

# Experiencia nacional en radiosinovectomía con $^{188}\text{Re}$ en pacientes con hemofilia

Felipe Lemos<sup>1</sup>, Ismael Rodríguez<sup>1</sup>, Javier Gaudiano<sup>2</sup>, Beatriz Boggia<sup>3</sup>, Juan C. Hermida<sup>2</sup>, Juan Insagaray<sup>1</sup>, Rossana Mezzano<sup>3</sup>, Andrea Paolino<sup>2</sup>, Alba Menyou<sup>1</sup>, Fátima Coppe<sup>2</sup>, Verónica Depons<sup>2</sup>, Silvia Pisano<sup>3</sup>, Eugenia De Marco<sup>2</sup>, Andrea Lopez<sup>2</sup>.

1 - Medicina Transfusional, Hospital de Clínicas, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay..

2 - Centro de Medicina Nuclear, Hospital de Clínicas, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay..

3 - Medicina Transfusional, Hospital Pereira Rossell. Montevideo, Uruguay..

## Resumen

Se presenta la experiencia nacional en radiosinovectomía en pacientes con hemofilia. Se realizaron 25 radiosinovectomías con Renio-188 en 18 pacientes, 17 con hemofilia de tipo A y 1 de tipo B, con edades comprendidas entre 6 y 29 años, con una media de 14,8 años. Durante un seguimiento evolutivo de 6 meses, sólo 3 pacientes presentaron una hemartrosis de la articulación tratada y todos disminuyeron la frecuencia de los sangrados. Se concluye que la radiosinovectomía con  $^{188}\text{Re}$  es un procedimiento seguro y efectivo cuando es realizado por un equipo interdisciplinario capacitado en manejar pacientes con hemofilia.

**Palabras clave:** Hemofilia, sinovitis, sinoviortesis, Renio 188.

## Abstract

A national experience with radiosynovectomy in patients with hemophilia is presented. Twenty-five radiosynoviorthesis procedures were conducted with rhenium-188 in 18 patients, 17 with hemophilia type A and one of type B, ages between 6 and 29 years, with a mean of 14.8 years. During a follow-up period of 6 months, only 3 patients had hemarthrosis of the treated joint and all patients reduced the frequency of bleeding. We conclude that radiosynovectomy with  $^{188}\text{Re}$  is a safe and effective procedure when performed by an interdisciplinary team trained in managing patients with hemophilia.

**Key words:** Hemophilia, synovitis, synoviorthesis, Rhenium 188.

## Introducción

La hemofilia es una coagulopatía congénita de herencia recesiva ligada al cromosoma X, por tanto sólo manifestada en varones. La hemofilia tipo A se presenta en 1 de cada 5.000 varones, mientras que la tipo B en 1 de cada 30.000. Se caracteriza por disminución del factor VIII o IX de la coagulación, según corresponda a hemofilia A o B respectivamente y la severidad está determinada por el nivel plasmático del factor afectado. El sangrado afecta característicamente a los músculos provocando hematomas y las articulaciones generando hemartrosis. La evolución natural del compromiso articular es hacia la artropatía hemofílica, con destrucción progresiva de la articulación, cuya mayor expresión es la anquilosis. Esto se debe a un círculo vicioso de hemartrosis-sinovitis-hemartrosis que se repite en una articulación blanco; estos sangrados reiterados deben ser detenidos tan pronto como sea posible para evitar la aparición de la artropatía hemofílica. Las articulaciones más frecuentemente afectadas son la rodilla (33%), el tobillo (33%) y el tercio restante corresponde principalmente a codos, hombros y cadera. De no mediar un tratamiento que permita disminuir los sangrados, se produce un daño progresivo que termina con la destrucción articular y la invalidez, que sólo puede ser tratada a esa altura con implantes protésicos articulares. La integridad del cartílago articular dependerá de cómo se limite la sinovitis. Esto puede lograrse con el tratamiento sustitutivo durante los episodios de sangrado, o con regímenes de profilaxis secundaria. Cuando esto no es suficiente, la sinoviortesis es el tratamiento de elección<sup>(1)</sup>. Varios métodos de sinovectomía han sido descriptos: en el año 1969 Storti y cols describen la eliminación quirúrgica de la sinovitis<sup>(2)</sup>; posteriormente se describen sinovectomías por cirugía láser<sup>(3)</sup>, con ácido osmótico<sup>(4)</sup>, con rifampicina<sup>(5)</sup>, mediante artroscopía<sup>(6)</sup> y con radioisótopos o radiosinovectomías<sup>(7)</sup>. La primera descripción de radiosinovectomías en la hemofilia fue realizada en el año 1971 con oro 198 por Ahlberg y cols<sup>(8, 9)</sup>. Diversos radioisótopos han

sido posteriormente utilizados en el manejo de la sinovitis por reiteradas hemartrosis en el paciente hemofílico: por ejemplo, el uso de Ytrio-90 y Renio-186 fue reportado por Fernandez Palazzi y cols en 1984<sup>(10)</sup>. La radiosinovectomía permite disminuir la inflamación sinovial en 2 a 6 meses, disminuyendo el dolor y reduciendo el número de episodios de hemartrosis en un 60 a 80%. Es posible realizarla en pacientes con inhibidores de los factores VIII o IX<sup>(11, 12)</sup>, siempre que se disponga del tratamiento adecuado.

La sinovectomía mediante inyección intraarticular de radionucleidos en forma coloidal o de partículas ha sido usada ampliamente para el manejo de las sinovitis crónicas como una alternativa para la sinovectomía quirúrgica, por sus menores efectos secundarios y/o secuelas. La enfermedad articular hemofílica, relacionada a sangrados intraarticulares sucesivos y frecuentes, genera un proceso sinovial proliferativo con formación subsecuente de tejido de granulación y fibrosis que progresa hacia la destrucción articular y pérdida de función, de ahí el interés de limitar esta proliferación conjuntiva mediante procedimientos radioactivos. Para ello es necesario contar con emisiones de corto alcance como las beta, que depositan su energía en un corto rango de tejido.

Múltiples emisores beta como el Fósforo 32, el Ytrio 90 y en nuestro medio el Renio 188, en forma de diferentes compuestos químicos, han sido usados en la práctica clínica como agentes para radiosinovectomía. Existen estudios comparativos sobre las propiedades físico-químicas de compuestos como el estaño coloidal, las partículas de hidroxiapatita y los macroagregados de hidróxido férrico<sup>(13)</sup>; el interés y potencial ventaja del <sup>188</sup>Re radica en la combinación entre su corto periodo de semidesintegración y su alta energía  $\beta$ , adecuada para este tipo de tratamientos. El objetivo del presente trabajo fue presentar nuestra experiencia en pacientes con hemofilia, los que fueron tratados mediante radiosinovectomía con <sup>188</sup>Re coloidal en sus articulaciones blanco, entre los años 2005 y 2010.

## Material y método

Se estudiaron 18 pacientes hemofílicos provenientes de diversas instituciones de salud, tanto públicas como privadas. Todos eran portadores de hemofilia severa, 17 de tipo A y 1 de tipo B, con más de un episodio mensual de hemartrosis. La media de edad fue de 14,8 años, con una máxima de 29 años y una mínima de 6 años. Se realizaron en total 25 radiosinovectomías; las articulaciones tratadas fueron 2 tibio-tarsianas, 1 hombro, 5 codos y 17 rodillas (Tabla 1).

**Tabla 1.** Pacientes discriminados por edad, tipo de hemofilia y articulación tratada con radiosinovectomía.

Pacientes	Edades	Articulaciones
Hemofilia A: 17	Media: 14,8	Rodillas: 17
Hemofilia B: 1	Máxima: 29	Tobillos: 2
Total: 18	Mínima: 6	Codos: 5
		Hombro: 1
		Total: 25

Los criterios de inclusión fueron (según clasificación de Arnold-Hilgartner):

01. Sinovitis aguda transitoria sin secuelas, donde existieran más de 3 episodios de hemartrosis en un lapso de 6 meses (G I).
02. Sinovitis crónica con ensanchamiento articular permanente hipertrofia sinovial y limitación funcional (G II).
03. Artropatía crónica (G II) más deformación axial y atrofia muscular (G III).

A todos los pacientes se les realizó radiografía de la articulación afectada, dosificación del factor en déficit y rastreo de inhibidores previo a la realización del procedimiento<sup>(14)</sup> y post tratamiento sustitutivo. Se efectuó tratamiento: a) sustitutivo con factores de la coagulación comerciales plasmáticos según su déficit, manteniendo niveles de 30 a 50 UI/dl durante los primeros 3 días<sup>(15)</sup> y b) profiláctico durante 1 mes a 20 UI/Kg bisemanal. Se inmovilizó la articulación con una férula durante las primeras 72 horas. El protocolo de trabajo contó con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Universitario.

Se utilizó <sup>188</sup>Re en los 25 procedimientos. El <sup>188</sup>Re se obtiene por elución de un generador de Tungsteno-Renio (<sup>188</sup>W-<sup>188</sup>Re) y su periodo de semidesintegración es de 16,9 horas. Presenta una fuerte energía  $\beta$  (E máxima 2,1 MeV; E media 0,7 MeV) y una emisión gamma ( $\gamma$ ) de 155 KeV, de utilidad para control por imágenes centellográficas.

El <sup>188</sup>Re-Sn (pureza radioquímica >99%) y el <sup>99m</sup>Tc-Sn (pureza radioquímica >95%) fueron preparados con kits liofilizados producidos localmente, usando el <sup>188</sup>Re eluido de un generador de <sup>188</sup>W-<sup>188</sup>Re y el <sup>99m</sup>Tc eluido de un generador de <sup>99</sup>Mo-<sup>99m</sup>Tc. Se utilizó en ambos casos coloide de estaño, realizándose la preparación según descripción previa<sup>(13)</sup>. La pureza radioquímica fue determinada por cromatografía ascendente con NaCl 0,9% como fase móvil y Whatman 3 como fase estacionaria, en ambos casos. Las dosis administradas fueron de 400  $\mu$ Ci para el <sup>99m</sup>Tc-Sn y de 4,17 mCi de <sup>188</sup>Re-Sn en dosis promedio para rodillas y de 3 mCi promedio para codos y tibiotarsianas respectivamente.

Se procedió en cada caso a realizar una punción intraarticular, utilizando una llave de tres vías adosada a la aguja de punción (fig. 1). El procedimiento consistió en inyectar dentro de la cavidad articular la solución radioactiva de  $^{99m}\text{Tc}$  coloidal a fin de confirmar el ingreso a la cavidad articular y la difusión intraarticular del líquido inyectado, así como asegurar que no existan comunicaciones extraarticulares (quistes o bolsas serosas, o vainas sinoviales de tendones). Luego se procedió a inyectar el emisor beta ( $^{188}\text{Re-Sn}$ ), y por último esteroides (2 mL de triamcinolona) para disminuir la inflamación y la posibilidad de sinovitis química, lavando la aguja para evitar reflujo y posible radionecrosis de piel<sup>(16)</sup>.



**Figura 1.** Realización de una radiosinovectomía de rodilla en un paciente con hemofilia tipo A.

Los pacientes permanecieron hospitalizados durante 72 horas con inmovilización de la articulación a fin de asegurar la permanencia del compuesto radiactivo dentro de la cavidad articular.

Se adquirieron imágenes centellográficas en una gamacámara (SOPHY DSX, Buc, Francia) en todos los pacientes, obteniéndose vistas anteriores y laterales de la articulación tratada. En un grupo de 5 pacientes se obtuvieron imágenes de abdomen a las 0, 24, 48 y 72 horas post administración, con la finalidad de evaluar la posibilidad de atrapamiento del coloide radioactivo por el reticuloendotelio hepático, en caso de salida del radiofármaco de la cavidad articular.

## Resultados

Todos los pacientes fueron evaluados clínicamente en forma diaria durante las primeras 72 horas, semanalmente hasta el primer mes y luego mensualmente hasta los seis meses de realizado el procedimiento. No se registraron episodios de hemartrosis en las articulaciones tratadas en 15 pacientes (83,3%); 3 pacientes (16,6%) presentaron un episodio de hemartrosis durante el primer mes posterior en la articulación tratada, recibiendo tratamiento sustitutivo con el factor en déficit manteniendo niveles de 30 UI/dl durante 72 hrs. No se registraron otras complicaciones.

En el grupo de pacientes estudiados con imágenes abdominales, no se constató aparición de radiactividad hepática. Las imágenes centellográficas mostraron permanencia del radiofármaco en el sitio de inyección, sin actividad significativa en ningún otro órgano o tejido.

## Discusión

Presentamos la primera experiencia en el país con radiosinovectomía utilizando  $^{188}\text{Re}$ , con resultados similares a los descriptos en la literatura. Li et al. reportaron buenos resultados con renio en 29 radiosinovectomías de rodilla, en un trabajo realizado en China; en los primeros seis meses evaluados, el 74% de pacientes no presentó sangrados en la articulación tratada<sup>(17)</sup>. Múltiples comunicaciones similares a esta han demostrado que la radiosinovectomía es efectiva en reducir el número de hemartrosis, siendo además segura y fácil de realizar<sup>(18-25)</sup>.

En esta serie no se observaron episodios de hemartrosis en las articulaciones tratadas en 15 de los 18 pacientes (83,3%); en 3 de ellos (16,6%) solamente se registró un episodio. Todos los pacientes presentaron una articulación blanco pretratamiento, o sea que tenían una hemartrosis mensual como mínimo en un periodo de tiempo de tres meses. Por lo tanto, la realización de radiosinovectomía se asoció a una significativa disminución de los sangrados en los pacientes evaluados, con una mejora en salud, disminución de la morbilidad y costo de tratamientos adicionales para esta población, con baja frecuencia de complicaciones y riesgos aceptables para el procedimiento planteado.

## Conclusiones

La radiosinovectomía es un procedimiento efectivo, que disminuyó el número de hemartrosis en pacientes que presentaban más de un episodio mensual, retrasando así la progresión de la artropatía, mejorando la calidad de vida y disminuyendo los costos en salud. Consideramos que es una terapéutica segura cuando es realizada por un equipo multidisciplinario entrenado en el manejo de pacientes con hemofilia.

## Referencias

01. Fernandez-Palazzi F, Caviglia H. On the safety of synoviorthesis in hemophilia. *Haemophilia* 2001; 7(Suppl. 2): 50-3.
02. Storti E, Traldi A, Tusalli E, Daveli P. Synovectomy: a new approach to haemophilic arthropathy. *Acta Haematol* 1969; 41:1963-7.
03. Horoszowski H, Seligsohn U, Heim M, Farine I. The laser scalpel for operations on haemophiliacs. *Thromb Hemost* 1977; 38:193-7.
04. Heim M, Horoszowski H, Martinowitz U. The treatment of chronic synovitis by chemical synovectomy. A case report. *JOSPT* 1986; 8:85-7.
05. Rodriguez-Merchan EC, Caviglia HA, Magallon M, Perez Bianco R. Synoviorthesis: chemical (Rifampicin) vs radioactive (Yttrium- 90) for the treatment of chronic haemophilic sinovitis. *Haemophilia* 1996; 2:45.
06. Eickhoff HH, Raderschardt G, Koch W, Brackmann HH. Control of the synovium in haemophilia. *Haemophilia* 1998; 4:511-3.
07. Wiedel J. Arthroscopic synovectomy in haemophiliac arthropathy of the knee. *Scand J Haematol* 1984; 33 (suppl. 40):263.
08. Ahlberg A, Mikidowski P, Odelberg- Johnson O. Intraarticular injection of radioactive gold in treatment of chronic synovial effusion in the knee. *Acta Rheum Dis* 1969; 15:81-9.
09. Ahlberg A, Petterson H. Synoviorthesis with radioactive gold in hemophiliacs. Clinical and radiological follow-up. *Acta Orthop Scand* 1979; 50:513-7.
10. Fernandez-Palazzi F, de Bosch NB, de Vargas AF. Radioactive synovectomy in haemophilic haemarthroses. Follow-up of fifty cases. *Scand J Haematol* 1984; 33 (Suppl. 540):291.
11. Löfqvits T, Petersson C, Nilsson IM, Radioactive synoviorthesis in patients with factor inhibitor. *Clin Orthop* 1997; 343:37-41.
12. Rivard GE, Girard M, Cliche CL, et al. Synoviorthesis in patients with hemophilia and inhibitors. *Can Med Assoc J* 1982; 127:41-2.
13. <http://www.biomedcentral.com/1471-2385/4/1>
14. Petterson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clinic Orthop* 1980; 149:153-9.
15. Kavakli K, Aydogdu S, Omay B, et al. Long-term evaluation of radioisotope synovectomy with Yttrium 90 for chronic synovitis in Turkish haemophiliacs: Izmir experience. *Haemophilia* 2006; 12:28-35.
16. Editorial. Medical Synovectomy. *BMJ* 1974; 2:682.
17. Li P, Chen G, Zhang H, Shen Z. Radiation synovectomy by 188 Rhenium-sulfide in hemophilic synovitis. *Haemophilia* 2004; 10:422-7.
18. Heim M, Goshen E, Amit Y, Martinovitz U. Synoviorthesis with radioactive Yttrium in haemophilia: Israel experience. *Haemophilia* 2001; 7 (Suppl 2):36-9.
19. Villar A, Rodriguez-Merchan EC, JimenezYuste V, et al. Synovitis. *Haemophilia* 2000; 6:400 (Abstr. 12).
20. Rivard GE, Girard M, Belanger R, et al. Synoviorthesis with colloidal <sup>32</sup>P chromic phosphate for the treatment of hemophilic arthropathy. *J Bone Joint Surg (Am)* 1994; 76:482-8.
21. Siegel HJ, Luck JV, Siegel ME, et al. Hemarthrosis and synovitis associated with hemophilia: clinical use of <sup>32</sup>P chromic phosphate synoviorthesis for treatment. *Radiology* 1994; 190:257-61.
22. Llinas A, Silva M, Duarte M, et al. Chromic phosphate synoviorthesis without age restriction should be the first treatment option for chronic active hemophilic synovitis. *Orthop Trans* 1998; 22:134.
23. Mathew P, Talbut DC, Frogameni A, et al. Isotopic synovectomy with <sup>32</sup>P in paediatric patients with haemophilia. *Haemophilia* 2000; 6:547-55.
24. Rodriguez-Merchan EC. Methods to treat chronic haemophilic synovitis. *Haemophilia* 2001; 7:1-5.
25. Silva M, Luck JR, Siegel E. <sup>32</sup>P chromic phosphate radiosynovectomy for chronic haemophilic synovitis. *Haemophilia* 2001; 7:40-9.