

## Rehabilitacja osób chorych na hemofilię. Część I – etiologia choroby, obraz kliniczny, zmiany w układzie ruchu i leczenie zachowawcze

Rehabilitation of people with haemophilia. Part I – etiology of the disease, its clinical picture, changes in locomotor system, and conservative treatment

numer DOI: 10.2478/physio-2013-0001

Izabela Jaszczur-Janus<sup>1,2</sup>, Andrzej Janus<sup>3</sup>, Zdzisława Wrzosek<sup>1,2</sup>, Małgorzata Kuliszkiwicz-Janus<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu, Zakład Rehabilitacji, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
*Department and Clinic of Orthopaedic and Traumatologic Surgery, Wrocław Medical University*

<sup>2</sup> Katedra Fizjoterapii i Terapii Zajęciowej w Dysfunkcjach Narządu Ruchu, Akademia Wychowania Fizycznego we Wrocławiu  
*Department of Physiotherapy and Occupational Therapy in Locomotor System Dysfunctions, University School of Physical Education in Wrocław*

<sup>3</sup> Zakład Chirurgii Eksperymentalnej i Badania Biomateriałów, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
*Department of Experimental Surgery and Biomaterials Research, Wrocław Medical University*

<sup>4</sup> Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
*Department and Clinic of Haematology, Blood Neoplasms, and Bone Marrow Transplantation, Wrocław Medical University*

### Streszczenie:

Hemofilia to jedna z najczęściej występujących skaz krwotocznych. Chorujące na nią osoby dotknięte są licznymi zmianami w obrębie narządu ruchu. Odpowiednio prowadzona rehabilitacja jest głównym elementem prawidłowego leczenia, jednak niedostateczna wiedza na temat hemofilii może przyczynić się do stosowania niewłaściwej terapii i być niebezpieczna dla omawianej grupy pacjentów. W pierwszym artykule i cyklu publikacji dotyczących problematyki rehabilitacji osób chorych na hemofilię autorzy przedstawiają etiologię i obraz kliniczny choroby, a także wyjaśniają powstawanie zmian w obrębie stawów i przybliżają metody leczenia substytucyjnego.

**Słowa kluczowe:** hemofilia, rehabilitacja, skaza osoczowa, leczenie, zmiany w układzie ruchu

### Abstract:

Haemophilia is one of the most frequent bleeding diatheses. Patients with it suffer from numerous changes in locomotor system. Although properly conducted rehabilitation is the main component of proper treatment, inadequate knowledge about haemophilia may lead to the use of inappropriate therapy and be a source of danger for the patient group under discussion. In the first part of the series of articles about the problems of rehabilitation of haemophilic patients, the authors describe the aetiology of the disease, its clinical picture, elucidate the emergence of changes in the joints, and bring information on the substitution therapy.

**Key words:** haemophilia, rehabilitation, plasmatic diathesis, treatment, changes in locomotor system

### Wstęp

Według danych opublikowanych w 2011 roku przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie hemofilia stanowi ponad 60% wszystkich zdiagnozowanych w Polsce skaz krwotocznych, co oznacza, że choruje na nią 2605 osób [1]. Mimo że grupa pacjentów jest mała, koszty jej leczenia są bardzo wysokie. Wiąże się to przede wszystkim z wysoką ceną leków, jak również z licznymi zabiegami ortopedycznymi oraz dość częstą hospitalizacją.

Wśród personelu medycznego hemofilia jest chorobą nadal bardzo mało znaną. Wyniki badań ankietowych, które zostały przeprowadzone przez autorów wśród pacjentów cierpiących na omawianą skazę osoczową, wskazują, że jedną z najmniej przygotowanych do pracy z osobami chorymi na hemofilię grupą zawodową są fizjoterapeuci (dane

### Introduction

According to the data published by the Institute of Haematology and Transfusion Medicine, haemophilia accounts for more than 60% of all bleeding diatheses diagnosed in Poland, which is equivalent to 2,605 people [1]. Nevertheless, in spite of such a small number of patients with this disease, the cost of their treatment is very high. This is related above all to the high price of medicines, as well as to numerous orthopedic procedures and fairly frequent hospitalization.

Among medical personnel, haemophilia is still a very little known disease. The results of a questionnaire survey conducted by the authors among patients suffering from this plasmatic diathesis indicate that physiotherapists are one of the professional groups least prepared to work with people

nieopublikowane). Jest to niepokojące zjawisko, szczególnie ze względu na olbrzymią rolę, jaką zgodnie z założeniami Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018 (NPLH) mają odgrywać fizjoterapeuci. Celem NPLH jest poprawa wyników leczenia chorych z rozpoznaniem skaz krwotocznych, a co za tym idzie – polepszenie ich jakości życia. Realizacja programu wiąże się między innymi z łatwiejszym dostępem do leków, jak również z powstaniem centrów leczenia hemofilii, w których będzie prowadzone kompleksowe leczenie pacjentów cierpiących na skazy osoczowe. Zgodnie z założeniami NPLH fizjoterapeuta jest nieodzowną częścią zespołu terapeutycznego. Tym samym powinien znać podstawy etiologii, obowiązujących standardów i metod leczenia hemofilii oraz etiopatogenezę zmian w układzie ruchu. To niezbędną wiedza pomagającą zrozumieć problemy tej grupy pacjentów, a także ułatwiająca opracowanie i realizowanie odpowiedniego programu terapeutycznego, który będzie skuteczny i przede wszystkim bezpieczny dla pacjenta.

Autorzy przedstawiają pierwszy artykuł z cyklu publikacji na temat rehabilitacji osób chorych na hemofilię, poświęcony etiologii choroby i przyczynom zmian w układzie ruchu oraz sposobom leczenia substytucyjnego. Kolejne zawierają będą informacje między innymi na temat leczenia operacyjnego oraz wytycznych dotyczących rehabilitacji pacjentów cierpiących na hemofilię.

## Podstawy genetyczne hemofilii

Hemofilia to choroba uwarunkowana genetycznie, przebiegająca z zaburzeniem procesów krzepnięcia krwi. Gen, którego mutacja odpowiada za rozwój choroby, znajduje się na chromosomie płciowym X. Powstały w wyniku mutacji allel (oznaczany przez autorów jako  $h$ ) jest recesywny, dlatego chorobę dziedziczy się w sposób recesywny, sprzężony z płcią (ryc. 1). Tym samym hemofilia najczęściej dotyka mężczyzn ( $X^h Y$ ), nie objawia się natomiast u kobiet heterozygotycznych ( $X^h X$ ), które mając wadliwy gen, stają się nosicielkami. Zdarzają się również przypadki kobiet będących homozygotami ( $X^h X^h$ ) i chorujących na hemofilię, ale są to sytuacje bardzo rzadkie. Z analizy schematu dziedziczenia hemofilii wynika, że chorujący na hemofilię mężczyzna ( $X^h Y$ ), który planuje potomstwo ze zdrową kobietą ( $XX$ ), może spodziewać się zdrowych synów ( $XY$ ) i córek będących nosicielkami ( $X^h X$ ). Kobieta nosicielka ( $X^h X$ ), planując potomstwo ze zdrowym mężczyzną ( $XY$ ), z 50 procentowym prawdopodobieństwem prześle gen hemofilii swoim dzieciom (synowie chorzy na hemofilię, córki nosicielki). W przypadku potomstwa mężczyzny chorego na hemofilię ( $X^h Y$ ) i kobiety będącej nosicielką ( $X^h X$ ) istnieje ryzyko narodzin chorej na hemofilię kobiety ( $X^h X^h$ ). Rozważając powyższe przykłady, należy jednak zawsze pamiętać, że u 30-50% zdiagnozowanych przypadków wywiad rodzinny jest ujemny. Oznacza to, że u części pacjentów doszło do mutacji spontanicznej (*de novo*) [2].

## Obraz kliniczny hemofilii

Hemofilia należy do grupy skaz krwotocznych. U pacjentów występuje niedobór jednego z osoczowych czynników krzepnięcia, dlatego określa się ją mianem skazy osoczowej. Najczęściej niedobór ten dotyczy czynnika VIII lub czynnika IX. U osoby zdrowej aktywność obydwu czynników powinna wynosić ok. 100%, przy czym jako prawidłowy przyjmuje się zakres 50-150% [3]. Przy niedoborze czynnika VIII mówi się o hemofilii A, w przypadku niedoboru czynnika IX – o hemofilii B. Według danych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie z 2011 roku spośród 4277 osób ze zdiagnozowaną skazą krwotoczną w Polsce 2216 pacjentów dotkniętych było hemofilią A i 389 hemofilią B [1]. W zależności

with haemophilia (unpublished data). It is a disturbing phenomenon, especially taking into account the major role physiotherapists are to perform in the “National Programme of Treatment of Patients with Haemophilia and Related Bleeding Diatheses for 2012–2018” (NPLH). The aim of NPLH is to improve the outcomes of patients diagnosed with bleeding diatheses, which is associated with enhancing their quality of life. The implementation of the programme means, among others, an easier access to medications, as well as the creation of haemophilia treatment centres, where patients with bleeding diatheses are going to receive comprehensive treatment. According to NPLH, a physiotherapist is an indispensable part of a therapeutic team. Consequently, they should know the basic aetiology, current medical standards, and haemophilia therapies, as well as the aetiopathogenesis of the changes in the locomotor system. It is necessary knowledge, which helps to understand the problems of this patient group and also facilitates the development and realization of an appropriate therapeutic programme, which will be efficient and, above all, safe for the patient.

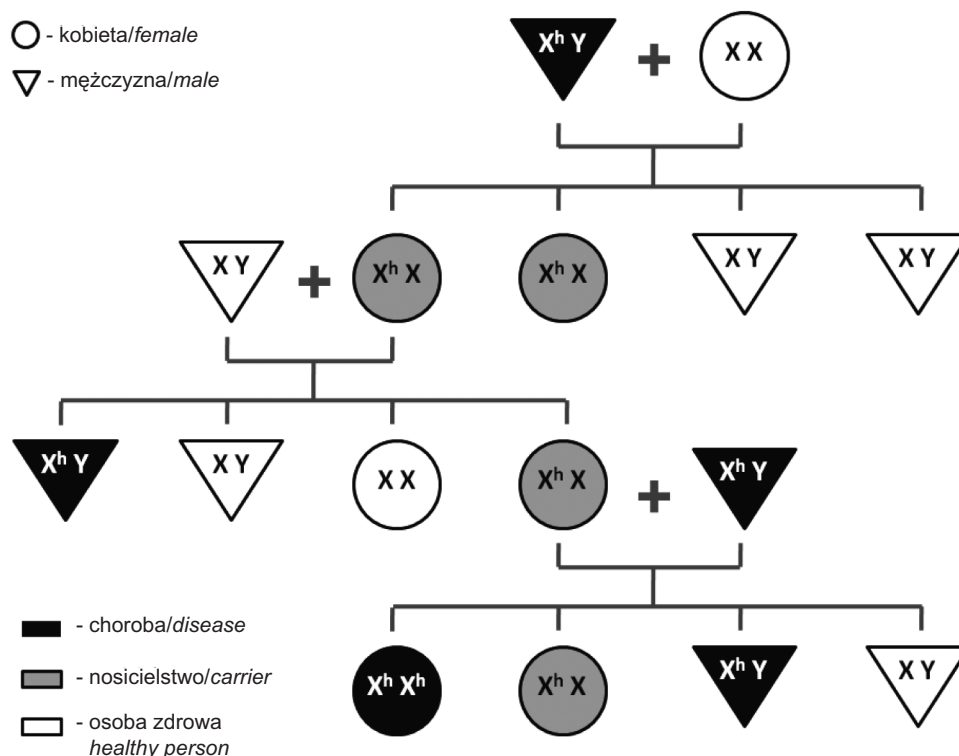
The authors would like to present the first paper of a series on the rehabilitation of people with haemophilia, devoted to the aetiology of the disease, causes of changes in locomotor system, as well as the substitution therapy methods. Subsequent papers will contain information on surgical treatment and the guidelines on the rehabilitation of patients with haemophilia, among others.

## The genetic basis of haemophilia

Haemophilia is a genetically conditioned disease with impaired blood coagulation processes. The gene whose mutation is responsible for the disease is located in the sex chromosome X. The allele produced by the mutation (labelled as  $h$  by the authors) is recessive, therefore the disease is inherited in a recessive sex-linked manner (Fig. 1). Consequently, haemophilia most often affects males ( $X^h Y$ ), whereas it does not manifest in heterozygous females ( $X^h X$ ) who, having the defective gene, become carriers. There are cases of homozygous women ( $X^h X^h$ ) suffering from haemophilia as well, yet these are extremely rare occurrences. Analysing the haemophilia inheritance diagram, a man suffering from the disease ( $X^h Y$ ) who plans to have children with a healthy woman ( $XX$ ) may expect healthy sons ( $XY$ ) and daughters who are carriers ( $X^h X$ ). A woman who is a carrier ( $X^h X$ ), planning children with a healthy man ( $XY$ ), has a 50% probability to pass on the haemophilia gene to her offspring (sons with haemophilia, carrier daughters). In the case of the progeny of a man with haemophilia ( $X^h Y$ ) and a woman who is a carrier ( $X^h X$ ), there is a risk that a woman with haemophilia ( $X^h X^h$ ) may be born. Considering the above examples, one should always remember that in 30–50% of diagnosed cases the family history is negative. It suggests a spontaneous, *de novo* mutation in some patients [2].

## The clinical picture of haemophilia

Haemophilia belongs to a group of bleeding diatheses. The patients are deficient in one of the plasma coagulation factors, thence the name of plasmatic diathesis. Most often it is a deficiency in factor VIII or factor IX. In a healthy person, the activity of both factors should be approximately 100%, while the normal range is 50–150% [3]. The deficiency of factor VIII is called haemophilia A, and the deficiency of factor IX is haemophilia B. According to the data of Institute of Haematology and Transfusion Medicine (IHIT) from 2011, among 4,277 people with diagnosed bleeding diathesis in Poland, 2,216 patients were affected with haemophilia A, and 389 with haemophilia B [1]. Based on the degree of de-



Ryc. 1. Schemat dziedziczenia hemofilii [2]  
 Fig. 1. Diagram showing the inheritance of haemophilia [2]

ści od stopnia niedoboru jednego z wymienionych czynników wyróżnia się postać ciężką (<1% normy), umiarkowaną (1-5% normy) oraz łagodną (>5% i <50% normy) [2].

iciency of one of the mentioned factors, severe form (<1% of norm), moderate form (1–5% of norm), and mild form (>5% and <50% of norm) are distinguished [2].

**Przebieg choroby**

**The course of the disease**

Najcięższy przebieg choroby obserwuje się u osób cierpiących na ciężką postać hemofilii. U pacjentów tych bardzo często mogą występować krwawienia dostawowe bez zauważalnej przyczyny, może ich być nawet do 40 rocznie. Najczęściej dotyczą one stawów kolanowych, łokciowych i skokowo-goleniowych. U pacjentów pojawiają się również krwawienia do mięśni, w tym na przykład do mięśnia biodrowo-łędźwiowego. Wylewy domięśniowe częściej zdarzają się w hemofilii B [1, 2]. W przebiegu choroby występować może również krwiomocz i krwawienia z przewodu pokarmowego, szczególnie w chorobie wrzodowej. Najgroźniejszymi w skutkach są wylewy śródczaszkowe, do ośrodkowego układu nerwowego, które często kończą się zgonem.

The most serious course of the disease is observed in people with severe form of haemophilia. Such patients may have very frequent haemarthroses without any apparent cause; there can be as many as 40 episodes per year. They usually affect knee, elbow, and talocrural joints. Patients also experience intramuscular bleeding, e.g. affecting the iliopsoas muscle. Intramuscular haemorrhages are more frequent in haemophilia B [1, 2]. Uraemia and digestive tract haemorrhages can also occur in the clinical course, especially in ulcer disease. Intracranial haemorrhages, to the central nervous system, are the most threatening in terms of outcome, often proving fatal. Bleedings of the back wall of the throat and the

Tabela 1. Typowe objawy hemofilii w zależności od postaci klinicznej [4]  
 Table 1. Common symptoms of haemophilia, depending on the clinical form [4]

Postać hemofilii Form of haemophilia	Główne objawy Main symptoms
Ciężka Severe	wylewy do stawów i mięśni po niezauważalnych urazach; nadmierne krwawienia po wypadkach, ekstrakcjach zębów i zabiegach chirurgicznych; haemarthroses and intramuscular haemorrhages in unnoticeable injuries; excessive bleeding after accidents, dental extractions, surgical procedures
Umiarkowana Moderate	krwawienia do stawów i mięśni po niewielkich urazach; nadmierne krwawienia po ekstrakcjach zębów i zabiegach chirurgicznych; haemarthroses and intramuscular haemorrhages in small injuries; excessive bleeding after dental extractions, surgical procedures
Łagodna Mild	nadmierne krwawienia po silnych lub rozległych urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów i zabiegach chirurgicznych; excessive bleeding after serious and vast injuries, accidents, dental extractions, and surgical procedures

Niebezpieczne dla życia pacjentów są również krwawienia do tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej, ponieważ mogą prowadzić do asfiksji. Masywne wylewy mogą powstawać po urazach, zabiegach chirurgicznych lub nawet ekstrakcjach zębów [2, 4]. Ciężkość objawów jest związana przede wszystkim z postacią hemofilii, na jaką pacjent choruje (tab. 1).

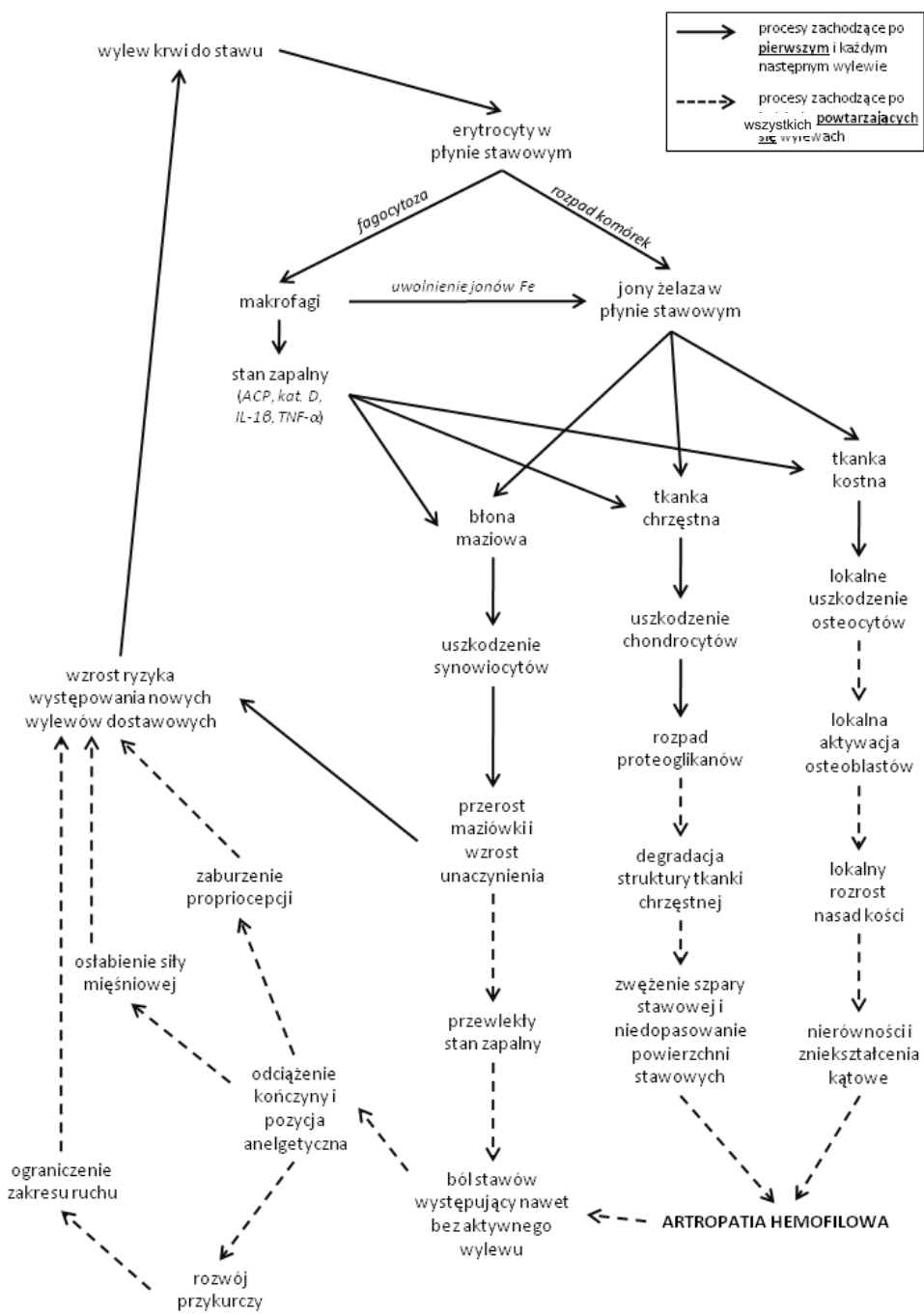
### Zaburzenia w układzie ruchu

Powtarzające się wylewy krwi do stawów i mięśni doprowadzają do degeneracji struktur układu ruchu. Powstałe zmiany nie tylko niekorzystnie wpływają na jakość życia, ale również bardzo często powodują znaczną niepełnosprawność. Największe zmiany zwykle obejmują stawy. Mechanizm ich powstawania przedstawiony został na rycinie 2, a omówiony poniżej.

bottom of the oral cavity are life-threatening for the patients as well, as they may lead to asphyxia. Massive haemorrhages may develop after injuries, surgical procedures, and even dental extractions [2, 4]. Table 1 shows the most important symptoms of haemophilia, depending on its clinical form.

### Disorders of the locomotor system

Repeated intraarticular and intramuscular haemorrhages lead to the degeneration of the locomotor system structures. Observed changes not only negatively influence the quality of life, but very often contribute to severe disability as well. The most pronounced changes are usually located in joints. The mechanism of their formation is shown in Figure 2 and described below.



Ryc. 2. Wpływ wylewów na zmiany zachodzące w stawach

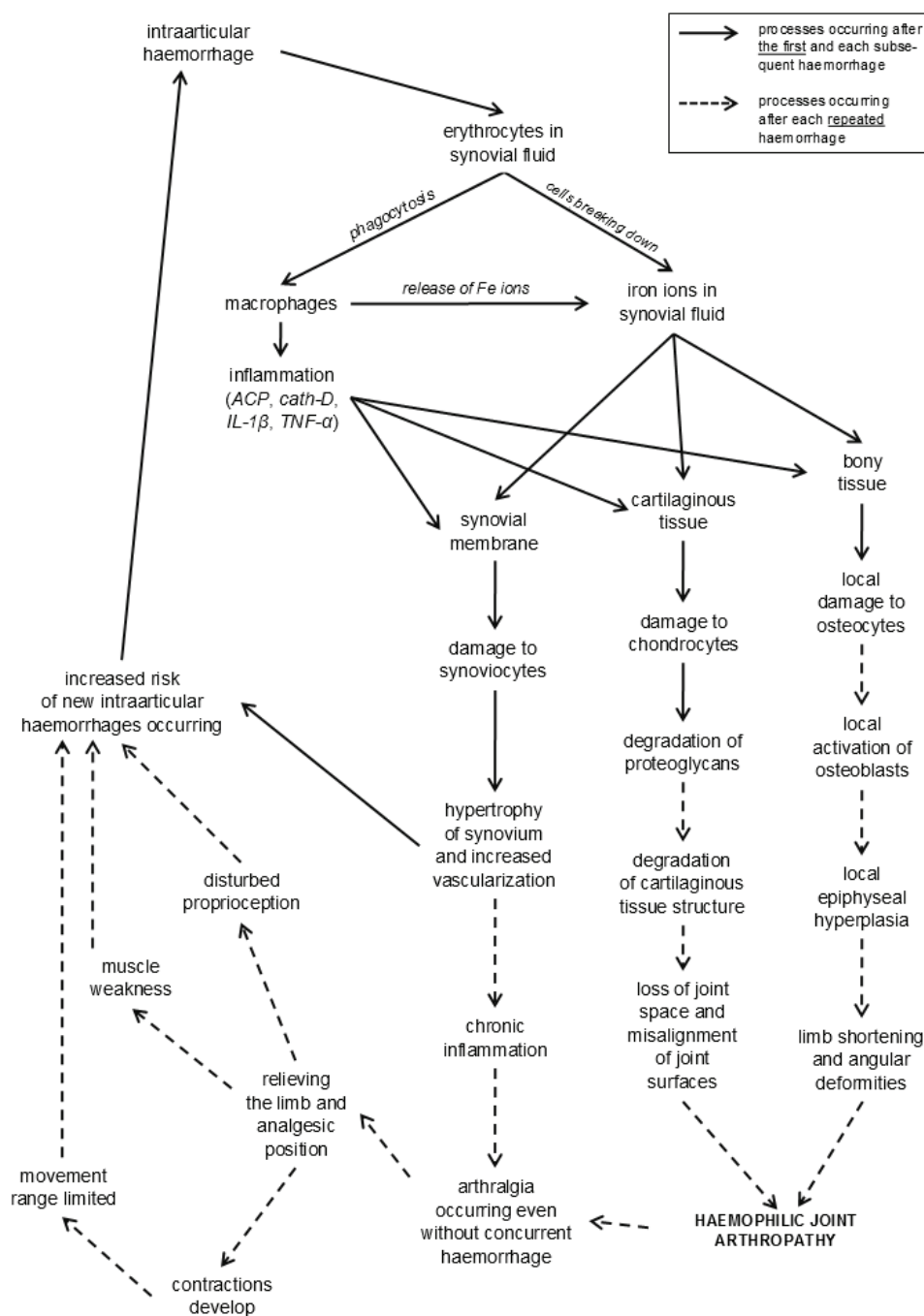


Fig. 2. Effect of haemorrhage on changes in the joints, the description in the text [based on 5, 6, 7, 8, 9]

Krew wynaczyniona do jamy stawu jest źródłem jonów żelaza, które wspólnie z uwalnianymi przez aktywowane makrofagi (komórki fagocytarne biorące udział w usuwaniu wynaczynionej krwi) czynnikami, takimi jak enzymy hydrolytyczne (m.in. kwaśna fosfataza – ACP, i katepsyna D – kat D) oraz czynniki prozapalne (m.in. interleukina pierwsza beta – IL-1β, i kachektyna – TNF-α), wywierają lokalnie niszczące działanie na błonę maziową, tkankę chrzęstną oraz tkankę kostną. Uszkodzenie synowocytów prowadzi do przerostu maziówki i jej przekrwienia, a w przypadku powtarzających się wylewów – do rozwinięcia przewlekłego stanu zapalnego i włóknienia. Zapalne i toksyczne uszkodzenie chondrocytów jest przyczyną częściowej degradacji proteoglikanów, glikoprotein zapewniających między innymi prawidłową ściślność tkanki chrzęstnej, co przy powtarzających się wylewach ma kluczowe znaczenie dla degeneracji chrząstki. To natomiast jest bezpośrednią przyczyną

Blood extravasated to the joint cavity becomes a source of iron ions which, along with the factors released by activated macrophages (phagocytes taking part in removing extravasated blood), including hydrolytic enzymes (such as ACP – acid phosphatase and cath-D – cathepsin D) and inflammatory triggers (such as IL-1β – interleukin-1 beta, TNF-α – cachectin), exert a locally destructive effect on the synovial membrane, cartilaginous and bony tissue. Damage to synoviocytes leads to the hypertrophy and congestion of the synovium, and in the case of repeated haemorrhages to the development of chronic inflammation and fibrosis. Inflammatory and toxic damage to the chondrocytes usually leads to partial degradation of proteoglycans, the glycoproteins ensuring the normal compressibility of cartilaginous tissue, which is crucially important to the degeneration of the cartilage in repeated haemorrhages. This, in turn, is the direct cause of loss of



Ryc. 3. Zmiany w zakresie stawów kolanowych i zaniki mięśni widoczne u chorego na hemofilię A (za zgodą pacjenta)  
 Fig. 3. Changes in the knee joint and muscle wasting in a patient with haemophilia A (with the consent of the patient)

zwężenia szpary stawowej i niedopasowania powierzchni stawowych. Znajdujące się w płynie stawowym jony żelaza wraz z wymienionymi wcześniej mediatorami zapalnymi i enzymami hydrolitycznymi nie są obojętne również dla tkanki kostnej. Lokalne uszkodzenie osteocytów w przypadku powtarzających się wylewów pobudza osteoblasty i indukuje procesy kościotwórcze, które prowadzą do miejscowego rozrostu nasad kości. Makroskopowo proces ten powoduje nierówności i skrzywienia kątowe kończyn [5-9].

Omówione zmiany zachodzące w tkance chrzęstnej i kostnej są wspólnie określane mianem artropatii hemofilowej. Zmiany artropatyczne, podobnie jak przewlekły stan zapalny i zwłóknienie maziówki, przyczyniają się do występowania bólów stawowych, pojawiających się nawet bez aktualnie toczącego się wylewu. Cierpiący pacjenci zaczynają odciążać kończynę i ustawiają ją w pozycjach analgetycznych (minimalizujących odczuwany ból). To z czasem prowadzi do rozwoju przykurczy i ograniczenia zakresu ruchu w stawie, osłabienia siły mięśniowej, a także zaburzenia czucia głębokiego (propriocepcji). Zmiany te łącznie z omówionym wcześniej przerostem i przekrwieniem błony maziowej powodują wzrost ryzyka występowania nowych wylewów dostawowych [6-8]. Każde następne krwawienie napędza natomiast opisane powyżej błędne koło. Osłabiony staw, z częstymi nawrotami krwawień, określane jest mianem stawu docelowego (*target joint*). W badaniu przedmiotowym pacjenta z hemofilią, u którego występują częste wylewy do

joint space and misalignment of joint surfaces. The effect of the iron ions in synovial fluid, together with the inflammatory mediators and hydrolytic enzymes mentioned above, is not neutral for the bony tissue either. Local damage to the osteocytes, in the case of repeated haemorrhages, stimulates the osteoblasts and induces the bone-formation processes leading to local epiphyseal hyperplasia. Macroscopically, this process causes shortening and angular deformities of limbs [5-9].

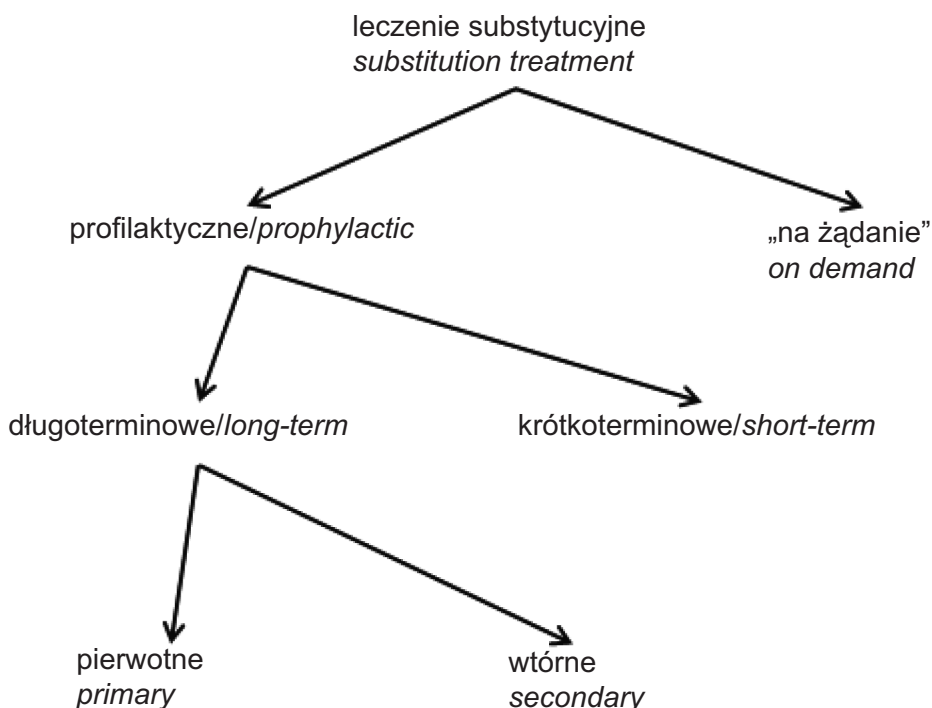
The discussed changes in cartilaginous and bony tissue are collectively described as haemophilic joint arthropathy. Arthropathic lesions, as well as the chronic inflammation and fibrosis of the synovium, contribute to the development of arthralgia, which may occur even without a concurrent haemorrhage. The suffering patients start to relieve the limb and put it in analgesic positions (i.e. minimizing the feeling of pain). In time, this leads to the development of contractions and limitation of the range of movement in the joint, muscle weakness, as well as disturbed proprioception. These changes, in combination with the described above hyperplasia and congestion of the synovium, contribute to the increased risk of new haemarthroses. Whereas each subsequent bleeding feeds the vicious circle, described above and presented in Figure 2 [6-8]. The weakened joint, with frequently repeated bleedings, is referred to as "target joint". In the case of haemorrhages involving muscles, there is direct damage



Ryc. 4. RTG stawu kolanowego z zaawansowaną artropatią hemofilową (za zgodą pacjenta)  
 Fig. 4. X-ray of the knee with severe haemophilic arthropathy (with the consent of the patient)

tego samego stawu, widoczne są zaburzenia osi stawu, rozrosty nasad kości, jak również zaniki mięśni (ryc. 3), a wyniki badań radiologicznych ukazują charakterystyczne zmiany artropatyczne (ryc. 4). W przypadku wylewów obejmujących mięśnie dochodzi do bezpośredniego uszkodzenia włókien.

to the fibres. They lose elasticity and, just as the synovial membrane, they may in time become ingrown with connective tissue. In the case of this type of haemorrhages, a pressure on the neighbouring nerves and neurological disorders may develop.



Ryc. 5. Rodzaje leczenia substytucyjnego koncentratami czynników krzepnięcia  
 Fig. 5. The types of substitution therapy using clotting factor concentrates

Stają się one mniej elastyczne, a z czasem, analogicznie do błony maziowej, mogą przerastać tkanką łączną. W przypadku tego typu wylewów może nastąpić również ucisk na pobliskie nerwy i rozwój zaburzeń neurologicznych.

## Leczenie substytucyjne

Obecnie nie ma metod leczenia przyczynowego hemofilii. Pacjenci poddawani są jedynie leczeniu objawowemu, substytucyjnemu, polegającemu na dożylniej suplementacji koncentratu brakującego czynnika krzepnięcia.

Ogólnie w leczeniu substytucyjnym wyróżnia się leczenie profilaktyczne (długo- i krótkoterminowe) oraz leczenie „na żądanie” (*on demand*). Profilaktykę długoterminową dzieli się na pierwotną (rozpoczętą przed lub po wystąpieniu pierwszego krwawienia do stawu i przed ukończeniem 2. r.ż.) oraz wtórną (rozpoczętą po wystąpieniu dwóch lub więcej wylewów do stawu lub w wieku powyżej 2 lat) (ryc. 5).

W obydwu rodzajach profilaktycznego leczenia długoterminowego osoby chore na hemofilię A otrzymują odpowiednie dawki koncentratu czynnika VIII (trzy razy w tygodniu), a pacjenci z hemofilią B – czynnika IX (dwa razy w tygodniu) [10]. W chwili pisania artykułu, dzięki wprowadzonemu w 2008 roku programowi „Zapobieganie krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię A i B”, profilaktyką długoterminową w Polsce objęte są dzieci do ukończenia 18. r.ż. [11]. Taki sposób suplementacji leków przyczynia się do zmniejszania liczby wylewów, co razem z prawidłowo prowadzoną fizjoterapią obniża prawdopodobieństwo powstania i progresji omówionej wcześniej artropatii hemofilowej.

Oprócz profilaktycznego leczenia długoterminowego wyróżnia się profilaktykę krótkoterminową (sporadyczną), stosowaną na przykład w trakcie leczenia operacyjnego lub intensywnych zabiegów fizjoterapeutycznych. W tym wypadku wielkość dawki i częstość podawania koncentratu czynnika ustalana jest indywidualnie przez hematologa prowadzącego pacjenta, a także uzależniona od rozległości realizowanej procedury oraz uwarunkowań osobniczych [10,11].

Ostatnim rodzajem leczenia substytucyjnego jest leczenie „na żądanie”. Polega ono na podawaniu koncentratu czynnika krzepnięcia dopiero w momencie wystąpienia krwawienia. Leczenie to zwykle odbywa się w warunkach domowych, ponieważ większość pacjentów umie samodzielnie wykonać dożylnie wkłucie i podać sobie lek.

Pewna grupa pacjentów cierpi na hemofilię powikłaną inhibitorem. Mianem inhibitora określane są swoiste przeciwciała skierowane przeciwko białku czynnika pochodzącemu z podawanych koncentratów. W tej grupie chorych standardowe leczenie substytucyjne nie przynosi oczekiwanego rezultatu. Jedyne skuteczne sposoby radzenia sobie z istniejącym krwawieniem to stosowanie tzw. koncentratów czynników omijających, które z pominięciem uszkodzonej części osoczowej kaskady krzepnięcia aktywują proces generowania trombiny i wytworzenia skrzepu [12, 13]. Leczenie takie jest jednak bardzo kosztowne i wprowadzane najczęściej w sytuacjach ratowania życia i zdrowia. Tym samym należy pamiętać, że pacjenci z hemofilią powikłaną inhibitorem nie powinni mieć przeprowadzanych na przykład intensywnych zabiegów kinezyterapeutycznych, ponieważ mogą doprowadzić one do rozwoju trudnego do opanowania wylewu.

## Uwagi dodatkowe

Fizjoterapeuci pracujący z osobami chorymi na hemofilię powinni pamiętać, aby nie zalecać im stosowania niektórych ogólnodostępnych leków przeciwbólowych. Leki będące pochodnymi kwasu acetylosalicylowego mogą zaburzać agregację płytek krwi, dodatkowo upośledzając już zaburzone osoczowe procesy krzepnięcia (zwiększone ryzyko krwotoków). Inne leki zaliczane do szerokiej grupy niesteroidowych

Figure 3 presents the changes in knee joints and muscular atrophies in a patient with haemophilia, and Figure 4 shows an x-ray of a knee joint with severe haemophilic joint arthropathy.

## Substitution therapy

Currently there is no causative therapy for haemophilia. Patients undergo symptomatic, substitution treatment only, in which they receive intravenous supplementation with a concentrate of the missing coagulation factor. The current types of therapy are shown in Figure 5 and described below.

The general division of substitution therapy distinguishes between prophylactic treatment (long- and short-term) and so-called on-demand treatment. Long-term prophylaxis may be divided into primary (beginning before or after the first haemarthrosis has occurred and before 2 years of age) and secondary (beginning after two or more haemarthroses or over two years of age). In both types of long-term prophylactic treatment, the patients with haemophilia A receive appropriate doses of the factor VIII concentrate (three times per week), and the patients with haemophilia B of factor IX (two times per week) [10]. At the time of writing this paper, thanks to the “Prevention of Bleeding in Children with Haemophilia A and B” programme, introduced in 2008, long-term prophylaxis is provided to children until 18 years of age [11]. This method of medicine supplementation contributes to the decrease in the number of haemorrhages, which along with properly conducted physiotherapy lowers the likelihood of development and progress of the haemophilic joint arthropathy described above.

Apart from long-term prophylactic treatment, short-term (sporadic) prophylaxis can also be distinguished, used e.g. during surgical treatment or intensive physiotherapy. In this case, the dose and frequency of administering the factor concentrate is determined individually by the patient's haematologist and also depends on the extent of the undertaken procedure and individual conditions [10,11].

The final type of substitution therapy is on-demand treatment. It consists of administering the coagulation factor concentrate only by the occurrence of bleeding. This treatment usually takes place at home, as most patients can give themselves an intravenous injection and administer the drug.

There is a group of patients suffering from inhibitor-complicated haemophilia. The name of inhibitor refers to specific antibodies to the factor protein coming from the administered concentrates. In this patient group, the standard substitution therapy does not yield the expected outcome. The only efficient method of coping with current bleeding is using concentrates of the so-called bypassing factors which bypass the damaged plasmatic part of the coagulation cascade and activate the process of thrombin generation and clot formation [12, 13]. However, this treatment is very costly and thus generally used in life- and health-saving situations. Consequently, one should remember that patients with inhibitor-complicated haemophilia should not be subjected to, for instance, intensive kinesiotherapeutic sessions, as they may lead to a difficult to control haemorrhage.

## Additional notes

Physiotherapists working with patients with haemophilia should remember not to recommend them using some of the commercially available painkillers. Drugs which are derivatives of acetylsalicylic acid may disturb platelet aggregation, which further hinders the already impaired plasmatic coagulation processes (increased risk of haemorrhages). Whereas other drugs belonging to the broad



leków przeciwzapalnych (NLPZ) mogą natomiast podrażniać błonę śluzową przewodu pokarmowego i prowadzić do rozwoju choroby wrzodowej (zagrożające życiu chorych na hemofilię krwawienia z przewodu pokarmowego) [14]. Fizjoterapeuci, mając bezpośredni kontakt z tą grupą chorych, powinni również brać pod uwagę to, że część pacjentów może być zarażona wirusem HCV i (lub) HBV. Dotyczy to szczególnie osób urodzonych przed 1991 rokiem, które w toku swojego leczenia otrzymywały słabo oczyszczone preparaty osoczo pochodne. Dlatego wskazane jest zachowanie podstawowych środków ostrożności i wykluczanie bezpośredniego kontaktu na przykład z krwawiącymi ranami lub zabezpieczającymi je opatrunkami [15].

## Wnioski

1. Ze względu na poprawiające się warunki leczenia hemofilii w Polsce i wzrastającą w omawianej grupie pacjentów świadomość dużej roli rehabilitacji przed fizjoterapeutami stawiane są nowe wymagania. Fizjoterapeuci uwzględnieni jako członkowie zespołu terapeutycznego przewidzianego w Narodowym Programie Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne powinni wzbogacić swoją wiedzę teoretyczną z zakresu etiologii, obowiązujących standardów i metod leczenia hemofilii, a także etiopatogenezy zmian w układzie ruchu. Ponieważ osoby chore na hemofilię coraz częściej zgłaszają się do ośrodków i gabinetów rehabilitacyjnych, wymienione aspekty okazują się niezbędne dla lepszego zrozumienia problemów tej grupy pacjentów.
2. Autorzy artykułu związani są z problematyką hemofilii. Główny autor współpracuje z Polskim Stowarzyszeniem Chorych na Hemofilię, ponadto wykorzystując wiedzę i doświadczenie z zagranicznych staży, z powodzeniem zajmuje się terapią tej grupy chorych. Przygotowany przez autorów cykl publikacji na temat rehabilitacji osób chorych na hemofilię ma za zadanie nie tylko przybliżyć podstawy etiologii skaz osoczoowych i ich leczenia, ale również ułatwić opracowywanie i realizowanie odpowiedniego programu terapeutycznego, który będzie skuteczny i bezpieczny dla tej grupy pacjentów.

group of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) may irritate the digestive tract mucous membrane and lead to the development of ulcer disease (digestive tract bleedings, life-threatening for patients with haemophilia) [14]. Physiotherapists in direct contact with this patient group should also be aware that some of them may have been infected with the HCV and/or HBV viruses. This is particularly the case of patients born before 1991, who in the course of their treatment have been administered poorly purified plasma-derived preparations. Therefore it is recommended to take the basic precautions and preclude any direct contact with, e.g., bleeding wounds and their dressings [15].

## Summary

1. Regarding the improving conditions of haemophilia therapy in Poland and the growing awareness of the patient group in question concerning the importance of rehabilitation, physiotherapists are facing new requirements. Physiotherapists considered as members of a therapeutic team envisioned in the "National Programme for Treatment of People with Haemophilia and Related Bleeding Diatheses" should increase their theoretical knowledge of aetiology, current medical standards, and haemophilia therapies, as well as the aetiopathogenesis of the changes in the locomotor system. Taking into account that patients with haemophilia visit the rehabilitation rooms and centres with increasing frequency, the aspects mentioned above are necessary for a better understanding of the problems of this patient group.
2. The authors of this paper are involved in the question of haemophilia. The main author cooperates with the Polish Association of Patients with Haemophilia; also, using the knowledge and experience gained during internships abroad, she is successfully involved in the therapy of this patient group. The cycle of publications on the rehabilitation of people with haemophilia, prepared by the authors, is meant not only to provide knowledge on the basic aetiology of plasmatic diatheses and their treatment but also to facilitate the development and implementation of a proper therapeutic programme, both efficient and safe for this patient group.

## Piśmiennictwo References

- [1] Ministerstwo Zdrowia, *Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018*, Warszawa 2011, on-line: <http://www.mz.gov.pl> [dostęp: 18.05.2013].
- [2] Windyga J., *Skazy krwotoczne osoczkowe wrodzone*, [w:] Szczeklik A. (red.), *Choroby wewnętrzne*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2006, 1571-1575.
- [3] Windyga J., *Zaburzenia hemostazy*, [w:] Mariańska B., Fabiańska-Mitek J., Windyga J., *Badania laboratoryjne w hematologii*, PZWL, Warszawa 2006, 166-191.
- [4] Windyga J., *Hemofilie – postępy w diagnostyce i leczeniu*, *Acta Haematol. Pol.*, 2010, 41, 183-199.
- [5] Luck J.V. Jr, Silva M., Rodriguez-Merchan E.C., et al., *Haemophilic arthropathy*, *J. Am. Acad. Orthop. Surg.*, 2004, 12, 234-245.
- [6] Lafeber F.P., Miossec P., Valentino L.A., *Physiopathology of haemophilic arthropathy*, *Haemophilia*, 2008, 14 (supl. 4), 3-9.
- [7] Valentino L.A., *Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy*, *J. Thromb Haemost.*, 2010, 8, 1895-1902.
- [8] Acharya S.S., *Exploration of the pathogenesis of haemophilic joint arthropathy: understanding implications for optimal clinical management*, *Br. J. Haematol.*, 2012, 156, 13-23.
- [9] Klukowska A., Czyrny Z., Łaguna P., i wsp., *Zmiany w stawach kolanowych u dzieci chorych na hemofilię w badaniach obrazowych*, *Acta Haematol. Pol.*, 2002, 33, 83-92.
- [10] Klukowska A., *Profilaktyka u chorych na hemofilię*, *Acta Haematol. Pol.*, 2009, 40, 493-500.
- [11] Narodowy Fundusz Zdrowia, *Zapobieganie krwawieniom u dzieci chorych na hemofilię A i B – program terapeutyczny NFZ 2012*, Łódź 2012, on-line: <http://www.nfz-lodz.pl> [dostęp: 18.05.2013].
- [12] Witmer C., Young G., *Factor VIII inhibitors in haemophilia A: rationale and latest evidence*, *Ther. Adv. Hematol.*, 2013, 4, 59-72.
- [13] Castaman G., Bonetti E., Messina M., et al., *Inhibitors in haemophilia B: the Italian experience*, *Haemophilia*, 2013, 19, 686-690.
- [14] Jamrozik M., *Leki przeciwwskazane przy hemofilii*, *Biuletyn Informacyjny Polskiego Stowarzyszenia Osób Chorych na Hemofilię*, 2000, 3, 2-3.

- [15] Windyga J., Grabarczyk P., Stefańska E., i wsp., Częstość zakażeń HCV, HBV i HIV u chorych na ciężką hemofilię w Polsce: porównanie chorych urodzonych przed i po 1991 roku, Przegl. Epidemiol., 2008, 62, 415-423.

**Adres do korespondencji:**

**Address for correspondence:**

Izabela Jaszczur-Janus  
Katedra Fizjoterapii i Terapii Zajęciowej  
w Dysfunkcjach Narządu Ruchu  
Akademia Wychowania Fizycznego  
al. I.J. Paderewskiego 35  
51-612 Wrocław  
e-mail: izabela.jaszczur@awf.wroc.pl

**Wpłynęło/Submitted: I 2013**  
**Zatwierdzono/Accepted: III 2013**