

Evaluación clínica, radiográfica y ultrasonográfica de pacientes con artropatía hemofílica y su correlación con la gravedad de la enfermedad

Jorge Alberto Barragán-Garfias,¹ Mario Pérez-Cristóbal,² Adolfo Camargo-Coronel,² Miguel Ángel Vázquez-Zaragoza,² Leonor Barile-Fabris,³ Jesús Duarte-Mote,⁴ Mari Carmen Jiménez-Andrade,⁵ Graciela Sánchez-Rojas,⁶ Rogelio F Espinosa-López,⁷ Socorro Romero-Figueroa⁸

RESUMEN

Antecedentes: la principal causa de morbilidad en los pacientes con hemofilia es la artropatía por hemartrosis de repetición, que ocasiona discapacidad y alteraciones en la calidad de vida. El ultrasonido músculo-esquelético detecta cambios tempranos y tardíos de la artropatía hemofílica.

Objetivo: determinar el papel del ultrasonido músculo-esquelético en la artropatía hemofílica en comparación con la evaluación clínica y radiográfica de las articulaciones afectadas.

Material y método: estudio prospectivo, observacional y descriptivo, efectuado en pacientes con hemofilia tipo A o B de junio de 2008 a abril de 2009. Se incluyeron 39 pacientes con hemofilia leve ($n = 6$, 15.3%), moderada ($n = 6$, 15.3%) y grave ($n = 27$, 69.2%). A todos los pacientes se les hizo evaluación clínica, radiográfica y ultrasonográfica.

Resultados: en pacientes con hemofilia grave se observó en las rodillas: aumento de tejidos blandos en 53.7% con ultrasonido músculo-esquelético y en 20.4% con estudio radiográfico ($p = 0.0006$); disminución del espacio articular en 59.2% con ultrasonido músculo-esquelético y en 42.6% con estudio radiográfico; esclerosis subcondral en 9.2% con ultrasonido músculo-esquelético y en 3.7% con estudio radiográfico; se detectó limitación a la flexión y extensión en 44.4% de los pacientes. En los codos hubo aumento de tejidos blandos en 7.4% con ultrasonido músculo-esquelético y en 3.7% con radiografía, disminución del espacio articular en 25.9% con ultrasonido músculo-esquelético y en 16.6% con radiografía, esclerosis subcondral en 3.7% con ultrasonido músculo-esquelético y en ningún paciente con radiografía. En los pacientes con hemofilia moderada y leve ($n = 6$ cada grupo) sólo hubo antecedente de hemartrosis en las rodillas; con ultrasonido músculo-esquelético y radiografía se observó aumento de tejidos blandos en 33 y 0%, disminución del espacio articular en 33 y 16.6% y esclerosis subcondral en 33 y 0%, respectivamente.

Conclusiones: en las articulaciones estudiadas el ultrasonido músculo-esquelético demostró mayor daño articular en comparación con el estudio radiográfico y la exploración física, por lo que es una herramienta útil en la evaluación inicial de pacientes con artropatía hemofílica.

Palabras clave: artropatía hemofílica, evaluación clínica, evaluación radiográfica, evaluación ultrasonográfica.

ABSTRACT

Background: The main reason of morbidity in haemophilic patients is recurrent haemarthrosis arthropathy, causing disability and life quality impairment. Musculoskeletal ultrasound helps detect early and later changes in patients with haemophilic arthropathy.

Objective: To determine the role of the musculoskeletal ultrasound in haemophilic arthropathy compared to clinic and radiographic features of the affected joints.

Material and method: A prospective observational and descriptive study was done with type A or B haemophilic patients from June 2008 to April 2009. Thirty-nine patients with mild haemophilia ($n = 6$, 15.3%), moderate haemophilia ($n = 6$, 15.3%) and severe haemophilia ($n = 27$, 69.2%) were included. Clinical, radiographic and ultrasonographic assessment was done to all patients.

Results: In the knees of patients with severe haemophilia we observed: increased soft tissue in 53.7% and 20.4% with musculoskeletal ultrasound and radiographic study, respectively ($p = 0.0006$), decreased joint space in 59.2% and 42.6% with musculoskeletal ultrasound and radiographic study, subchondral sclerosis in 9.2% and 3.7% with musculoskeletal ultrasound and radiographic study, noting flexion and extension restriction in 44.4% of patients. In the elbow, increased soft tissue was seen in 7.4% and 3.7% with musculoskeletal ultrasound and radiographic study; decreased joint space occurred in 25.9% and 16.6% with musculoskeletal ultrasound and radiographic study; subchondral sclerosis in 3.7% with musculoskeletal ultrasound and 0% with radiographic study. Among patients with moderate and mild haemophilia (six patients each group), there was history of haemarthrosis only in knees, and the following was observed by musculoskeletal ultrasound and radiographic studies, respectively: increased soft tissue: 33% and 0%, decreased joint space: 33% and 16.6%, subchondral sclerosis: 33% and 0%.

Conclusions: In the studied joints, musculoskeletal ultrasound showed a higher joint pathology compared to X-ray study and physical examination, so, it is a useful tool in the initial assessment of patients with haemophilic arthropathy.

Key words: haemophilic arthropathy, clinical assessment, radiographic assessment, ultrasonographic assessment.

La hemofilia es un trastorno genético ligado al cromosoma X debido a la deficiencia del factor VIII o IX de la coagulación (tipo A y B, respectivamente); 85% de los pacientes padecen el tipo A con incidencia de 1 por cada 5,000 hombres.¹

Las articulaciones son el lugar más frecuente de sangrado en pacientes con hemofilia de ambos tipos, principalmente las rodillas, los hombros y los tobillos. La artropatía es la causa de morbilidad más frecuente que altera de manera significativa la capacidad funcional.²

El primer episodio de hemartrosis entre los 2.2 y 4.4 años de edad se reporta, incluso, en 90% de los pacientes.^{3,4} Los eventos de hemartrosis en pacientes con hemofilia suelen ser espontáneos o secundarios a traumatismos menores, lo que depende de la edad y del grado de deficiencia del factor (actividad del factor VIII o IX: grave <1%, moderado de 1 a 5% y leve >5%).⁵ Un episodio de hemartrosis aislado tiene pocos efectos en el cartílago articular; sin embargo, los episodios de repetición (como se observa en estos pacientes) causan sinovitis importante que evolucionará a daño articular y secuelas, como la osteoartritis degenerativa.⁶

El sangrado intraarticular afecta directamente el metabolismo de los condrocitos,⁷ lo que lleva a la proliferación

de fibroblastos sinoviales e infiltración de células inflamatorias; sin embargo, la causa de estos eventos aún no es bien entendida,⁸ hay hipótesis de que los componentes de la sangre (como las citocinas y enzimas liberadas por leucocitos, productos de degradación eritrocitaria, como el hierro u otros componentes séricos, como la protrombina o el factor VII de la coagulación) son los causantes de esta cascada de eventos que destruyen el cartílago y el hueso.⁹ Los estudios de imagen pueden ayudar a detectar cambios articulares, estadificar la gravedad y evaluar el seguimiento de los efectos terapéuticos. Tradicionalmente la radiografía simple se ha usado para estos fines y para establecer el tratamiento, como la administración de factores de la coagulación, terapia física o radiosinovectomía.¹⁰ Se han propuesto distintas clasificaciones para evaluar la progresión radiográfica de la enfermedad, como la de Arnold y Hildgartner y la de Pettersson y Luck; en esta última se toman en cuenta las siguientes características: osteoporosis, engrosamiento epifisario, irregularidades subcondrales, disminución del espacio articular, formación de quistes subcondrales, erosiones articulares, irregularidades en el espacio articular o deformidades.¹¹

En etapas iniciales, el daño articular no se aprecia con estudios radiográficos simples, pero sí con la resonancia magnética y el ultrasonido musculoesquelético que permiten detectar cambios que no son visibles aun con estudios radiográficos,¹² como la hipertrofia sinovial, la disminución del tamaño del cartílago articular o lesiones ocupativas, quísticas o sólidas.

La resonancia magnética es un excelente estudio para analizar tejidos blandos y alteraciones osteocondrales que se observan en etapas tempranas de la artropatía hemofílica; sin embargo, su limitante es el costo. Hay escalas que clasifican a la hemofilia por imágenes de resonancia magnética, como la escala de Denver y la escala Europea, en las que se incluyen características, como hiperplasia sinovial, depósitos de hemosiderina (en etapas agudas del evento [dos a siete días] se observan cambios por la metahemoglobina intracelular que se detectan como lesiones hiperintensas en T1 e hipointensidad en T2; en etapas subagudas [una a cuatro semanas] estas imágenes se observan por la metahemoglobina extracelular proyectadas como hiperintensidades en T1 y en T2, y en etapas tardías se observan hipointensidades en T1 y en T2), erosiones subcondrales, quistes subcondrales y pérdida de cartílago focal.¹³

¹ Médico reumatólogo adscrito al Hospital General de Zona 48, IMSS, México, DF.

² Médico reumatólogo adscrito.

³ Jefe del Departamento de Reumatología. Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, DF.

⁴ Jefe de Medicina Interna, Hospital General Dr. Nicolás San Juan, ISEM, Toluca, Estado de México.

⁵ Residente de tercer año del Hospital Juárez de México, México, DF.

⁶ Unidad Pediátrica de Pacientes Quemados.

⁷ Director Médico del Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX, México, DF.

⁸ Doctora en Investigación Clínica, Instituto Politécnico Nacional, Coordinación de Investigación en Salud, Delegación México Poniente, IMSS, México, DF.

Correspondencia: Dr. Jesús Duarte Mote;
jesusdm3@yahoo.com.mx

Recibido: 5 de marzo 2013.
Aceptado: abril 2013.

Este artículo debe citarse como: Barragán-Garfías JA, Pérez-Cristóbal M, Camargo-Coronel A, Vázquez-Zaragoza MA y col. Evaluación clínica, radiográfica y ultrasonográfica de pacientes con artropatía hemofílica y su correlación con la gravedad de la enfermedad. *Med Int Mex* 2013;29:356-362.

www.nietoeditores.com.mx

Con el ultrasonido músculo-esquelético se observan cambios articulares dependientes de varios factores, como: edad del paciente al momento del sangrado articular, cantidad de episodios y gravedad o cronicidad de la enfermedad. Los cambios que se observan son: osteopenia, quistes subcondrales, pérdida del espacio articular o el depósito de hemosiderina en el tejido sinovial.¹⁴ En un estudio en el que se utilizó el ultrasonido músculo-esquelético en las articulaciones afectadas de niños con hemofilia A y B se observaron cambios, como adelgazamiento del cartílago articular y depósitos de hemosiderina, por lo que es un estudio útil, reproducible a bajo costo y no es invasivo.¹⁵

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio prospectivo, observacional y descriptivo, efectuado en pacientes con hemofilia tipo A o B atendidos entre junio de 2008 y abril de 2009. Se incluyeron pacientes del servicio de Hematología-Banco de Sangre del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de hemofilia tipo A y B, mayores de 18 años. Los pacientes se dividieron en tres grupos de acuerdo con la gravedad de la hemofilia, determinada por el porcentaje de actividad del factor VIII o IX (A o B, respectivamente): leve >5%, moderada de 1 a 5% y grave <1%.

Prevía autorización de los pacientes, con base en los principios de la Declaración de Helsinki, se realizó la evaluación clínica y el estudio radiográfico y ultrasonográfico de las articulaciones afectadas por hemartrosis en cada paciente; los resultados se compararon con la gravedad de la hemofilia.

Las radiografías de las articulaciones afectadas en posición anteroposterior y lateral las analizaron médicos radiólogos. Los parámetros radiográficos evaluados se tomaron de la escala radiográfica de Petterson y Luck para artropatía hemofílica: disminución del espacio articular (medida en la radiografía anteroposterior sin carga, con valor de referencia del compartimiento medial de 5.3 mm),¹⁶ esclerosis subcondral, aumento de tejidos blandos y pérdida de la cortical.¹¹

El ultrasonido músculo-esquelético se realizó con un aparato marca Diasus con una sonda de 5 a 10 MHz, en dos planos ortogonales de acuerdo con las guías de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) para ultrasonido músculo-esquelético; se tomaron en cuenta los siguientes cambios: proliferación sinovial, disminución del espacio

articular, derrame articular, hiperecogenicidad en los meniscos, hiperecogenicidad en el cartílago articular y erosiones.

En la evaluación clínica se midieron los arcos de movilidad con un goniómetro convencional que midió la flexión y la extensión de las articulaciones de un eje de movimiento y la flexión, la extensión, pronación y supinación de las articulaciones de más de un eje de movimiento.

Como arcos de movilidad normales se establecieron los siguientes parámetros: rodilla: flexión 130° y extensión 0°, y codo: flexión 150°, extensión 0°, pronación 90° y supinación 90°.

Los hallazgos radiográficos, ultrasonográficos y de la evaluación clínica de las articulaciones afectadas se reportaron en una base de datos en hoja de cálculo de Excel y después se realizó el análisis estadístico.

Análisis estadístico: se utilizó estadística analítica y prueba exacta de Fisher para los hallazgos clínicos, radiográficos y ultrasonográficos de las articulaciones afectadas por hemartrosis. Se utilizó el programa SPSS 15.

RESULTADOS

Se incluyeron 39 pacientes con hemofilia (33 pacientes con la tipo A y 6 con la tipo B) que, según su gravedad, se clasificó como leve en seis pacientes (15.3%), moderada en seis (15.3%) y grave en 27 (69.2%). La edad promedio de los pacientes fue de 36 años (límites de 16 y 62).

En los pacientes con hemofilia grave se evaluaron la rodilla y el codo, en los pacientes con hemofilia leve y moderada sólo se evaluaron las rodillas porque estos subgrupos de pacientes no habían tenido eventos hemartrosicos en otra articulación.

En la evaluación clínica de las rodillas de los pacientes con hemofilia grave se observó: limitación para la flexión en 12 pacientes (44.4%) y para la extensión en 12 pacientes (44.4%) en ambas rodillas.

En el estudio radiográfico de la rodilla izquierda se observó: aumento de tejidos blandos en cinco pacientes (18.5%), disminución del espacio articular en 15 (55.5%), esclerosis subcondral en dos (7.4%) y pérdida de la cortical en uno (3.7%).

En el estudio radiográfico de la rodilla derecha se observó: aumento de tejidos blandos en seis pacientes (22.2%), disminución del espacio articular en ocho (29.6%), esclerosis subcondral en tres (11.1%) y pérdida de la cortical en uno (3.7%). Cuadro 1

Cuadro 1. Cambios radiográficos y ultrasonográficos de las rodillas y los codos de pacientes con hemofilia grave

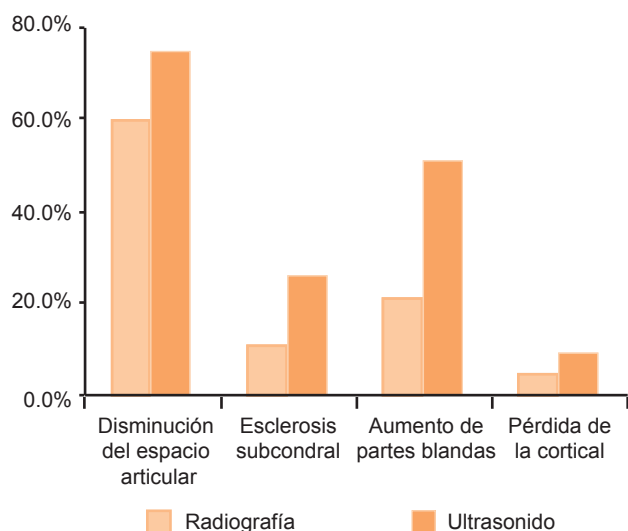
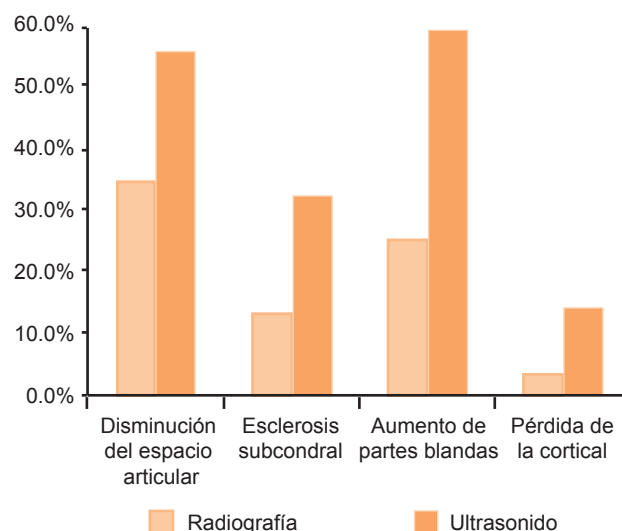
Daño articular	Rodillas			Codos		
	Evaluación radiográfica (%)	Evaluación ultrasonográfica (%)	p	Evaluación radiográfica (%)	Evaluación ultrasonográfica (%)	p
Disminución del espacio articular	42.6	59.2	0.12	16.6	25.9	0.06
Esclerosis subcondral	9.2	25.9	0.009	0	3.7	NS
Pérdida de la cortical	3.7	9.2	0.43	0	1.8	NS

NS: no significativo.

Los hallazgos del ultrasonido músculo-esquelético de la rodilla izquierda fueron: disminución del espacio articular en 19 pacientes (70.4%), proliferación sinovial en 13 (48.1%), derrame articular en 13 (48.1%), hiperecogenicidad en los meniscos en seis (22.2%), hiperecogenicidad en el cartílago articular en dos (7.4%) y erosiones en dos (7.4%). Figura 1

El ultrasonido músculo-esquelético de la rodilla derecha mostró: disminución del espacio articular en 13 pacientes (48.1%), proliferación sinovial en 16 (59.2%), derrame articular en 14 (51.8%), hiperecogenicidad en los meniscos en ocho (29.6%) y erosiones en tres (11.1%). Figura 2

En la evaluación clínica del codo se observó: limitación para la flexión en dos pacientes (7.4%), para la extensión en dos (7.4%), supinación en dos (7.4%) y pronación en un paciente (3.7%) en ambos codos.


Figura 1. Comparación radiográfica y ultrasonográfica de la rodilla izquierda de pacientes con hemofilia grave.

Figura 2. Comparación radiográfica y ultrasonográfica de la rodilla derecha de pacientes con hemofilia grave.

En el estudio radiográfico del codo izquierdo se detectó: disminución del espacio articular en cinco pacientes (18.5%) y aumento de tejidos blandos en uno (3.7%), no hubo pacientes con esclerosis subcondral ni alteraciones de la cortical (Figura 3).

Las radiografías del codo derecho mostraron: disminución del espacio articular en cuatro pacientes (14.8%) y aumento de tejidos blandos en uno (3.7%), tampoco hubo pacientes con esclerosis subcondral ni alteraciones de la cortical (Figura 4).

Los hallazgos ultrasonográficos del codo izquierdo fueron: disminución del espacio articular en ocho pacientes (29.6%), proliferación sinovial en dos (7.4%), derrame articular en uno (3.7%), hiperecogenicidad en el cartílago articular en uno (3.7%) y erosiones en un paciente (3.7%). En el codo derecho fueron: disminución del

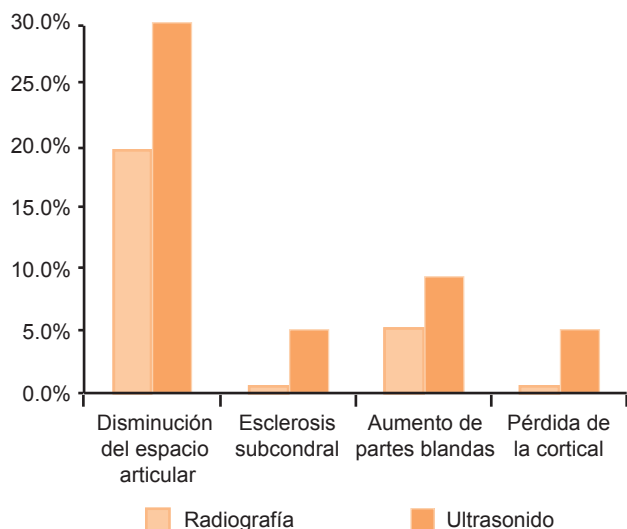


Figura 3. Comparación radiográfica y ultrasonográfica del codo izquierdo de pacientes con hemofilia grave.

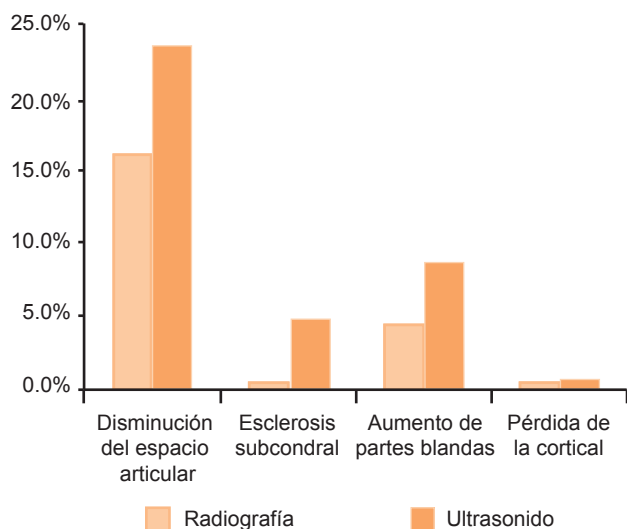


Figura 4. Comparación radiográfica y ultrasonográfica del codo derecho de pacientes con hemofilia grave.

espacio articular en seis pacientes (22.2%), proliferación sinovial en dos (7.4%), derrame articular en dos (7.4%) e hiperecogenicidad en el cartilago articular en un paciente (3.7%); no se observaron erosiones.

En los pacientes con hemofilia moderada ($n = 6$), únicamente se analizaron las rodillas (porque no habían tenido eventos hemartrosicos en los codos) en donde se observó disminución de los arcos de movilidad a la flexión y a la extensión en dos pacientes (33%).

En el estudio radiográfico se observó disminución del espacio articular en dos pacientes (33%), sin aumento de tejidos blandos ni esclerosis subcondral en los meniscos. Con el ultrasonido músculo-esquelético se observó: disminución del espacio articular en cuatro pacientes (66%), proliferación sinovial en dos (33%) e hiperecogenicidad en los meniscos en cuatro (66%). Figura 5

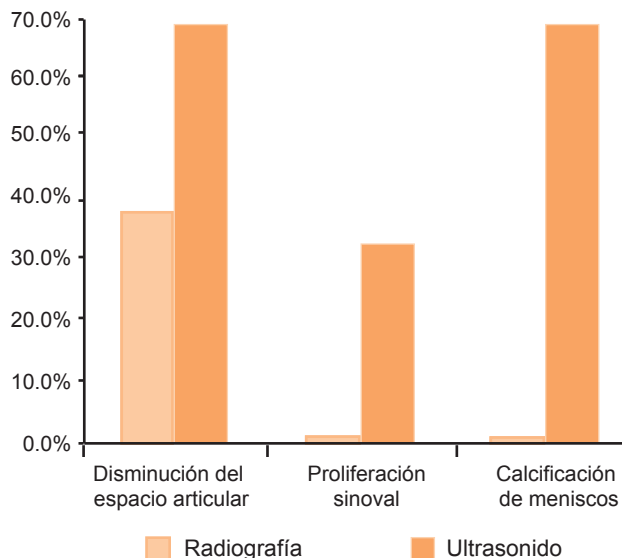


Figura 5. Comparación radiográfica y ultrasonográfica de las rodillas de pacientes con hemofilia moderada.

En la evaluación clínica de los pacientes con hemofilia leve ($n = 6$) también se analizaron únicamente las rodillas y se observaron arcos de movilidad normales. En el estudio radiográfico en ningún paciente se observó disminución del espacio articular, aumento de tejidos blandos ni hiperecogenicidad en los meniscos, pero con el ultrasonido músculo-esquelético se observó: disminución del espacio articular, proliferación sinovial e hiperecogenicidad en los meniscos en dos pacientes (33%). Figura 6

DISCUSIÓN

Se analizó el papel del ultrasonido músculo-esquelético en comparación con las características clínicas y radiográficas de las rodillas y los codos afectados por hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo A y B de acuerdo con su gravedad. Con el ultrasonido músculo-esquelético se encontró más proliferación sinovial, disminución de los

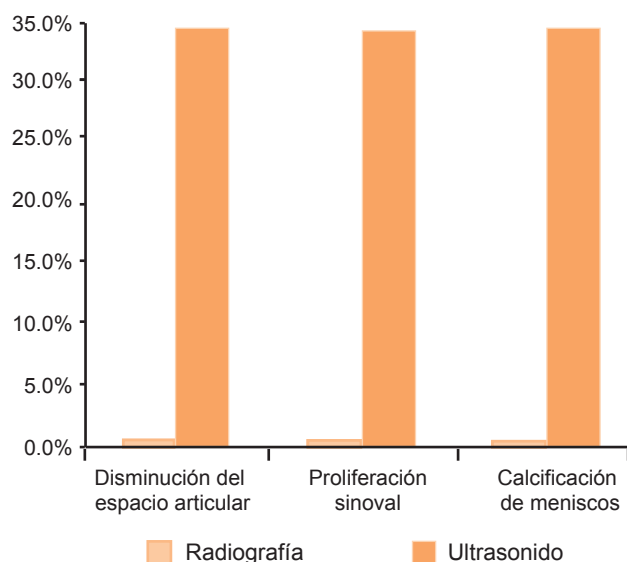


Figura 6. Comparación radiográfica y ultrasonográfica de las rodillas de pacientes con hemofilia leve.

espacios articulares e imágenes hiperecogénicas en el cartílago articular y los meniscos (que pueden corresponder a depósitos de hemosiderina) que con el estudio radiográfico en los tres subgrupos de pacientes con hemofilia (leve, moderada y grave). La rodilla izquierda fue la afectada con más frecuencia, seguida de la rodilla derecha, el codo izquierdo y el codo derecho.

Se observaron cambios radiográficos y ultrasonográficos en pacientes aún con arcos de movilidad conservados (Cuadro 2).

Los cambios patológicos articulares observados con el ultrasonido músculo-esquelético y las radiografías fueron mayores en el grupo de hemofilia grave que en los grupos de hemofilia moderada y leve, lo que explica una relación con la cantidad de factor VIII o IX, según el tipo de hemofilia y, por ende, mayores eventos hemartrosicos.

La escala de Arnold-Hilgartner y Pettersson clasifica a la artropatía hemofílica según los hallazgos radiográficos

de alteración de tejidos blandos, osteoporosis, sobrecrecimiento epifisiario, quistes subcondrales, erosiones, disminución del espacio articular e incluso pérdida del mismo;¹⁰ sin embargo, recientemente se introdujeron nuevos métodos diagnósticos para establecer etapas más tempranas de la artropatía, como el ultrasonido músculo-esquelético y la resonancia magnética.^{10,15}

El ultrasonido músculo-esquelético es útil para detectar sinovitis, hipertrofia sinovial, imágenes hiperecogénicas (probables depósitos de hemosiderina) y pérdida del cartílago articular; sin embargo, los estudios generalmente se han realizado en población infantil.^{14,15}

Este estudio se enfocó en población mayor de 16 años que había sufrido más eventos hemartrosicos, por tanto, había más probabilidad de detectar cambios crónicos en las articulaciones según la gravedad de la hemofilia. Hubo diferencia significativa con el ultrasonido músculo-esquelético en lo que respecta a aumento de tejidos blandos y esclerosis subcondral en las rodillas afectadas por hemartrosis comparado con estudios radiográficos (Figuras 1 a 6).

Las ventajas del ultrasonido músculo-esquelético en el estudio de la artropatía hemofílica son: bajo costo, mayor facilidad de uso y que no es un estudio invasivo. Sin embargo, su desventaja es que depende del operador.

Las limitantes del estudio son: tamaño de la muestra, necesidad de ingresar a más pacientes con hemofilia moderada y leve, falta de estudio de otras articulaciones no tan infrecuentes, como el hombro y el tobillo, y falta de cuantificación de los eventos hemartrosicos, aunque según la gravedad de la enfermedad puede ser poco práctico por la cantidad de eventos que llegan a padecer los pacientes.

Este estudio puede dar pauta al conocimiento de la utilidad del ultrasonido músculo-esquelético en la artropatía hemofílica con respecto al estudio radiográfico y la exploración física para valorar la evolución de la afección articular que, al parecer, se correlaciona con la gravedad de

Cuadro 2. Cambios radiográficos y ultrasonográficos de las rodillas de pacientes con hemofilia leve y moderada

Daño articular	Hemofilia moderada		Hemofilia leve	
	Evaluación radiográfica (%)	Evaluación ultrasonográfica (%)	Evaluación radiográfica (%)	Evaluación ultrasonográfica (%)
Aumento de tejidos blandos	0	33	0	16.6
Disminución del espacio articular	16.6	33	0	16.6
Esclerosis subcondral	0	33	0	16.6
Pérdida de la cortical	0	0	0	0

la enfermedad; sin embargo, sólo se demostró significación estadística en el aumento de tejidos blandos y esclerosis subcondral de las rodillas afectadas por hemartrosis en pacientes con hemofilia grave, esto probablemente se deba al tamaño de la muestra, por lo que se requieren más estudios para comprobar si hay diferencia entre el estudio ultrasonográfico y el radiográfico.

CONCLUSIONES

El ultrasonido músculo-esquelético demostró más daño articular de las rodillas y los codos en los pacientes con hemofilia (leve, moderada y grave) que el estudio radiográfico y la exploración física.

El ultrasonido músculo-esquelético demostró daño articular incluso en pacientes con exploración física y estudio radiográfico normales, por lo que es una herramienta útil en la evaluación inicial de los pacientes con artropatía hemofílica.

REFERENCIAS

1. Rakel RE, Bope ET, editors. Conn's Current Therapy. 58th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2006;510-517.
2. Krenn V, Morawietz L, Haupl T, Neidel J, et al. Grading of chronic synovitis—a histopathological grading system for molecular and diagnostic pathology. *Pathol Res Pract* 2002;198:317-325.
3. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res* 1980;149:153-159.
4. Manco-Johnson MM, Abshire TC, Brown D, et al. Initial results of a randomized, prospective trial of prophylaxis to prevent joint disease in young children with factor VIII (FVIII) deficiency. In: 47th Annual ASH Meeting and Exposition. Atlanta, GA: American Society of Hematology, 2005.
5. Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg* 1977;59A:287-305.
6. Brackmann HH, Eickhoff HJ, Oldenburg J, Hammerstein U. Long-term therapy and on-demand treatment of children and adolescents with severe haemophilia A: 12 years of experience. *Haemostasis* 1992;22:251-258.
7. Tan AH, Mitra AK, Chang PC, Tay BK, et al. Assessment of blood-induced cartilage damage in rabbit knees using scanning electron microscopy. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2004;12:199-204.
8. Rodriguez-Merchan EC. Effects of haemophilia on articulations of children and adults. *Clin Orthop Relat Res* 1996;328:7-13.
9. Hooiveld MJ, Roosendaal G, van den Berg HM, Bijlsma JW, Lafeber FP. Haemoglobin-derived iron-dependent hydroxyl radical formation in blood induced joint damage: an *in vitro* study. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:784-790.
10. Pettersson H, Nilsson IM, Hedner U, Norehn K, Ahlberg A. Radiologic evaluation of prophylaxis in severe haemophilia. *Acta Paediatr Scand* 1981;70:565-570.
11. Silva M, Luck J, Quon D, Young CR, et al. Inter- and intra-observer reliability of radiographic score commonly used for the evaluation of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2008;14:504-512.
12. Klukowska A, Czyrny Z, Laguna P, Brzewski M, et al. Correlation between clinical, radiological and ultrasonographical image of knee joints in children with haemophilia. *Hemophilia* 2001;7:286-292.
13. Fotiadis N, Ekonomou I, Haritanti A, Tsatra I, et al. The compatible MRI scoring system for staging of hemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2008;14:866-867.
14. Hermann G, Gilbert MS, Abdelwahab IF. Hemophilia: evaluation of musculoskeletal involvement with CT, sonography, and MR imaging. *AJR* 1992;158:119-123.
15. Zukotynski K, Jarrin J, Babyn PS, Carcao M, et al. Sonography for assessment of haemophilic arthropathy in children: a systematic protocol. *Haemophilia* 2007;13:294-304.
16. Dacre JE, Scott DL, Da Silva JAP, Welsh G, Huskisson C. Joint space in the radiologically normal knees. *Br J Rheumatol* 1991;30:426-428.