

# Importanța examenului ecografic în diagnosticul și tratamentul afecțiunilor musculo-scheletale din hemofilia A

Adriana Diaconu<sup>1</sup>, Oana Rizea<sup>2</sup>, Horațiu Vultur<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica de Pediatrie, Institutul Clinic „Fundeni”, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

<sup>2</sup>Clinica de Radiologie, Institutul Clinic „Fundeni”, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

## REZUMAT

În hemofilia A, definită prin deficitul de factor VIII al coagulării, pot apare sângerări cu diferite localizări, în special la nivel musculo-articular. Ecografia joacă un rol foarte important în monitorizarea și modularea tratamentului substitutiv cu factor VIII al acestor pacienți confirmând momentul obținerii remisiunii complete clinico-imagistice.

**Cuvinte cheie:** hemofilia A, ecografie, afectare musculo-scheletală

## INTRODUCERE

Hemofilia congenitală A este o tulburare de coagulare, cu transmitere X-lincată, caracterizată prin deficitul de factor VIII. Gena care comandă sinteza factorilor de coagulare este situată pe cromozomul X, astfel încât tabloul clinic apare doar la pacienții de sex masculin și este reprezentat de sângerări cu localizări diferite: cutanate/subcutanate, mucoase, musculare, spații celulare, viscerale, articulații (hemartroze) (1).

Valoarea normală a concentrației de F VIII variază între 50-150%. Astfel, gradele de severitate ale hemofiliei sunt definite în funcție de deficitul F VIII:

- Forma severă (F VIII < 1%);
- Forma medie (F VIII: 1-5%);
- Forma ușoară (F VIII: 5-40%).

Hemartrozele reprezintă cea mai frecventă sângerare (70-80% din cazuri) și se caracterizează prin următoarele: afectează predominant articulațiile mari (genunchi, coate, gleznă, pumn, șold), pot fi provocate de un traumatism minor (de exemplu un drum mai lung) și au tendință la recidivă (1). În absența tratamentului substitutiv, evoluția este de la

hemartroză pură la artropatia hemofilică și ulterior la anchiloza articulară. Se pot produce alterări ale sinovialei și cartilajului osos, cu diferite grade de reducere a mobilității articulare (2).

Tratamentul substitutiv constă în administrarea intravenoasă a unor concentrate de F VIII obținute din plasmă umană (concentrate derivate plasmatic) sau produse genetic în laborator (concentrate recombine).

Obiectivul principal al tratamentului hemostatic în hemofilia este acela de a preveni hemoragiile (tratament profilactic continuu individualizat) sau de a le trata cât mai precoce și eficient cu doze, ritm de administrare și durată adaptate fiecărui caz (terapia «on-demand»).

Debutul acestei afecțiuni hematologice este precoce în cazul formelor severe de boală (F VIII < 1%), la majoritatea pacienților chiar în primul an de viață, atunci când copilul începe să meargă. Astfel, pentru copiii cu fenotip sever, se recomandă pe termen lung substituția profilactică personalizată cu scopul de a menține permanent o concentrație plasmatică a F VIII peste 1% (valoare minimă pentru a preveni sângerările spontane) (3,4).

Corresponding author:

Drd. Dr. Horațiu Vultur

E-mail: vultur.horatiu.florin@gmail.com

Article History:

Received: 4 August 2018

Accepted: 20 August 2018

Profilaxia primară trebuie inițiată cât mai rapid după diagnostic, înainte sau imediat după primul episod de hemartroză, și trebuie continuată cel puțin pe toată perioada copilăriei și adolescenței. Stabilirea schemei terapeutice (doza și frecvența acestora) va depinde de vârsta pacientului, fenotipul sângerărilor, intensitatea activităților fizice, complianța la tratament a pacientului și a aparținătorilor acestuia (parinții). Chiar și în cazul unei profilaxii atent monitorizate, se pot produce hemoragii recurente intraarticulare minore, asimptomatice, care în timp vor determina modificări de tip artropatie cronică (3,5).

În momentul când apare o hemartroză, se asociază terapiei hemostatice și alte măsuri generale de tipul repausului articular, aplicații reci locale, anumite proceduri de fizioterapie, în cazuri foarte rare de acumulări sanguine masive – puncția aspirat intraarticular, iar ulterior recuperarea medicală (2).

Tratamentul substitutiv “on-demand” trebuie administrat optim în primele 2 ore de la debutul sângerării clinic evidente și va fi individualizat în funcție de localizarea acesteia, concentrația plasmatică a F VIII necesară hemostazei și riscul complicațiilor severe.

În absența unei hemostaze eficiente și rapide, episoadele hemoragice repetate vor evolua de la stadiul de hemartroză acută la cel de hemartroză subacută și în final la cel de artropatie cronică asociind pierderea semnificativă a funcției musculare și retracții tendinoase ireversibile datorită poziției vicioase antalgice (3).

De aceea, este foarte importantă o evaluare musculo-scheletală periodică sau atunci când se produce o sângerare, examinarea clinică fiind completată de o tehnică imagistică (radiografie, ultrasonografie, rezonanță magnetică nucleară – cu indicație punctuală pentru fiecare caz) (3,4).

Ecografia este o metodă eficientă, rapidă și accesibilă de confirmare și de modulare a tratamentului sângerărilor musculo-scheletale în hemofilie. (6-8). De asemenea, numeroase studii au demonstrat faptul că ecografia este foarte utilă în depistarea sângerărilor articulare asimptomatice (9,10). Așa cum reiese și din studiul nostru, diagnosticul precoce și monitorizarea remisiunii episoadelor de sângerare acută atât clinic, cât și ecografic, influențează terapia substitutivă, în vederea minimalizării modificărilor patologice cu potențial evolutiv cronic muscular și articular sever (pseudotumori și anchiloză articulare) (2,6,8,11).

Vom prezenta în continuare rezultatele studiului nostru, de tip prospectiv, pe o perioadă de 2 ani (1 ianuarie 2012 – 31 decembrie 2013), al cărui scop a

fost de precizare a rolului ecografiei în diagnosticul și tratamentul afecțiunilor musculo-scheletale la pacienții diagnosticați cu hemofilie A formă severă și medie internați în Clinica de Pediatrie a Institutului Clinic Fundeni.

## OBIECTIVE

Obiectivele acestui studiu au fost reprezentate de:

1. confirmarea imagistică a afectării musculo-scheletate decelate clinic;
2. monitorizarea eficienței tratamentului și modularea acestuia;
3. corelația dintre remisiunea clinică și cea imagistică.

## METODĂ

Metoda a constat în efectuarea de ecografii seriate la 23 de pacienți cu hemofilie A formă severă și medie, urmărindu-se: prezența sângerării intra-articular sau muscular, dimensiunile acesteia, evoluția sub tratament, momentul obținerii remisiunii complete clinico-imagistice.

Criteriile de includere în studiu:

- băieți cu vârstă 1-18 ani diagnosticați cu hemofilie A forma severă (factor VIII < 1%) și medie (factor VIII 1-5%);
- debutul sângerării în urmă cu maxim 48 de ore anterior internării;
- localizare articulară sau musculară a sângerării;
- complianța la tratament prin spitalizare completă.

Datele au fost prelucrate din foile de observație ale pacienților.

## REZULTATE

Rezultatele ecografiilor au descris următoarele aspecte: hematoame musculare – 3 pacienți (12,9%), hemartroze cu îngroșarea sinovialei – 12 pacienți (52,6%), hemartroze cu proliferarea sinovialei – 8 pacienți (35,5%). Examinările ecografice de la internare au confirmat diagnosticul clinic suspicionat de hemartroză sau hematom muscular la 23 pacienți (100%) din lotul studiat. 20 pacienți (86,9%) au necesitat continuarea tratamentului substitutiv în medie 2 zile după rezoluția clinică până la obținerea rezoluției imagistice. S-a constatat remisiune completă concomitentă clinico-imagistică la 1 singur pacient (4,3%). Pentru 2 pacienți (8,6%) atât diagnosticul, cât și monitorizarea până la rezoluție au fost confirmate doar ecografic.

TABELUL 1. Vârsta medie a pacienților a fost de 10,65

Pacient	Localizare Hematom muscular	Localizare Hemartroză	Sinovială	Diagnostic clinic	Confirmare ecografică	Zile rezoluție clinică	Zile rezoluție imagistică
1	–	Genunchi drept	Proliferare	Da	Da	4	6
2	–	Genunchi drept	Proliferare	Da	Da	5	8
3	–	Gleză dreaptă	Proliferare	Da	Da	3	3
4	Iliopsoas	–	–	Da	Da	13	21
5	–	Cot stâng	Subțiere	Da	Da	3	4
6	–	Gleză stângă	Subțiere	Nu	Da	–	3
7	–	Fosă poplitee dreaptă	Proliferare	Da	Da	6	8
8	–	Genunchi stâng	Proliferare	Da	Da	4	7
9	Femural stâng	–	–	Da	Da	8	10
10	–	Genunchi drept	Proliferare	Da	Da	5	6
11	–	Gleză dreaptă	Subțiere	Nu	Da	–	2
12	Gastrocnemian medial	–	–	Da	Da	7	9
13	–	Gleză dreaptă	Subțiere	Da	Da	3	4
14	–	Fosă poplitee stângă	Proliferare	Da	Da	5	6
15	–	Cot stâng	Subțiere	Da	Da	3	4
16	–	Gleză dreaptă	Subțiere	Da	Da	4	6
17	–	Gleză stângă	Subțiere	Da	Da	4	5
18	–	Cot drept	Subțiere	Da	Da	4	6
19	–	Cot drept	Subțiere	Da	Da	3	4
20	–	Cot stâng	Subțiere	Da	Da	5	7
21	–	Gleză stângă	Subțiere	Da	Da	2	3
22	–	Gleză dreaptă	Subțiere	Da	Da	2	4
23	–	Genunchi drept	Proliferare	Da	Da	4	6

## DISCUȚII

Articulațiile reprezintă principala localizare (> 80-90% din cazuri) a sângerărilor în hemofilia severă sau moderată, cu sau fără inhibitori, indiferent de vârsta pacientului, fapt constatat și în studiul de față (20 de pacienți cu hemartroze = 86,9% din totalul pacienților din lotul de studiu) (12,13).

În absența unui tratament hemostatic adecvat, evoluția este de la hemartroză pură acută la artropatie cronică, cu apariția anchilozelor și a deformărilor articulare, dureroase, care determină instalarea dizabilităților, reducând astfel foarte mult calitatea vieții pacienților (pacienții nu se mai pot îngriji singuri). Sunt afectate în ordine cronologică (pe rând) sinoviala, cartilajul și osul, articulația prezentând un aspect degenerativ.

Tratamentul profilactic sau curativ substitutiv cu concentrate de factori de coagulare are ca scop prevenirea procesului progresiv ireversibil de degradare articulară (cele mai frecvente articulații ținută fiind genunchii, coatele și gleznele).

Fierul eliberat din hemoglobină și depozitat sub formă de hemosiderină, ca urmare a hemoragiilor

intraarticulare repetate, asimptomatice sau clinic evidente, determină o reacție cronică inflamatorie și degenerativă, precum și de neo-angiogeneză, rezultând proliferare cronică a sinovialei (prezentă la 35,5% dintre pacienții aflați în studiu) și ulterior distrugerea cartilajului și a osului (nu a fost cazul la nici unul din pacienții din studiu) (12-16).

Aceste procese sunt mediate de citokine proinflamatorii (IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-6) și factorul de necroză tumorală TNF- $\alpha$ , a căror expresie este activată de prezența fierului intraarticular (13,17).

Sângerările musculare reprezintă a 2-a localizare ca incidență (10-23%), fapt confirmat și de studiul de față (12,9% = 3 pacienți diagnosticați cu hematoame musculare). La fel ca pentru hemartroze, se impune un tratament hemostatic adecvat, profilactic sau curativ, astfel încât să se evite apariția complicațiilor severe, ca sindromul de compartiment, neuropatia, infecțiile, formarea pseudotumorilor, miozita osifiantă (18).

De aceea este foarte important să prevenim hemartrozele / hematoamele sau, atunci când acestea se produc, să obținem cât mai rapid o remitere completă a sângelui intraarticular / intramuscular.

Acest lucru se poate realiza doar printr-un tratament hemostatic adecvat care va fi administrat până când aspectul ecografic relevă dispariția completă a sângelui, care poate urma la câteva zile după rezoluția clinică (la 86,9% dintre pacienții evaluați rezoluția imagistică s-a realizat după o medie de 2 zile față de cea clinică; la doar 1 pacient = 4,3% a existat concordanță clinico-imagistică). Ecografia are 2 roluri: primul este de confirmare a colecției sanguine intraarticulare/intramuscular (la 100% din cazurile studiate); cel de-al doilea este de apreciere a integrității structurale a articulației/muschiului (19-22).



**FIGURA 1.** Acumulare predominant hiperecogenă (componentă intens hiperecogenă corespunde hemoragiei acute, în desfășurare la momentul examinării) localizată intramuscular, la nivelul compartimentului muscular ilio-ptoic de partea stângă la un copil cunoscut cu hemofilie.



**FIGURA 2.** În evoluție, la același pacient corespunzând pozei 1, hematumul își reduce dimensiunile având un aspect heterogen (izo/discret hipoecogen periferic cu arie hipoecogen-transonică centrală corespunzând sângelui degradat).



**FIGURA 3.** Hematom acut intraarticolar (genunchi drept) la un copil cunoscut cu hemofilie A formă severă și inhibitori, cu sângerări recente intraarticulare



**FIGURA 4.** Acumulare polilobată, ovalară, bine delimitată (aparent incapsulată), heterogenă prin prezența de septuri intralezionale compatibilă cu hematom acut, localizată în părțile moi ale spațiului popliteu inferior drept comunicând cu spațiul articular, la același pacient cu hemofilie A formă severă și inhibitori.



**FIGURA 5**



**FIGURA 5 și 6.** Acumulare transsonică (hematică restantă) la nivelul articulației genunchiului drept asociind importanță proliferare a sinovialei la acest nivel, la un copil cu hemofilie A formă severă



**FIGURA 7.** Acumulare hiperecogenă, relativ omogenă, localizată la nivelul articulației genunchiului drept, predominant în recesul suprapatelar, compatibil cu hematoma în curs de degradare la un copil cunoscut cu hemofilie A formă severă.

## CONCLUZII

Minimalizarea afectării cronice cu modificări degenerative ireversibile ale sistemului musculo-scheletal în hemofilia severă și medie reprezintă principalul obiectiv al îngrijirii pacienților cu această patologie.

Identificarea alterărilor precoce articulare și prevenirea evolutivă a acestora se pot realiza doar printr-o monitorizare complexă periodică în centre comprehensive specializate. Examinarea ecografică confirmă existența hemoragiilor localizate sau difuze și furnizează informații precise asupra statutului articular și compartimentului muscular, pornind de la descrierea unor aspecte sugestive de afectare precoce la aceste nivele prin sângerări asimptomatice care nu pot fi obiectivate clinic și până la alterări importante cu distrugerii ale structurilor componente (sinovială, cartilaj, os, fibre musculare).

Tehnica ecografică este rapidă, accesibilă și puțin costisitoare, având un rol determinant în adoptarea unei atitudini terapeutice optime, personalizate a fiecărui episod hemoragic. Astfel, prin evitarea progresiei degenerative musculo-scheletale, secundară hemoragiilor, se îmbunătățește semnificativ calitatea vieții pacienților cu hemofilie.

*Conflict of interest:* none declared

*Financial support:* none declared