

Emofilia e sistemi di valutazione posturale

Fabio VITAGLIANI^{1*}, Maria Silvia MANGANO¹, Gabriele SIGNA¹

¹ Università degli studi di Catania

Autore di riferimento:

Fabio Vitagliani, fabiovitagliani93@libero.it

Introduzione

L'emofilia è una malattia ereditaria legata al cromosoma X risultante da una carenza del fattore VII (tipo A) o del fattore IX (tipo B). Sulla base dei livelli sierici del corrispondente fattore di carenza, possiamo distinguere diverse forme: lieve (<1%), moderata (1-5%) e grave (> 5%). [1]

La complicanza più frequente ed importante che si instaura nei pazienti con emofilia è rappresentata dai sanguinamenti ripetuti del sistema muscolo-scheletrico, soprattutto all'interno delle articolazioni (emartro), i quali a lungo termine conducono alla distruzione della cartilagine articolare e alla conseguente insorgenza dell'artropatia emofilica cronica. [2]

Gli emartri sono molto frequenti nelle articolazioni sinoviali, soprattutto ginocchio e caviglia, importanti per le sinergie posturali [3], e se alterate conducono ad alterazioni dell'equilibrio posturale e ad andature scorrette. [4-5]

Avviene questo in quanto il sanguinamento altera le informazioni sui meccanorecettori articolari; pertanto, ricercatori hanno studiato come questi sanguinamenti ripetitivi all'interno delle articolazioni possono influenzare l'equilibrio. [6] Ad esempio, la distensione articolare dovuta all'emartrosi può portare all'inibizione del riflesso dei muscoli estensori e aumentare l'attivazione dei flessori che a loro volta portano a informazioni imprecise sulla posizione e il movimento degli arti. [7-8-9-10]

Nei pazienti emofilici è fondamentale attuare una valutazione dell'equilibrio e della postura, per identificare le disfunzioni precoci e stabilire un programma di riabilitazione su misura. In particolare, la postura può essere con-

siderata un'espressione degli adattamenti statici e dinamici del corpo ai problemi fisici, anche in assenza di segni clinici di artropatia. [11-12]

Attualmente i principali strumenti di valutazione dell'assetto posturale dei pazienti emofilici sono rappresentati da: Hemophilia Joint Health Score (HJHS Score), Gait Analysis, esame stabilometrico ed esame baropodometrico.

Hemophilia Joint Health Score (HJHS Score)

L'HJHS Score [13] è uno strumento ampiamente validato e di facile utilizzo per la diagnosi e la valutazione nel tempo dell'artropatia emofilica. La scala HJHS misura la salute delle articolazioni più frequentemente colpite da emorragia in pazienti affetti da emofilia: caviglie, ginocchia e gomiti. È stato progettato per valutare i bambini (4 – 18 anni) con emofilia e compromissione articolare lieve. Può essere utilizzato quando è necessario un intervento ortopedico o come misura di esito di interventi fisioterapici. L'HJHS è stato sviluppato per essere sensibile a piccoli cambiamenti nella salute delle articolazioni, in particolare per l'uso nei paesi in cui viene utilizzato un trattamento profilattico ed è evidente un danno articolare minore. [13] L'HJHS è stato visto essere il 97% più efficiente del WFH nel differenziare l'emofilia grave da lieve e moderata ed è stato del 74% più efficiente del WFH nel differenziare i soggetti trattati con profilassi da quelli trattati su richiesta. [14]

L'attuale versione HJHS 2.1 consiste nella valutazione di gonfiore (0-3), durata del gonfiore (0-1), atrofia muscolare (0-2), crepitio durante il movimento (0-2), perdita di flessione (0-3),

perdita di estensione (0-3), dolore articolare (0-2) e forza (0-4) di ginocchia, caviglie e gomiti e un punteggio globale dell'andatura (0-4). Il punteggio massimo è 124. Un punteggio più alto indica una minore salute dell'articolazione. La versione 1.0 includeva inoltre instabilità, andatura per articolazione e allineamento assiale, con un punteggio massimo di 148. La versione 2.1 è stata adattata per valutare il range di movimento e l'andatura studiando quindi il paziente a livello globale piuttosto che a livello articolare. [15]

L'HJHS è stato però criticato da molti in quanto molto dispendioso in termini di tempo per la pratica clinica di routine. [16-17] Diversi studi hanno anche dimostrato come sia l'HJHS 1.1 che la versione 2.1 siano strumenti validi anche per la valutazione dell'artropatia negli adulti. [17-18-19]

Gait Analysis

La Gait analysis (o analisi del passo) è particolarmente rilevante nella valutazione del paziente emofilico perché ci permette di valutare le diverse articolazioni in situazioni di carico.

La Gait Analysis è una procedura non invasiva e molto ben tollerata dai pazienti; pertanto, si presta ad essere utilizzata nella popolazione pediatrica come strumento di valutazione precoce, mentre nell'adulto permette di valutare eventuale peggioramento del cammino in pazienti con artropatie già instaurate. [20-21]

Per eseguirla ci si avvale di una strumentazione consistente in una serie di telecamere (video o infrarossi) posizionate attorno a una passerella o a un tapis roulant, collegate a un computer. Il paziente ha marcatori localizzati in vari punti di riferimento del

corpo (es. spine iliache del bacino, malleolo della caviglia e condili del ginocchio) o gruppi di marcatori applicati a metà dei segmenti corporei. Durante il cammino il computer calcola la traiettoria di ciascun marker in tre dimensioni. La maggior parte dei laboratori dispone anche di trasduttori di carico montati sul pavimento, noti anche come piattaforme di forza, che misurano le forze di reazione e i momenti di reazione al suolo, tra cui magnitudo, direzione e posizione (chiamato centro di pressione). [21] L'aggiunta di questi dati alla dinamica nota di ciascun segmento corporeo consente il calcolo delle forze nette e dei momenti netti di forza su ciascuna articolazione in ogni fase del ciclo dell'andatura. [22]

Il Gait Analysis in 3D è stato proposto come metodo di valutazione valido e facilmente riproducibile [23] per monitorare la progressione della malattia nei pazienti con emofilia. I bambini con emofilia mostrano molto comunemente deficit funzionali precoci. Essi camminano più lentamente, a passi più piccoli e hanno range di movimento di anca e caviglia più ristretto rispetto ai pazienti sani. [24]

Axel Seuser et al. [25] hanno osservato differenze significative tra il gruppo di studio e quello di controllo in relazione al ROM del ginocchio, all'andatura e alla ritmicità del passo: alterazioni nell'angolazione del ginocchio durante le fasi di appoggio, con la quasi assenza dell'allungamento totale del ginocchio durante la fase di appoggio del tallone, e un'estensione insufficiente al momento dello stacco del piede dal suolo o una completa perdita della fase di appoggio; mancanza di regolarità e ritmo nei valori di velocità angolare e di accelerazione, da cui risulta una minore efficienza del passo e una maggiore faticabilità; alterazioni dell'asse delle gambe durante la deambulazione e la flessione del ginocchio; picchi di accelerazione soprattutto nelle fasi di inversione del moto; alterazione dei movimenti di roll e glide.

Stephensen D. et al. [26] hanno evidenziato alterazioni significative ($P < 0,05$) nei parametri cinematici e cinetici dei bambini con emofilia. Sono stati registrati anche maggiori angoli di flessione e momenti di forza

esterni al ginocchio, maggiori momenti esterni di flessione plantare della caviglia e momenti esterni di flessione dell'anca. Questo secondo gli autori suggerisce che i cambiamenti biomeccanici siano presenti già negli stadi precoci della patologia e che un certo grado di compromissione funzionale sia presente nonostante la sola valutazione clinica possa suggerire il contrario.

Bladen M. et al. [27] hanno valutato l'utilizzo del sistema GAITRite® nei soggetti emofilici. Questo è costituito da una passerella elettronica di 4,5m, con sensori di pressione incorporati che registrano la posizione e la pressione relativa di ogni passo. Fornisce un calcolo automatico di 20 parametri, spaziali e temporali, associati all'andatura e ha dimostrato di fornire misurazioni valide e affidabili. Gli autori hanno evidenziato come il sistema GAITRite® sia abbastanza sensibile da evidenziare alterazioni del passo in ragazzi emofilici ancora del tutto asintomatici portando alla luce significativi incrementi dei tempi della fase di oscillazione, della fase di singolo e doppio appoggio.

Alterazioni dei parametri spazio-temporali sono state evidenziate anche da Forneris et al. [28] in pazienti con patologia di grado moderato o severo. I cambiamenti dell'andatura erano inoltre caratterizzati da una frequente asimmetria del carico con un aumento della fase di appoggio sul lato opposto all'articolazione bersaglio, una ridotta fase di oscillazione sullo stesso, una diminuzione della velocità media e la presenza di un doppio appoggio asimmetrico (che era maggiore nei soggetti con difficoltà motorie).

Stabilometria

L'analisi stabilometrica prevede l'utilizzo di un sistema che comprende una piastra di forza, un convertitore analogico-digitale collegato a un computer. I dati raccolti vengono trasferiti a un programma computerizzato che trasforma i dati primari nel grafico di spostamento del COP (centre of pressure). Il COP è il punto di applicazione della risultante dall'azione delle forze verticali sulla piastra di forza. Il COP riflette il movimento del corpo

per mantenere il centro di massa nei limiti di base di supporto. [29-30]

Possono essere raccolti diversi parametri come una misurazione della deviazione standard di velocità ed ampiezza, sia latero-mediale che antero-posteriore nelle diverse stazioni di carico ortostatico: bipodalico con occhi aperti e chiusi, su superfici instabili (posizionando un terreno irregolare tra i piedi e la piastra di forza) con occhi aperti e chiusi e monopodalico su gamba dominante e non dominante. Fearn et al [31] utilizzando come piastra di forza la NeuroCom Balance Master, hanno misurato la velocità di oscillazione posturale statica in diverse condizioni di carico (velocità media di spostamento del CoP e gradi di oscillazione); limiti di stabilità in dinamica (nei termini di tempo di reazione: dal segnale di movimento e l'inizio del movimento e di misurazione della massima escursione % : la distanza percorsa del baricentro dalla stazione eretta); misurazione dell'andatura e del passo (velocità e larghezza); l'oscillazione durante rotazione su singola gamba dopo cambio repentino di direzione. Dai loro risultati si evince una differenza non statisticamente significativa per quanto riguarda la misurazione dell'equilibrio statico, a differenza dell'equilibrio dinamico che invece riporta una più scarsa performance per i soggetti affetti da emofilia.

Gallach, et al [29] utilizzando invece una piastra di forza di tipo Kistler hanno analizzato l'equilibrio statico con la misurazione della variazione del CoP (velocità media di spostamento del CoP, Area di oscillamento e frequenza media) nelle direzioni AP e ML in soggetti emofilici (con artropatia e non) rispetto al gruppo di controllo in 3 stances diverse: Appoggio bipodalico con occhi aperti, appoggio bipodalico con occhi chiusi e appoggio monopodalico con gamba controlaterale a circa 90°. I loro risultati hanno mostrato una differenza statisticamente significativa nelle prove in Bilateral Stance per velocità media ed ampiezza di oscillazione in entrambe le direzioni AP - ML, con una migliore performance da parte del gruppo di controllo. Anche nelle prove in Single Stance il gruppo di controllo ha mostrato risultati migliori rispetto ai soggetti con emofilia (risultati peggiori ottenuti dai soggetti con

artropatia emofilica) con una differenza statisticamente significativa per velocità media ed ampiezza.

Gran parte degli studi utilizzati l'analisi stabilometrica sono stati effettuati sugli adulti, tuttavia anche nei pre-adolescenti emofilici, questo sistema spesso mostra di fatto un incremento precoce della instabilità e poco controllo dell'equilibrio rispetto ai campioni sani soprattutto in quelle situazioni ove è richiesto un maggiore controllo. [30-32]

F. M. B. Souza et Al [30] hanno comparato bambini con emofilia con bambini sani della stessa età utilizzando una piastra con le seguenti condizioni sensoriali: superficie stabile con occhi aperti (i) e chiusi (ii), superficie instabile con occhi aperti (iii) e chiusi (iv). Gli autori hanno misurato l'oscillazione del CoP e la velocità media dello spostamento del CoP ed i relativi quozienti (VQ visivo – rapporto tra (ii) e (i); PQ propriocettivo – rapporto (iii) e (i); VestQ vestibolare – rapporto (iv) e (i). I risultati hanno evidenziato una differenza statisticamente significativa nella variabile dell'area di oscillazione PQ, dove il gruppo di soggetti emofilici ha mostrato un quoziente più elevato rispetto al gruppo di controllo.

L'analisi tramite pedana stabilometrica trova il suo impiego in quanto, soprattutto nei preadolescenti emofilici che hanno un'alta richiesta di attività fisica scolastica e non, consente di stabilire un programma di training personalizzato, un adeguato sistema di equilibrio e la prevenzione dei sanguinamenti.

I disturbi statici dell'equilibrio posturale durante la posizione bipede rivelano la necessità di una valutazione dell'equilibrio nei bambini con emofilia. L'aumento delle oscillazioni mediolaterali può risultare essere un segno precoce di disturbi del sistema muscolo-scheletrico. La relazione tra i parametri di equilibrio e il punteggio clinico dell'articolazione degli arti inferiori suggerisce che il static postural balance può migliorare diagnosticando i disturbi dell'equilibrio esistenti in tenera età o mantenendo la salute delle articolazioni attraverso approcci fisioterapici. [33]

Baropodometria

Le deformità del piede sono comuni nei pazienti con artropatia emofila del-

la caviglia, incluso il malallineamento valgo/varo del retro piede e del piede piatto/cavo, a causa di disturbi della crescita della tibia distale, deformità tarsale e coinvolgimento subtalare [34-35-36]. Queste deformità possono diventare irreversibili a lungo termine senza un trattamento appropriato e i pazienti con deformità del piede spesso provano disagio mentre camminano o stanno in piedi per lunghi periodi.

Nell'articolazione immatura, la sinovite causa ipertrofia delle placche di crescita epifisarie e significative carenze strutturali possono svilupparsi rapidamente. Questo stimolo alle placche di crescita provoca ipertrofia ossea, discrepanza nella lunghezza delle gambe e deformità angolari. Nell'articolazione matura, l'emofilia ha un importante effetto dannoso sulla cartilagine articolare. Man mano che si aggrava progressivamente, la funzione articolare si deteriora. [33] Tutte queste condizioni predispongono a difetti nell'andatura e nella distribuzione del carico.

Nella valutazione clinica della instabilità articolare degli emofilici trova quindi impiego anche l'utilizzo della pedana baropodometrica. Questo sistema, integrato da un meccanismo computerizzato registra la pressione esercitata dai piedi contro il terreno durante la fase di stance dell'andatura e consente la visualizzazione in tempo reale di questi valori durante il movimento [37]. Viene registrato il peso e la pressione di ciascun piede, individualmente in posizione eretta, poi eseguita la valutazione dell'andatura. Ne risulta un tracciato che descrive la traiettoria del centro di pressione (COP) in diversi momenti della posizione, dal tallone alla punta. Al termine del test ci saranno tante linee quante saranno le fasi date dal paziente durante l'esame. Da qui è possibile ottenere la media picco/posizione, che è la media di tutte le traiettorie della variazione della COP.

In soggetti affetti da emofilia viene spesso riportato un accorciamento della linea di carico con un aumento di carico a livello del mesopiede, avampiede e alluce riducendolo a livello mediale e laterale del tallone. Generando instabilità del retro piede ed alterazioni del corretto cammino e delle sue fasi.

Le disfunzioni dell'articolazione talocrurale possono alterare il ROM nella flessione plantare, nella dorsiflessione o in entrambe. Quando l'articolazione subtalare non è stabile, si possono quindi verificare deviazioni mediali o laterali, con eversione o inversione del piede posteriore con successive ripercussioni a livello di postura equilibrio e distribuzione del peso che quindi per i soggetti con emofilia si traduce in aumentato rischio di emartri recidivi; le instabilità articolari contribuiscono quindi senz'altro all'insorgenza di emartrosi nelle caviglie dei pazienti emofilici; la pedobarografia dinamica computerizzata è un mezzo di valutazione affidabile, riproducibile e senza rischi, per la caratterizzazione delle instabilità del piede posteriore e delle caviglie e quindi all'eventuale prescrizione di un trattamento ortesico finalizzato alla correzione della instabilità ed alla prevenzione di successivi emartri di retro piede e caviglia. [6]

Conclusione

L'identificazione di alterazioni della postura e/o dell'equilibrio nei ragazzi affetti da emofilia, attraverso una delle metodiche esposte riveste un ruolo chiave in quanto può consentire l'attuazione di interventi fisioterapici correttivi, basati su propriocezione, coordinazione e stretching, con l'intento di prevenire l'instaurazione di strategie compensative potenzialmente dannose. Ciò consente di fornire al paziente con emofilia una migliore qualità di vita e vita sociale, oltre ad una sua maggiore indipendenza funzionale. Infine trattandosi di una malattia rara che necessita di un approccio multidisciplinare, i pazienti dovrebbero essere assistiti e seguiti presso centri di trattamento specifici per l'emofilia, in modo tale da poter ricevere delle cure complete.

Bibliografia

1. Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Pashov A et al. Autoantibodies to factor VIII with catalytic activity. *AutoimmunRev* 2003; 2: 30–5
2. Wessel LM, Scholz S, Rüscher M. Characteristic pattern and management of intra-articular knee lesions in different pediatric age groups. *J Pediatr Orthop*. 2001;21(1):14-9.

3. Runge CF, Shupert CL, Horak FB, Zajac FE. Ankle and hip postural strategies defined by joint torques. *Gait Posture*. 1999 Oct;10(2):161-70. doi: 10.1016/S0966-6362(99)00032-6. PMID: 10502650.
4. Rodríguez-Merchán EC. Effects of hemophilia on articulations of children and adults. *Clin Orthop Relat Res*. 1996 Jul;(328):7-13. PMID: 8653981.
5. Heijnen L, Roosendaal G, Heim M. Orthotics and rehabilitation for chronic hemophilic synovitis of the ankle. An overview. *Clin Orthop Relat Res*. 1997 Oct;(343):68-73. PMID: 9345209.
6. Jorge Filho D, Battistella LR, Lourenço C. Computerized pedobarography in the characterization of ankle-foot instabilities of haemophilic patients. *Haemophilia*. 2006 Mar;12(2):140-6. doi: 10.1111/j.1365-2516.2006.01187.x. PMID: 16476088.
7. Hopkins JT, Ingersoll CD, Edwards JE, Cordova ML. Changes in soleus motoneuron pool excitability after artificial knee joint effusion. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000 Sep;81(9):199-203. doi: 10.1053/apmr.2000.6298. PMID: 10987162.
8. Hopkins JT, Ingersoll CD, Krause BA, Edwards JE, Cordova ML. Effect of knee joint effusion on quadriceps and soleus motoneuron pool excitability. *Med Sci Sports Exerc*. 2001 Jan;33(1):123-6. doi: 10.1097/00005768-200101000-00019. PMID: 11194097.
9. Young A. Current issues in arthrogenous inhibition. *Ann Rheum Dis*. 1993 Nov;52(11):829-34. doi: 10.1136/ard.52.11.829. PMID: 8250616; PMCID: PMC1005198.
10. Palmieri RM, Ingersoll CD, Hoffman MA, Cordova ML, Porter DA, Edwards JE, Babington JP, Krause BA, Stone MB. Arthrogenic muscle response to a simulated ankle joint effusion. *Br J Sports Med*. 2004 Feb;38(1):26-30. doi: 10.1136/bjism.2002.001677. PMID: 14751941; PMCID: PMC1724745.
11. Di Minno MND, Napolitano M, Giuffrida et. Italian Association of Haemophilia Centres Musculoskeletal Working Group. Diagnosis and treatment of chronic synovitis in patients with haemophilia: consensus statements from the Italian Association of Haemophilia Centres. *Br J Haematol*. 2021.
12. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophiliapanelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26 Suppl 6:1-158.
13. Hilliard P, Funk S, Zourikian N, Bergstrom BM, Bradley CS, McLimont M, Manco-Johnson M, Petrini P, van den Berg M, Feldman BM. Hemophilia joint health score reliability study. *Haemophilia*. 2006 Sep;12(5):518-25. doi: 10.1111/j.1365-2516.2006.01312.x. PMID: 16919083.
14. Feldman BM, Funk SM, Bergstrom BM, Zourikian N, Hilliard P, van der Net J, Engelbert R, Petrini P, van den Berg HM, Manco-Johnson MJ, Rivard GE, Abad A, Blanchette VS. Validation of a new pediatric joint scoring system from the International Hemophilia Prophylaxis Study Group: validity of the hemophilia joint health score. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Feb;63(2):223-30. doi: 10.1002/acr.20353. PMID: 20862683.
15. Gouw SC, Timmer MA, Srivastava A, de Kleijn P, Hilliard P, Peters M, Blanchette V, Fischer K. Measurement of joint health in persons with haemophilia: A systematic review of the measurement properties of haemophilia-specific instruments. *Haemophilia*. 2019 Jan;25(1):e1-e10. doi: 10.1111/hae.13631. Epub 2018 Nov 14. PMID: 30427100; PMCID: PMC7379965.
16. Kuijlaars IAR, van der Net J, Feldman BM, Aspdahl M, Bladen M, de Boer W, Cuesta-Barruso R, Matlary RED, Funk SM, Hilliard P, John JA, Kempton CL, de Kleijn P, Manco-Johnson M, Petrini P, Poonnoose P, St-Louis J, Thomas S, Timmer MA, Trakymiene SS, van Vlimmeren L, Fischer K. Evaluating international Haemophilia Joint Health Score (HJHS) results combined with expert opinion: Options for a shorter HJHS. *Haemophilia*. 2020 Nov;26(6):1072-1080. doi: 10.1111/hae.14180. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33058441; PMCID: PMC7821332.
17. St-Louis J, Abad A, Funk S, Tilak M, Classey S, Zourikian N, McLaughlin P, Lobet S, Hernandez G, Akins S, Wells AJ, Manco-Johnson M, John J, Austin S, Chowdhary P, Hermans C, Nugent D, Baker N, Mangles S, Hilliard P, Blanchette VS, Feldman BM. The Hemophilia Joint Health Score version 2.1 Validation in Adult Patients Study: A multicenter international study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022 Mar 25;6(2):e12690. doi: 10.1002/rth2.12690. Erratum in: *Res Pract Thromb Haemost*. 2022 Apr 25;6(3):e12713. PMID: 35356667; PMCID: PMC8956786.
18. Fischer K, de Kleijn P. Using the Haemophilia Joint Health Score for assessment of teenagers and young adults: exploring reliability and validity. *Haemophilia*. 2013 Nov;19(6):944-50. doi: 10.1111/hae.12197. Epub 2013 Jun 4. PMID: 23730725.
19. den Uijl I, Biesma D, Grobbee D, Fischer K. Outcome in moderate haemophilia. *Blood Transfus*. 2014 Jan;12 Suppl 1(Suppl 1):s330-6. doi: 10.2450/2012.0091-12. Epub 2012 Nov 20. PMID: 23245711; PMCID: PMC3934251.
20. Fouasson-Chailloux A, Maugars Y, Vinatier C, Trossaert M, Menu P, Rannou F, Guicheux J, Dauty M. Clinical relevance of 3D gait analysis in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2018 Sep;24(5):703-710. doi: 10.1111/hae.13563. Epub 2018 Jul 10. PMID: 29989307.
21. Stoof SCM, Hodgins D, Leebeek FWG, Cnossen MH, Horemans HLD, Praet SFE, Kruip MJHA. Sensor-based gait analysis as a simple tool to measure gait in haemophilia patients. *Haemophilia*. 2017 Jul;23(4):e355-e358. doi: 10.1111/hae.13226. Epub 2017 May 12. PMID: 28497894.
22. Klöpfer-Krämer I, Brand A, Wackerle H, Müßig J, Kröger I, Augat P. Gait analysis - Available platforms for outcome assessment. *Injury*. 2020 May;51 Suppl 2:S90-S96. doi: 10.1016/j.injury.2019.11.011. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31767371
23. Lobet S, Detrembleur C, Francq B, Hermans C. Natural progression of blood-induced joint damage in patients with haemophilia: clinical relevance and reproducibility of three-dimensional gait analysis. *Haemophilia*. 2010 Sep 1;16(5):813-21. doi: 10.1111/j.1365-2516.2010.02245.x. Epub 2010 Apr 7. PMID: 20398067.
24. Putz P, Durstberger S, Kaufmann C, Klinger M, Plessl K, Rejtö J, Widhalm K, Male C, Pabinger I. 3D gait analysis, haemophilia joint health score, leg muscle laterality and biomarkers of joint damage: A cross-sectional comparative assessment of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2020 Nov;26(6):e323-e333. doi: 10.1111/hae.14154. Epub 2020 Oct 3. PMID: 33010093; PMCID: PMC7820987.
25. Seuser A, Böhm P, Wermes C. Early orthopaedic challenges in haemophilia patients and therapeutic approach. *Thromb Res*. 2014 Nov;134 Suppl 1:S61-7. doi: 10.1016/j.thromres.2013.10.022. Epub 2014 Apr 13. PMID: 24726553.
26. Stephensen D, Drechsler W, Winter M, Scott O. Comparison of biomechanical gait parameters of young children with haemophilia and those of age-matched peers. *Haemophilia*. 2009 Mar;15(2):509-18. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01934.x. PMID: 19347991.
27. Bladen M, Alderson L, Khair K, Liesner R, Green J, Main E. Can early subclinical gait changes in children with haemophilia be identified using the GAITRite walkway. *Haemophilia*. 2007 Sep;13(5):542-7. doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01429.x. PMID: 17880441.
28. Forneris E, Andreatchio A, Pollio B, Mannucci C, Franchini M, Mengoli C, Pagliarino M, Messina M. Gait analysis in children with haemophilia: first Italian experience at the Turin Haemophilia Centre. *Haemophilia*. 2016 May;22(3):e184-91. doi: 10.1111/hae.12920. Epub 2016 Mar 8. PMID: 26953563.
29. Gallach JE, Querol F, González LM, Pardo A, Aznar JA. Posturographic analysis

- of balance control in patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2008 Mar;14(2):329-35. doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01613.x. Epub 2007 Dec 10. PMID: 18081832.
30. Souza FM, McLaughlin P, Pereira RP, Minuque NP, Mello MH, Siqueira C, Vilaça P, Tanaka C. The effects of repetitive haemarthrosis on postural balance in children with haemophilia. *Haemophilia*. 2013 Jul;19(4):e212-7. doi: 10.1111/hae.12106. Epub 2013 Mar 28. PMID: 23534559.
 31. Fearn M, Hill K, Williams S, Mudge L, Walsh C, McCarthy P, Walsh M, Street A. Balance dysfunction in adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2010 Jul 1;16(4):606-14. doi: 10.1111/j.1365-2516.2010.02200.x. Epub 2010 Mar 16. PMID: 20331756.
 32. Pérez-Alenda S, Carrasco JJ, Aguilar-Rodríguez M, Martínez-Gómez L, Querol-Giner M, Cuesta-Barriuso R, Torres-Ortuño A, Querol F. Balance evaluation in haemophilic preadolescent patients using Nintendo Wii Balance Board®. *Haemophilia*. 2017 Jan;23(1):e18-e24. doi: 10.1111/hae.13128. Epub 2016 Dec 8. PMID: 27928870.
 33. Tat NM, Tat AM, Oner AF, Karaman K, Kaplan S, Can F. Static postural balance evaluation and an investigation of the relationship with joint health in children with severe haemophilia: a controlled cross-sectional study. *Haemophilia*. 2021 Mar;27(2):e245-e252. doi: 10.1111/hae.14240. Epub 2021 Jan 24. PMID: 33486846.
 34. Pasta G, Forsyth A, Merchan CR, Mortazavi SM, Silva M, Mulder K, Mancuso E, Peretto O, Heim M, Caviglia H, Solimeno L. Orthopaedic management of haemophilia arthropathy of the ankle. *Haemophilia*. 2008 Jul;14 Suppl 3:170-6. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01720.x. PMID: 18510538.
 35. Rodriguez-Merchan EC. The haemophilic ankle. *Haemophilia*. 2006 Jul;12(4):337-44. doi: 10.1111/j.1365-2516.2006.01285.x. PMID: 16834732.
 36. MacNicol MF, Ludlam CA. Does avascular necrosis cause collapse of the dome of the talus in severe haemophilia? *Haemophilia*. 1999 Mar;5(2):139-42. PMID: 10215965.
 37. Mueller MJ, Strube MJ. Generalizability of in-shoe peak pressure measures using the F-scan system. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 1996 Apr;11(3):159-164. doi: 10.1016/0268-0033(95)00047-x. PMID: 11415614.