

## A radiosynoviorthesis a haemophiliás betegek poszttraumás ízületi bevérzéseinek kezelésében

DR. SZERB IMRE, DR. PÁNICS ISTVÁN, DR. GÁL TAMÁS, DR. REHA GÁBOR, DR. HANGODY LÁSZLÓ

Érkezett: 2018. március 11.

DOI: 10.21755/MTO.2018.061.S001.004

### ÖSSZEFOGLALÁS

Mind a sebészi, artroszkóposan végzett synovectomiának, mind a radiosynovectomiának (radiosynoviorthesis, RSO) nagy gyakorlati jelentősége van, mivel meg tudják szüntetni a poszttraumás ízületi bevérzéseket, és ily módon megelőzik a további ízületi károsodásokat haemophiliás betegeken. A súlyos haemophiliások összes vérzésének 80%-át a haemarthrosok képezik. A primer prophylaxis a vérzések megelőzésére a betegek kevesebb, mint 10%-a részére hozzáférhető világszerte. Emiatt is nagy jelentőségű a viszonylag könnyen elvégezhető radiosynovectomia alkalmazása ennél a betegcsoportnál. A egyszerű klinikai eredményekre alapozva a szerzők az RSO szerepét vizsgálták haemophiliás betegek ízületi bevérzéseinek prevenciójában. Az összesen 684 RSO-val kezelt betegből 54 volt haemophiliás. A betegek átlagéletkora 32 év (14–51) volt. Így ez egy viszonylag fiatal betegcsoportot jelent. 37 haemophilia A-s és 17 haemophilia B-s beteg kapott RSO kezelést. Minden betegünk férfi volt, mivel a haemophilia egy X kromoszómához kötött, recesszíven öröklődő betegség. Szerzett vérzékenységgel diagnosztizált beteg nem volt a kezelték között. Az RSO a kezelt ízületek 88,3%-ában megszüntette a további vérzéseket. Eredményeink alapján a radiosynoviorthesis az elsőként ajánlott kezelés a haemophiliás betegek poszttraumás ízületi bevérzéseinek kezelésében.

**Kulcsszavak:** *Haemophilia; Injekció, ízületi; Ízületi betegség; Radiosynovectomia; Radiosynoviorthesis;*

*I. Szerb, I. Pánics, T. Gál, G. Reha, L. Hangody: Radiosynoviorthesis in the treatment of posttraumatic joint bleedings of hemophilic patients*

The surgical, arthroscopic synovectomy and radiosynovectomy (radiosynoviorthesis, RSO) all have great practical importance, since they can eliminate the posttraumatic joint bleedings and prevent the further joint destructions in haemophilic patients. Eighty percent of all bleedings appear in the joints in severe haemophilic patients. The primary prophylaxis for the prevention of bleedings is available for only less than 10 percent of these patients worldwide. That is why the application of a relatively easily performable radiosynovectomy procedure has such great importance. Based on our excellent clinical experience, we carried out the examination of the role of RSO in the prevention of joint bleedings. 54 out of 684 RSO patients were haemophiliacs. Mean age of the patients was 32 years (14–51), therefore this is a relatively young patients' cohort. Radiosynovectomy was performed in 37 patients with hemophilia A and in 17 patients suffering from hemophilia B. Since hemophilia is a sex-linked (x-linked) recessive disorder, all of the patients were male. There was no acquired hemophilic among the treated patients. RSO eliminated the further bleedings in 88,3% of the treated joints. According to the authors' results, it can be stated that radiosynoviorthesis is the first choice treatment for posttraumatic joint bleedings of hemophilic patients.

**Keywords:** *Hemophilia – Therapy; Injections, intra-articular –Methods; Joint Diseases – Therapy; Radiosynovectomy; Radiosynoviorthesis;*

## BEVEZETÉS

A haemophilia A és B egy X kromoszómához kötött, recesszíven öröklődő betegség. A VIII., illetve a IX. alvadási faktorok csökkent mennyisége, illetve teljes hiánya okozza. Csökkent mennyiség esetén a normál plazmaszint 1%-ánál kevesebb faktor jelenléte esetén súlyos, 1–5% közötti mennyiségnél közepes, 5–40% közötti plazmaszintnél enyhe vérzékenységről beszélünk. Patogenezisének megfelelően férfi betegekben fordul elő, nőbetegek tünetmentes hordozók. A szerzett haemophilia tárgyalása meghaladná e közlemény kereteit. A vérzékeny betegeknek visszatérően kialakuló ízületi bevézések az ízületek károsodásához vezetnek, rontva ily módon a beteg életminőségét is. Az ízületek a keringő alvadási faktorok hiánya vagy csökkent mennyisége miatt sérülékenyek. Az ízületi bevézés spontán vagy kisebb traumát követően is kialakulhat. Ez okozza a betegség traumatológiai jelentőségét. A vér jelenléte az érintett ízületben synovitist okoz, amely elősegíti visszatérő vérzések kialakulását, amelyek végső soron fibrosist, hemosiderosist, az ízületi tok és a synovialis membrán megvastagodását okozzák. Az ízületi vérzések gyakoriságának csökkentése az egyetlen lehetőség a haemophiliás arthropathia kialakulásának megelőzésére vagy legalábbis progressziójának lassítására (7). A súlyos haemophiliások összes vérzésének 80%-át a haemarthrosok képezik. Számos klinikai vizsgálat igazolta a faktor koncentrátumok adásával végzett primer prophylaxis sikerét a haemophiliás arthropathia megelőzésében. Ennek ellenére ez a terápia a betegek kevesebb, mint 10%-a részére hozzáférhető világszerte. A haemophilia kezelés modern célja minimalizálni az ízületi károsodásokat és maximálisan javítani a beteg életminőségét. Azok a betegek, akik a prophylaxis ellenére továbbra is vérznek, illetve azok, akiknél ez a kezelés nem elérhető vagy nem megvalósítható, intervencióra szorulnak. A visszatérő haemarthros-zal küzdő betegeknek a synovectomia az az eljárás, amely megoldhatja ezt a problémát. A synovectomia sebészi úton, nyitott vagy artroszkópos technikával valósítható meg, illetve folyadék halmazállapotú izotóp ízületbe juttatásával, ezt nevezzük radiosynovectomiának vagy radiosynoviorthesistnek (RSO) (2). Kiváló klinikai

tapasztalataink alapján vizsgáltuk meg az RSO szerepét vérzékeny betegek ízületi bevézésekének prevenciójában.

## ANYAG ÉS MÓDSZER

2003. április 1. és 2015. december 31. között az Uzsoki Kórház Ortopéd–Traumatológiai Osztályán összesen 773 radiosynovectomiát végeztem. Ebből a haemophiliás betegek száma 54 volt. Ez első látásra igen kis szám 13 év alatt, de figyelembe véve, hogy Magyarországon az Országos Haemophilia Regiszter 2017-es adatai alapján összesen valamivel több, mint ezer hemofiliában szenvedő beteget tartottak nyilván (8), így már nem is olyan jelentéktelen az RSO-n átesett haemophiliás betegek száma. Megjegyzendő, hogy a haemophilia C a XI. faktor hiányát jelenti. 37 Haemophilia A-s beteget és 17 haemophilia B-ben szenvedő beteget kezeltem. A haemophiliában szenvedő betegek képviselője igen szervezett, a betegek öntudatosak, ezért utánvizsgálatra is jól bevonhatóak. Sajnálatosan egy 26 éves beteg, belső szervi vérzések miatt elhalálozott térdízületi radiosynovectomiáját követően három évvel. További négy beteget azért kellett kihagynom az utánkövetésből, mert nem telt el minimum egy év a beavatkozást követően. Így 49 haemophiliás beteg eredményeit tudtam értékelni. Mivel a betegség X kromoszómához kötött, recesszív öröklés meneté, az összes kezelt beteg férfi volt. Szerzett haemophiliás betegem nem volt az RSO-n átesettek között. A betegek átlag életkora 32 év (14–51) volt. Tehát egy relatíve fiatal betegcsoportról beszélhetünk.

A 49 betegből 14 volt a csípőízületi RSO, 24 térdízületi és 11 boka RSO-t végeztem. Az átlagos utánkövetési idő 5,7 év (1–12) volt.

Az adott ízületben a beavatkozást megelőzően kialakult bevézések számát hasonlítottam össze az RSO-t követő egy évben kialakult ízületi vérzések számával. Minden betegnél az úgynevezett célízületet kezeltem, mert ez okozta a legtöbb panaszt a betegnek. Célízületnek nevezzük – a nemzetközi konszenzusnak megfelelően – a haemophiliás beteg azon ízületét, amelyben hat hónap alatt négy vagy több bevézés alakul ki.

Az ízületbe adandó izotóp típusát nagyon sok tényező határozza meg. Először is figyelembe kell venni a kezelni kívánt ízület

nagyságát, az ízületi folyadék átlagos mennyiségét, a synovia vastagságát. Ez utóbbit a beavatkozás előtt ultrahang vagy MR vizsgálattal pontosan meg lehet határozni. Ahogy korábban említettem, ezeket a képalkotó eljárásokat a diagnózis felállításában amúgy is használjuk. Figyelembe kell venni továbbá a használni kívánt izotóp fél életidejét, szöveti áthatoló képességét. A csak béta-sugárzást kibocsátó izotópokat előnyben kell részesíteni, a  $\gamma$  sugárzást is kibocsátókkal szemben. Így a beteg vagy környezete nem szenvedhet sugárfertőzést.

A gyakorlatunkban a térdízület kezelésére használt Yttrium-90 izotóp felezési ideje 2,7 nap, átlagos szöveti áthatoló képessége 3,6 mm (maximum 11 mm). A Rhenium-186 izotóp felezési ideje 3,7 nap, az átlagos szöveti áthatoló képessége 1,2 mm, maximum 3,7mm. Mindkét izotópot a CIS Bio International gyártja Franciaországban. Ugyanezek az adatok az Erbium-169-re: felezési idő: 9,5 nap, maximális szöveti penetráció 1 mm, átlagosan 0,3 mm. Radiosynovectomia kapcsán 5 mCi (185 mBq) dózisú Yttrium-90 kolloidot juttatunk a térdízületbe, míg a csípőízületet 3 mCi (110 mBq), dózisú Rhenium-186 kolloid suspensióval, a bokát pedig 75 mBq dózisú Rhenium-186 kolloid suspensióval kezeljük. Az átszámolási arány  $1 \text{ mCi} = 37 \text{ MBq}$ . Ezek a leggyakrabban alkalmazott izotópok átlagosan 1–2% körüli elfolyást mutatnak (5) és 10 rad (0,1 Gy) sugárterhelést jelentenek. Ez egy intravénás urographia sugárterhelésének felel meg, így elfogadható (1. táblázat).

Az Uzsoki Kórház gyakorlatában, a külföldről megrendelt izotóp készítmény repülővel, szerdai napon érkezik a kórházba, ahol az Izotópdiaosztikai Osztályra kerül, a meleg laboratóriumba. Itt tárolják péntekig, amikor is az Ortopéd–Traumatológiai Osztály munkarendjének megfelelően kerül beültetésre.

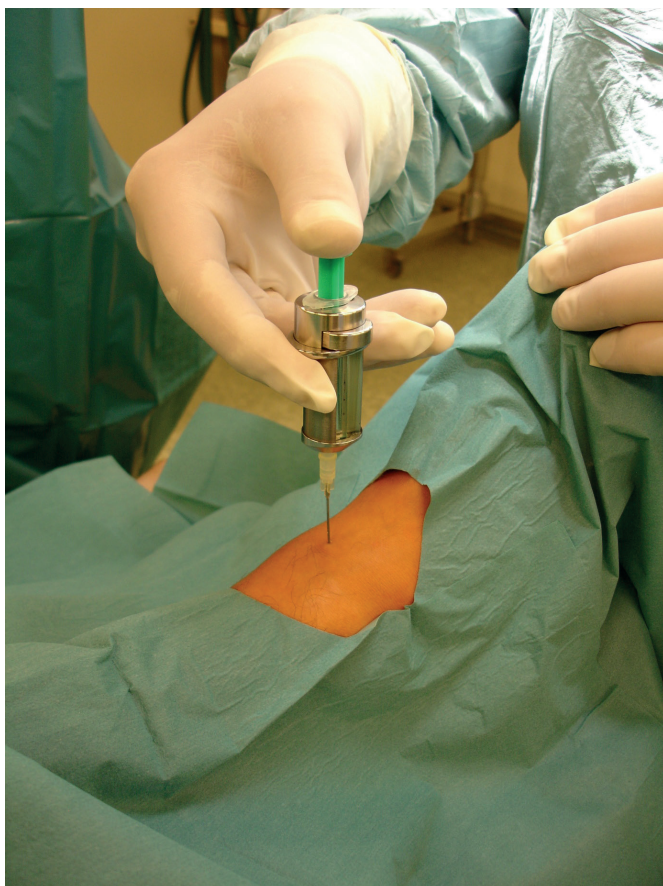
Az ízületbe jutáshoz 23G-s tűt használunk, a tű helyzetét csípő- és boka ízületi kezelés kapcsán ultrahanggal vagy röntgen képerősítővel ellenőrizzük.

Saját gyakorlatunkban, mivel egy ortopéd–traumatológiai osztályon történik a beavatkozás, röntgen képerősítőt használunk erre a célra. Ez térdízület esetén nem feltétlenül szükséges, mert a mindennapi gyakorlatban ennek az ízületnek a punkciójával kapcsolatban hatalmas tapasztalat halmozódott fel. Így az eljárást végző orvos képalkotó eljárás használata nélkül is biztos lehet abban, hogy az ízületbe jutott. A beavatkozás következő, második lépéseként az izotóp-kolloidot beadjuk az ízületbe. Majd a beavatkozás végén, harmadik lépésként, 1%-os Lidocain és triamcinolone hexacetonide keverékét juttatjuk a kezelt ízületbe, a beadott izotóp okozta esetleges sugársynovitis megelőzésére (1. ábra).

Megjegyzendő, hogy az izotóp kolloid oldatot tartalmazó 2 ml-es fecskendőt Yttrium esetén plexi, Rhenium alkalmazása során a gammasugárzás miatt erősebb, ólom hüvely veszi körül a beteg és a személyzet sugárfertőzésének kivédésére.

Ezt követően rugalmas pólyát helyezünk fel a kezelt ízületre, és az izotóp felezési idejének megfelelően 24 órás ágynyugalom következik. Ez idő alatt a beteg nem kelhet fel ágyából, még a fürdőszobába sem mehet ki. Mindez annak érdekében történik, hogy a leakage-t (távolszervekbe történő elszivárgás) a minimálisra csökkentsük. A térd és boka ízületeket 24 órára brace-ben rögzítjük.

Fontos megjegyezni, hogy fokozott thrombózis hajlamú betegeknél, ilyenkor thromboprofilaxist kell alkalmazni, a kórházi tartózkodás idejére. Nem feledkezhetünk meg fiatal, fogamzásgátló tablettát szedő nőbetegeknél sem a thrombózis megelőzéséről.



**1. ábra**  
Bokaízületi RSO második lépése

**I. táblázat** Radiosynovectomiára használt izotópok tulajdonságai

Izotóp	Fél életidő [napok]	max. $\beta$ -energia [MeV]	max. szöveti áthatoló képesség [mm]	$\gamma$ -energia [keV]
Dy-165	0,1	1,29	5,7	95
Re-188	0,7	2,12 / 1,96	11,0	155
Ho-166	1,2	1,85 / 1,77	8,5	81
Sm-153	1,9	0,67 / 0,81	2,5	103
Au-198	2,7	0,96	3,6	411
Y-90	2,7	2,28	11,0	–
Re-186	3,7	1,07 / 0,93	3,6	137
Lu-177	6,7	0,48	1,7	208
Er-169	9,4	0,34 / 0,35	1,0	–
P-32	14	1,71	7,9	–

## EREDMÉNYEK

A radiosynovectomia hatékonyság vizsgálatának eredményeit haemophiliás betegeken a *II. táblázat*ban foglaltuk össze.

A csípőízületi izotóp beültetéseket (14 beavatkozás) tekintve az RSO-t megelőző évben az átlagos ízületi vérzésszám 9,2 volt. A beültetést követő egy évben ez 1,7-re csökkent. Az utolsó utánkövetésnél a vérzések száma 1,1 volt évente a csípőízületekben.

A térdízületi RSO-t tekintve, amelyből 24 történt haemophiliás betegeknél, a radiosynovectomiát megelőző évben az átlagos

vérzésszám 12,2 volt. Az RSO-t követő évben ez lecsökkent 1,1-re. Az utolsó utánkövetésnél az átlagos évenkénti vérzésszám 0,5-nek adódott.

A boka ízületekben (összesen 11 beültetés) a beavatkozást megelőző évben az átlagos vérzésszám 8,7 volt, az RSO-t követő évben pedig 1,9-re csökkent. Az utolsó utánkövetésnél ez az érték 0-nak adódott.

Százalékosan kifejezve az általam kezelt haemophiliás betegek csípőízületeiben az RSO 85%-kal, a térdízületeikben 91%-kal, a boka ízületekben pedig 89%-kal csökkentette a beavatkozás utáni évben az ízületi bevézések számát. Ez átlagosan 88,3%-os csökkenés.

**II. táblázat** RSO hatékonyság vizsgálatának eredményei haemophiliás betegeken

Célízület	Vérzések száma egy év alatt RSO előtt	Vérzések száma egy év alatt RSO után	Vérzések száma egy év alatt az utolsó utánkövetésnél
Csípő (14)	9,2	1,7	1,1
Térd (24)	12,2	1,1	0,5
Boka (11)	8,7	1,9	0

## MEGBESZÉLÉS

Súlyos haemophiliában szenvedő betegeknél évente akár 9–12 bevérzés is kialakulhat a célízületben. Ez a vérzés kialakulhat spontán, minimális traumát követően, vagy a mindennapi tevékenység során. Ezeknek a betegeknek a VIII-as és IX-es faktor szintje a normál érték 1%-a alatt van. Az ízületi bevérzés hematológiai kezelése kétféle lehet: profilaktikus vagy alkalmi, igény szerinti kezelés. Az akut haemarthrosis konzervatív kezelésében a faktorpótlás, az ízület nyugalomba helyezése, fizioterápia játsszák a fő szerepet. Az ízületi bevérzések miatt folyamatosan fennálló vagy visszatérő synovitis terápiája, körülbelül 3 hónapos eredménytelen konzervatív kezelést követően a sebészi vagy más módszerekkel végzett synovectomia. Haemophiliás arthropathiában, arthrotomiából először *Storti* végzett synovectomiát 1966-ban, amelyet először 1969-ben publikált (11). *Wiedel* elsőként végzett artroszkópos synovectomiát visszatérő haemarthrosis miatt, ennek kapcsán az ízület mozgásterjedelmét is javította (12). A beavatkozás alatti mozgásterjedelem fokozás az egyik előnye az artroszkópos synovectomiának a

radiosynovectomiához viszonyítva. *Ahlberg*, 1971-ben elsőként számolt be arany (198Au) izotóp sikeres intraarticularis alkalmazásáról vérzékeny betegben, az ízületi vérzések csökkentésére (1). Az általunk végzett vizsgálatban az alsó végtagi ízületi bevérzések átlagosan 88,3%-kal csökkentek radiosynovectomia után.

A radiosynovectomiának számos előnyét ismerjük a sebészivel szemben. Először is helyi érzéstelenítésben elvégezhető. Továbbá kisebb a szövődmények aránya és rövidebb a rehabilitációs ideje.

Végezetül álljon itt egy nemzetközi adat a két eljárás költségeinek összehasonlítására: Az Egyesült Államokban a radiosynovectomia költsége 3000 USD, míg a sebészi, artroszkópos synovectomia ára 61000 USD (9).

A két módszer: a sebészi és radiosynovectomia egyébként egymással kombinálható terápiás eljárások, eredménytelen sebészi synovectomia után radiosynovectomia végezhető, akár ismételve is, s megfordítva is alkalmazhatóak a terápiás algoritmusban.

Eredményeink alapján a radiosynoviorthesis az elsőként ajánlott kezelés a haemophiliás betegek poszttraumás ízületi bevézéseinek kezelésében.

## IRODALOM

1. Ahlberg A.: Radioactive gold in the treatment of chronic synovial effusion in haemophilia. In: *Proceedings of the VII Congress World Federation of Haemophilia, Amsterdam: Excerpta Medica, 1971. 212–215. p.*
2. Chojnowski M. M., Felis-Giemza A, Kobylecka M.: Radionuclide synovectomy – essentials for rheumatologists. *Reumatologia*. 2016. 54. (3): 108-116. <https://doi.org/10.5114/reum.2016.61210>
3. Hoots W. K., Rodriguez N., Boggio L., Valentino L. A.: Pathogenesis of haemophilic synovitis: clinical aspects. *Haemophilia*. 2007. 13. (Suppl 3): 4-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2007.01533.x>
4. Jansen N. W., Roosendaal G., Lafeber F. P.: Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues. *Br. J. Haematol*. 2008. 143. (5): 632-640. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07386.x>
5. Klett R., Puille M., Matter H. P., Steiner D., Stürz H., Bauer R.: Aktivitätsabtransport und Strahlenexposition durch die Radiosynoviorthese des Kniegelenkes: Einfluss unterschiedlicher Therapiemodalitäten. *Z. Rheumatol*. 1999. 58. (4): 207-212. <https://doi.org/10.1007/s003930050172>
6. Madhok R., York J., Sturrock R. D.: Haemophilic arthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 1991. 50. (8): 588-591. <https://doi.org/10.1136/ard.50.8.588>
7. Nacca C. R., Harris A. P., Tuttle J. R.: Hemophilic arthropathy. *Orthopedics*. 2017. 40. (6): e940-e946. <https://doi.org/10.3928/01477447-20170619-05>
8. Országos Haemophilia Regiszter 2017.
9. Silva M., Luck J. V. J., Siegel M. E.: <sup>32</sup>P chromicphosphate radiosynovectomy for chronichaemophilic synovitis. *Haemophilia*. 2001. 7. (Suppl 2): 40-49. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.2001.00109.x>
10. Sokoloff L.: Biochemical and physiological aspects of degenerative joint diseases with special reference to hemophilic arthropathy. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 1975. 240: 285-290. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1975.tb53362.x>
11. Storti E., Traldi A., Tosatti E., Davoli P.: Synovectomy a new approach to haemophilic arthropathy. *Acta Haematol*. 1969. 41. (4): 193-205. <https://doi.org/10.1159/000208851>
12. Wiedel J.: Arthroscopic synovectomy in hemophilic arthropathy of the knee. *Scand. J. Haematol*. 1984. 40: 263-270. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1984.tb02572.x>

### **Dr. Szerb Imre**

Uzsoki Utcai Kórház, Ortopéd–Traumatológiai Osztály

1145 Budapest, Uzsoki u. 29.

E-mail: szerbimre@gmail.com