

نقش سینوویورتز با فسفر رادیواکتیو در درمان آرتروپاتی هموفیلیک

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۰۴/۰۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۰۵/۱۷

چکیده

سیدمحمدجواد مرتضوی^۱، تقی بغدادی^۱، امیررضا فرهود^۱، غلامرضا توگه^۲، محمد افتخاری^۳، محمد رضا منقچی^۴، رامین اسپندار^{۱*}

۱- گروه جراحی ارتوپدی

۲- گروه هماتولوژی و انکولوژی، مرکز تحقیقات ترومبوز و هموستاز

۳- پزشکی هسته‌ای

۴- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات ترومبوز و هموستاز

بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، انتهای بلوار کشاورز، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، بخش ارتوپدی

تلفن: ۶۱۱۹۲۷۶۷

email: espandarmd@sina.tums.ac.ir

زمینه و هدف: سینوویورتز رادیواکتیو که با تزریق رادیواکتیوهای بی‌ضرر به داخل مفاصل مبتلا به آرتريت مزمن صورت می‌گیرد، از جمله روش‌های جدید در درمان آرتروپاتی هموفیلیک محسوب می‌گردد. این روش درمانی که با هدف اولیه کاهش هماتروز و مصرف فاکتور انعقادی به کار رفته است، می‌تواند تاثیر به‌سزایی در بهبود کیفیت زندگی و کاهش بار اقتصادی ناشی از مصرف فاکتور انعقادی داشته باشد. در این مطالعه تاثیر این روش درمانی بر میزان بروز هماتروز و مصرف فاکتور در آرتروپاتی هموفیلیک بررسی می‌شود. **روش بررسی:** در یک مطالعه مداخله‌ای برای ۵۶ مفصل مبتلا به آرتروپاتی هموفیلیک (پس از دارا بودن شرایط ورود به مطالعه و پس از کسب رضایت‌نامه)، تزریق داخل مفصلی فسفر رادیواکتیو صورت گرفت. متوسط سن بیماران ۱۶/۷۸ سال (محدوده ۲/۵ تا ۳۶، ۳۶، SD=۷/۴۶) و ۹۸/۲ درصد آنها مذکر بودند. مفاصل درگیر شامل زانو، ۸۰/۳۵ درصد و مچ پا ۱۲/۵ و آرنج هفت درصد بودند. پی‌گیری با متوسط ۴۳/۶۳ (محدوده ۳-۱۰۲) ماه انجام شد که در انتهای پی‌گیری متغیرهای مختلف مانند میزان بروز هماتروز و میزان مصرف فاکتور بررسی گردید. **یافته‌ها:** در انتهای پی‌گیری، میزان بروز هماتروز کاهش ۶۲٪ (p=۰/۰۰۰) و میزان مصرف فاکتور، کاهش ۸۴٪ (p=۰/۰۰۰) را نشان می‌داد، اما درگیری مفاصل جدید دیگر باعث کمتر شدن کاهش متوسط مصرف کلی فاکتور شد. **نتیجه‌گیری:** سینوویورتز با فسفر رادیواکتیو، می‌تواند روشی مؤثر و به صرفه در کاهش هماتروز و مصرف فاکتور در بیماران مبتلا به آرتروپاتی هموفیلیک باشد.

کلمات کلیدی: هموفیلی، سینوکتومی، سینوویورتز رادیواکتیو.

مقدمه

مطرح شده است.^{۱،۲} با توجه به محدودیت‌های موجود در دسترسی به فاکتور انعقادی جهت پیشگیری و درمان هماتروز از یکسو و عوارض زیاد سینوکتومی جراحی (باز یا آرتروسکوپیک)، از سوی دیگر، امروزه تمایل زیادی برای استفاده از سینوویورتز (Synoviorthesis) یا سینوکتومی مدیکال به‌وجود آمده است.

سینوویورتز به دو صورت انجام می‌شود: روش شیمیایی (Chemical) با استفاده از موادی مانند هیالورونیک اسید، کورتیکواستروئیدها، اسید اسمیک، دی‌پنی سیلامین و ریفامپیسین^{۳،۴} و روش رادیواکتیو (Radioactive): با استفاده از مواد ایزوتوپ مختلفی مانند طلا (۱۹۸Au)، ایتريوم (۹۰Y)، رینیوم (۱۸۶Re) و فسفر (۳۲P).^{۵،۶،۷} در مقایسه با سینوکتومی به طریق جراحی، سینوویورتز روشی با عارضه کمتر، نیاز به بستری کوتاه‌تر و هزینه بسیار کمتر

از شایع‌ترین انواع خونریزی در بیماران مبتلا به هموفیلی (Hemophilia)، هماتروز (Hemarthrosis) می‌باشد، به صورتی که ۸۳٪ بیماران مبتلا به هموفیلی به این مشکل دچار می‌شوند.^{۱،۲} با هر خونریزی که محل اولیه آن سینوویوم می‌باشد^۳ مقادیر زیاد آهن حاصل از تجزیه خون، منجر به تخریب سینوویوسیت‌ها و پاره شدن لیزوزوم آنها و در نتیجه آزادسازی آنزیم‌های کندرولیتیک می‌گردد.^۴ در صورت تکرار هماتروز و ادامه سینوویت، چرخه معیوب سینوویت-هماتروز به‌وجود آمده که در نتیجه آرتروپاتی پیشرونده هموفیلیک در مفصل ایجاد شده و می‌تواند منتهی به آرتروفیبروز گردد.^۵ علی‌رغم اینکه پروفیلاکسی اولیه از طریق جایگزینی فاکتور تغلیظ شده، به عنوان درمان انتخابی برای هموفیلی (و آرتروپاتی آن)

مراجعه بیمار برای پی‌گیری، بودند. نوع درمان و فواید و معایب آن برای بیمار یا ولی وی توضیح داده شده، برای بیمار رادیوگرافی و MRI از مفصل مبتلا درخواست می‌شد. در صورت تأیید سینوویت در MRI و تناسب بیمار با معیارهای ورود و حذف و همچنین امضاء رضایت‌نامه کتبی توسط بیمار یا ولی وی (در اطفال) بیمار وارد مطالعه می‌گردید. اطلاعات مربوط به سن، جنس، نوع اختلال خون‌ریزی دهنده ارثی، وجود یا عدم وجود مهار کننده، فرکانس همارتروز، میزان متوسط مصرف فاکتور در ماه برای مفصلی که قرار بود تحت تزریق قرار گیرد، میزان کل مصرف فاکتور در ماه و محدوده حرکتی مفصلی ثبت می‌شد.

با توجه به اینکه آماده‌شدن فسفر رادیواکتیو و هماهنگی جهت انجام سینوویورتز رادیواکتیو مشکلات مربوط به خود را داشت، تعیین دقیق زمان انجام سینوویورتز مقدور نبود، لذا تا آن زمان، بیمار بسته به شرایط درمان می‌شد. در طی مطالعه متاسفانه بارها با محدودیت کامل در دسترسی به فسفر رادیواکتیو روبرو شدیم. در صورت بروز همارتروز حاد تا زمان انجام سینوویورتز، دریافت فاکتور مناسب و درمان کانسرواتیو انجام می‌شد، در غیر این صورت در طی این مدت درمان معمول شامل فیزیوتراپی جهت حفظ یا اعاده ROM مفصل و تسکین درد با ضد درد مناسب (معمولاً استامینوفن) صورت می‌گرفت. پس از آماده شدن فسفر رادیواکتیو (^{32}P) در سازمان انرژی اتمی (^{32}P Colloid)، ساخت سازمان انرژی اتمی جمهوری اسلامی ایران، روز قبل یا صبح روز تزریق به مرکز رادیوتراپی بیمارستان منتقل و در آنجا (از لحاظ خلوص و قطر ذرات کولوئیدی) کنترل می‌گردید. قبل از انجام تزریق یک دوز فاکتور مناسب با هدف سطح خونی فاکتور ۱۰۰٪ تزریق می‌شد. تحت شرایط آسپتیک، بعد از بی‌حسی پوست، زیر جلد و کپسول مفصل با دوز مناسب لیدوکائین (۲٪)، ساخت ایران، کارخانه فارماکویتال رشت، به صورت آمپول ۱۰۰ میلی گرمی در پنج میلی لیتر) بر اساس سن، با سر سوزن شماره ۱۹، وارد مفصل شده و وضعیت داخل مفصلی آن با آسپیراسیون خون یا مایع مفصلی که به طور کامل تخلیه می‌شد، کنترل می‌گردید. در بالغین برای مفصل زانو (و سایر مفاصل بزرگ) یک میلی‌کوری (mci) و در مفاصل کوچک نیم میلی‌کوری فسفر رادیواکتیو تزریق می‌شد. برای اطفال (زیر ۱۲ سال) نصف دوز بالغین در نظر گرفته می‌شد. بعد از تزریق سر سوزن جهت شسته شدن

بوده، اثربخشی تقریباً یکسانی (۷۵-۸۰ درصد) داشته است. مطالعات مختلفی نیز در مورد اثربخشی هر دو روش سینوویورتز انجام شده است که به‌طور کلی نوع رادیواکتیو در کاهش شدت و تعداد همارتروز اثربخشی بیشتر و عارضه کمتری داشته است.^{۲۹} در میان مواد ایزوتوپ مذکور فسفر (^{32}P) تمام معیارهای یک ماده مناسب جهت سینوویورتز را دارد. همچنین این ماده به تأیید FDA رسیده و بی‌خطری آن در مطالعات متعدد برای گروه‌های سنی متفاوت از جمله اطفال مشخص شده است.^{۳۰}

در کشور ما دسترسی همه بیماران هموفیلیک به فاکتور انعقادی آسان نبوده و کاهش میزان همارتروز، میزان مصرف فاکتور و در نتیجه سینوویورتز رادیواکتیو می‌تواند نقش مهمی در بهبود کیفیت زندگی بیماران، کند کردن روند پیشرفت آرتروپاتی هموفیلیک و کاهش بار اقتصادی تحمیل شده بر سازمان‌های مربوطه برای تامین هزینه‌های فاکتور انعقادی داشته باشد. علی‌رغم تجربه اندک استفاده از سینوویورتز، می‌توان از آن به‌عنوان انتخابی مناسب جهت جلوگیری از بروز همارتروز و قطع سیکل معیوب همارتروز، سینوویت، همارتروز در بیماران هموفیلیک ایرانی استفاده نمود. در این مطالعه، تاثیر سینوویورتز با فسفر رادیواکتیو در کاهش میزان همارتروز و مصرف فاکتور انعقادی در بیماران مبتلا به آرتروپاتی هموفیلیک بررسی می‌شود.

روش بررسی

در یک مطالعه مداخله‌ای از سال ۱۳۸۰، هر بیمار مبتلا به اختلال خون‌ریزی دهنده ارثی و درگیری مفصلی که به درمانگاه هموفیلی بیمارستان امام‌خمینی، وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران مراجعه می‌کرد، به درمانگاه ارتوپدی معرفی می‌شد. معیارهای ورود شامل ابتلای بیمار به کمبود ارثی فاکتور انعقادی (شامل هموفیلی A، B و بیماری فون ویلبراند)، سابقه همارتروز در مفصل حداقل برای سه بار در شش ماه قبل، سینوویت تأیید شده به وسیله MRI، رضایت کتبی بیمار یا ولی بیمار، و معیارهای خروج شامل: عدم رضایت بیمار یا ولی بیمار، شک به عفونت مفصل یا عفونت سیستمیک، عدم امکان پیگیری بیمار، علائم شدید بیماری و عدم دسترسی به ماده رادیواکتیو، همارتروز حاد (در این حالت بعد از درمان همارتروز در صورت داشتن معیارهای ورود بیمار وارد مطالعه می‌شدند)، عدم امکان یا

یافته‌ها

در مجموع از سال ۱۳۸۰ برای ۷۸ مفصل در همین تعداد بیمار مبتلا به آرتروپاتی هموفیلیک، تزریق فسفر صورت گرفت، ۲۲ بیمار به علت عدم مراجعه برای پی‌گیری (حداقل سه ماه) یا عدم دسترسی از مطالعه خارج شدند. برای ۵۶ پی‌گیری به طور متوسط، ۴۳/۶۳ ماه (محدوده سه تا ۱۰۲ ماه) صورت گرفت. ۵۵ مورد مذکر (۹۸/۲٪) بوده و تنها یک مورد جنس مؤنث، دختر ۹ ساله مبتلا به بیماری فون ویلبراند (Type 3) بود که برای مدت ۳۲ ماه پی‌گیری شد. متوسط سن بیماران ۱۶/۷۸ سال (محدوده ۲/۵ تا ۳۶ ماه، $SD=7/46$) بود. ۵۲ بیمار به هموفیلی A نوع شدید ($Plasma\ factor\ VIII \leq 1$) (۹۲/۸٪)، سه بیمار مبتلا به هموفیلی A نوع متوسط ($1 \leq Plasma\ factor\ VIII \leq 5$) و تنها یک بیمار (دختر ۹ ساله) مبتلا به بیماری فون ویلبراند (Type 3) بودند. ۱۷/۸۵ درصد بیماران (۱۰ بیمار) در هنگام تزریق Inhibitor مثبت داشتند. درگیری مفصلی در همه بیماران تنها در مفاصل زانو، آرنج و مچ پا دیده شد، که شامل زانو، ۸۰/۳۵ درصد (۴۵ عدد) و مچ پا ۱۲/۵ (هفت عدد) و آرنج هفت درصد (چهار عدد) می‌شدند. متوسط میانگین میزان بروز هماتروز قبل از تزریق ۶/۱۶ بار در ماه (محدوده: ۸۳/ تا ۳۰ و $SD=7/36$) و بعد از آن ۲/۳۶ بار در ماه (محدوده: صفر تا ۲۰ و $SD=3/90$) بود که این تفاوت معنی‌دار بوده ($p < 0/001$) و کاهش ۶۲ درصدی را در انتهای مدت پی‌گیری نشان می‌داد. برای مقایسه نتیجه حاصل از این مطالعه با مطالعات انجام شده قبلی، تغییر بروز هماتروز به صورت زیر طبقه‌بندی گردید. Grade 0 : عدم بروز هماتروز. Grade 1: $>75\%$ کاهش در بروز $>10\%$ ؛ Grade 2: $>50\%$ کاهش در بروز $>75\%$ ؛ Grade 3: $>25\%$ کاهش در بروز $>50\%$ ؛ Grade 4: کاهش در بروز ۲۵٪ بر اساس این طبقه‌بندی، در انتهای پی‌گیری ۲۵٪ بیماران Grade 1، ۳۰/۴٪ Grade 2، ۱۲/۵٪ Grade 3 و ۲۵٪ Grade 4، کاهش هماتروز را نشان دادند. متوسط میانگین میزان مصرف فاکتور برای مفصل تزریق شده، قبل از تزریق ۱۶۵۴۹/۰۲ واحد در ماه (محدوده: ۱۸۰۰۰-۱۰۰۰۰ و $SD=36828/92$) و بعد از آن ۲۷۰۳/۸۲ واحد در ماه (محدوده: ۲۰۰۰۰-۰ و $SD=4013/34$) بود که این تفاوت معنی‌دار بوده ($p < 0/001$) و کاهش ۸۴ درصدی را در انتهای مدت پی‌گیری نشان می‌داد. از آنجا که بعضی از بیماران در طی پی‌گیری، بروز هماتروز

سوزن از ماده رادیواکتیو و عدم هدر رفتن آن، با ۲ml تزریق مجدد سالیین شسته شده، به آرامی در حالی که تزریق ادامه دارد، بیرون کشیده می‌شد. سپس فشار مستقیم بر روی محل تزریق برای مدت ۵ دقیقه اعمال شده، مفصل مربوطه دربانداز فشاری برای مدت یک روز و درآتل برای مدت یک هفته تا ده روز، بسته به سن و علائم بیمار بی‌حرکت می‌شد. پس از اتمام تزریق پزشک و بیمار و فضای اطراف وی از لحاظ آغشته شدن به مواد رادیواکتیو بررسی می‌شد. هشت تا ۱۲ ساعت بعد، دوز مجدد فاکتور برای دستیابی به سطح خونی ۱۰۰٪ تزریق می‌شد. در صورت بدون علامت بودن، بیمار ترخیص می‌شد و به بیمار یا ولی وی دستورات لازم داده می‌شد. در صورت بروز هماتروز حاد در هر زمان بعد از انجام سینوویورترزیس، درمان آن با تزریق فاکتور به میزان لازم و درمان کانسرواتو انجام می‌گردید. بعد از دوره بی‌حرکتی ذکر شده درمان فیزیوتراپی جهت اعاده محدوده حرکتی مفصل انجام می‌شد. بیمار بعد از یک هفته، سه ماه و سپس هر یک سال ویزیت می‌شد. اطلاعات مربوط به سن، جنس، وضعیت مهارکننده Inhibitor، وضعیت ابتلا به عفونت‌های ویرال، نوع بیماری هموفیلی و مفصلی که کاندیدای تزریق بود، ثبت می‌شد. قبل از تزریق و در هر ویزیت، متغیرهای مختلف مانند درگیری مفصل جدید، فرکانس بروز هماتروز و میزان نیاز به فاکتور در ماه برای مفصل تزریق شده و به طور کلی در فواصل بین معاینات، ثبت می‌شد. ابتدا قرار بود در صورت عدم پاسخدهی به سینوویورترزیس رادیواکتیو و در صورت دسترسی به فسفر رادیواکتیو، برای دو بار دیگر با فاصله سه ماه این روش تکرار شده و در صورت عدم پاسخدهی مجدد، بیمار کاندید سینوکتومی به طریق جراحی (باز یا آرتروسکوپی، بر اساس مفصل گرفتار) گردد. با توجه به محدودیت‌های مربوط به دسترسی به فسفر رادیواکتیو، برای بیماران، یک تزریق انجام و در صورت ادامه علائم شدید و مشکلات بیمار همراه با سینوویت واضح، علی‌رغم درمان کافی با فاکتور انعقادی، سینوکتومی به طریق جراحی (باز یا آرتروسکوپی، بر اساس مفصل گرفتار) به بیمار توصیه می‌شد. اطلاعات به‌دست آمده با نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۱/۵ آنالیز گردید. با توجه به عدم توزیع نرمال در متغیرهای میزان بروز هماتروز مصرف فاکتور، برای محاسبه p، از Nonparametric Wilcoxon signed-ranks test استفاده شد و $p < 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

گرفته بود، هنوز مصرف فاکتور ۴۰۰۰ واحد در ماه را نیاز داشت. ۳- در یک پسر ۲/۵ ساله، روز بعد از تزریق فسفر رادیواکتیو، برای زانوی راست، همارتروز شدید (تورم و درد و کاهش ROM) رخ داد، که بعد از دریافت فاکتور و رد کردن عفونت با استفاده از تست‌های تشخیصی، درمان مراقبتی (دریافت فاکتور و بی‌حرکتی) و سپس فیزیوتراپی ادامه یافته، که بعد از سه ماه زانو بهبودی کامل و در پی‌گیری ۲۰ ماهه، بروز همارتروز در حد صفر داشت. در دو بیمار ۱۹ و ۲۳ ساله با توجه به عدم پاسخ به درمان و همارتروز شدید با متوسط ۲۰ ماه پس از تزریق فسفر رادیواکتیو، سینوکتومی (یکی باز و دیگری به روش آرتروسکوپی Arthroscopic) صورت گرفت. یک بیمار، مرد ۱۸ ساله با درگیری زانوی راست ۳۳ ماه پی‌گیری شد، ولی در سال چهارم بعد از تزریق بر اثر خونریزی مغزی فوت نمود و از مطالعه خارج شد.

بحث

۸۳٪ بیماران مبتلا به هموفیلی (کمبود مادرزادی فاکتور انعقادی هشت یا ۹ و اختلالات مشابه مانند بیماری فون ویلبراند) دچار همارتروزیس می‌شوند، که شایع‌ترین نوع خون‌ریزی در بیماران مبتلا به هموفیلی می‌باشد و معمولاً در سنین پایین بین دو تا پنج سال شروع می‌شود. در این نوع همارتروز که با خون‌ریزی منتشر داخل سینوویوم همراه است، خون به داخل فضای مفصلی تراوش می‌شود^۳ و مواد حاوی آهن حاصل از تجزیه خون مانند هموسیدرین و فریتین توسط سینوویوم جذب شده، مقادیر زیاد آهن منجر به تخریب سینوویوسیت‌ها و پاره شدن لیزوزوم آنها و در نتیجه آزاد سازی آنزیم‌های کندرولیتیک می‌گردد.^۴ یک‌بار اپیزود خون‌ریزی داخل مفصلی ممکن است، اثرات کوتاه‌مدتی بر روی غضروف داخل مفصلی داشته باشد، اما به دنبال مواجهه مکرر با خون آسیب غضروفی محتمل‌تر می‌باشد.^۵ در مدت چندین روز بعد از خون‌ریزی، سینوویوم دچار خون‌ریزی همراه با مناطقی از افزایش ویلوس‌ها و همچنین افزایش واسکولاریتی می‌شود.^۴ سینوویوم هایپرتروفیه و پر عروق در داخل فضای مفصلی محصور شده، به دنبال آسیب‌های خفیف دچار خون‌ریزی مکرر می‌گردد که خود باعث پایدار شدن التهاب سینوویوم (Chronic hypertrophic synovitis) و در نتیجه سبکل معیوب همارتروز- سینوویت- همارتروز می‌گردد.^{۳،۴} اگر این

را در مفاصل دیگر (غیر از مفصل تزریق شده) نشان دادند، از لحاظ تعداد مفصل جدید درگیر شده و همچنین میزان مصرف کلی فاکتور انعقادی، بر اساس متوسط میزان کل واحد دریافتی فاکتور در ماه، برای همارتروزهای همه مفاصل درگیر (شامل مفصلی که تحت تزریق فسفر رادیواکتیو قرار گرفته و سایر مفاصل تزریق نشده)، بررسی انجام شد. در انتهای پی‌گیری (با حداکثر مدت زمان ۱۰۲ ماه) ۵۸/۹٪ بیماران (۳۳ بیمار) درگیری مفصل جدیدی نداشتند، اما ۳۲/۱٪ (۱۸ بیمار) آنها، درگیری یک مفصل جدید، ۷/۱٪ (چهار بیمار) درگیری دو مفصل جدید و ۱/۸٪ (یک بیمار) درگیری سه مفصل جدید را داشتند که با احتساب فاکتور مصرفی برای همارتروزهای مفاصل جدید متوسط میزان مصرف کلی فاکتور انعقادی در انتهای پی‌گیری برابر ۶۳۴۶/۴۲ واحد در ماه (محدوده: ۱۰۰۰۰۰- و ۱۴۱۶۰/۹۳ SD) بود. حتی با احتساب فاکتور کلی مصرفی برای مجموع همارتروزهای مفاصل جدید و مفصل تزریق شده، همچنان تفاوت بین مصرف فاکتور قبل از تزریق و فقط برای مفصل تزریق شده و فاکتور کلی مصرفی معنی‌دار بوده ($p < 0/0001$) و کاهش ۶۲ درصدی را در انتهای مدت پی‌گیری نشان می‌داد. در مجموع در سه بیمار عوارض به صورت زیر دیده شد: ۱- سوختگی پوستی در محل تزریق در بیمار ۳۰ ساله که برای وی تزریق فسفر رادیواکتیو برای آرتروپاتی هموفیلیک مچ پای راست صورت گرفته بود، که هفت روز بعد از تزریق ایجاد شد، که خوشبختانه شدید نبوده و به نكروز منجر نشد، اما تا بهبودی کامل که دو ماه طول کشید و با فیزیوتراپی بیمار تداخل داشت. ۲- در یک پسر ۱۱ ساله که در هنگام تزریق محدودیت در اکستنسیون پاسیو مفصل (Flexion contracture) زانو در حد ۴۰ درجه و آتروفی واضح در کوادریسپس داشت، چند ماه بعد از تزریق فسفر رادیواکتیو برای آرتروپاتی هموفیلیک زانوی راست، در طی فیزیوتراپی، شکستگی سوپراکوندیلار فمور همان طرف رخ داد که برای بیمار میله‌گذاری ایترامدولاری (IM nailing) همراه با استئوتومی سوپرا کندیلار همزمان صورت گرفت. در انتهای پی‌گیری ۹۰ ماهه، بیمار، دامنه حرکتی: ۶۰-۰ درجه، اما کاهش واضح در بروز همارتروز (از چهار بار شدید در ماه به یک بار خفیف در شش ماه) و کاهش واضح در مصرف فاکتور انعقادی (از ۵۰۰۰ واحد در ماه به نزدیک صفر برای زانوی راست) داشت. اما درگیری شدید در زانوی مقابل که همزمان با زانوی راست تحت تزریق فسفر قرار

سیکل معیوب در همان مراحل ابتدایی قطع نشود منجر به تخریب غضروف مفصلی و استخوان شده که در رادیوگرافی (البته با تأخیر قابل ملاحظه) قابل رؤیت خواهد بود.^۵ علی‌رغم اینکه پروفیلاکسی اولیه از طریق جایگزینی انعقادی تغلیظ شده که قبل از بروز هرگونه تغییر داخل مفاصل و در اوایل زندگی (بین دو تا ۱۸ سالگی) شروع می‌گردد، به عنوان درمان انتخابی برای هموفیلی مطرح شده است،^۶ اما در استفاده از این نوع درمان موانعی وجود دارد که عبارتند از: ۱- به‌وجود آمدن مهار کننده در بدن بیمار مبتلا به هموفیلی که در این حالت تعداد و شدت همارتروز افزایش یافته و سینیویت شدیدتری حاصل می‌گردد.^۲ ۲- دسترسی محدود به فاکتور کافی جهت درمان پروفیلاکسیک و حتی جهت درمان جایگزینی برای اپیزودهای خون‌ریزی.^۵ با توجه به موانع موجود، تلاش جهت استفاده از آلترناتیوهای دیگر جهت جلوگیری از هماتروز و قطع سیکل معیوب همارتروز، سینیویت، همارتروز در نیم قرن اخیر صورت گرفته است. تئوری کنونی از میان برداشتن سینیویوم‌هایپرتروفیه (سینیوکتومی) می‌باشد که امروزه دو روش جراحی و سینیوکتومی مدیکال (سینیویورتز Synoviorthesis) برای انجام آن وجود دارد. علی‌رغم نتایج مثبت روش جراحی (باز یا آرتروسکوپیک)، با توجه به نیاز به زمان بستری طولانی مدت و میزان زیاد فاکتور جهت کنترل خون‌ریزی و همچنین عارضه جدی محدودیت حرکت مفصل (آرتروفیبروزیس)،^۳ سینیویورتز که شامل تزریق داخل مفصلی یک ماده مشخص با هدف تثبیت (Orthesis) پرده سینیویوم می‌باشد،^۲ بسیار مورد توجه قرار گرفته است. در سینیویورتز ماده تزریق شده با اثر فیروزان، باعث فیروز و به دام افتادن عروق ساب‌سینوویال می‌گردد.^۱ سینیویورتز به دو صورت انجام می‌شود: ۱- Chemical Synoviorthesis: با استفاده از موادی مانند هیالورونیک اسید، کورتیکواستروئیدها، اسید اسمیک، دی‌پنی‌سیلامین و ریفامپیسین که غیر از ریفامپیسین که آن نیز نیاز به تزریق‌های مکرر و دردناک دارد، سایر موارد موفقیت محدودی را در کاهش همارتروز ایجاد کرده‌اند.^۳ ۲- Radioactive Synoviorthesis: با استفاده از مواد ایزوتوپ مختلفی مانند طلا (^{۱۹۸}Au)، ایتریوم (^{۹۰}Y)، رینیوم (^{۱۸۶}Re) و فسفر (^{۳۲}P) که با الهام از سینیوکتومی رادیواکتیو که در بیماران مبتلا به آرتريت روماتوئید، در بیماران هموفیلیک به کار برده شده است.^۳ علی‌رغم عدم وجود کارآزمایی بالینی تصادفی جهت

مقایسه سینیویورتز با سینیوکتومی به طریق جراحی، سینیویورتز روشی با عارضه کمتر، نیاز به بستری کوتاه‌تر و هزینه بسیار کمتر بوده و اثر بخشی تقریباً یکسانی (۸۰-۷۵ درصد) داشته است. مطالعات مختلفی نیز در مورد اثر بخشی هر دو روش سینیویورتز انجام شده است که به طور کلی نوع رادیو اکتیو در کاهش شدت و تعداد همارتروز اثر بخشی بیشتر و عارضه کمتری داشته است.^۴ در میان مواد ایزوتوپ مذکور فسفر (^{۳۲}P) تمام معیارهای یک ماده مناسب جهت سینیویورتز را دارد و همچنین این ماده به تأییدیه FDA کسب کرده است. (ساعت‌کننده فقط اشعه بتا (نه اشعه گاما)، نفوذ ۳-۵mm، اندازه تقریبی ۱۰۰۰ آنگستروم و فرم کلوییدی و نیمه عمر ۱۴ روز) در مطالعات مختلفی که در مراکز متعددی صورت گرفته است، فسفر رادیو اکتیو نتایج کلینیکی خوبی با کاهش متوسط ۷۵ درصد در تعداد همارتروز بیماران را نشان داده است و همچنین بی‌خطری آن در مطالعات متعدد برای گروه‌های سنی متفاوت از جمله اطفال مشخص شده است.^۷ در این بررسی، در انتهای مدت پی‌گیری (سه تا ۱۰۲ ماه) کاهش معنی‌دار ($p < 0.000$) و ۶۲ درصدی در میزان بروز همارتروز حاصل شد و ۵۰/۴٪ بیماران درجه یک یا دو از کاهش همارتروز (کاهش < ۷۵ تا ۱۰۰٪) را داشتند. دکتر سید محمدجواد مرتضوی (نویسنده اول) و همکاران در مطالعه قبلی خود بر روی ۴۶ بیمار (که شامل ۲۶ بیمار مشترک با این مطالعه بود)، با متوسط پی‌گیری ۳۱ ماه (شش تا ۴۹ ماه)، کاهش معنی‌دار ۷۷٪ در میزان مصرف بروز همارتروز را بدست آورده‌اند.^۹ در مطالعه Siegel (تعداد مفصل: ۴۴، مدت پی‌گیری: حداکثر چهار سال) ۷۴٪ بیماران، Grade صفر یا یک از تغییر همارتروز را گزارش نمود.^{۱۰} همچنین Silva (تعداد بیمار: ۱۳۰ نفر، مدت پی‌گیری: متوسط ۳۶/۵ ماه)، برای تزریق اول، میزان ۶۲٪، این مقدار از تغییر همارتروز را ثبت نمود.^{۱۱} Siegel در مطالعه دیگری (تعداد بیمار: ۱۲۵، مدت پی‌گیری: دو تا ۱۰ سال) ۵۴٪ قطع کامل همارتروز، ۷۹٪ در افراد بالای ۱۸ سال و ۵۶٪ در افراد بالای ۴۰ سال Grade صفر یا یک از تغییر همارتروز را گزارش نموده است،^{۱۲} که می‌تواند نشانگر تاثیر سن بر یکی از نتایج درمانی (کاهش همارتروز) باشد.^{۳۳} Silva در بررسی خود ارتباط معنی‌داری بین سن و نتایج درمانی سینیویورتز با P-۳۲ پیدا نکرد،^{۲۹} در این مطالعه نیز ما نتوانستیم ارتباط معنی‌داری بین سن و میزان کاهش همارتروز بیابیم. در انتهای پی‌گیری، کاهش

(زیر هشت سال) شاید راهکارهای مناسبی برای کاهش عوارض باشد. در مطالعه ما بررسی کروموزومی انجام نشد، اما در طی ۱۰۲ ماه، هیچ مدرکی مبنی بر بروز بدخیمی در بیماران مورد بررسی یافت نشد) Rivard اعلام کرد که اگرچه در مطالعات اولیه آنها هیچگونه تغییر کروموزومی مشاهده نشد، اما در مطالعه بعدی در ۱۰٪ از آنالیزهای کروموزومی، بیش از ۵٪ از میتوزها، خردشدگی در کروموزوم‌ها را داشته‌اند، که تمام این خردشدگی‌ها در بیماران HIV مثبت و مواردی که CD4 آنها کاهش یافته بود، رخ داد. نویسندگان این مقاله همچنین به این نکته اشاره کردند که در ۵۰۰۰ سینیویوتزیس انجام شده در بیماران RA، از سال ۱۹۷۰ هیچ مدرکی مبنی بر افزایش کارسینوژنز یافت نشد.^{۱۴} با وجود اینکه در ابتدا سینیویوتز جهت درمان موارد سینیویت مزمن همراه با همارتروزهای مکرر که به درمان‌های کانسرواتیو جواب نمی‌دهد، استفاده می‌شد و وجود علائم رادیوگرافیک شدید به عنوان کنتراندیکاسیون برای انجام آن در نظر گرفته می‌شد، اما امروزه این روش برای هر درجه‌ای از سینیویت در بیمار هموفیلی توصیه می‌شود، حتی اگر تغییرات رادیوگرافیک آرتروپاتی وجود داشته باشد.^۸ در این مطالعه نیز سینیویوتز رادیواکتیو برای هر شدتی از درگیری آرتروپاتی انجام شد. از سوی دیگر، به علت اینکه با گذشت سن بیشتر بیماران تخریب قابل ملاحظه مفصل را داشته‌اند، درمان هر چه زودتر سینیویت در جهت پیشگیری از آرتروپاتی پیشرفته، در دهه اول زندگی لازم می‌باشد.^۴

با توجه به ارزان‌تر بودن، قابلیت انجام آسان‌تر با حداقل زمان بستری، کمتر تهاجمی بودن و همچنین بی‌خطر بودن، امروزه در مقایسه با سینیوکتومی جراحی، سینیویوتز رادیواکتیو برای بیمار هموفیلیک مبتلا به سینیویت روش انتخابی اول بوده و توصیه می‌شود هرچه زودتر در سیر بیماری و ترجیحاً قبل از ایجاد تغییرات غیر قابل برگشت قابل توجه در مفصل انجام گیرد. تنها در صورتی که انجام مکرر سینیویوتز رادیواکتیو (معمولاً سه بار) نتیجه‌بخش نباشد، جراحی به عنوان قدم بعدی پیشنهاد می‌گردد.^{۲۰۸}

سپاسگزاری: بدینوسیله از زحمات صمیمانه پرسنل درمانگاه هموفیلی بیمارستان امام‌خمینی و همچنین سرکار خانم داوری، کارشناس محترم بخش پزشکی هسته‌ای بیمارستان ولیعصر، قدردانی می‌گردد.

در میانگین میزان مصرف فاکتور برای مفصل تزریق شده، ۸۴٪ بود ($p < 0.05$). در مطالعه قبلی دکتر مرتضوی و همکاران خود کاهش معنی‌دار ۷۴٪ در میزان مصرف فاکتور را به‌دست آورده‌اند.^۹ کاهش قابل ملاحظه در مصرف فاکتور، می‌تواند از لحاظ کاربردی و صرفه اقتصادی در سطح کلان مخصوصاً با توجه به محدودیت در دسترسی بیماران به فاکتور، به تنهایی توجیه‌کننده ارزش سینیویوتز با فسفر رادیواکتیو در درمان آرتروپاتی هموفیلیک باشد و بتواند در کنار کاهش معنی‌دار بروز همارتروز و مزایای درمانی برای بیمار که در این مطالعه و مطالعات دیگر حاصل شده است، این روش درمانی را، حداقل برای احصال کاهش مصرف کلی فاکتور در جامعه و در نتیجه هزینه‌های تحمیل شده بر سازمان‌های متولی، روشی به صرفه معرفی نماید اما در مورد آرتروپاتی هموفیلیک و مصرف فاکتور، در این مطالعه این نکته جلب توجه می‌نمود که علی‌رغم کاهش چشمگیر در مصرف فاکتور برای مفصل تزریق شده، به علت درگیری مفاصل جدید در طی مدت پی‌گیری، میزان کلی مصرف فاکتور انعقادی در بیماران متفاوت بوده و موجب تشویق ما برای محاسبه و مقایسه این متغیر (میزان کلی مصرف فاکتور) گردید.

در مطالعه ما حتی میزان کلی مصرف فاکتور نسبت به میزان مصرف فاکتور در هنگام تزریق، ۶۲٪ کاهش داشت ($p < 0.0001$). شاید نتوان به طور قطع، شکستگی در طی فیزیوتراپی بعد از تزریق را به عنوان عارضه مربوط به سینیویوتز با فسفر رادیواکتیو در نظر داشت، چراکه عواملی مانند آتروفی و محدودیت دامنه حرکتی که مشکل آرتروپاتی هموفیلیک می‌باشند، در کنار روش نادرست فیزیوتراپی قادر به ایجاد چنین مساله‌ای خواهند بود. اما در صورت احتساب این مشکل به عنوان عارضه سینیویوتز، در مجموع ۵/۳٪ عوارض، یعنی یک مورد سوختگی محل تزریق در مرد ۳۰ ساله (عارضه همانند در مطالعه Erken وجود داشت).^{۱۳} یک مورد شکستگی سوپراکوندیلار فمور در پسر ۱۱ ساله و یک مورد همارتروز و آرتريت حاد در پسر ۲/۵ ساله، ایجاد شد. فیزیوتراپی ملایم و با احتیاط، تزریق به صورت Z (زیگزاگ)، به صورتی که مسیر ورودی پوست با ورودی کپسول مفصل یکی نباشد (که با کشیدن پوست قبل از ورود سوزن و سپس آزاد کردن پوست و ادامه فرو بردن سوزن تزریق، حاصل می‌شود) و بستری کردن، تزریق با تخدیر (Sedation) همراه با بی‌حرکتی و پایش برای سینیویوتز در بچه‌های

References

1. Fernandez-Palazzi F. Treatment of acute and chronic synovitis by non-surgical means. *Haemophilia* 1998;4(4):518-23.
2. Rodriguez-Merchan EC, Wiedel JD. General principles and indications of synoviorthesis (medical synovectomy) in haemophilia. *Haemophilia* 2001;7 Suppl 2:6-10.
3. Gilbert MS, Cornwall R. The history of synoviorthesis in haemophilia. *Haemophilia* 2001;7 Suppl 2:3-5.
4. Silva M, Luck JV Jr, Siegel ME. 32P chromic phosphate radiosynovectomy for chronic haemophilic synovitis. *Haemophilia* 2001;7 Suppl 2:40-9.
5. Hoots WK, Rodriguez N, Boggio L, Valentino LA. Pathogenesis of haemophilic synovitis: clinical aspects. *Haemophilia* 2007;13 Suppl 3:4-9.
6. Rodriguez-Merchan EC. Hemophilic synovitis: Basic concepts. *Hemophilia* 2007;13 suppl 3:1-3.
7. Rodriguez-Merchan EC, Heim M. Editorial comment. *Hemophilia* 2001;7 suppl 2:1-2.
8. Rodriguez-Merchan EC, Quintana M, De la Corte-Rodriguez H, Coya J. Radioactive synoviorthesis for the treatment of haemophilic synovitis. *Haemophilia* 2007;13 Suppl 3:32-7.
9. Mortazavi SM, Asadollahi S, Farzan M, Shahriaran S, Aghili M, Izadyar S, et al. (32)P colloid radiosynovectomy in treatment of chronic haemophilic synovitis: Iran experience. *Haemophilia* 2007;13(2):182-8.
10. Siegel HJ, Luck JV Jr, Siegel ME, Quines C, Anderson E. Hemarthrosis and synovitis associated with hemophilia: clinical use of P-32 chromic phosphate synoviorthesis for treatment. *Radiology* 1994;190(1):257-61.
11. Silva M, Luck JV Jr, Quon D, Young CR, Chin DM, Ebrahimzadeh E, et al. Inter- and intra-observer reliability of radiographic scores commonly used for the evaluation of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2008;14(3):504-12.
12. Siegel HJ, Luck JV Jr, Siegel ME, Quinones C. Phosphate-32 colloid radiosynovectomy in hemophilia: outcome of 125 procedures. *Clin Orthop Relat Res* 2001;(392):409-17.
13. Erken EH. Radiocolloids in the management of hemophilic arthropathy in children and adolescents. *Clin Orthop Relat Res* 1991;(264):129-35.
14. Rivard GE, Girard M, Bélanger R, Jutras M, Guay JP, Marton D. Synoviorthesis with colloidal 32P chromic phosphate for the treatment of hemophilic arthropathy. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76(4):482-8.

The role of colloid ^{32}P synoviorthesis in treatment of haemophilic arthropathy

Received: June 28, 2010 Accepted: August 08, 2010

Abstract

Seyed Mohammad Javad Mortazavi MD.¹
Taghi Baghdadi MD.¹
Amirreza Farhoud MD.¹
Gholamreza Togh MD.²
Mohammad Eftekhari MD.³
Mohammadreza Managhchi MD.⁴
Ramin Espandar MD.^{1*}

1- Department of Orthopedic Surgery, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Hematology and Oncology, Thrombosis and Homeostasis Research Center, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Department of Nuclear Medicine, Imam Khomeini (Valiasr) Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

4- General Practitioner, Thrombosis and Homeostasis Research Center, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Background: Radioactive synoviorthesis by injection of safe radioisotopes into the joints affected to chronic arthritis is accounted as a novel method to treat haemophilic arthropathy. The main goal of this therapy would be decrease in frequency of hemarthrosis and consumption of coagulation factors. In this study we assessed the effect of radioactive synoviorthesis on the frequency of hemarthrosis, factor consumption and other related parameters.

Methods: In an interventional study in Imam Khomeini Hospital in Tehran, Iran, after meeting of inclusion criteria and taking written consent, colloid ^{32}P radiosynovectomy was performed for 56 joints with haemophilic arthropathy. After local anesthesia of injection site, one mci of ^{32}P for large joints (knee) and 0.5 mci for small joints (ankle and elbow) was injected, respectively. Half of these doses were considered for children (age <12 years).

Results: The mean of age was 16.78 year old (Range: 2.5-36; SD: 7.46) and 98.2% of cases were male. Injected were knee 80.35%, ankle 12.5%, and elbow 7%. The mean of follow-up was 43.63 months (range: 3-102) that at the end, the result was 62% decrease in frequency of hemarthrosis ($p=0.0001$) and 84% decrease in factor consumption ($p=0.0001$). However, the involvement of other (non injected) joints during follow-up could lower the decrease of mean of total factor consumption.

Conclusions: Radioactive synoviorthesis can be a cost-effective alternative to decrease hemarthrosis and factor consumption in haemophilic arthropathy.

Keywords: Haemophilia, synovectomy, synoviorthesis.

*Corresponding author: Imam Khomeini Hospital, Keshavarz Blvd., Tehran, Iran.
Tel: +98-21- 61192767
email: espandarmd@sina.tums.ac.ir