



Focus sulla gestione ortopedica delle complicanze articolari in emofilia

Focus on the orthopedic management of joint complications in haemophilia

Christian Carulli, Niccolò Castellani, Vincenzo D'Andria, Matteo Innocenti, Marco Villano (foto), Massimo Innocenti

Clinica Ortopedica, Università di Firenze, SODc Ortopedia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi

Riassunto

L'artropatia emofilica è attualmente la complicanza più comune dell'emofilia. Si presenta come un'artrosi ingravescente con progressiva degenerazione e perdita della funzione articolare. Dal punto di vista ematologico, ortopedico e riabilitativo i pazienti emofilici sono difficili da trattare, a causa dell'aumentato rischio peri-operatorio e della difficile gestione delle complicanze. Al giorno d'oggi, con le moderne terapie ematologiche e le nuove conoscenze sulla gestione ortopedica di questi malati, un centro multidisciplinare dedicato può però trattare questi pazienti con buoni risultati, paragonabili a quelli della popolazione artrosica: questo grazie all'adeguato management globale, che spazia dalla scelta di impianti protesici moderni, modulari, con superfici bioattive e ad alta performance, all'ottimizzazione delle risorse, attraverso uno specifico percorso diagnostico-terapeutico assistenziale.

Parole chiave: emofilia, protesi di ginocchio e anca, revisione, complicanze

Summary

Haemophilic arthropathy is currently the most common complication of haemophilia. It's characterized by a progressive arthrosis, together with loss and degeneration of articular's function. From haematological, orthopedic and rehabilitation point of view, these type of patients are difficult to treat: it depends on the high peri-operative risk and on the complications that usually occurs. Nowadays, thanks to the modern haematologicals therapies and the new knowledge acquired in the orthopedic management of these patients, a multidisciplinary center can treat the haemofilics with good results, comparable with the population who suffers from arthritis. These results are achieved thanks to the overall management of haemophilic patient, through the choice of modern, modular, high performance bioactive surface prosthetic implants, up to the optimization of resources, in a specific diagnostic and therapeutic care pathways and protocol.

Key words: haemophilia, hip and knee arthroplasty, revision surgery, complications

Ricevuto e accettato: 21 settembre 2020

Corrispondenza

Marco Villano

Clinica Ortopedica, Università di Firenze, SODc Ortopedia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, largo P. Palagi 1, 50139 Firenze
E-mail: marcovillano70@gmail.com

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Carulli C, Castellani N, D'Andria V, et al. Focus sulla gestione ortopedica delle complicanze articolari in emofilia. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2020;46:145-152; <https://doi.org/10.32050/0390-0134-276>

© Copyright by Pacini Editore Srl



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Introduzione

L'emofilia è una malattia rara, ma rappresenta la più comune sindrome emorragica: affligge più di 400.000 persone al mondo di cui circa 4.500 individui in Italia. Consiste

in un disturbo della coagulazione a trasmissione recessiva X-linked, caratterizzato dal deficit dei fattori della coagulazione VIII, nel caso dell'emofilia A, e IX, nell'emofilia B. La sua gravità è stabilita sulla base della percentuale dell'attività del fattore della coagulazione circolante: si distingue una forma lieve, con valori compresi tra il 5 e il 40%, moderata tra l'1% e il 5%, e severa, con valori inferiori all'1%¹.

La manifestazione clinica principale è l'emorragia, che si presenta aumentata in frequenza ed entità, di natura post-traumatica o spontanea. L'emofilia A e B sembrano clinicamente indistinguibili, però, sul lungo periodo, le manifestazioni cliniche delle complicanze del fenotipo A sono più gravi e precoci del fenotipo B: questo perché il tipo B è associato ad una minor frequenza e severità di sanguinamenti². Fino agli anni '80-'90 l'unica terapia disponibile per il trattamento delle emorragie consisteva in emotrasfusioni e infusione di concentrati di fattori della coagulazione derivati da plasma umano, che fino a quel periodo non erano virus-inattivati: pertanto molti pazienti hanno contratto virus come HIV e HCV, con un ulteriore aumento della mortalità e rischio di complicanze peri-operatorie. In epoca più recente, l'avvento e la diffusione dei nuovi farmaci costituiti da concentrati ricombinanti del fattore carente, più sicuri ed efficaci, hanno ridotto i sanguinamenti e permesso l'introduzione della profilassi primaria (dopo il primo emartro, fin dal primo anno di vita) e secondaria (dopo emorragie ricorrenti in soggetti giovani)³.

Da quando si è diffusa la profilassi ematologica, la mortalità e l'interessamento degli organi nobili si sono ridotti; la sinovite e l'artropatia invece rappresentano ancora le manifestazioni cliniche più frequenti e diffuse.

Il 20-30% dei pazienti con emofilia A e il 5-10% di quelli con emofilia B hanno sviluppato degli alloanticorpi contro i fattori ricombinanti infusi, chiamati "inibitori": gli inibitori determinano una inefficacia dell'attività pro-coagulante di questi fattori, riducendone di molto l'efficacia. Questi pazienti pertanto soffrono di sanguinamenti irrefrenabili con complicanze più precoci e gravi rispetto agli altri emofilici, necessitando di maggiore attenzione nel follow-up periodico e nel periodo peri e post-operatorio⁴.

In genere, il primo sanguinamento è muscolare: le ecchimosi e gli ematomi si formano, in seguito a traumi minimi (gattinamento, posizione eretta, deambulazione), fin dalla prima infanzia. Per quanto questo quadro possa essere paucisintomatico e transitorio, in alcune aree specifiche (muscolo psoas, muscoli dell'avambraccio) soprattutto in età infantile e adolescenziale, gli ematomi possono associarsi a compressioni neuro-vascolari importanti e critiche, fino a generare una vera e propria sindrome compartimentale. Di qui l'attenzione che genitori e sanitari devono avere sin dalle prime fasi dell'accrescimento dei bambini con emofilia.

L'artropatia emofilica

Successivamente, il paziente inizia a presentare ematomi, spesso ricorrenti, in articolazioni specifiche, definite *target joints*. Le articolazioni interessate sono ginocchio, caviglia, gomito, anca e spalla, con una netta prevalenza delle prime tre, essendo il tessuto sinoviale maggiormente rappresentato. Il sanguinamento intra-articolare provoca un danno diretto alla cartilagine, alterando l'attività condrocitaria⁵; la progressiva deposizione di emoderina e l'infiammazione diretta che provoca l'emartro determinano una sinovite acuta, che nel tempo diventa ipertrofica. Il quadro di sinovite ipertrofica cronica è sostenuto da fenomeni di neoangiogenesi e dal rilascio di enzimi idrolitici dai sinoviociti, innescando un circolo vizioso che danneggia le varie componenti articolari. Progressivamente vengono interessati l'osso subcondrale (con formazioni di cisti sinoviali, osteoporosi, osteofiti) e la capsula articolare, esitando in un quadro di artropatia emofilica, caratterizzata da degenerazione e perdita della funzione articolare⁶, con dolore e deformità degli arti. Per lo studio di questa artropatia, l'ecografia e la radiografia rappresentano le indagini strumentali più importanti. Soprattutto nei bambini e nei giovani, le alterazioni condrosinoviali precoci sono visibili solo all'ecografia (anche in modalità *Power Doppler*), per cui esistono dei protocolli specifici (HEAD-US). Per i pazienti più anziani o con gradi più avanzati di artropatia, la radiografia è l'esame più indicato (Pettersson score)⁷; possono essere utili approfondimenti di RM e TC^{8,9} (Fig. 1).

Il management del paziente emofilico: approccio multidisciplinare

L'approccio al paziente con artropatia emofilica non può essere esclusivamente ortopedico, ma deve essere multidisciplinare: la sua presa in carico dal punto di vista ematologico è infatti imprescindibile, in quanto la profilassi con fattori carente della coagulazione ha un ruolo chiave nel controllo della patologia³.

I pazienti emofilici devono inoltre effettuare valutazioni fisiatriche, fisioterapiche, odontoiatriche e infettivologiche; tale follow-up deve essere basato sul tipo e severità dell'emofilia, sulla presenza di comorbidità (infezioni, presenza di inibitori) e sul grado di artropatia.

Un centro che si voglia occupare del paziente emofilico (o affetto da altre malattie emorragiche) deve essere in grado di offrire una gestione globale di questa patologia e delle problematiche ortopediche. Gli *Haemophilia Treatment Centres* (HTC) provvedono a questo tipo di servizio: ad esempio, in Italia il nostro centro presenta uno specifico

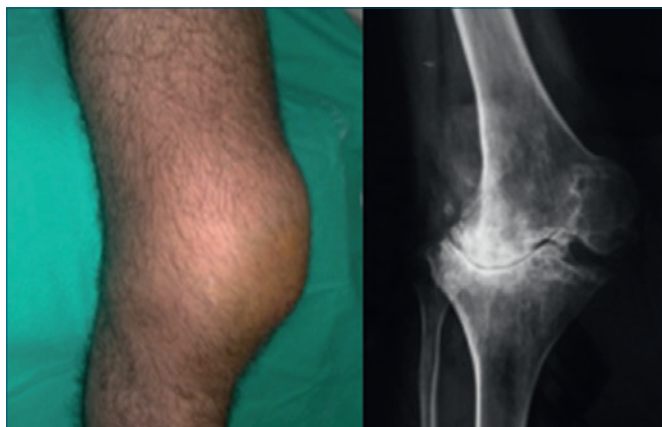


Figura 1. Aspetto clinico e radiografico di una artropatia severa di ginocchio destro di un soggetto con emofilia A grave e HCV di 38 anni.

percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA) a carattere nazionale.

Uno degli aspetti più importanti della gestione delle sindromi emorragiche è la valutazione periodica, basata sulle visite ambulatoriali ematologiche ed ortopediche:

- *Prime visite:* utili per la presa in carico di bambini al 2°-3° anno di vita con recente diagnosi o per pazienti di qualunque età, provenienti da tutto il territorio. Lo scopo è la valutazione globale del soggetto e del suo stato fisico, con attuazione del “bilancio lesionale” delle *target joints*, avvalendosi di storia clinica, esame obiettivo, ecografia (score HEAD-US), e qualora indicato radiografia (Pettersson score).
- *Visite periodiche:* rivalutazioni *annuali* prescritte per tutti i bambini, i soggetti in via di sviluppo (< 18 anni) e per i pazienti con inibitori; *biennali* in soggetti adulti con emofilia A e B grave; *triennali* in soggetti anziani o di qualsiasi età affetti da emofilia lieve o moderata. In questa sede è possibile considerare la necessità di instaurare trattamenti farmacologici, medici, infiltrativi, proporre attività di mantenimento fisico e/o percorsi riabilitativi veri e propri. Può essere necessario inserire in lista di attesa per interventi chirurgici, i soggetti affetti da artropatia moderata o severa che non hanno avuto benefici dai trattamenti conservativi e infiltrativi precedentemente consigliati.
- *Visite post-operatorie:* specifica attenzione è posta ai soggetti di qualsiasi età operati di qualsiasi tipo di chirurgia articolare, anche provenienti da altri centri. Soggetti con esiti di protesi o revisione di protesi devono essere controllati *annualmente* entro i primi 3 anni e successivamente *ogni 2-3 anni*, per verificare l'integrazione degli impianti e la loro corretta sopravvivenza.

- *Visite urgenti:* per problemi acuti non di pertinenza del Pronto Soccorso che necessitino di una valutazione prioritaria (emartri persistenti, versamenti ricorrenti, complicanze post-operatorie).

Trattamento specifico: dalla terapia medica alla chirurgia maggiore

L'obiettivo del trattamento medico dell'emofilia è la prevenzione dei sanguinamenti, soprattutto per limitare le problematiche articolari³, ed è basato su infusione di fattori della coagulazione ricombinanti. I pazienti con inibitori invece devono essere trattati con fattori bypassanti, in particolare il fattore VII attivato ricombinante o un attivante il complesso protrombinico. L'acido tranexamico e la DDAVP (1-deamino-8-D-arginine-vasopressina), analogo dell'ormone antidiuretico, tuttora rivestono un ruolo non secondario nel trattamento degli emofilici, soprattutto nel periodo perioperatorio¹⁰. Recentemente, in pazienti affetti da emofilia B, che è una sindrome monogenica, si è aperta la strada della terapia genica: questo approccio è basato su singola infusione di vettori virali di Adenovirus, che ha dimostrato un aumento, dose dipendente, del fattore IX dall'1% al 6%, in un periodo medio di 3,2 anni. Per l'emofilia B il farmaco è in fase IV di sperimentazione, mentre per il tipo A sono in atto degli studi in fase I e II, essendo questo tipo di patologia legata a svariati geni e polimorfismi¹. Quando la profilassi ematologica non è sufficiente, bisogna ricorrere ad una modifica dello stile di vita e alla terapia medica con farmaci antidolorifici e antiinfiammatori, che non interagiscano con l'aspetto coagulativo: i farmaci consigliati sono gli anti-COX2 (etoricoxib, celecoxib), il paracetamolo e il tramadolo, anche in associazione¹. La prescrizione di tutori e di attività fisica (attività non di eccessivo carico) rappresenta infatti un aspetto fondamentale per il mantenimento del tono muscolare e del recupero dopo un emartro. La fisioterapia ha le stesse indicazioni, oltre che essere imprescindibile nel decorso post-operatorio: prevede trattamenti assistiti e manuali e applicazione di mezzi fisici (calore, ghiaccio, mezzi fisici vari); in alcune sue forme, deve però essere eseguita sempre previa copertura profilattica ematologica, per limitare il rischio di sanguinamento¹¹.

Col progredire della malattia è possibile avvalersi di vari approcci conservativi o mini-invasivi, come la viscosupplementazione con acido ialuronico^{12,13}, la sinoviortesi chimica¹⁴, la radiosinoviortesi¹⁵.

La viscosupplementazione è l'iniezione intra-articolare di acido ialuronico, polisaccaride contenente glucosamina e acido glucuronico biologicamente prodotto dalle cellule

sinoviali. Svolge un'azione di lubrificante articolare e, influenzando la visco-elasticità del liquido sinoviale, attutisce i traumi intra-articolari. Inibisce inoltre i nocicettori, stimola la secrezione endogena di HA, svolge un'attività antiinfiammatoria diretta e inibisce l'attività delle metallo-proteasi della matrice, dimostrandosi un farmaco modificatore della malattia ¹⁶: così è in grado di rallentare la progressione dell'artropatia emofilica e di procrastinare la necessità di interventi più invasivi. Le indicazioni a questo intervento sono la sinovite cronica non attiva e l'artropatia lieve/moderata; necessita di valutazione ecografica ed infusione del fattore ematologico prima della sua esecuzione. Inizialmente la viscosupplementazione è stata proposta con acido ialuronico a basso peso molecolare, che è sì l'unico in grado di essere metabolizzato immediatamente dal tessuto sinoviale, ma necessita di 4-6 infiltrazioni consecutive per articolazione ¹⁷; recentemente si è dimostrata efficace anche con quello ad alto peso molecolare ¹⁸, che presenta un ritmo di metabolizzazione più lento, ma comunque efficace, riducendo il numero di infiltrazioni. Acidi ialuronici ad altissimo peso molecolare devono essere attentamente valutati, in quanto possono determinare una reazione paradossale in caso di sinovite cronica. Dal momento che questa molecola complessa può comportarsi come fattore scatenante una risposta infiammatoria, il suo impiego può provocare sintomi di entità peggiore rispetto a quelli da trattare: una valutazione ecografica pre-infiltrativa permette di decidere il giusto peso molecolare da somministrare al paziente.

La sinoviortesi è l'iniezione intra-articolare di sostanze chimiche come rifampicina o ossitetraciclina cloridrato, nel caso della sinoviortesi chimica, o sostanze beta-emittenti, nel caso della radiosinoviortesi. Questi farmaci hanno la capacità di indurre fibrosi transitoria della sinovia ipertrofica, diminuendo gli ematriti sia in frequenza che in entità ¹⁴. L'indicazione è rappresentata dalla sinovite cronica reattiva o iperattiva persistente, la cui presenza è associata a emorragie frequenti: è utile anche in casi di sinovite persistente in soggetti protesizzati. La sinoviortesi chimica è preferibile, in quanto ha minor costo con benefici sovrapponibili alla radiosinoviortesi.

Il PRP (*platelet rich plasma*), è un emoderivato per uso non trasfusionale: è un concentrato di piastrine autologo, ottenuto mediante centrifugazione del sangue e caratterizzato dalla forte concentrazione di fattori di crescita. È stato recentemente introdotto come alternativa alla viscosupplementazione nella terapia dell'artrosi primaria precoce, ma presenta ad oggi risultati variabili a fronte di costi elevati ed efficacia variabile ¹⁶.

Per i pazienti con artropatia moderata o per coloro che non hanno avuto benefici da trattamenti conservativi, vi è indicazione alla terapia chirurgica, sia artroscopica che

protesica. Tipicamente, le indicazioni alla chirurgia ortopedica sono:

- sinovite cronica reattiva persistente non controllabile con metodiche conservative ed infiltrative;
- artropatia moderata con scarsa risposta alle infiltrazioni;
- artropatia severa con deformità ossee e limitazioni funzionali gravi;
- *pseudotumor*;
- fallimento settico od asettico di altri trattamenti chirurgici (osteotomie, sinoviectomie artroscopiche) o di impianti pregressi.

L'artroscopia è una procedura che, per la sua mininvasività, per i risultati clinici e il basso tasso di complicanze, trova sempre più indicazioni nel trattamento dell'artropatia emofilica agli stadi precoci/moderati. È utile per eseguire una sinoviectomia, per il debridement articolare, la rimozione di corpi mobili (condrali, osteocondrali) e per trattare capsulite ed aderenze anche dopo interventi protesici ¹⁸. In particolare, ha sostituito la sinoviectomia aperta che prima si eseguiva anche in soggetti molto giovani: pur non essendo possibile eseguire una sinoviectomia totale per via artroscopica, non ostante l'utilizzo di più portali, questa procedura è decisamente meno invasiva e sicura rispetto a quella artrotomica.

La chirurgia protesica ha il vantaggio di eliminare il dolore, ristabilire la biomeccanica dell'articolazione e diminuire gli ematriti, grazie anche alla possibilità di eseguire una sinoviectomia totale ¹⁹. Le protesi totali di ginocchio e anca, in particolare, hanno dimostrato un tasso di successo e un numero di complicanze paragonabili a quelle della popolazione affetta da artrosi (Figg. 2 e 3). Questi risultati sono dovuti all'approccio multidisciplinare, in particolare all'interazione stretta tra ematologi, ortopedici, anestesisti, fisiatristi, fisioterapisti ed infermieri ²⁰. La chirurgia protesica di caviglia e gomito ha risultati clinici incoraggianti, sebbene presenti indicazioni più ristrette e la sopravvivenza degli impianti non abbia ancora raggiunto le percentuali di successo di quelle di anca e ginocchio ^{21,22} (Fig. 4). Le protesi di spalla, essendo questo distretto raramente interessato da sinovite e artropatia, ha ancora indicazioni limitate e non frequenti.

Infine, la chirurgia di revisione e la chirurgia di salvataggio, data la complessità del paziente emofilico, dovrebbero essere effettuate da equipe dedicate ed esperte di malattie emorragiche con la collaborazione di figure come il chirurgo plastico ricostruttivo. Andando incontro ad interventi protesici ad un'età inferiore rispetto ai pazienti affetti da artrosi primaria, i soggetti con emofilia presentano un tasso di revisione più elevato, anche per l'aumentato rischio di fallimenti asettici, settici e *pseudotumor*. Questo genere di chirurgia, oltre che essere condotta da chirurghi esperti,

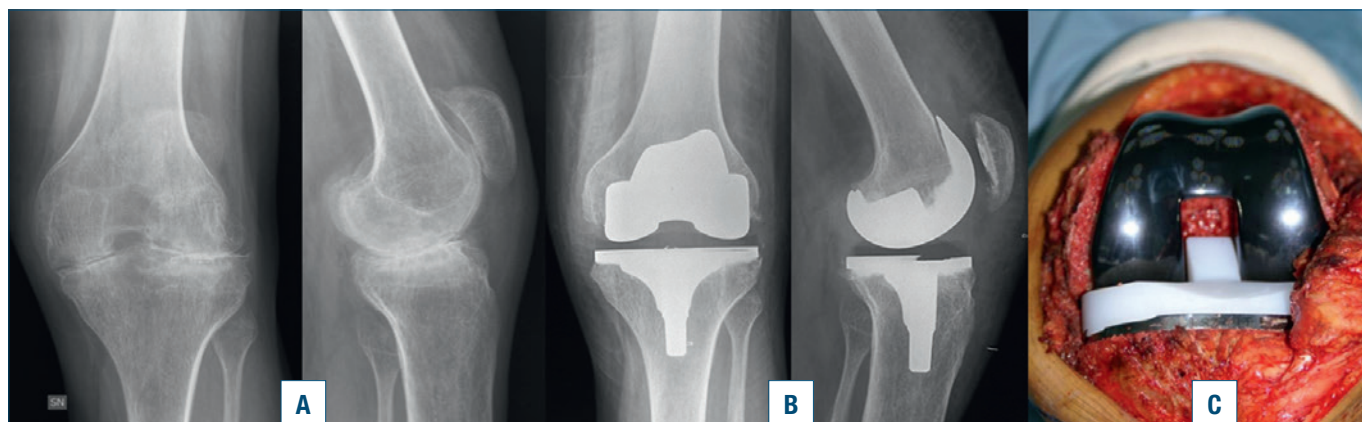


Figura 2. Rx preoperatorio (A) e postoperatorio (B) di un ginocchio sinistro di un emofilico B grave di 37 anni affetto da artropatia severa, sottoposto a protesi totale con impianto modulare e costituito da materiali ad alta performance (C).

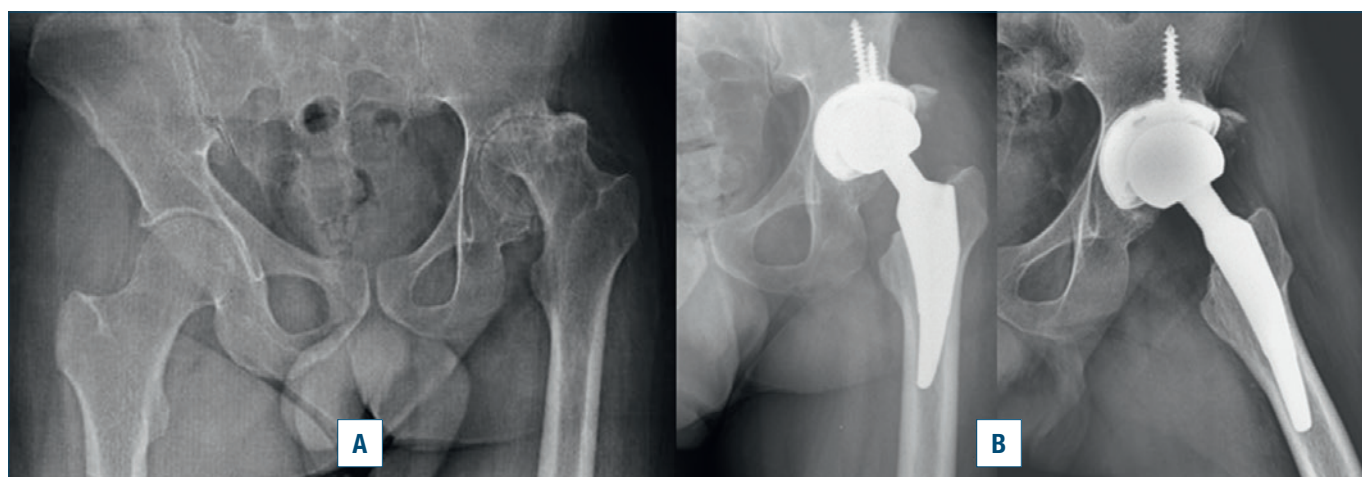


Figura 3. Rx preoperatorio (A) e postoperatorio (B) di un'anca sinistra di un emofilico A grave con inibitori, HBV e HCV di 49 anni affetto da artropatia severa, sottoposto a protesi totale di anca non cementata con accoppiamento polietilene/ceramica di nuova generazione.



Figura 4. Rx preoperatorio (A) e postoperatorio (B) di una caviglia sinistra di un emofilico A grave con HCV di 32 anni, affetto da artropatia severa, sottoposto a protesi totale con impianto non cementato di nuova generazione.



Figura 5. Rx preoperatorio (A) e clinico (B) di un ginocchio sinistro di un emofilico A grave con inibitori di 37 anni, affetto da infezione profonda con fistola secernente e mobilizzazione di pregresso impianto vincolato e cementato. Dopo un primo intervento di bonifica dei tessuti molli con lembo di copertura per rotazione da gemello mediale omolaterale, rimozione di protesi ed impianto di blocco spaziatore cementato (C), in un secondo tempo (dopo adeguata terapia antibiotica e regolarizzazione degli indici di infezione) si è provveduto all'impianto definitivo con megaprotesi non cementata (D).

deve essere sostenuta da impianti protesici modulari e ad elevata performance²³ (Fig. 5).

Amputazioni ed artrodesi sono interventi che oggi vengono eseguiti con frequenza minore rispetto al passato²³. Tuttavia, sono interventi che saltuariamente possono essere condotti *quoad vitam* (generalmente negli anziani) o *quoad valetudinem* (ricorrendo a protesi esterne nei soggetti più giovani).

In qualsiasi tipo di intervento chirurgico, è mandatoria

la consulenza preoperatoria e postoperatoria periodica dell'ematologo, al fine di studiare una profilassi antiemorragica personalizzata con un piano terapeutico che possa prevenire i sanguinamenti anche nei giorni immediatamente successivi alla chirurgia. Questo si associa alla gestione attenta ortopedica ed infermieristica delle ferite e degli accessi periferici (cannule, cateteri, drenaggi), con il coinvolgimento del fisiatra e del fisioterapista dedicati, che prenderanno in carico il paziente sulla base delle indi-

cazioni del chirurgo. La riabilitazione deve essere precoce ma rispettare le esigenze e i limiti del paziente, in quanto un eccessivo carico di lavoro può determinare emorragie gravi. Date le comorbidità di cui solitamente è affetto il paziente emofilico, è spesso necessario l'affiancamento della figura del medico internista durante il periodo perioperatorio.

Conclusioni

L'artropatia emofilica è una patologia complessa dal punto di vista ortopedico ed ematologico, con ripercussioni gravi sulla qualità della vita del paziente, spesso molto giovane. La sua difficile gestione dal punto di vista ortopedico e ematologico è infatti la causa dall'alto tasso di complicanze e di insuccessi nel trattamento di questa artropatia che si riscontrava fino a pochi anni fa. Grazie alla profilassi ematologica di nuova generazione, all'istituzione di centri dotati di equipe multidisciplinari dedicate e di percorsi diagnostico-terapeutici specifici, oggi è possibile trattare questa malattia con risultati quasi sovrapponibili alla popolazione artrosica.

Bibliografia

- 1 Castaman G, Linari S. Haematological care of the haemophilic patient. In: Carulli C, ed. *Frontiers in arthritis*. Vol 2. The management of the haemophilic arthropathy. Sharjah, U.A.E.: Bentham Science Publishers 2017, pp. 25-41.
- 2 Melchiorre D, Linari S, Manetti M, et al. Clinical, instrumental, serological and histological findings suggest that hemophilia B may be less severe than hemophilia A. *Haematologica* 2016;101:219-25. <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.133462>
- 3 Marco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007;357:535-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067659>
- 4 Castaman G, Bonetti E, Messina M, et al. Inhibitors in haemophilia B: the Italian experience. *Haemophilia* 2013;19:686-90. <https://doi.org/10.1111/hae.12158>
- 5 Jansen NW, Roosendaal G, Bijlsma JW, et al. Exposure of human cartilage tissue to low concentrations of blood for a short period of time leads to prolonged cartilage damage: an in vitro study. *Arthritis Rheum* 2007;56:199-207. <https://doi.org/10.1002/art.22304>
- 6 Melchiorre D, Milia AF, Linari S, et al. RANK-RANKL-OPG in hemophilic arthropathy: from clinical and imaging diagnosis to histopathology. *J Rheumatol* 2012;39:1678-86. <https://doi.org/10.3899/jrheum.120370>
- 7 Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clinical Orthop Relat Res* 1980;(149):153-9.
- 8 Martinoli C, Della Casa Alberighi O, Di Minno G, et al. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). *Thromb Haemost* 2013;109:1170-9. <https://doi.org/10.1160/TH12-11-0874>
- 9 Solimeno LP, Mancuso ME, Pasta G, et al. Factors influencing the long-term outcome of primary total knee replacement in haemophiliacs: a review of 116 procedures at a single institution. *Br J Haematol* 2009;145:227-34. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07613>
- 10 Castaman G. Desmopressin for the treatment of haemophilia. *Haemophilia* 2008;14(Suppl 1):15-20. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2007.01606.x>
- 11 Demartis F, Tani M. Lifestyle strategies and physical therapy. In: Carulli C, ed. *Frontiers in arthritis*. Vol .2. The management of the haemophilic arthropathy. Sharjah, U.A.E.: Bentham Science Publishers 2017, pp. 119-132.
- 12 Innocenti M, Civinini R, Villano M, et al. La viscosupplementazione nel trattamento dell'artropatia emofilica. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2006;32:215-21.
- 13 Carulli C, Civinini R, Martini C, et al. Viscosupplementation in haemophilic arthropathy: a long-term follow-up study. *Haemophilia* 2012;18:e210-e14. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2011.02654.x>
- 14 Caviglia HA, Fernandez-Palazzi F, Galatro G, et al. Chemical synoviorthesis with rifampicin in haemophilia. *Haemophilia* 2001;7(Suppl 2):26-30. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.2001.00105.x>
- 15 Rodriguez-Merchan EC, Quintana M, De la Corte-Rodriguez H, et al. Radioactive synoviorthesis for the treatment of haemophilic synovitis. *Haemophilia* 2007;13(Suppl 3):32-37. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2007.01538.x>
- 16 Carulli C, Rizzo AR, Innocenti M, et al. Viscosupplementation in symptomatic haemophilic arthropathy of the knee and ankle: experience with a high molecular weight hyaluronic acid. *Haemophilia* 2020;26:e198-e200. <https://doi.org/10.1111/hae.13979>
- 17 Carulli C, Matassi F, Civinini R, et al. Intra-articular injections of hyaluronic acid induce positive clinical effects in knees of patients affected by haemophilic arthropathy. *Knee* 2013;20:36-9. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2012.05.006>
- 18 Carulli C, Innocenti M. Arthroscopy. In: Carulli C, ed. *Frontiers in arthritis*. Vol. 2. The management of the haemophilic arthropathy. Sharjah, U.A.E.: Bentham Science Publishers 2017, pp. 138-143.
- 19 Innocenti M, Civinini R, Carulli C, et al. A modular total knee arthroplasty in haemophilic arthropathy. *Knee* 2007;14:264-68. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2007.05.001>
- 20 Pasquetti P, Apicella L, Pratelli E, et al. Postoperative rehabilitation. In: Carulli C, ed. *Frontiers in arthritis*. Vol. 2. The management of the Haemophilic Artropathy. Sharjah, U.A.E.: Bentham Science Publishers 2017, pp. 213-225.
- 21 Rodriguez-Merchan EC, De la Corte-Rodriguez H. Complications of hemophilia in the elbow: current management. Ex-

- pert Rev Hematol 2020;10.1080/17474086.2020.1803061. <https://doi.org/10.1080/17474086.2020.1803061>
- ²² Tsailas PG, Wiedel JD. Arthrodesis of the ankle and subtalar joints in patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010;16:822-31. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2010.02248.x>
- ²³ Carulli C, Zago M, Rizzo AR, Innocenti M. Reconstructive techniques for revision and limb salvage surgery in persons with haemophilia. *J Biol Regul Homeost Agents* 2017;31(4 suppl 1):15-9.