

Giuseppe Di Natali¹, Ettore Carlisi¹, Luca Marin², Claudio Lisi¹

La valutazione della qualità della vita e dell'artropatia nel paziente emofilico adulto

¹ Rehabilitation Unit, Department of Medicine, Foundation IRCCS Hospital "San Matteo" Pavia

² Department of Rehabilitation, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Czech Republic

RIASSUNTO. L'emofilia nella forma clinica più severa può portare ad alterazioni dello stato fisico e psicosociale con importanti ripercussioni sulla qualità della vita. **Scopo.** È stato condotto uno studio retrospettivo per evidenziare quanto incide l'artropatia emofilica sulla qualità della vita.

Materiali. Sono stati considerati 25 pazienti, di età media di 42aa (min17-max71) affetti da emofilia A, 18 presentavano la forma clinica severa (72%). Per la funzionalità articolare è stata utilizzata la scala di valutazione WFH Physical Examination Score, specifica per l'emofilia; le articolazioni prese in esame sono state: ginocchio, tibio-tarsica, anca e gomito. Per la valutazione della qualità della vita sono stati utilizzati due questionari generici auto compilativi, SF-36 e l'EQ 5D.

Risultati. Valori statistici significativi hanno dimostrato che l'artropatia influenza il dominio SF-36 della salute generale ($p < 0.010$) e lo stato di benessere soggettivo EQ-VAS ($p = 0.007$).

Conclusioni. Nel trattamento dell'artropatia emofilica risulta fondamentale la prevenzione intesa sia come terapia medica profilattica, sia come trattamento fisioterapico al fine di mantenere o migliorare la funzione articolare e nello stesso tempo avere un ruolo fondamentale nel migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Parole chiave: Emofilia, Artropatia, Qualità della Vita, Trattamento fisioterapico.

ABSTRACT. Haemophilia in its most severe clinical form can lead to alterations in the physical and psychosocial state with important repercussions on the quality of life.

Purpose. A retrospective study was conducted to highlight the impact of haemophilic arthropathy on quality of life.

Materials. We considered 25 patients, with a mean age of 42 years (min 17 – max 71) with haemophilia A, 18 had the severe clinical form (72%). The WFH Physical Examination Score, specific for haemophilia, was used for joint function; the joints examined were: knee, ankle, hip and elbow.

To assess the quality of life, two generic self-filling questionnaires were used, SF-36 and the EQ 5D.

Results. Significant statistical values have shown that arthropathy affects the SF-36 domain of general health ($p < 0.010$) and the subjective well-being EQ-VAS ($p = 0.007$).

Conclusions. In the treatment of haemophilic arthropathy, prevention is essential, understood both as a prophylactic medical therapy and as a physiotherapeutic treatment in order to maintain or improve joint function and at the same time play a fundamental role in improving the quality of life of patients.

Key words: Haemophilia, arthropathy, Quality of Life, Physiotherapeutic treatment.

Introduzione

Sotto il termine "emofilia" sono racchiuse tre sindromi emorragiche, geneticamente condizionate, caratterizzate dalla carenza di specifici fattori che giocano un ruolo fondamentale nella via intrinseca del processo emostatico, il fattore VIII nell'emofilia A, il fattore IX nell'emofilia B e il fattore XI nell'emofilia C. La più rilevante delle tre forme, sia in termini di severità del quadro clinico quanto nell'aspetto epidemiologico, è l'emofilia A che rappresenta circa l'80% delle manifestazioni raggruppate sotto questo termine (1,2).

Gli emartri interessano circa il 75-90% dei pazienti emofilici, sono considerati una peculiare caratteristica di questo quadro clinico-patologico (1,3,4) e responsabili della artropatia cronica emofilica che può preludere all'instaurarsi di una disabilità duratura.

Le articolazioni più frequentemente interessate sono il ginocchio (45%), il gomito (30%) e la caviglia (15%), quest'ultima di maggiore importanza nell'infanzia, soprattutto nella fascia di età compresa tra i 2 e i 5 anni (5).

Sono principalmente interessate le articolazioni più soggette a traumi, anche se spesso la causa scatenante del versamento non è riconosciuta; solo nel 30% dei casi, infatti, il paziente riferisce un trauma o un episodio anamnestico significativo a tal riguardo (6).

L'artropatia emofilica, risultato di numerosi emartri interessanti una medesima articolazione, è caratterizzata clinicamente da dolore, limitazione funzionale, ipotrofia muscolare e deviazione assiale (7); la comparsa di una limitazione funzionale è legata soprattutto alla rigidità articolare, in particolare alla flessione fissa dell'articolazione interessata (8).

La moderna gestione dell'emofilia ha quindi grandemente influenzato non solo la sopravvivenza dei pazienti, i loro sintomi clinici e l'outcome funzionale, ma anche la qualità della vita percepita (9,10,11).

Infatti, se lo scopo iniziale era di aumentare l'aspettativa di vita, oggi lo scopo, in parte raggiunto, è quello di prevenire l'artropatia emofilica e le sequele muscoloscheletriche che possono causare disabilità, cercando di raggiungere un Annual Bleeding Rate (ABR), tasso di sanguinanti annuo, pari a zero, modificando l'approccio al paziente.

La disponibilità dei fattori sostitutivi ha sicuramente permesso una svolta nel trattamento del paziente emofilico, permettendo un aumento delle capacità funzionali e del benessere psicofisico (12).

Uno dei passi più importanti è stato sicuramente l'introduzione della terapia con fattore sostitutivo a domicilio e della profilassi che, riducendo il numero e la frequenza degli eventi emorragici spontanei e ridimensionando la gravità degli eventi emorragici secondari a traumi, ha permesso non solo di raggiungere un'aspettativa di vita sovrapponibile a quella dei soggetti non affetti dalla patologia emofilica ma ha anche aumentato le possibilità del paziente di condurre una vita quanto più normale possibile, con diminuzione delle assenze da scuola, aumento delle capacità lavorative, con conseguente migliore istruzione e diminuzione dell'assenteismo dal lavoro (13,14,15).

I pazienti gravi o moderati gravi trattati in regime di profilassi fin dalla tenera età e presentando quindi un ridotto danno articolare con un netto calo dell'artropatia debilitante e deformante instaurano un rapporto con la malattia profondamente diverso rispetto ad anni fa, perché, sebbene il loro danno articolare sia minimo e conducano una vita normale, desiderano comunque essere liberi dalla malattia soprattutto per il fatto di doversi sottoporre costantemente e per tutta la vita ad una cura, che se non seguita potrebbe compromettere seriamente il loro stato di salute (16,17).

La valutazione della qualità della vita tramite misure HR-QoL ha dimostrato l'impatto positivo del trattamento profilattico sulla qualità della vita degli adulti con emofilia (18), sebbene manchi una chiara evidenza di un impatto positivo della profilassi a lungo termine sulla qualità della vita nei minori (19) in quanto è necessario un campione di grandi dimensioni per valutare l'impatto del trattamento, al fine di controllare la relazione confondente tra il trattamento e condizioni cliniche (20).

In questo studio abbiamo voluto valutare l'effetto dell'artropatia emofilica sulla qualità della vita in quanto riteniamo che la sua misura sia particolarmente importante per valutare l'impatto di una malattia cronica, in cui i parametri clinici non sono direttamente correlati allo stato funzionale ed alla condizione di benessere.

Materiali e metodi

È stato condotto uno studio retrospettivo su pazienti reclutati dall'ambulatorio di emofilia e coagulopatia del Policlinico San Matteo di Pavia e visitati durante il periodo di check-up annuale.

Il numero totale di pazienti visitati è stato di 54 e di questi sono stati selezionati 25 emofilici con i seguenti criteri di inclusione:

- Età superiore ai 16 anni
- Emofilia A di grado moderato o severo.

La scheda di rilevazione dati è stata compilata al momento dell'arruolamento, raccogliendo dati demografici, numero e sedi più frequenti di sanguinamento, terapia farmacologia effettuata, eventuali ospedalizzazioni o pra-

tiche chirurgiche effettuate ed infine la valutazione della funzionalità articolare.

La condizione articolare ed il dolore sono stati valutati applicando l'esame fisico delle articolazioni (physical examination) e la scala del dolore (pain) raccomandati dalla Orthopedic Advisor Committee of World Federation of Haemophilia (Tabella I) ed estrapolati dal World Federation of Hemophilia Physical Examination Score (anche chiamato Gilbert score). Il WFH Physical Examination Score è stato il principale strumento di valutazione utilizzato per indagare la salute delle articolazioni nei pazienti con emofilia fino a pochi anni fa e, sebbene risultati meno sensibile del Hemophilia Joint Health Score, rende possibile la differenziazione dei pazienti in diversi gruppi, per esempio rispetto alla gravità della patologia e sul tipo di trattamento seguito. Può essere utilizzata nei bambini, negli adulti e in popolazioni di paziente che presentano una grave compromissione articolare come i pazienti con inibitori non controllati, o con accesso limitato alle terapie. Questo score misura la salute articolare delle articolazioni che presentano nell'emofilia la maggiore incidenza di affezioni articolari per il numero più elevato degli episodi emorragici: ginocchia, caviglie, gomiti; può essere inoltre utilizzato come misura di esito dei trattamenti riabilitativi. Tale score possiede un punteggio globale dato dalla somma di tutti gli score (tanto maggiore è il punteggio, tanto minore sarà la salute articolare) ed un punteggio specifico per ciascuna articolazione.

La scheda dell'esame fisico esamina rispettivamente: la tumefazione articolare, l'atrofia muscolare, la deformità assiale, il crepitio durante il movimento, la perdita del ROM, la contrattura in flessione, l'instabilità ed infine il dolore articolare (21,22,23,24); lo score di tale scheda è compreso tra 0 = migliore condizione articolare a 12 peggiore condizione articolare (Tabella I). La scheda del dolore possiede invece un score da 0 = assenza di dolore a 3 = dolore grave (Tabella II).

I livelli di qualità di vita al momento dell'arruolamento sono espressi dal punteggio dei questionari della Health Related Quality of Life (HR-QoL), che sono rappresentati dal questionario SF-36 e EQ-5D, in cui il paziente indica la percezione dello stato di salute soggettivo al momento della compilazione.

Il questionario SF-36 è apprezzato per la sua brevità (il soggetto impiega in media dieci minuti per la sua compilazione) e per la sua precisione (è uno strumento valido e riproducibile) (25,26). Risulta quindi estremamente sintetico, riassuntivo delle dimensioni rilevanti della qualità della vita e facilmente interpretabile (27,28).

SF-36 e L'EQ-5D sono strumenti di valutazione soggettivi in cui il paziente è direttamente coinvolto nella compilazione ed in letteratura è stata riscontrata una forte correlazione tra le due scale per quanto concerne la valutazione dell'emofilia (29,30,31,32).

Il questionario SF-36 è generico ed auto-compilato (o somministrato sia dal vivo che durante un'intervista telefonica) che stima otto settori di salute, includendo sia settori fisici che psichici. Vengono inoltre calcolati gli indici sommari della componente fisica e della componente mentale. Ogni settore ha un punteggio compreso tra 0

Tabella I. Physical joint examination recommended by the Orthopaedic Advisory Committee of the World Federation of Haemophilia

Physical finding	Score	Scoring key
Swelling	0 or 2 + (S)	0 = none 2 = present (S) if chronic synovitis is present
Muscle atrophy	0-1	0 = \leq 1 cm 1 = present
Knee	0-2	Axial deformity: measured on knee and ankle only 0 = 0-7° valgus 1 = 8-15° valgus or 0-5° varus 2 = > 15° valgus or > 5° varus
Ankle	0-2	0 = No deformity 1 = < 10° valgus or < 5° varus 2 = > 10° valgus or > 5° varus
Crepitance on motion	0-1	0 = none 1 = present
Range of motion	0-2	0 = loss of < 10% of total full range of motion (FROM) 1 = loss of 10-33 1/3% of total FROM 2 = loss of > 33 1/3% of total FROM
Flexion contracture	0 or 2	0 = < 15% fixed flexion contracture 2 = \geq 15% fixed flexion contracture at hip or knee or equinus at ankle
Instability	0-2	0 = none 1 = present but neither interferes with function nor requires bracing 2 = instability that creates a functional deficit or requires bracing
Total	0-12 0-10	Ankle or Knee Elbow

Tabella II. Pain score recommended by the Orthopedic Advisory Committee of the WFH

Score	Pain finding
0	No pain, no functional deficit, no analgesic use except with acute haemarthrosis
1	Mild pain, does not interfere with occupation nor with activities of daily living; may require occasional non-narcotic analgesic
2	Moderate pain, partial or occasional interference with occupation or activities of daily living
3	Severe pain, interferes with occupation or activities of daily living, requires frequent use of non-narcotic and narcotic medications

(pessima qualità della vita) e 100 (massima qualità della vita). I settori indagati sono: salute fisica (AF: Attività Fisica, RF: limitazioni delle attività specifiche del suo Ruolo dovute a problemi Fisici, DF: Dolore Fisico), salute in generale (SG: Salute in Generale, VT: Vitalità), salute psicologico-emotiva (AS: limitazioni nella attività di tipo sociale, RE: limitazioni delle attività specifiche del ruolo dovute a problemi Emotivi, SM: Salute Mentale). È possibile calcolare, inoltre, i valori dei due indici sintetici: Indice sommario componente fisica (ISF) ed Indice sommario componente mentale (ISM) che sono ricavati dalle 8 scale e permettono di sintetizzare i risultati di tutte le scale: più alto è il punteggio, migliore è il livello di salute percepita. Questo questionario differenzia popolazioni con problemi fisici o con problemi psichiatrici, oppure gruppi di popolazione con condizioni mediche severe da gruppi con condizioni moderatamente compromesse o sane. In Italia il questionario è stato tradotto ed adattato culturalmente a metà degli anni 90 nell'ambito del progetto IQOLA (33).

Il questionario EQ-5D è auto-compilato, indaga lo stato della qualità della vita al momento della compila-

zione ed ha due componenti: descrizione e valutazione dello stato di salute (1).

La parte descrittiva esplora la qualità della vita attraverso cinque dimensioni (5D); capacità di movimento, cura della persona, attività abituali, dolore/fastidio e ansia/depressione. La dimensione della capacità di movimento raccoglie informazioni sulla capacità del cammino; quella della cura della persona sulla capacità di lavarsi o vestirsi da soli; quella delle attività abituali sulle capacità prestative in "lavoro, studio, lavori domestici, famiglia o attività ricreative"; quella del dolore/fastidio sulla quantità di dolore o fastidio; quella dell'ansia/depressione sull'entità dell'ansia o della depressione. Ogni singola dimensione prevede, a sua volta, tre livelli di gravità: nessun problema, problema di qualche entità, problema di estrema gravità.

La parte di valutazione (EQ-VAS) esplora la qualità della vita utilizzando una scala visiva analogica (VAS) di 20 cm con punteggio variabile da 0 a 100 con due note alle estremità della scala in cui il valore di fondo (0) corrisponde alla "peggiore salute che puoi immaginare" ed il valore più alto (100) corrisponde alla "migliore salute che puoi immaginare".

La validità e l'affidabilità del questionario EQ-5D sono state valutate per varie condizioni di salute, tra cui cancro, diabete di tipo 2, BPCO, asma e malattie cardiovascolari e così via (3); tale questionario è stato anche raccomandato alla popolazione anziana come misura generica dello stato di salute, in combinazione con altre misurazioni supplementari per catturare tutti gli aspetti correlati nella loro qualità di vita (6,34,35,36).

ANALISI STATISTICA

Per un'analisi descrittiva i dati parametrici del campione sono stati mostrati come media.

Il calcolo dei punteggi sulla qualità di vita (SF-36 e EQ-5D) è stato stimato attraverso l'uso di appropriati algoritmi standard degli Stati Uniti.

Per la valutazione della consistenza interna del questionario SF-36 è stato calcolato il coefficiente α di Cronbach, il cui valore significativo risulta $> 0,70$.

Il confronto tra gruppi di pazienti, in rapporto a caratteristiche cliniche differenti, è stato testato con il test di Spearman, il test di Kruskal-Wallis e infine con il test di Mann-Whitney.

In particolare è stata valutata la correlazione tra gli indicatori di qualità di vita (EQ-5D e SF-36) e i livelli di score articolare, con il test di Spearman per verificare la coerenza interna dei diversi indicatori applicati al nostro campione.

È stata ricercata l'associazione tra la frequenza di ematriti e la limitazione articolare usando il test non parametrico di Kruskal-Wallis.

La correlazione tra EQ-5D e l'articolarietà è stata testata con il test di Mann-Whitney.

Per il confronto tra medie è stato usato il test t di Student: nello specifico è stato usato nel confronto tra SF-36 e la VAS e tra SF-36 e il PCS e il MCS.

$P < 0,05$ è stato definito come significativo. L'analisi statistica è stata effettuata con il software SPSS version 11.0 (SPSS. Chicago, IL).

Risultati

Le caratteristiche del campione sono descritte in Tabella III.

Nella valutazione effettuata tramite il physical examination una correlazione significativa è stata trovata tra il dolore e la limitazione articolare, con coefficiente di correlazione di Spearman = 0,537 (valore di $p = 0.006$).

QUALITÀ DELLA VITA

La Tabella IV relativa al questionario SF-36 riporta i risultati medi e DS dei singoli domini.

Tabella III. Description of the patients (N = 25)

Variable	Value
<i>Age (years):</i>	
- Mean (SD)	41.6 (14.1)
- Median (min - max)	43.0 (17 - 71)
<i>Frequency of patients with:</i>	
- Hemophilia A (N, %)	25 (100%)
- Severe hemophilia (N, %)	18 (72.0%)
<i>Treatment regimen:</i>	
- On demand (N, %)	20 (80.0)
- Prophylaxis (N, %)	5 (20.0)
<i>Frequency of monthly joint haemorrhages:</i>	
- median (min-max)	2.0 (0.0 - 12.0)
- patients with: no episode (N, %)	4 (16.0)
- > 0 to 1 episode per month (N, %)	2 (8.0)
- > 1 to 3 episodes per month (N, %)	8 (32.0)
- > 3 episodes per month (N, %)	11 (44.0)
<i>Physical examination:</i>	
- Median (min - max)	14.0 (3.0 - 32.0)
- Patients with minimum score	2 (8.0)
- Patients with maximum score	1 (4.0)
<i>Chronic Synovitis:</i>	
- not present (N, %)	25 (100)
<i>Pain:</i>	
- median (min-max)	2.0 (0.0 - 12.0)
- Patients with pain score = 0 (N, %)	7 (28.0)
- Patients with pain score = 12 (N, %)	1 (4.0)

* The right and left knees, ankles, elbows and hips were considered in the computa

L'analisi di correlazione degli otto items del questionario SF-36 rivela un coefficiente di Cronbach elevato (0,9) con una media di 59,8 per quanto riguarda l'items attività fisica, il che indica che la coerenza all'interno della scala è alta.

La Tabella V descrive i risultati del questionario EQ-5D.

Tabella IV. SF-36 results

Domains	Mean (SD)	Median (min-max)	Cronbach's α
Attività fisica (AF)	59.8 (31.1)	75.0 (10.0 - 100)	0.946
Attività Sociali (AS)	49.0 (38.5)	50.0 (0.0 - 100.0)	0.788
Ruolo e salute fisica (RF)	47.8 (20.2)	41.0 (10.0 - 84.0)	0.804
Dolore fisico (DF)	38.4 (22.2)	37.0 (0.0 - 87.0)	0.808
Salute in generale (SG)	54.8 (22.2)	55.0 (20.0 - 95.0)	0.864
Vitalità (VT)	66.0 (20.6)	75.0 (25.0 - 100.0)	0.701
Ruolo e stato emotivo (RE)	68.0 (39.1)	100.0 (0.0 - 100.0)	0.768
Salute mentale (SM)	68.6 (21.6)	72.0 (32.0 - 100.0)	0.878
Indice sommario componente fisica (ISM)	37.4 (10.9)	37.6 (18.9 - 55.0)	-
Indice sommario componente mentale (ISF)	44.9 (9.5)	46.3 (27.6 - 62.7)	-

Tabella V. EQ-5D results

Description of domains and levels		Value (N = 25)
Capacità di movimento (N, %)	Non ho problemi a camminare	4 (16.0)
	Ho qualche problema a camminare	21 (84.0)
	Sono confinato a letto	0
Cura della persona (N, %)	Non ho nessun problema a lavarmi o vestirmi	16 (64.0)
	Ho qualche problema a lavarmi o vestirmi	9 (36.0)
	Non sono in grado di lavarmi o vestirmi	0
Attività abituali (N, %)	Non ho difficoltà nello svolgimento delle attività abituali	10 (40.0)
	Ho qualche difficoltà nello svolgimento delle attività abituali	15 (60.0)
	Non sono in grado di svolgere le mie attività abituali	0
Dolore/fastidio (N, %)	Non provo alcun dolore o fastidio	2 (8.0)
	Provo dolore o fastidio moderati	20 (80.0)
	Provo estremo dolore o fastidio	3 (12.0)
Ansia/depressione (N, %)	Non sono ansioso o depresso	11 (45.8)
	Sono moderatamente ansioso o depresso	12 (50.0)
	Sono estremamente ansioso o depresso	1 (4.2)
Scala Analogico Visiva	Media (DS)	60.4 (15.8)
	Mediana (Min-Max)	62.0 (30.0 - 95.0)

FREQUENZA DI EMARTRI E FUNZIONALITÀ ARTICOLARE

Lo studio dell'associazione tra la frequenza di emartri e il physical examination, testata con il test di Kruskal-Wallis ($p < 0.05$), per confrontare 3 gruppi di pazienti (un gruppo con meno di 1 emartro al mese, un gruppo con un numero di emartri che va da 1 a 3 ed infine il terzo gruppo con un numero di emartri > 3 al mese) dimostra come ad

un maggior numero di emartri corrisponde un peggioramento della funzionalità articolare (Grafico 1).

QUALITÀ DELLA VITA IN FUNZIONE DELLA FREQUENZA DI EMORRAGIE ARTICOLARI

È stato riscontrato un trend secondo il quale la qualità di vita è associata alla frequenza delle emorragie intra articolari, raggruppate in tre classi (fino ad 1 episodio, da 1 a 3 episodi e $>$ di

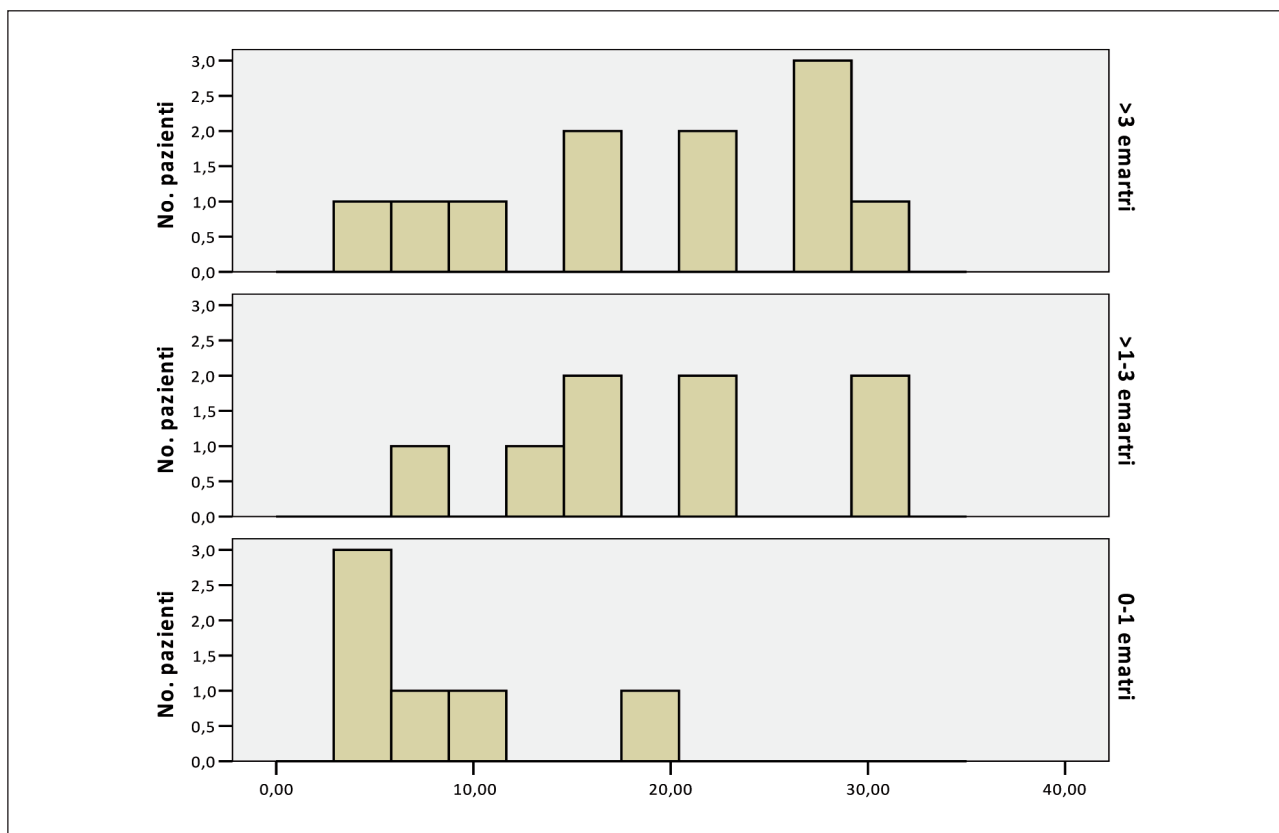


Grafico 1. Associazione tra frequenza di emartri e punteggio Physical examination score

3 episodi al mese). I pazienti con un numero di emorragie > a 3 presentavano una minore attività fisica, un maggior dolore fisico, una salute generale peggiorata, uno score articolare più elevato.

Questo trend non è comunque significativo dal punto di vista statistico (il dominio “dolore fisico” SF-36 risulta associato con un $p = 0.066$) (Grafico 2).

Qualità della vita in funzione della frequenza di emorragie articolari

Riscontrato un trend secondo il quale la qualità della vita è associata alla frequenza di emorragie, raggruppate in 3 classi (fino ad 1 episodio, > 1 fino a 3, > 3 episodi al mese), anche se non in maniera significativa dal punto di vista statistico (il dominio “dolore fisico” SF-36 risulta associato con un p di 0.066). Si riportano di seguito le figure che mostrano le associazioni più evidenti:

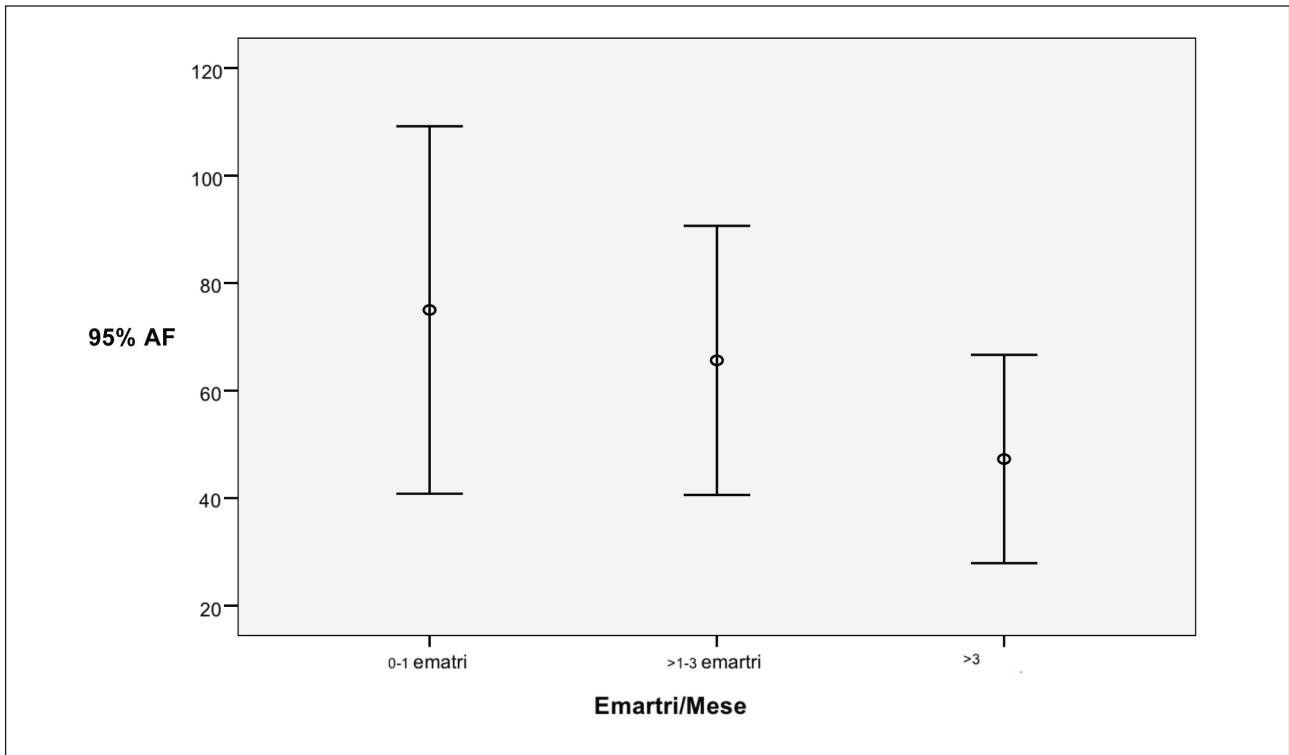


Grafico 2. Attività Fisica (AF)

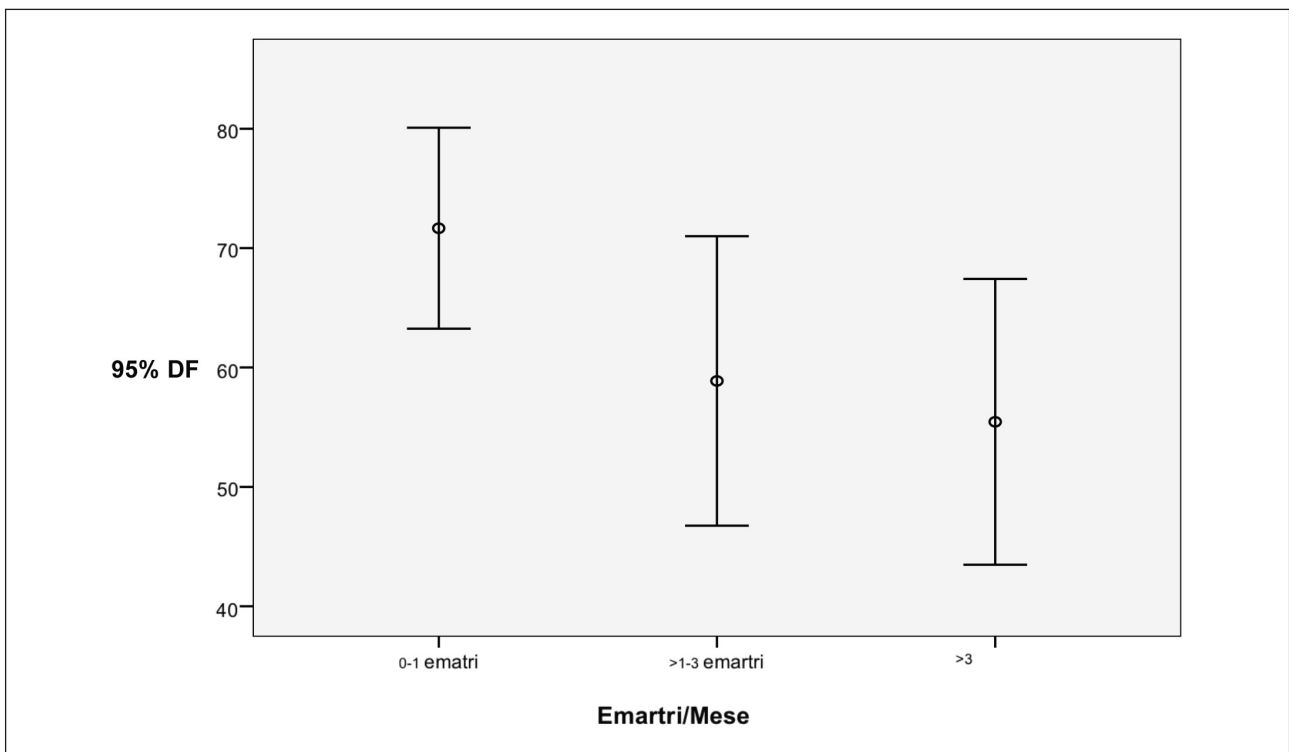


Grafico 3. Dolore Fisico (DF)

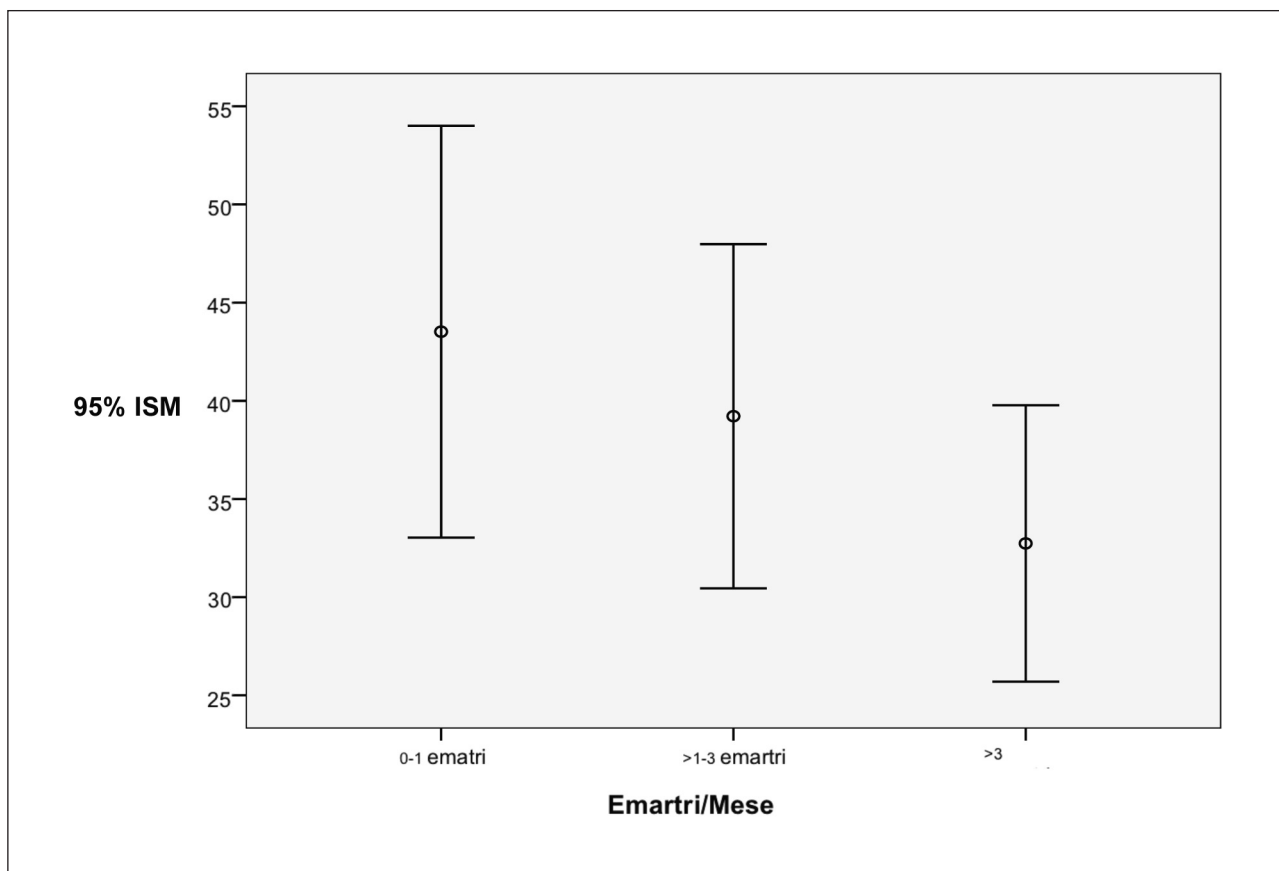


Grafico 4. Indice sommario componente fisica (ISM)

QUALITÀ DELLA VITA IN FUNZIONE DELLA FUNZIONALITÀ ARTICOLARE

La qualità di vita in rapporto alla funzionalità articolare ha dimostrato come un punteggio globale del physical examination compreso tra 23 e 32 (min 0 - max 72) si accompagna ad una ridotta attività fisica, ad una diminuzione della EQ-VAS e ad una salute generale maggiormente compromessa.

La relazione tra limitazione articolare e qualità di vita dei pazienti ha rilevato una correlazione con significato statisticamente borderline tra la severità dello score articolare e il dominio “attività fisica” del questionario SF-36. Il coefficiente di Spearman è = 0.387, con $p = 0.056$.

Statisticamente significativo è il rapporto tra la severità del physical examination e dominio “salute in generale”, con coefficiente di correlazione = 0.506, $p < 0.010$.

Per quanto riguarda EQ-5D, per nessun dominio è stata trovata una relazione significativa in rapporto alla limitazione articolare, soltanto per la percezione del dolore è stato trovato un trend non significativo con la limitazione articolare (test di Mann-Whitney, $p = 0.080$).

Sono state quindi indagate le relazioni tra la sede di riduzione del range di movimento nelle 6 articolazioni e il peggioramento della qualità di vita: il dominio SF-36 “salute in generale” ha raggiunto uno score elevato nei pazienti con nessun limitazione articolare di caviglie (49.2 vs 32.4), in pazienti con nessuna limitazione articolare di gomito (46.9 vs 31.8) e in coloro che non hanno presentato alcuna limitazione articolare di ginocchia (45.4 vs

29.6), con una differenza di significato borderline da un punto di vista statistico.

Confrontando però i pazienti senza limitazione articolare con i pazienti con un punteggio > 1 si otteneva un valore di 31.4 vs 56.7, con un $p = 0.006$.

I pazienti con qualche limitazione dell’articolarià delle ginocchia presentano in media un livello di “attività fisica” significativamente ridotta (72.1 vs 44.1; test t di Student $p = 0.022$), mentre tale dominio non si associa alla diminuzione dell’articolarià in altre sedi.

Infine, i pazienti con limitazione articolare delle ginocchia e dei gomiti hanno un valore medio più basso dello score EQ-VAS: lo score dei pazienti senza problemi alle ginocchia è stato di 66.8, vs 52.4 dei pazienti con problemi ($p = 0.02$), mentre la riduzione dello score EQ-VAS nei pazienti con limitazione articolare dei gomiti è stata di 55.2, vs 67.1 di quelli senza problemi, con una relazione di significato borderline ($p = 0.061$).

DISCUSSIONE

L’impatto dell’artropatia emofilica sulla qualità della vita è a tutt’oggi argomento di studio di numerosi lavori, sia per le differenze legate al ruolo degli inibitori sull’artropatia emofilica (37) sia per la necessità di avere uno strumento di valutazione adeguato che possa correlare la percezione dello stato di salute all’obiettività clinica (38).

La World Federation of Hemophilia suggerisce l’utilizzo di scale che indaghino le capacità funzionali del paziente o che indaghino quanto il danno funzionale impatta

Qualità della vita in funzione della funzionalità ortopedica

Secondo i risultati la funzionalità ortopedica dei pazienti può avere delle influenze negative sulla loro qualità della vita. La VAS permette di identificare differenze statisticamente significative tra i 3 gruppi identificati in base al punteggio complessivo del Physical joint examination score e Pain score: punteggio di 3-11 nella prima, 12-22 nella seconda e 23-32 nella terza classe.

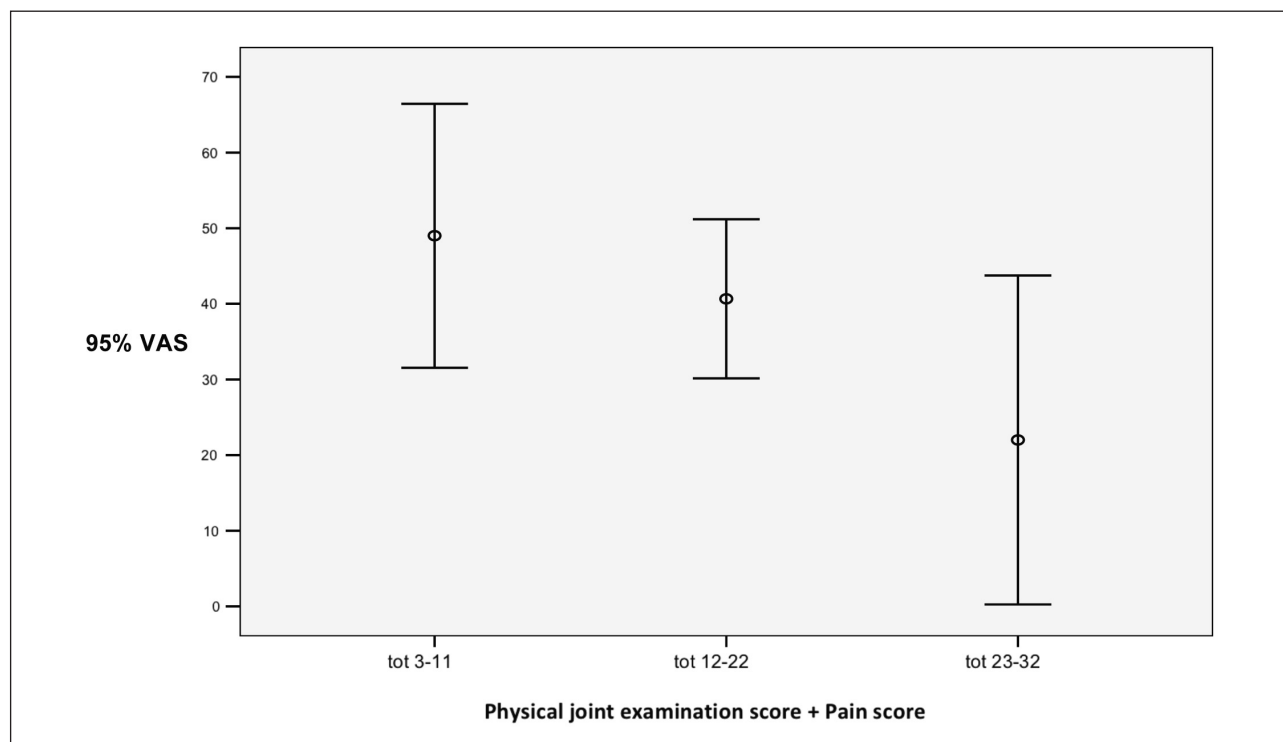


Grafico 5. VAS

sulla qualità della vita. Tuttavia, le scale attualmente in uso riflettono la funzione di organi e strutture o, appunto, l'impatto che ha la malattia sulla qualità della vita, ma non la capacità del paziente a partecipare all'ambiente in cui si trova; pertanto la World Federation of Hemophilia si è posta l'obiettivo di sviluppare strumenti di valutazione in armonia con un modello bio-psico-sociale in cui l'attenzione dovrebbe essere rivolta non più sulla malattia ma sulla persona in senso olistico e cioè sulla sua capacità di condurre una vita socialmente attiva (39).

Il nostro studio ha riportato risultati simili a quello di altri studi presenti in letteratura in cui la valutazione della HR-QoL è stata eseguita con il questionario SF-36 e la valutazione dell'artropatia è stata realizzata sia con il punteggio radiologico di Pettersson e/o con il punteggio clinico WFH. In tali studi è riportato un forte effetto negativo dell'artropatia principalmente sugli aspetti fisici della qualità della vita (40,41,42,43,44,45) e soprattutto Aznar et al. hanno riportato una forte associazione del dominio "vitalità" del questionario SF-36 con l'artropatia (40).

Sempre nel nostro lavoro la qualità di vita in rapporto alla funzionalità articolare ha dimostrato come un punteggio che va da 23 a 32 del physical examination si accompagna ad una ridotta "attività fisica", ad una diminuzione della EQ-VAS (Benessere soggettivo peggiorato), ad una salute generale maggiormente compromessa, come è anche dimostrato in uno studio più recente di Fischer et al. dove il deterioramento statisticamente significativo del dominio "attività fisica" del questionario SF-36 si riscontra nei pazienti con un punteggio > 21 (46).

Come nel nostro studio, dove è significativo è il rapporto tra la severità del physical examination e dominio "salute in generale", Ferreira et al. concludono che la HR-QoL nelle persone con emofilia era influenzata dalla gravità dell'artropatia in quanto la presenza di articolazioni target è fortemente associata al punteggio totale HR-QoL (47). Alla stessa conclusione arrivano von Mackensen et al. dove i pazienti con una funzione articolare altamente compromessa avevano una HR-QoL significativamente peggiore, indicando l'importante ruolo del livello di artropatia sulla qualità della vita percepita (48).

In uno studio effettuato in Turchia il dominio "sport e tempo libero" del questionario Haem-A-QoL (Hemophilia-Specific Quality of Life Index) ha dimostrato una stretta correlazione con la presenza di artropatia riscontrata nei pazienti, in linea con la correlazione rilevata nel nostro studio tra la severità dello score articolare e il dominio "attività fisica" del questionario SF-36 (49).

In un recente studio che ha raccolto dati sulla qualità della vita nei pazienti con emofilia in Francia e nel Regno Unito veniva riportato che i soggetti che hanno riferito di avere più di due articolazioni target avevano valori di EQ-5D significativamente inferiori rispetto ai soggetti che non riportavano articolazioni target; inoltre i soggetti che avevano segnalato una maggiore frequenza di dolore articolare avevano valori EQ-5D significativamente più bassi rispetto ai soggetti che non avevano avuto dolore articolare come è stato rilevato anche nel nostro studio sebbene con un trend statisticamente non significativo. Nello stesso studio risultati simili sono stati osservati per EQ-5D e

SF-6D in linea sempre con quanto rilevato nel nostro studio (50).

Limitazione funzionale e dolore sono gli aspetti più rilevanti nel determinare la disabilità associata alla patologia e nella sua percezione, intesa come peggioramento della qualità della vita (41).

Il dolore è statisticamente associato alla limitazione articolare, così come il maggior numero di emartri si associa ad uno score articolare più elevato.

Il dolore articolare è, per il paziente emofilico, il sintomo più importante, a causa della sua rilevanza nella vita quotidiana, ed è il fattore predittivo di disabilità che si stabilizza in un ampio periodo di tempo.

L'osservazione dei dati ottenuti mette in evidenza quanto la prevenzione, sia farmacologica che riabilitativa, possa avere un ruolo fondamentale nel migliorare la qualità di vita dei pazienti proprio al fine di mantenere o migliorare l'articolazione (12,51).

Grazie ai progressi della terapia profilattica è oggi possibile avere una riduzione del numero di emartri, del dolore ed il mantenimento di una migliore condizione articolare su cui poter impostare un adeguato trattamento riabilitativo/rieducazionale per permettere lo svolgimento delle normali attività della vita quotidiana (27,52,53).

Nel nostro studio i punteggi HR-QoL sono risultati positivamente correlati con i punteggi congiunti WFH. Pertanto, è necessario migliorare lo stato di salute delle articolazioni mediante una fisioterapia regolare per migliorare la qualità di vita degli emofilici (54).

Esiste una tendenza sempre più ben supportata a incoraggiare le persone con emofilia a dedicarsi ad attività sportive, non solo per i benefici fisici ma anche come meccanismo di inclusione sociale (55,56).

Pertanto nell'educazione ai pazienti emofilici, si deve consigliare loro di praticare una regolare attività fisica che sia quanto più possibile adatta alle esigenze fisiche e sociali del paziente, in modo da aumentare la forza muscolare e quindi la stabilità articolare (57,58,59).

Deve essere sottolineata l'importanza della prevenzione anche al domicilio con la prescrizione di esercizi semplici e mirati, con lo scopo di ottimizzare i progressi ottenuti nel trattamento farmacologico, a volte resi vani dalla scarsa conoscenza del ruolo della attività fisica come "medicina preventiva" (60,61).

Non può essere più attuale il paradigma che tutti i pazienti che presentano un tipo e grado specifico di malattia vanno trattati con un determinato regime, dosaggio e frequenza terapeutica, infatti vi sono variabili che possono influenzare il successo terapeutico come l'età e lo stile di vita. L'età, che influenza la farmacocinetica dei trattamenti, è un fattore i cui effetti sono in parte predittibili (predicibili). Per quanto riguarda lo stile di vita è soprattutto il livello, la quantità e l'intensità dell'attività fisica a condizionare il rischio di sviluppare un emartro, e quindi adattare la terapia sia come quantità sia come tempistica, magari in prossimità dell'attività sportiva, sicuramente è una strategia da tenere in considerazione. Tutto questo ci porta a considerare che la migliore terapia dovrebbe essere non codificata a priori ma adattata alla tipologia di paziente e variabile durante l'arco della vita.

Inoltre sarebbe auspicabile che i fattori che influenzano la qualità della vita possano essere oggetto di ulteriori ricerche, mediante lo sviluppo di strumenti di valutazione adeguati, per ottimizzare protocolli riabilitativi specifici, volti al mantenimento di un range articolare compatibile con una buona abilità funzionale per un periodo di tempo quanto più lungo possibile.

LIMITI

Sebbene il nostro studio abbia fornito informazioni utili sulla HR-QoL dei pazienti con emofilia ed abbia sottolineato l'importanza della presa in carico in equipe del paziente con emofilia sono presenti alcuni limiti che devono necessariamente essere considerati: il ridotto numero di soggetti, fatto legato alla rarità della malattia ed alla mancata disponibilità dei soggetti afferenti all'ambulatorio di emofilia e coagulopatia a prendere parte allo studio; tale ridotto numero di pazienti non ci ha inoltre permesso di stratificare il campionamento e quindi non è stato possibile valutare l'impatto dell'età sulla QoL degli emofilici ed evidenziare eventuali correlazioni età relate.

Bibliografia

- 1) Bolton-Maggs P, Pasi KJ. "Haemophilias A and B" *Lancet* 2003; 361: 1801-9.
- 2) Soucie JM, Evatt B, Jackson D. Occurrence of hemophilia in the United States. The hemophilia surveillance system project investigators. *Am J Hematol* 1998; 59(4): 288-294.
- 3) Morillon D, Boutry N, Demondion X, Dusquenoy B, Cotten A. "Lésions musculosquelettiques dans l'hémophilie" *EMC-radiologie* 2004; 1: 283-292
- 4) Rodriguez-Merchan EC. Prevention of the musculoskeletal complications of hemophilia. *Adv Prev Med* 2012; 2012: 201271. doi:10.1155/2012/201271
- 5) Gualano MR, Sferrazza A, Cadeddu C, De Waure C, Di Nardo F, La Torre G, Ricciardi G. Epidemiologia dell'emofilia a nel mondo e in Italia, "Italian Journal of Public Health", 2011; (8(2)Supplemento 1): 3-16 [http://hdl.handle.net/10807/7383]
- 6) Alcalay M, Deplas A. "Rheumatological management of patients with Hemophilia. Part I: joint manifestation". *Joint bone spine* 2002; 69: 442-9.
- 7) Gilbert MS. "Musculoskeletal complication of haemophilia: the joint" *Haemophilia* 2000; 6(1): 34-37.
- 8) Rodriguez-Merchan EC. "Common orthopaedic problems in haemophilia". *Haemophilia* 1999; 5(1): 53-60.
- 9) Gater A, Thomson TA, Strandberg-Larsen M. Haemophilia B: impact on patients and economic burden of disease. *Thromb Haemost* 2011; 106(3): 398-404. doi:10.1160/TH11-03-0193
- 10) O'Hara J, Walsh S, Camp C, et al. The impact of severe haemophilia and the presence of target joints on health-related quality-of-life. *Health Qual Life Outcomes* 2018; 16(1): 84. doi:10.1186/s12955-018-0908-9
- 11) Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Jenkinson C, Kind P, Lee CA. Assessing health-related quality-of-life in individuals with haemophilia. *Haemophilia* 1999; 5(6): 378-385.
- 12) Rosendaal FR, Smit C, Varekamp I, Broker-vriends AH, Van Dieck H, Suurmeijer TP, Vandembroucke JP, Briet E. "Modern haemophilia treatment: medical improvements and quality of life". *Journal of Internal Medicine* 1990; 228(6): 633-640.
- 13) Rosendaal FR, Smit C, Briet E. "Hemophilia treatment in historical perspective: a review of medical and social development". *Annals of hematology* 1991; 62: 5-15.
- 14) Franchini M, Mannucci PM. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 24. doi:10.1186/1750-1172-7-47.

- 15) Berg. "Effects of haemophilic arthropathy on health - related quality of life and socio-economic parameters". *Haemophilia* 2005; 11: 43-48.
- 16) Giordano P, Lassandro G, Valente M, Molinari AC, Ieranò P, Coppola A. Current management of the hemophilic child: a demanding interlocutor. Quality of life and adequate cost-efficacy analysis. *Pediatr Hematol Oncol* 2014 Nov; 31(8): 687-702.
- 17) A Torres-Ortuño, R Cuesta-Barriuso, J Nieto-Munuera, P Galindo-Piñana, J-A López-Pina. The behaviour and perception of illness: modulating variables of adherence in patients with haemophilia. *Vox Sang*. 2018 May 24. doi: 10.1111/vox.12669. Online ahead of print. PMID: 29797724 doi: 10.1111/vox.12669
- 18) Oladapo A, Epstein J, Williams E, Ito D, Gringeri A, Valentino L. Health-related quality of life assessment in haemophilia patients on prophylaxis therapy: a systematic review of results from prospective clinical trials. *Haemophilia* 2015; 21: e344-58.
- 19) Buchbinder D, Ragni MV. What is the role of prophylaxis in the improvement of health-related quality of life of patients with hemophilia? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 2013: 52-5.
- 20) Fischer K, Grobbee D, Van den Berg H. RCTs and observational studies to determine the effect of prophylaxis in severe haemophilia. *Haemophilia* 2007; 13: 345-50.
- 21) Pettersson H, Gilbert MS. "Diagnostic Imaging in Hemophilia: Musculoskeletal and Other Hemorrhagic Complications". Berlin Heidelberg Springer-Verlag, 1985: 56-65.
- 22) Aledort LM, Haschmeyer RH, Petterson H. "A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor VIII deficient haemophiliacs". *Journal of internal Medicine* 1994; 236: 391-9.
- 23) Gilbert MS. Prophylaxis: musculoskeletal evaluation. *Semin Hematol* 1993 Jul; 30(3 Suppl 2): 3-6.
- 24) Gilbert MS, Weidel JD. *The Treatment of Hemophilia: Current Orthopedic Management*; National Hemophilia Foundation 1995.
- 25) Apolone G, Mosconia P "The Italian SF-36 Health Survey: Translation, Validation and Norming". *Journal of Clinical Epidemiology* 1998; 51(11): 1025-1036.
- 26) Ware JE Jr, Sherbourne CD. "The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual Framework and Item Selection". *Medical Care* 1992; 30(6): 473-483.
- 27) Brooks R. "EuroQol: the current state of play". *Health Policy* 1996; 37(1): 53-72
- 28) The EuroQol Group. "EuroQol—a new facility for the measurement of health-related quality of life". *Health Policy* 1990; 16(3): 199-208.
- 29) Fischer K, Van Der Bom J, Van Den Berg HM. "Health-related quality of life as outcome parameter in haemophilia treatment". *Haemophilia* 2003; 9(1): 75-82.
- 30) Trippoli S, Vaiani M, Linari S, Longo G, Morfini M, Messori A. "Multivariate analysis of factors influencing quality of life and utility in patients with haemophilia". *Haematologica* 2001 Jul; 86(7): 722-8.
- 31) Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Jenkinson C, Kind P, Lee CA. "Assessing health-related quality-of-life in individuals with haemophilia". *Haemophilia* 1999; 5(6): 378-85.
- 32) Szende A, Schramm W, Flood E, Larson P, Gorina E, Rentz AM, Snyder L. "Health-related quality of life assessment in adult haemophilia patients: a systematic review and evaluation of instruments". *Haemophilia* 2003; 9(6): 678-687.
- 33) Ware J, Sherbourne CD. The MOS 36-item short form health survey (SF-36). 1. Conceptual frame-work and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473.
- 34) Whynes, David K.; TOMBOLA Group (2008-01-01). "Correspondence between EQ-5D health state classifications and EQ VAS scores". *Health and Quality of Life Outcomes* 6: 94. doi:10.1186/1477-7525-6-94. ISSN 1477-7525. PMC 2588564. PMID 18992139.
- 35) van Hout, Ben; Janssen, M. F.; Feng, You-Shan; Kohlmann, Thomas; Busschbach, Jan; Golicki, Dominik; Lloyd, Andrew; Scalone, Luciana; Kind, Paul (2012-08-01). "Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets". *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 15(5): 708-715. doi:10.1016/j.jval.2012.02.008. ISSN 1524-4733. PMID 22867780.
- 36) Bulamu, Norma B.; Kaambwa, Billingsley; Ratcliffe, Julie (2015-11-09). "A systematic review of instruments for measuring outcomes in economic evaluation within aged care". *Health and Quality of Life Outcomes* 13(1): 179. doi:10.1186/s12955-015-0372-8. PMC 4640110. PMID 26553129.
- 37) Brown TM, Lee WC, Joshi AV, Pashos CL. "Health-related quality of life and productivity impact in haemophilia patients with inhibitors". *Haemophilia* 2009; 15: 911-17.
- 38) Von Mackensen S, Czepa D, Herbsleb M, Hilberg T. "Development and validation of a new questionnaire for the assessment of subjective physical performance in adult patients with haemophilia – the HEP-Test-Q". *Haemophilia* 2010; 16: 170-78.
- 39) Domholdt E. *Rehabilitation research – Principles and applications*. St. Louis: Elsevier Saunders, 2005.
- 40) Aznar JA, Magallon M, Querol F, Gorina E, Tusell JM. The orthopaedic status of severe haemophiliacs in Spain. *Haemophilia* 2000; 6(3): 170-176.
- 41) Fischer K, Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Berg HM. Effects of haemophilic arthropathy on health-related quality of life and socio-economic parameters. *Haemophilia* 2005; 11(1): 43-48.
- 42) Klamroth R, Pollmann H, Hermans C, et al. The relative burden of haemophilia A and the impact of target joint development on health-related quality of life: results from the ADVATE Post- Authorization Safety Surveillance (PASS) study. *Haemophilia* 2011; 17(3): 412-421.
- 43) Scalone L, Mantovani LG, Mannucci PM, Gringeri A, Investigators CS. Quality of life is associated to the orthopaedic status in haemophilic patients with inhibitors. *Haemophilia* 2006; 12(2): 154-162.
- 44) Lindvall K, Von Mackensen S, Berntorp E. Quality of life in adult patients with haemophilia—a single centre experience from Sweden. *Haemophilia* 2012; 18(4): 527-531.
- 45) You CW. The impact of haemarthropathy on the QoL of Korean severe haemophilia A patients: the critical level of haemarthropathy for the QoL. *Haemophilia* 2013; 19(4): 637-641.
- 46) Fischer K, de Kleijn P, Negrier C, et al. The association of haemophilic arthropathy with Health-Related Quality of Life: a post hoc analysis. *Haemophilia* 2016; 22(6): 833-840.
- 47) Ferreira AA, Bustamante-Teixeira MT, Leite IC, Correa CS, Rodrigues Dde O, da Cruz DT. Clinical and functional evaluation of the joint status of hemophilic adults at a Brazilian blood center. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2013; 35(1):23-28.
- 48) S, Gringeri A, Siboni SM, Mannucci PM; Italian Association Of Haemophilia C. Health-related quality of life and psychological well-being in elderly patients with haemophilia. *Haemophilia* 2012; 18(3): 345-352.
- 49) Mercan A, Sarper N, Inanir M, Mercan HI, Zengin E, Kiliç SÇ, et al. Hemophilia-Specific Quality of Life Index (Haemo-QoL and Haem-AQoL questionnaires) of children and adults: result of a single center from Turkey. *Pediatr Hematol Oncol* 2010; 27(6): 449-61.
- 50) Real-world utilities and health-related quality-of-life data in hemophilia patients in France and the United Kingdom.
- 51) Van Den Berg HM, Dunn A, Fisher K, Blanchette VS. "Prevention and treatment of musculoskeletal disease in the haemophilia population: role of prophylaxis and synovectomy". *Haemophilia* 2006; 12(3): 159-168.
- 52) Rodriguez Merchan EC. "Articular bleeding (Hemarthrosis) in haemophilia. An orthopaedist's point of view". *World federation of haemophilia, treatment of haemophilia monographs* 2000, n. 23.
- 53) Mulder K, Cassis F, Seuder DRA, Narayan P, Dalzell R, Poulsen W. "Risks and benefits of sports and fitness activities for people with haemophilia". *Haemophilia* 2004; 10(4): 161-3.
- 54) Health-related quality of life of hemophiliacs and its possible correlates: A perspective in health promotion and disability prevention Soumyaneel Das, Rabindra Nath Roy, Dilip Kumar Das, Amitava Chakraborty, Raston Mondal.
- 55) Buzzard BM. Physiotherapy, rehabilitation and sports in countries with limited replacement coagulation factor supply. *Haemophilia* 2007; 13(Suppl 2): 44-6.
- 56) von Mackensen S. Quality of life and sports activities in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2007; 13(Suppl 2): 38-43.

- 57) Heijen L, De Kleijn P. "Physiotherapy for the treatment of articular contractures in haemophilia". *Haemophilia* 1999; 5(1): 16-19.
- 58) Hilberg T, Herbsleb M, Puta C, Gabriel HHW, Schramm W. "Physical training increases isometric muscular strength and proprioceptive performance in haemophilic subjects". *Haemophilia* 2003; 9: 86-93.
- 59) Beeton K, Cornwell J, Alltree J. "Muscle rehabilitation in haemophilia". *Haemophilia* 1998; 4: 532-537.
- 60) Schoenmakers MAGC, Gulmans VAM, Helders PJM, Van Den Berg HM. "Motor performance and disability in dutch children with Haemophilia: a comparison with their healthy peers". *Haemophilia* 2001; 7(3): 293-8.
- 61) Lassandro G, Pastore C, Amoruso A, Accettura D, Giordano P. Sport and Hemophilia in Italy: An Obstacle Course. *Curr Sports Med Rep* 2018 Jul; 17(7): 230-231.

Corrispondenza: *Dott. Giuseppe di Natali, giuseppe.dinatali@gmail.com.*