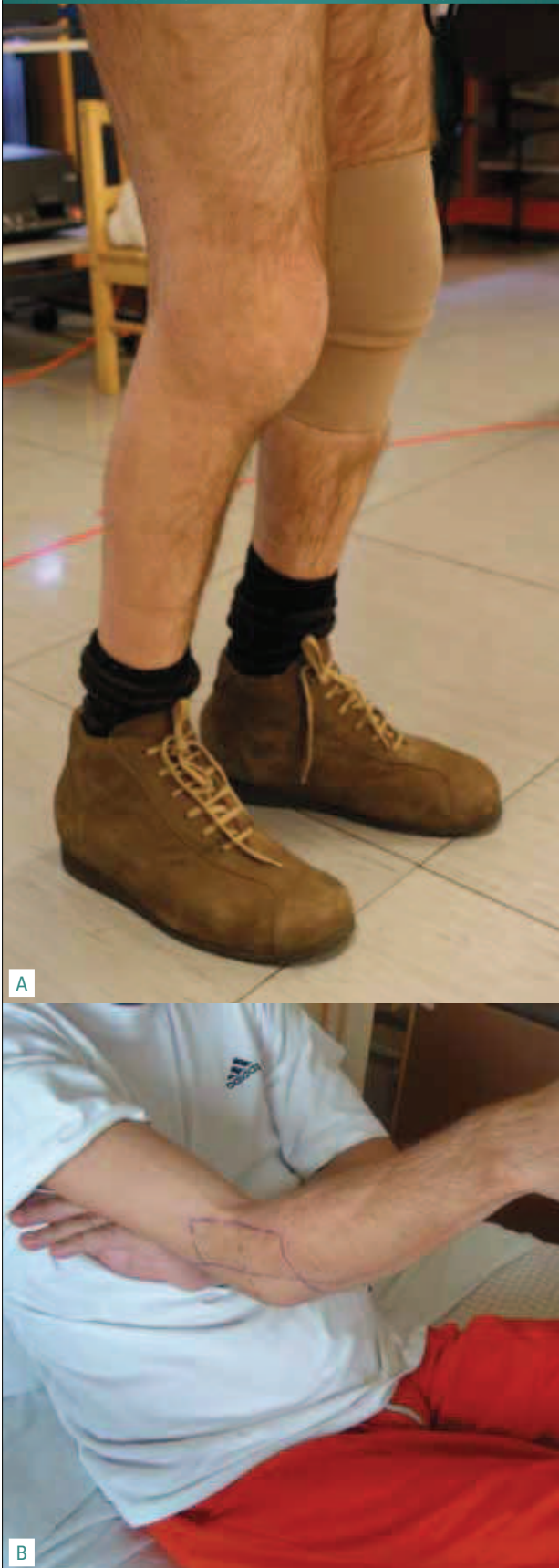
Naast de bloedingen en de daaruit voortvloeiende artropathie is de ontwikkeling van antistoffen tegen FVIII, inhibitors of remmers genoemd, één van de vervelendste complicaties bij hemofilie. Sommige patiënten ontwikkelen dergelijke antistoffen, doorgaans in het begin van de behandeling, door een immunologische reactie tegen factor VIII, die door het lichaam herkend wordt als een vreemd of ander eiwit. Die antistoffen verminderen of heffen de werkzaamheid van de substitutietherapie op met alle gevolgen van dien: frequentere gewrichtsbloedingen, die moeilijk te behandelen zijn, hogere kosten voor de behandeling omdat dan gebruik moet worden gemaakt van andere hemostatische factoren die factor VIII of IX overbruggen, en daling van de levenskwaliteit (3). Het zijn vooral patiënten met hemofilie A die inhibitors ontwikkelen, en uitzonderlijk patiënten met hemofilie B.

SPIER- EN GEWRICHTSCOMPLICATIES BIJ HEMOFILIE: VAN HEMARTROSE TOT CHRONISCHE ARTROPATHIE

In tegenstelling tot stoornissen van de primaire hemostase (trombopathie, trombopenie, von Willebrandfactordeficiëntie), die gekenmerkt worden door bloedingen van de huid en de slijmvliezen, ontwikkelen patiënten met hemofilie diepe bloedingen, vooral in de spieren en de grote gewrichten. Negentig procent van de bloedingen bij patiënten met een ernstige hemofilie betreft de spieren en het skelet en 80 procent de gewrichten (4). Doorgaans gaat het om een spontane gewrichtsbloeding, die optreedt zonder dat er een duidelijke oorzaak kan worden achterhaald, en gewoonlijk wordt telkens maar één gewricht aangetast. Patiënten met ernstige hemofilie ontwikkelen de eerste gewrichtsbloedingen als ze het bewegingsapparaat zwaarder gaan belasten, dat wil zeggen als ze leren lopen. Patiënten met ernstige hemofilie die niet worden behandeld, kunnen tot 30 gewrichtsbloedingen per jaar vertonen.

De frequentie en de plaats van die bloedingen hangen af van de leeftijd van de patiënt. Bij patiënten ouder dan 30 jaar worden vooral de knieën en de ellebogen aangetast, bij adolescenten en jongvolwassenen betreft het vooral de enkels en dat ondanks een goede substitutietherapie (5).

Figuur 2: (A) Bilaterale flexiecontractuur van de knieën door een ernstige aantasting van de rechterknie (bemerkt de zwelling van het gewricht door de chronische synovitis), persisterend na plaatsing van een totale knieprothese links. (B) Flexiecontractuur van de rechterelleboog voor plaatsing van een totale elleboogprothese.



Op grond van de klinische presentatie onderscheiden we verschillende beelden (6). Acute hemartrose regresseert onder behandeling en laat doorgaans geen klinisch duidelijke restletsels na in het geval van een goede revalidatie. Subacute hemartrose treedt op na herhaalde bloedingen in eenzelfde gewricht. In die fase recupereren het gewricht en de omgevende weke delen niet volledig en blijven er klinische tekenen van gewrichtsaantasting bestaan, ook tussen de bloedingen. Herhaalde bloedingen in de gewrichten en de weke delen leiden progressief tot een chronische artropathie met sterk verlies van spierfunctie en retractie van spieren en pezen.

ACUTE HEMARTROSE

Een beginnende bloeding kondigt zich gewoonlijk aan met pijn en plaatselijke hinder. Als dan niet snel een substitutietherapie met stollingsfactor wordt gegeven, neemt de gewrichtsbloeding snel toe en zal de voorbijgaande functionele hinder in enkele uren tijd evolueren naar een pijnlijk, warm, gezwollen gewricht (**Figuur 1 en 6B**). Het aangeaste lidmaat neemt vaak een antaligische houding in flexie aan om de druk in het kapsel te verlagen, het kan niet worden belast en er is onmiddellijk functio laesa. Toediening van de stollingsfactor vermindert de pijn snel, maar de ontsteking en de functionele last kunnen min of meer lang aanhouden, afhankelijk van de hoeveelheid bloed in het gewricht.

SUBACUTE HEMARTROSE

Subacute hemartrose treedt op na herhaalde bloedingen in eenzelfde gewricht. In die fase herstelt het gewricht niet volledig en wordt het een “target joint”. Tussen de bloedingen zijn er nog klinische tekenen van gewrichtsaantasting: geringere bewegingsamplitudo, zwelling van het gewricht door chronische gewrichtsvochtuitstorting, een palpabele hypertrofie van de synovia (**Figuur 2B**) en retractie van spieren, ligamenten en gewrichtskapsel (**Figuur 2A**).

CHRONISCHE ARTROPATHIE

Herhaalde gewrichtsbloedingen veroorzaken een chronische proliferatieve en destructieve synovitis, die uitmondt in een geleidelijke vernietiging van het gewricht, hemofilie-artropathie genoemd.

Een chronische artropathie van de knie uit zich eerst in hypertrofie van het gewricht door chronische synovitis en vochtuitstorting, die contrasteert met het spierverslies van de quadriceps. De onregelmatige hypertrofie vervormt vervolgens het gewricht en beperkt de bewegingsamplitudo met een neiging tot flexiecontractuur. In uitgesproken gevallen ontstaan er statische afwijkingen (genu valgum, dorsolaterale subluxatie van de tibia, rotatiestoornissen), die leiden tot een ernstige invaliditeit.

Een chronische artropathie van de enkel uit zich in aantasting van de articulatio tibiotalaris en/of subtalaris. Belasting van het enkelgewricht is pijnlijk en de patiënt vertoont startpijn 's morgens. De dorsale en plantaire flexie en de inversie- en eversiebewegingen verminderen. Er kan een vicieuze houding optreden in de vorm van een pes equinus of pes planus valgus (**Figuur 3**).

Een chronische artropathie van de elleboog is een sluipe aandoening, die evenwel leidt tot verlies van flexie-extensie en pronatie-supinatie, instabiliteit van het gewricht en soms neurologische complicaties (inklemming van de nervus ulnaris door een osteofyt).

In een gevorderd stadium kunnen een vernauwing en daarna collaps van de epifysaire oppervlakken met verlies van congruentie van de gewrichten, instabiliteit en aantasting van het gewrichtsoppervlak worden waargenomen. Ernstige botaantasting (afplatting van de femurcondylen, aseptische necrose van de koepel van de talus ...), geoden en subchondrale cysten zijn kenmerkend voor hemofilie-artropathie.

PATHOFYSIOLOGIE VAN HEMOFILIEARTROPATHIE

Bij een ernstige hemofilie treden typisch gewrichtsbloedingen op. Hemartrose wordt klassiek niet waargenomen bij patiënten met stoornissen van de primaire hemostase, zoals aandoeningen van de bloedplaatjes en von Willebrand-factordeficiëntie. Alleen patiënten met een volledige von Willebrandfactordeficiëntie lopen een risico op hemartrose en die wordt in de hand gewerkt door het tekort aan factor VIII als gevolg van afwezigheid van von Willebrand-factor.

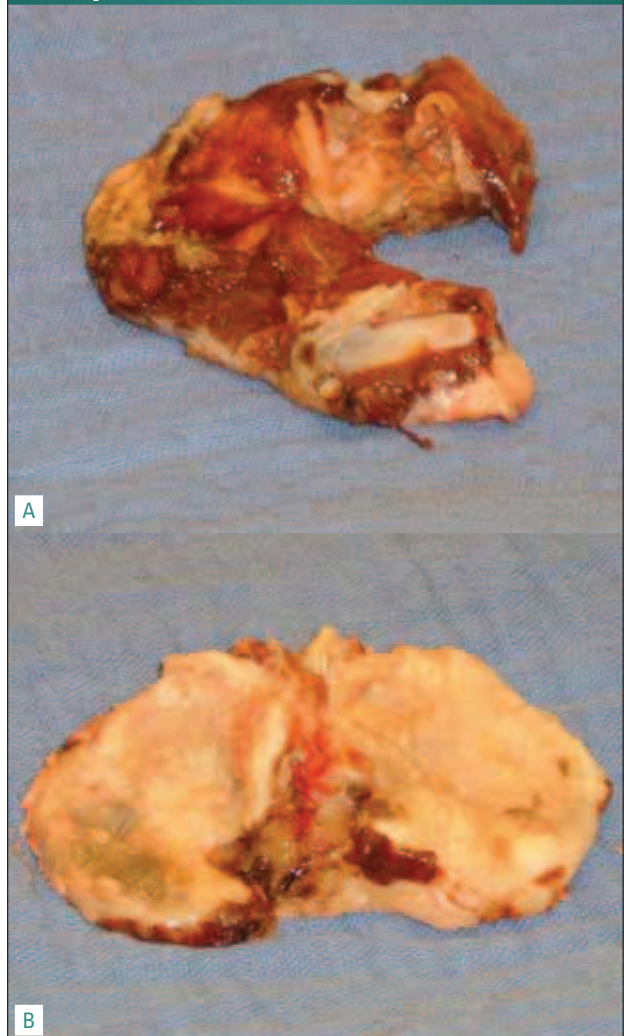
Patiënten met hemofilie ontwikkelen vooral gewrichtsbloedingen. Voor zover bekend, is dat toe te schrijven aan het feit dat gewrichten en spieren geen weefselfactor (*tissue factor*) hebben (7). De weefselfactor is een eiwit dat op het oppervlak van extravasculaire cellen zit. Bij een bres van een bloedvat komt factor VIIa (die kan worden vergeleken met een lucifer), die in lage hoeveelheden in het bloed zit, in contact met de weefselfactor (te vergelijken met een luciferdoosje). Dat contact veroorzaakt de "vonk" die de stolling in gang zet met vorming van trombine en omzetting van fibrinogeen tot fibrine.

Er is een versterkende lus, waarin factor VIII, IX en XI een rol spelen en die leidt tot de vorming van een explosieve hoeveelheid trombine. Bij patiënten met hemofilie is die versterkende lus niet efficiënt en wordt er veel te weinig trombine gevormd. Die lus is immers essentieel in weefsels die weinig weefselfactor bevatten. Dat leidt dan tot min of meer ernstige bloedingen. Daarbij worden vooral de grote

Figuur 3: Ernstige aantasting van de articulatio tibiotalaris en subtalaris van de rechtersvoet met een pes planus valgus.



Figuur 4: Foto's genomen tijdens plaatsing van een totale knieprothese bij een patiënt met ernstige hemofilie A. (A) Sterke afzetting van hemosiderine in het hypertrofische gewrichtsvlies. (B) De herhaalde bloedingen hebben een belangrijke beschadiging van het gewrichtskraakbeen veroorzaakt.



gewrichten getroffen (knieën, ellebogen en enkels), omdat die gemakkelijker traumata oplopen.

Het pathologische mechanisme dat leidt tot de ontwikkeling van een hemofilieartropathie, is complex en nog niet heel duidelijk. Het zou gaan om een multifactorieel proces dat gekenmerkt wordt door aantasting van het gewrichtskraakbeen en een ontsteking van het gewrichtsvlies als gevolg van de toxiciteit van de bloeditstoringen (8,9). Herhaalde gewrichtsbloedingen leiden tot een inflammatoire en hypertrofische synovitis met hemosiderineafzettingen in de macrofagen in het gewrichtsvlies (**Figuur 4A**). Het hypertrofische, hyperemische gewrichtsvlies is gevoeliger voor microtraumata, wat resulteert in een vicieuze cirkel van bloeding gevolgd door synovitis, opnieuw gevolgd door een nieuwe bloeding. Enzymen en cytokines die de hemosiderine afbreken, komen vrij in het gewricht, dragen bij tot de gewrichtsontsteking en de vernietiging van het gewrichtskraakbeen, naast andere factoren zoals een verhoging van de druk in het gewricht. Er treedt snel fibrose op onder het gewrichtsvlies, wat later leidt tot intra-artculaire fibrose en fibrose van het gewrichtskapsel met verstijving en ankylose van het gewricht. Samen met die belangrijke ontstekingsreactie speelt er nog een tweede mechanisme mee. Het bloed in het gewricht heeft ook een direct effect op het gewrichtskraakbeen: het veroorzaakt apoptose van de chondrocyten en verstoort zo de kraakbeenmatrix. Gewrichtsbloedingen veroorzaken dus een hemofilieartropathie met kenmerken van inflammatoir gewrichtslijden (zoals bij reumatoïde artritis), maar ook van degeneratief gewrichtslijden (zoals bij artrose) (**Figuur 4B**).

Er kunnen bloedingen optreden in alle gewrichten van de armen en de benen. Bloedingen in de heupen, de schouders, de handwortel, de kleine gewrichtjes van de handen en de voeten zijn echter duidelijk minder frequent. Meer dan 80 procent van de gewrichtsbloedingen betreft de knieën, de ellebogen en de enkels. Aangezien de gewrichtsbloeding uitgaat van de synoviale plexus, kan een biomechanische hypothese naar voren worden geschoven. Het gaat om gewrichten van het type “scharniergewricht”, die geen sterke rotatie toelaten, en die bestaan uit een convex oppervlak en een concaaf oppervlak. Daardoor zouden er letsels van het hypertrofische gewrichtsvlies kunnen optreden met bloedingen door inklemming (*impingement*) van het gewrichtsvlies.

De gewrichten die vaak bloeden (targetgewrichten), ontwikkelen het vaakst een chronische artropathie. Dat oorzakelijke verband wordt echter vaak op de helling gezet. Sommige patiënten met ernstige gewrichtsletsels hebben immers maar weinig klinisch duidelijke gewrichtsbloedingen vertoond, hoewel ze bij MRI toch een artropathie

hebben ontwikkeld (10). Het is zeer waarschijnlijk dat hemofilie herhaalde subklinische gewrichtsbloedingen veroorzaakt, zelfs bij patiënten met een ernstige hemofilie die intensief worden behandeld.

SPIERCOMPLICATIES: HEMATOMEN

Hematomen zijn een andere belangrijke complicatie van hemofilie (6). Die hematomen treden niet spontaan op, maar doorgaans na een trauma, soms zelfs na een miniem trauma. Het hematoom ontwikkelt zich progressief en de diagnose wordt vaak laat gesteld. De ernst van het hematoom hangt af van de grootte en de ligging. De grootte van het hematoom hangt vaak af van de anatomische regio waarin het zich ontwikkelt. Een subcutaan hematoom zal zelden groot zijn omdat het zich ontwikkelt in een benepe ruimte. Een hematoom in een grote spierloge (bil, kuit) daarentegen kan groot worden omdat de bloeding plaatsvindt in een rekbare ruimte waarvan het volume sterk kan toenemen voor er klinische tekenen optreden.

Bloedingen in spieren met een grote schede (dij- en bilsieren) kunnen een ernstige anemie veroorzaken. Bloedingen in spieren met een kleine schede (voorzijde van de onderarm, handpalm en kuit) kunnen leiden tot compressie van bloedvaten en zenuwen. Soms kan een hematoom gevaarlijk zijn louter en alleen door zijn ligging. Een hematoom dicht bij een zenuwwortel of zenuwuiteinde of een vaatbundel kan de functionele prognose in het gedrang brengen. Zo kan een hematoom in de bil of de knieholte compressie van de nervus ischiadicus veroorzaken. Een hematoom van de voorste loge van de onderarm is gevaarlijk vanwege de mogelijke aantasting van de nervus medianus of ulnaris of omdat het een volkmannsyndroom kan veroorzaken met peesretractie.

Vaak treedt er een hematoom in de musculus psoas op. In het begin veroorzaakt dat matige pijn in de liesplooi, waardoor de patiënt een antalgie houding aanneemt (flexie en endorotatie van de heup). De klinische tekenen kunnen bedrieglijk zijn, zodat de diagnose pas laat wordt gesteld. Daarom wordt de diagnose vaak pas gesteld als er een complicatie optreedt: neurologische aantasting door compressie van de nervus femoralis.

In zeldzame gevallen kunnen hematomen “samenvloeien” en een omkapselde pseudotumor vormen (**Figuur 5**).

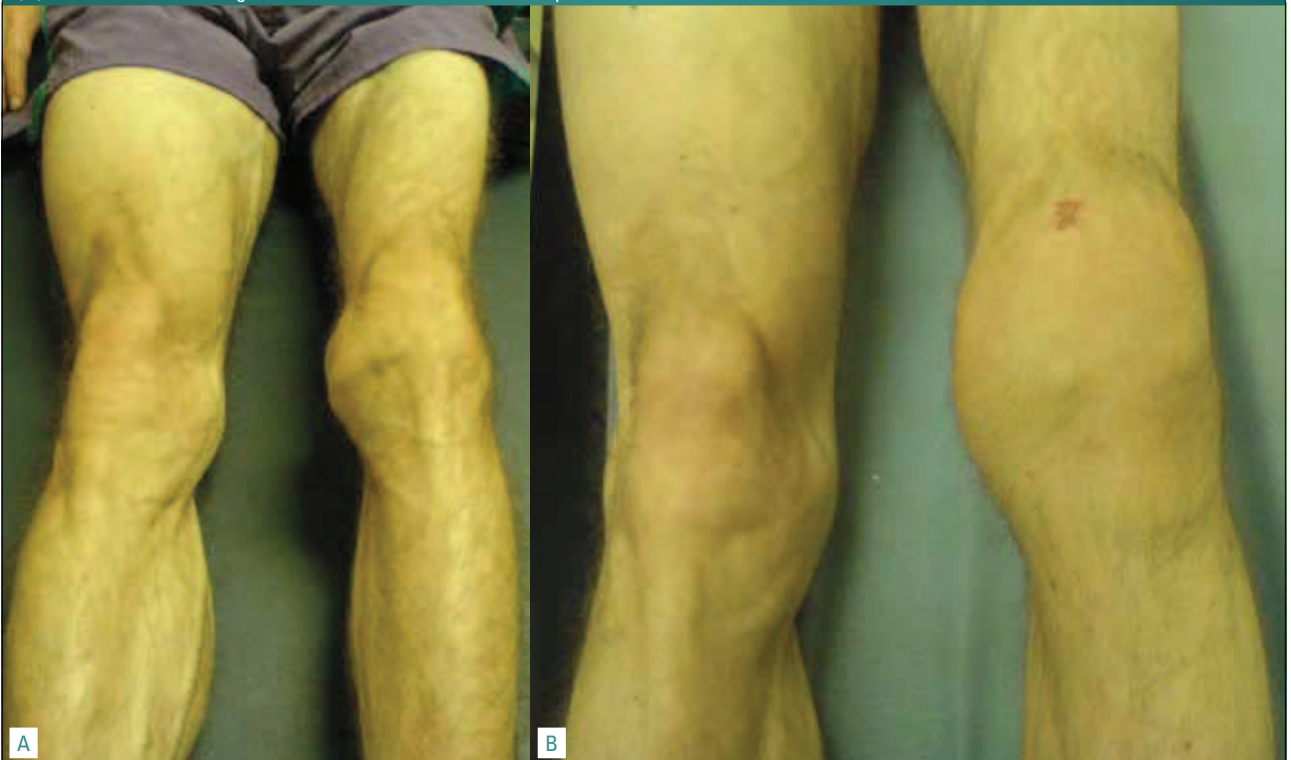
KLINISCHE DIAGNOSE EN BEELDVORMING BIJ HEMOFILIEARTROPATHIE

Bij een patiënt met hemofilie moeten altijd de spieren en de gewrichten worden onderzocht en dat kan dan als basis dienen voor de verdere ambulante follow-up (2). Het wordt aanbevolen de gewrichten van patiënten met

Figuur 5: Pseudotumor bij hemofiliepatiënt.



Figuur 6: (A) Patiënt met een ernstige artropathie van de linker knie. De klinische score van Gilbert is 8/12 (flexiecontractuur, beperkte flexie, belangrijke spieratrofie, crepitaties bij mobilisatie en instabiliteit). (B) De klinische score mag niet worden berekend als diezelfde patiënt een acute hemartrose vertoont.



hemofilie om de zes maanden te evalueren bij kinderen en minstens om het jaar bij volwassenen. Er bestaan meerdere klinische scores. Zo is er de score van Gilbert (11) voor volwassenen. Dat is een additieve score waarmee het deficit kwantitatief kan worden gemeten aan de hand van verschillende functionele en structurele aspecten van het gewricht: pijn, frequentie van bloeding, misvorming in een frontaal vlak, flexiecontractuur, beperkte bewegingsamplitude, instabiliteit, amyotrofie, gekraak en zwelling van het gewricht (**Figuur 6**). Ondanks een gebrek aan psychometrische kwaliteiten (reproduceerbaarheid, gevoeligheid en gevoeligheid voor veranderingen) (12) wordt die score in de dagelijkse praktijk nog altijd gebruikt om patiënten met duidelijke tekenen van gewrichtslijden te evalueren, omdat het klinische onderzoek met die score kan worden gesystematiseerd. Recentelijk heeft de *International Prophylaxis Study Group* een nieuwe, gevoeliger klinische score voor kinderen ontwikkeld, de “*haemophilia joint health score*” (HJHS) (13,14). Die score wordt ook aanbevolen om volwassenen met een beginnende artropathie te evalueren. Parallel met de klinische evaluatie verdient het ook aanbeveling om aspecten te evalueren zoals een beperking van de activiteit (HAL- en FISH-score) en de impact van het gewrichtslijden op de levenskwaliteit (scores CHO-KLAT, Haemo-QOL). Die scores worden beschreven en kunnen worden gedownload op de officiële site van de Wereldfederatie voor hemofilie (<http://www.wfh.org>).

RADIOGRAFIE

Röntgenfoto's blijven het basisonderzoek en kunnen nuttige informatie geven over de toestand van het skelet en de weke delen. Er bestaan systemen voor classificatie van hemofilieartropathie om de ernst van het gewrichtslijden te evalueren. De belangrijkste twee zijn de classificatie van Arnold en Hilgartner (15) en de Petterssonscore (16) (**Figuur 7**). Een nadeel van die systemen, die gebaseerd zijn op radiografieën, is dat de aantasting van het gewrichtskraakbeen, het bot en de hypertrofie van de synovia in een vroeg stadium zeer vaak niet te zien zijn op gewone röntgenfoto's. Een röntgenonderzoek leent zich dus niet om de eerste tekenen van hemofilieartropathie bij kinderen op te sporen.

MRI

Als er gewrichtsschade te zien is op gewone röntgenfoto's, is de gewrichtsaantasting vaak al ver gevorderd en irreversibel. Kernspintomografie is de gouden standaard om de eerste tekenen van gewrichtslijden op te sporen en vervangt alle andere technieken bij de detectie van acute en subacute hemartrose, chronische hypertrofische synovitis, vernietiging van het gewrichtskraakbeen en subchondrale geoden. Een MRI geeft ook informatie over de toestand van het gewrichtsvlies bij een beginnende hemofilieartropathie en brengt hemosiderineafzettingen in beeld. Kernspintomografie is echter minder vlot toegankelijk en

Figuur 7: Radiologische score van Pettersson (max. 13 punten, getuige van een ernstig gewrichtslijden) bij een 27-jarige patiënt met ernstige hemofilie: normale enkel links (A) en matig tot ernstig gewrichtslijden rechts (A bis). (B) Artrose in een terminaal stadium (aseptische necrose van de koepel van de talus, multipale osteofyten, volledig verdwijnen van de gewrichtsspleet en natuurlijke fusie van het gewricht).



duur en moet bij jonge kinderen onder sedatie gebeuren, wat toch belangrijke nadelen zijn. Niettegenstaande haar uitstekende gevoeligheid leent een kernspintomografie zich dan ook niet voor frequente monitoring van acute bloedingen. De *International Prophylaxis Study Group* (IPSG) heeft recentelijk een MRI-score opgesteld (13).

ECHOGRAFIE

Echografie is vlot toegankelijk en goedkoop en kan een gewrichtsvochtuitstorting onderscheiden van een hypertrofische synovitis en een hematoom van de weke delen. Een echografie is zeer nuttig om de evolutie van acute hemartrose van dag tot dag te volgen, om een recidief van

bloeding en een chronische synovitis te volgen en om zo de dosering van de stollingsfactor aan te passen. Sommige groepen onderzoeken of eventuele gewrichtsletsels bij kinderen die een profylactische behandeling krijgen, in een vroeg en subklinisch stadium kunnen worden opgespoord door middel van echografie.

Het tweede deel van dit artikel zal verschijnen in *Ortho-Reumato 10/2*.

De literatuurlijst is elektronisch beschikbaar op www.ortho-rheumato.be

LEEF en BEWEEG!



artilane®

ARTILANE®: het drankje voor gezonde gewrichten.

Wat hebben onze gewrichten nodig?
Hyaluronzuur + Collageen + Anti-oxydanten

Heeft u vragen over ARTILANE®?
Wend u tot uw arts of bezoek onze
website www.trbchemica.be

ARTILANE® is te verkrijgen
in de apotheek
(CNK-code 2550-739).
15 ampullen 19,45 Euro.



DE BEHANDELING VAN HEMARTROSE BIJ HEMOFILIEPATIËNTEN. DEEL 2: THERAPIE

Sébastien Lobet en Cédric Hermans

Centrum voor de behandeling van hemofilie, afdeling Hematologie en hemostase, Universitair Ziekenhuis Saint-Luc, Brussel

Keywords: haemarthrosis - haemophilia – haemophilic arthropathy

Hemofilie is een bloedziekte die wordt gekenmerkt door een partiële of volledige factor VIII- of factor IX-deficiëntie en die vooral bloedingen veroorzaakt in spieren en gewrichten. Hemartrose is inderdaad één van de belangrijkste complicaties van hemofilie. Op lange termijn veroorzaakt hemartrose een chronische, bijzonder invaliderende artropathie. Naast toediening van stollingsfactorconcentraat, gewoonlijk door de hematoloog, vergt de behandeling van acute hemartrose en vooral van chronisch gewrichtslijden een nauwe samenwerking met de orthopedisch chirurg en/of fysiotherapeut. Die samenwerking tussen de hematoloog en de specialist van het bewegingsapparaat is noodzakelijk om gewrichtsbloedingen te voorkomen, om acute episodien te behandelen, om de gewrichtstoestand van patiënten met hemofilie te evalueren en vooral om chronisch gewrichtslijden te behandelen. Dit artikel is een praktisch overzicht bestemd voor hematologen, orthopedische chirurgen en fysiotherapeuten en bespreekt de pathofysiologie, de klinische verschijnselen en de behandeling van hemartrose en chronisch gewrichtslijden als gevolg van hemofilie.

DE BEHANDELING VAN EEN ACUTE HEMORRAGISCHE EPISODE

In de acute fase bestaat de eerste therapeutische interventie uit het injecteren van stollingsfactor, en dit binnen twee uur na het begin van de hemorragische episode. De doorgaans aanbevolen dosis stollingsfactor bedraagt 25 tot 40IE/kg FVIII en 50IE/kg in het geval van ernstige hemartrose (2). Meestal zijn meerdere injecties noodzakelijk. De 2-3 eerste dagen wordt het gewricht in functionele positie geïmmobiliseerd.

Compressie met een rekverband om de zwelling te verminderen en herhaaldelijke lokale applicatie van koude zijn doeltreffende maatregelen. Koude veroorzaakt vasoconstrictie en beperkt zo de uitbreiding van de bloeding;

het vermindert ook de pijn. Het is aanbevolen om de ijszak 5 tot 10 minuten op het gewricht aan te brengen, 3-4 maal per dag. Direct contact met de huid moet worden vermeden.

Beeldvormingsonderzoek is niet systematisch vereist, behalve in het geval van een trauma. Angiografie met embolisatie is uitzonderlijk voorgesteld in het geval van ernstige hemartrose die niet goed op behandeling reageert (17). Soms kan met deze techniek een lokale vasculaire afwijking worden aangetoond, die kan worden geëmboliseerd. Het gebruik van pijnstillers en meer in het bijzonder paracetamol is noodzakelijk (voorzichtigheid is wel geboden in geval van leverinsufficiëntie, een aandoening die vaak voorkomt bij volwassen patiënten met een hepatitis C-infectie); eventueel kunnen ook opiaten worden gebruikt, of COX-2-selectieve NSAID's (zonder effect op de primaire

hemostase). De behandeling van hemartrose is onlangs aangepast (2) en berust op weinig gevalideerde aanbevelingen, vanwege het beperkte aantal studies en het gebrek aan gerandomiseerde studies.

Snel belasten moet absoluut worden vermeden. Een recente dierstudie (18) wijst uit dat geforceerde belasting van een gewricht bij een hemartrose een sterkere inhibitie induceert van de metabole activiteit van de chondrocyten, die aanleiding geeft tot beschadiging van de kraakbeenmatrix. Het is dus aanbevolen om elke vorm van belasting tijdens de eerste week te vermijden. Hulpmiddelen om te lopen (krukken, looprek) maken een geleidelijke belasting vanaf de zevende dag mogelijk.

Kinesitherapie is zeer nuttig in de subacute fase om een functionele nasleep zoveel mogelijk te voorkomen. Deze fase begint zodra de hemostase is gecorrigeerd. Het eerste doel is het herstel van de mobiliteit van voor de bloeding door een zachte mobilisatiebehandeling. Na de eerste 24 uur kunnen isometrische oefeningen met een geringe intensiteit worden opgestart, tot aan de pijndrempel, om de spierfunctie te onderhouden. Na 4 tot 7 dagen kan de mobiliteit geleidelijk worden hersteld via passieve en actief-passieve mobilisatieoefeningen (19). Hydrotherapie is zeer geschikt voor deze revalidatie. Ook het herstel van de spierfunctie is een belangrijk onderdeel van de behandeling. Concentrische en vervolgens excentrische spierversterkende oefeningen in open kinetische keten worden geleidelijk toegevoegd aan de isometrische oefeningen. Vervolgens worden geleidelijk oefeningen in gesloten kinetische keten in de behandeling opgenomen, samen met proprioceptieve oefeningen (19).

In een klein aantal gevallen (vaak in een posttraumatische context) kan hemartrose massaal zijn en het kraakbeen blootstellen aan een grote hoeveelheid bloed. Deze hemorragische episode moet uiteraard worden gestopt door toediening van stollingsfactoren. Het duurt even voordat de synoviale membraan deze grote hoeveelheid bloed weer geabsorbeerd heeft. Tijdens dit proces wordt het kraakbeen blootgesteld aan sterk geconcentreerd bloed. Rekening houdend met het feit dat er een afhankelijkheidsverband bestaat tussen de hoeveelheid bloed en blootstellingstijd enerzijds en de mate van apoptose van de chondrocyten anderzijds (20), kan punctie van het gewricht aanbevolen zijn. Dit moet zo snel mogelijk gebeuren en indien mogelijk binnen 48 uur. Punctie is aanbevolen in het geval van een ernstige bloeding, wanneer het gewricht gespannen, gezwollen en pijnlijk blijft (21). Met een punctie kunnen pijn en spasmen worden verminderd en kan de functionele revalidatie worden versneld. Aspiratie (met spoeling en lokale corticotherapie) wordt uitgevoerd onder dekking van stollingsfactor in een chirurgische omgeving en is enkel aanbevolen voor ernstige hemartrose met intra-articulaire

spanning en pijn. Systematische aspiratie is niet aanbevolen, vanwege het risico op infectie en andere complicaties. Een punctie is formeel aangewezen in het geval van acute hemartrose van de heup (zeldzaam) om het ontstaan van aseptische osteonecrose te vermijden (21).

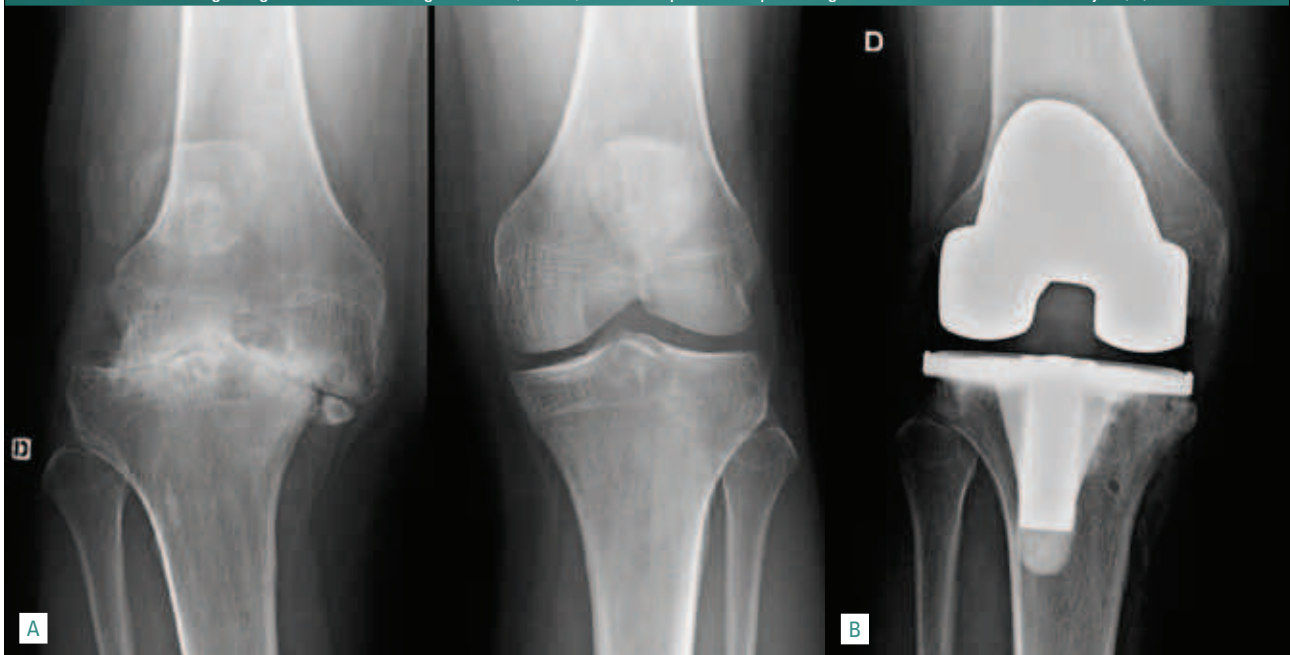
AANPAK VAN CHRONISCHE HEMOFILIEGERELATEERDE ARTROPATHIE

Chirurgische ingrepen moeten worden voorbehouden voor patiënten met ernstige gewrichtsaantasting, bij wie conservatieve maatregelen geen effect hebben. Bovendien moeten de voordelen van chirurgie opwegen tegen de complicaties die ze kunnen veroorzaken (infecties, neuropathie en hemorragieën). In vele gevallen wordt een chirurgische ingreep uitgesteld, rekening houdend met de jonge leeftijd van de patiënten en met de technische moeilijkheden verbonden aan de hemostase. Wekelijkse kinesitherapie sessies om de gewrichten te onderhouden, een verkeerde houding en spieratrofie tegen te gaan, kunnen ook worden voorgeschreven (19). Met behulp van orthopedische zolen en schoenen kunnen de pijnsymptomen bij patiënten met hemofiliegerelateerde artropathie van de enkel worden verminderd (22). Hemofiliepatiënten worden ook aangemoedigd om regelmatig te sporten. Jarenlang werden personen met hemofilie en andere stollingsstoornissen niet aangemoedigd om te sporten of lichaamsbeweging te nemen, om het optreden van hemorragische accidenten zoveel mogelijk te beperken. Dankzij de komst van substitutiebehandelingen met stollingsfactoren en de veralgemening van profylaxis kon de frequentie van bloedingen bij oudere hemofiliepatiënten worden verminderd. Door te wandelen, zwemmen, fietsen - om er maar enkele te noemen - kan de spiermassa worden versterkt, waardoor de gewrichten minder kwetsbaar worden voor bloedingen. Contact- en wedstrijd sporten houden een groter risico op bloedingen in. Patiënten moeten hierover worden geïnformeerd.

CHIRURGIE

Chirurgie bij hemofiliepatiënten vereist voorzorgsmaatregelen die absoluut moeten worden gerespecteerd. Bij chirurgische behandeling moet een substitutiebehandeling worden toegediend. De ingreep moet worden uitgevoerd door een ervaren chirurg, in een centrum dat beschikt over specifieke vaardigheden voor de behandeling van hemofiliepatiënten om de substitutiebehandeling dagelijks op te volgen en indien nodig aan te passen. Deze multidisciplinariteit is absoluut noodzakelijk om het succes van de chirurgische ingreep te garanderen.

Figuur 8: Ernstige artropathie van de rechterknie bij een patiënt met zware hemofilie van 32 jaar (links). Merk op dat de linkerknie nooit hemartrose heeft vertoond en dus geen gewrichtsaantasting vertoont (rechts). Dezelfde patiënt na plaatsing van een TKP aan de rechterzijde (B).



Herhaaldelijke hemartrose in hetzelfde gewricht, met een risico op synovitis en de ontwikkeling van chronische artropathie, kunnen synovectomie of synoviorthese rechtvaardigen. Deze technieken worden gebruikt om een hypertrofische synoviale membraan die refractair is voor behandeling gedeeltelijk of volledig te verwijderen. Deze ingrepen zijn aangewezen als de bloedingen zich herhalen en niet onder controle te krijgen zijn. Maar ze moeten worden uitgevoerd voordat zich te ernstige gewrichtsletsels hebben ontwikkeld (23). Welke technieken ook worden gebruikt, ze kunnen de afbraak van al beschadigde gewrichten niet voorkomen. De verbetering van de gewrichtsfunctie is overigens vrijwel onbestaande.

Een synoviorthese berust op de injectie van een chemisch of radio-isotopisch product in het gewricht. Een synoviorthese verhindert ontsteking door de vorming van fibreus weefsel te bevorderen. Dit remt de vorming van bloedvaten en verkleint het risico op intra-articulaire bloedingen. Deze zeer weinig invasieve procedure kan ambulant worden uitgevoerd. Er hoeven ook geen grote doses stollingsfactoren te worden toegediend. De ingreep wordt overwogen als de bloedingen niet kunnen worden gecontroleerd met substitutiebehandeling.

Een chirurgische synovectomie is de meest volledige chirurgische verwijdering van al het pathologische synoviale membraanweefsel. De ingreep maakt het tegelijk mogelijk om het gewricht te spoelen en lichaamsvreemde elementen weg te nemen. Een synovectomie kan worden uitgevoerd als een open operatie of via arthroscopie. Met een arthroscopie kunnen grote incisies worden vermeden. De techniek is ook geassocieerd met een geringer functioneel verlies, maakt een snellere revalidatie mogelijk evenals

een ruimere excisie van het synoviale weefsel dan bij de open ingreep (24). Maar bij een synovectomie moeten meer stollingsfactoren worden toegediend dan bij een synoviorthese.

Artroplastiek is voor veel patiënten een oplossing. Dit wordt overwogen als er gevorderde gewrichtsschade aanwezig is, die een goede gewrichtsfunctie in de weg staat. Een totale knieprothese (TKP) is ondertussen de voorkeursbehandeling voor hemofiliepatiënten die lijden aan ernstige artropathie van de knie (Figuur 8). Met een TKP kan de pijn worden weggenomen en kunnen bepaalde misvormingen worden gecorrigeerd. De mobiliteitswinst is doorgaans opmerkelijk. Maar de ingreep kan moeilijk zijn wegens de aanwezigheid van gewrichtsfibrose en aanzienlijke botmisvormingen in het preoperatieve stadium. Postoperatieve mobiliteitsdeficiënties van de prothese zijn nog steeds een frequente complicatie en dit ondanks een goed uitgevoerd revalidatieprogramma (19). Omdat hemofiliegerelateerde artropathie zelden voorkomt in de heup, wordt in dit geval minder vaak een volledige prothese geplaatst. De bewegingsamplitudewinst is doorgaans beter dan bij een TKP.

In het geval van ernstige artropathie van de elleboog worden vaak misvormingen van het gewrichtsoppervlak vastgesteld, waaronder een vergroting van de radiuskop, die prosupinatiebewegingen beperkt. Eén van de chirurgische oplossingen is dan om de radiuskop te verwijderen en tegelijk een synovectomie en gewrichtsspoeling uit te voeren (25). De procedure is eenvoudig uit te voeren, veroorzaakt zeer weinig complicaties en maakt het mogelijk om het ontstaan van hemorragische episodes en pijnfenomenen te

Principes van de behandeling van acute hemartrose bij een patiënt met hemofilie A

Substitutiebehandeling	25 tot 40IE/kg FVIII 50IE/kg indien ernstige of posttraumatische hemartrose 2-3 injecties om de 12 uur doorgaans noodzakelijk
Immobilisatie	Geen gipsverband
Ontlasting	Onontbeerlijk in de acute fase
Ijs / koudetherapie	Ijszak, 5 tot 10 minuten, 3-4 maal per dag aan te brengen; direct contact met de huid vermijden
Beeldvorming	Zelden vereist behalve indien trauma
Antalgie	Paracetamol (voorzichtigheid geboden indien hepatitis C), opiaten, COX-2-selectieve NSAID's
Aspiratie	Ernstige hemartrose onder spanning na correctie van de deficiëntie, in chirurgisch milieu
Revalidatie	Snel op te starten

verminderen. Met deze ingreep kan de gewrichtsamplitude onmiddellijk worden verbeterd, voornamelijk in pro-supinatie. De mobiliteit van de elleboog in flexie-extensie kan er niet mee worden verbeterd.

Een totale elleboogprothese moet worden overwogen als de patiënt door de artropathie niet langer bewegingen uit het dagelijkse leven kan uitvoeren. Maar artropathieën van de elleboog worden vaak lang verdragen en wanneer de indicatie voor een prothese aanwezig is, zijn de veranderingen in de botten al zodanig gevorderd dat de plaatsing van een prothese in goede omstandigheden niet langer mogelijk is. Door het gebrek aan uitgebreide literatuurgegevens over de follow-up van totale elleboogprothesen kunnen we deze chirurgische ingreep nog steeds niet beschouwen als de referentiebehandeling voor ernstige artropathie van de elleboog. Deze indicaties moeten dus geval per geval worden besproken.

Bij ernstige artrose van de enkel is een artrodese van het tibiotalare en/of subtalare gewricht nog steeds de voorkeursoplossing voor de ernstige artropathieën, die meestal geassocieerd zijn met veel pijn, misvormingen in valgus en frequente bloedingen (26). De ingreep neemt de pijn weg, zij het ten koste van de mobiliteit. Een enkelprothese is nog steeds een onzekere therapeutische optie omdat we nog onvoldoende langetermijnervaring met de ingreep hebben. De eerste resultaten die met dit soort prothesen worden verkregen bij hemofiliepatiënten lijken echter bevredigend te zijn, zowel op het vlak van de vermindering van pijnfenomenen als op het vlak van de verbetering van de mobiliteit van de enkel (27). Maar de ingreep kan blijkbaar enkel worden overwogen voor patiënten die nog beschikken over enige mobiliteit in het tibiotalare gewricht.

PIJNSTILLING EN HET GEBRUIK VAN ONTSTEKINGSREMMERS

Zoals hierboven al gezegd, is het gebruik van pijnstillers en ontstekingsremmers aanbevolen bij acute hemartrose. De pijnsymptomen van chronische artropathie kunnen worden verlicht met NSAID's. COX-2-selectieve NSAID's geven geen aanleiding tot stoornissen van de primaire hemostase en zijn bijzonder aangewezen bij hemofiliepatiënten (28).

MULTIDISCIPLINAIRE MEDISCHE FOLLOW-UP

Het is wenselijk om elke patiënt met ernstige hemofilie te laten opvolgen door een hemofiliespecialist, a rato van één tot twee consultaties per jaar. Voor patiënten met een matige of geringe deficiëntie zijn jaarlijkse controlebezoeken eveneens onontbeerlijk. Hemofilie is een zeldzame en complexe ziekte. Meerdere, gebundelde competenties zijn noodzakelijk om de patiënt een globale en coherente behandeling te kunnen aanbieden. Specialisten in coagulatie, gekwalificeerde verpleegkundigen, orthopedische chirurgen en kinesitherapeuten moeten nauw samenwerken om hemofiliepatiënten met orthopedische complicaties te behandelen. Daarom wordt de follow-up van de patiënten best gecentraliseerd in multidisciplinaire hemofiliecentra, in nauwe samenwerking met ziekenhuizen in de omgeving en met de behandelende artsen. De evaluatie van de toestand van het gewricht, de evolutie ervan en de impact op de levenskwaliteit maken integraal deel uit van een hemofilieconsultatie.

Hemofilie op de spoeddienst – aangewezen interventies en behandeling**WAT U NIET MAG DOEN BIJ EEN HEMOFILIEPATIËNT DIE WORDT OPGENOMEN OP DE SPOEDDIENST**

Een hemofiliepatiënt laten wachten of
Het resultaat van een morfologisch of biologisch onderzoek afwachten alvorens te behandelen
Behalve indien vermoeden van antifactorantistoffen
Ervan uitgaan dat elke symptomatologie/elk klinisch teken het gevolg is van een bloeding

In geval van een vitale urgentie niet wachten tot het product dat meestal door de patiënt wordt gebruikt beschikbaar is

Puncties buiten perifere veneuze puncties zonder correctie van de deficiëntie met antihemofiliefactor

Centrale veneuze routes indien mogelijk

Intramusculaire injecties

Rectale temperatuurmeting

Acetylsalicylzuur en derivaten OF niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (behalve anti-COX-2)

Brutale mobilisatie van een ledemaat

Volledige circulaire contentieverbanden

WAT U MOET DOEN BIJ EEN HEMOFILIEPATIËNT DIE WORDT OPGENOMEN OP DE SPOEDDIENST

Altijd een stollingsfactormeting uitvoeren en controleren op antifactorantistoffen alvorens een perfusie met antihemofiliefactor toe te dienen

In het geval van een vitale urgentie het beschikbare gelijkwaardige product ter plaatse injecteren

Voor een eerste injectie een recombinant product kiezen

Altijd substitueren in geval van een ernstig trauma (craniaal, vertebraal, abdominaal)
BETER TE VEEL SUBSTITUTIE (behalve zeer jonge kinderen in het begin van hun behandeling met factor VIII)

De coagulatie-deficiëntie corrigeren voor elk aanvullend onderzoek (röntgen, echo, CT-scan)

Altijd substitueren voor een invasieve ingreep (eenvoudige hechting, LP, arteriële punctie, endoscopie)

Altijd compressie van de punctiepunten uitvoeren (10 minuten + drukverband)

Referenties

- Blanchette VS. Prophylaxis in the haemophilia population. *Haemophilia* 2010 Jul;16 Suppl 5:181-8.
- Hermans C, DE MP, Fischer K, Holstein K, Klamroth R, Lambert T, et al. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2011 May;17(3):383-92.
- Brown TM, Lee WC, Joshi AV, Pashos CL. Health-related quality of life and productivity impact in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2009 Jul;15(4):911-7.
- Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal Complications of Hemophilia. *HSS J* 2009 Nov 17.
- Stephensen D, Tait RC, Brodie N, Collins P, Cheal R, Keeling D, et al. Changing patterns of bleeding in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2009 Nov;15(6):1210-4.
- Schved JF. Physiopathologie et bases moléculaires. *hematologie* 2008 Jan 1;13-021-B-10, 2008.
- Mackman N. Role of tissue factor in hemostasis, thrombosis, and vascular development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004 Jun;24(6):1015-22.
- Roosendaal G, Lafeber FP. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2006 Jul;12 Suppl 3:117-21.
- Valentino LA. Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy. *J Thromb Haemost* 2010 Sep;8(9):1895-902.
- Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007 Aug 9;357(6):535-44.
- Gilbert MS. Prophylaxis: musculoskeletal evaluation. *Semin Hematol* 1993 Jul;30(3 Suppl 2):3-6.
- Silva M, Luck JV, Jr., Quon D, Young CR, Chin DM, Ebrahimzadeh E, et al. Inter- and intra-observer reliability of radiographic scores commonly used for the evaluation of hemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2008 May;14(3):504-12.
- Feldman BM, Funk S, Lundin B, Doria AS, Ljung R, Blanchette V. Musculoskeletal measurement tools from the International Prophylaxis Study Group (IPSG). *Haemophilia* 2008 Jul;14 Suppl 3:162-9.
- Hilliard P, Funk S, Zourikian N, Bergstrom BM, Bradley CS, McLimont M, et al. Hemophilia joint health score reliability study. *Haemophilia* 2006 Sep;12(5):518-25.
- Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am* 1977 Apr;59(3):287-305.
- Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res* 1980 Jun;(149):153-9.
- Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V. The role of selective angiographic embolization of the musculo-skeletal system in haemophilia. *Haemophilia* 2009 Jul;15(4):864-8.
- Hakobyan N, Kazarian T, Valentino LA. Synovitis in a murine model of human factor VIII deficiency. *Haemophilia* 2005 May;11(3):227-32.
- Lobet S, Pendeville E, Dalzell R, Defalque A, Lambert C, Pothén D, et al. The role of physiotherapy after total knee arthroplasty in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2008 Sep;14(5):989-98.
- Roosendaal G, Jansen NW, Schutgens R, Lafeber FP. Hemophilic arthropathy: the importance of the earliest haemarthroses and consequences for treatment. *Haemophilia* 2008 Nov;14 Suppl 6:4-10.
- Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V, Aznar JA, Hedner U, Knoke K, Lee CA, et al. Joint protection in haemophilia. *Haemophilia* 2011 Sep;17 Suppl 2:1-23.
- Lobet S, Detrembleur C, Lantin AC, Haenecour L, Hermans C. Functional impact of custom-made foot orthoses in patients with hemophilic ankle arthropathy. *Haemophilia* 2011 Dec 19.
- Rodriguez-Merchan EC. Radionuclide synovectomy (radiosynoviorthesis) in hemophilia: a very efficient and single procedure. *Semin Thromb Hemost* 2003 Feb;29(1):97-100.
- Verma N, Valentino LA, Chawla A. Arthroscopic synovectomy in haemophilia: indications, technique and results. *Haemophilia* 2007 Nov;13 Suppl 3:38-44.
- Silva M, Luck JV, Jr. Radial head excision and synovectomy in patients with hemophilia. *Surgical technique. J Bone Joint Surg Am* 2008 Oct;90 Suppl 2 Pt 2:254-61.
- Pasta G, Forsyth A, Merchan CR, Mortazavi SM, Silva M, Mulder K, et al. Orthopaedic management of haemophilia arthropathy of the ankle. *Haemophilia* 2008 Jul;14 Suppl 3:170-6.
- Barg A, Elsner A, Hefti D, Hintermann B. Hemophilic arthropathy of the ankle treated by total ankle replacement: a case series. *Haemophilia* 2010 Jul 1;16(4):647-55.
- Rattray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of hemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia* 2006 Sep;12(5):514-7.