



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA

**Corso di Laurea Magistrale in Scienze e Tecniche dell'Attività Motoria
Preventiva e Adattata**

Tesi di Laurea

**EMOFILIA ED ESERCIZIO FISICO: REVISIONE DELLA
LETTERATURA SUI BENEFICI DI UNO STILE DI VITA ATTIVO**

Relatrice: ***Dott.ssa Tognolo Lucrezia***

Correlatrice: ***Dott.ssa Gottardello Federica***

Correlatrice: ***Dott.ssa Pizzolato Martina***

Laureando: ***Spezzamonte Nicola***

N° di Matricola: ***2021353***

ANNO ACCADEMICO

2021-2022

INDICE

RIASSUNTO	5
ABSTRACT	7
INTRODUZIONE	9
1 - L'EMOFILIA	11
1.1 Definizione	11
1.2 Genetica della malattia	11
1.3 Gravità dell'emofilia	13
1.4 Manifestazioni cliniche	13
1.5 Trattamento	15
1.6 Attività fisica ed emofilia	16
1.7 Scopo dello studio	22
2 - MATERIALI E METODI	23
2.1 Ricerca della letteratura	23
2.2 Criteri di inclusione ed esclusione	23
3 - RISULTATI	25
3.1 Studi selezionati	25
3.2 Caratteristiche degli studi	26
3.3 Descrizione degli studi	26
4 - DISCUSSIONE	29
4.1 L'impatto dell'emofilia nell'esercizio fisico	29
4.2 Esercizio aerobico ed emofilia	30
4.3 Esercizio di forza ed emofilia	32
4.4 Esercizio combinato ed emofilia	35
4.5 Esercizio di equilibrio ed emofilia	38
4.6 Esercizio in acqua ed emofilia	40
4.7 Sintesi degli studi	43
4.8 Limiti dello studio	47
4.9 Attività sportiva ed emofilia: il ruolo del laureato S.T.A.M.P.A	47
CONCLUSIONI	49
BIBLIOGRAFIA	51

RIASSUNTO

L'emofilia è una malattia genetica rara che può causare gravi complicazioni a livello muscolo-scheletrico e ridurre drasticamente la qualità di vita delle persone che ne sono affette. Le recenti evidenze scientifiche ci suggeriscono che l'esercizio fisico può avere un effetto positivo nel trattamento dei soggetti affetti da emofilia. Tuttavia, non vi sono ancora linee guida generali circa la frequenza, l'intensità e la tipologia di esercizio fisico per i pazienti emofilici.

Lo scopo di questo studio è quello di eseguire una revisione della letteratura volta ad analizzare gli effetti che l'esercizio fisico può apportare nei pazienti affetti da emofilia. In particolare, la ricerca ha come obiettivo primario l'analisi delle diverse tipologie di esercizio fisico, quali l'esercizio di tipo aerobico, di forza, combinato (aerobico e forza), di equilibrio ed esercizio in ambiente acquatico; in secondo luogo, lo studio valuta gli eventuali benefici e i rischi che queste attività fisiche comportano nei soggetti emofilici.

La ricerca bibliografica è stata svolta mediante l'utilizzo dei principali database presenti online, ovvero PubMed, Scopus e Web of Science; le parole chiave utilizzate per la ricerca sono state "haemophilia" e "hemophilia" correlata a "exercise", "physical activity" e "sports". Dei 645 articoli inizialmente riscontrati, solo dieci studi sono stati inclusi nella revisione finale in quanto conformi ai criteri di inclusione ed esclusione della ricerca. L'analisi di questi lavori ha permesso di approfondire l'importanza dell'esercizio fisico per i soggetti emofilici e il ruolo complementare che può rivestire nell'ambito del trattamento di questi pazienti. La maggior parte degli studi utilizzava come strumenti di valutazione questionari, scale della qualità di vita e della salute generale, tra cui l'Haemophilia-specific health-related quality of life (Haem-A-QoL) o l'Haemophilia Joint Health Score (HJHS), oppure test per la valutazione della capacità funzionale come il Six Minute Walking Test (6MWT) o per quantificare la forza muscolare e il Range of Motion (ROM) articolare attraverso hand grip e macchinari specifici.

In conclusione, si può affermare che gran parte degli studi hanno dimostrato che l'esercizio fisico è sicuro e comporta effetti positivi nei soggetti affetti da emofilia. La promozione e la prescrizione dell'esercizio fisico dovrebbe essere un punto cardine del trattamento di questi pazienti, in associazione con la terapia farmacologica.

ABSTRACT

Haemophilia is a rare genetic disease that can cause serious musculoskeletal complications and it can drastically reduce the quality of life of those who are affected. Recent scientific evidence suggests that physical exercise can have a positive impact on the treatment of people with haemophilia. However, there are still no general guidelines regarding the frequency, intensity, and type of exercise for haemophilia patients.

The aim of this study is to perform a literature review aimed to investigate the effects that exercise can have on patients with haemophilia. In particular, the research aims to analyse the different types of physical exercise, including aerobic, strength, combined (aerobic and strength), balance and aquatic exercise, and the evaluation of any benefits and risks that these activities produce in haemophilic subjects.

The bibliographic research was carried out using the main online databases, namely PubMed, Scopus, and Web of Science; the keywords used for the research were "haemophilia" and "hemophilia" related to "exercise", "physical activity" and "sports". As an initial result, 645 articles were found; however, only ten studies were included in the final review as they met the research inclusion and exclusion criteria. Through these studies it was possible to investigate the role of physical exercise on the treatment of subjects with haemophilia. Most of the studies used assessment tools such as questionnaires and scales to evaluate quality of life and general health, including Haemophilia-specific health-related quality of life (Haem-A-QoL) and the Haemophilia Joint Health Score (HJHS), or tests for the evaluation of functional capacity such as the Six Minute Walking Test (6MWT), or again, tests for the evaluation of muscle strength and joint Range of Motion (ROM) through hand grips and specific machinery.

In conclusion, it can be said that most of the studies have shown that physical exercise is safe and it has positive effects in subjects suffering from haemophilia; in addition to this, it would be necessary to emphasize the importance of both the promotion and the prescription of physical exercise in the treatment of patients with haemophilia.

INTRODUZIONE

L'emofilia è una malattia emorragica, caratterizzata da un'alterazione del processo di coagulazione del sangue. È una malattia genetica rara a trasmissione recessiva che si eredita attraverso il cromosoma X e, di conseguenza, si manifesta principalmente nei maschi mentre le femmine ne sono portatrici. Le principali complicanze della malattia emofilica sono legate all'allungamento dei tempi di arresto del sanguinamento che possono dar luogo alla formazione di ematomi, emorragie spontanee o emartri, ovvero sanguinamenti che avvengono all'interno delle articolazioni (principalmente caviglia, ginocchio e gomito) i quali, se non adeguatamente ed immediatamente trattati, potrebbero far insorgere artropatia cronica e, conseguentemente, disabilità ad essa correlata. In caso di trauma cranico anche di lieve entità, un soggetto emofilico può rischiare l'emorragia cerebrale grave; quest'ultima risulta comunque essere meno frequente degli ematomi muscolari o delle emorragie sottocutanee, gastro-intestinali o urinarie.

La gestione del paziente con emofilia è cambiata enormemente nel corso degli ultimi trent'anni: grazie al miglioramento del trattamento dell'emofilia, infatti, le prospettive di vita per i soggetti emofilici sono molto migliorate; in particolare, la corretta integrazione tra le moderne terapie farmacologiche e non (esercizio fisico e fisioterapia), rallentano significativamente la progressione della patologia e migliorano la qualità di vita (QoL) di questi pazienti.

Per quanto riguarda l'attività fisica, quest'ultima veniva sconsigliata e controindicata fino agli anni '70 in quanto vista come un fattore che aumentava il potenziale rischio di lesione e sanguinamento. Tuttavia, con il passare degli anni, è stato riscontrato che l'attività fisica adattata a questi pazienti deve essere parte integrante del trattamento, dal momento che porta ad una serie di benefici sia dal punto di vista del benessere sia fisico che psichico, oltre che ad un aumento dell'autostima e della partecipazione sociale.

I principali obiettivi dell'attività fisica adattata in soggetti emofilici dovrebbero riguardare il miglioramento della forza e dell'elasticità muscolare, del controllo propriocettivo per ridurre il rischio di caduta e della riduzione del dolore se presente. In particolare, l'attività aerobica, a condizione che sia sicura e priva di impatti e collisioni, è altamente consigliata in questi soggetti poiché, oltre a miglioramenti della forza e resistenza muscolare e della propriocezione, può portare anche all'incremento della densità minerale ossea e alla

riduzione di sanguinamento e dolore. La partecipazione all'attività fisica, inoltre, può favorire l'inclusione sociale incrementando l'autostima di queste persone, contribuendo quindi a migliorare la loro qualità di vita.

Tuttavia, l'attuale mancanza di linee guida riguardanti la frequenza, l'intensità, la durata e il tipo di attività fisica per la popolazione affetta da emofilia, rende il tema dell'esercizio fisico ancora complicato da trattare e discutere per questi pazienti, sebbene sia noto che l'attività fisica può essere considerata come un vero e proprio "farmaco" che, se somministrato nelle dosi e nelle quantità corrette, porta unicamente ad effetti positivi.

1 - L'EMOFILIA

1.1 Definizione

La parola emofilia è formata dalle parole emo- (dal greco αἷμα, "sangue") e -filia (dal greco φιλία, "amicizia"). Si tratta di una malattia ereditaria, genetica e rara, caratterizzata da un'alterazione del processo di coagulazione del sangue. Questa malattia si manifesta quasi esclusivamente nel sesso maschile, in quanto è una malattia a trasmissione recessiva caratterizzata dalla mutazione di un gene localizzato nel cromosoma X. Ne consegue che i maschi ne sono affetti e le femmine possono essere portatrici. L'incidenza è pari a 1 caso su 5.000-10.000 nati di sesso maschile nel caso dell'emofilia A e 1 caso su 30.000 nell'emofilia B (1).

Questa malattia è un disordine emorragico caratterizzato dalla carenza parziale o totale di alcuni fattori della coagulazione necessari per la normale emostasi del sangue che, se non presenti, non permettono al sangue di coagularsi normalmente favorendo, quindi, sintomi ed episodi emorragici. Si distinguono tre tipi di emofilia:

- Emofilia A, che è la forma più comune, caratterizzata dalla carenza parziale o totale del fattore VIII (FVIII) della coagulazione;
- Emofilia B, chiamata anche "Malattia di Christmas" dal nome del paziente in cui è stata identificata per la prima volta, provocata dalla carenza parziale o totale del fattore IX (FIX) della coagulazione;
- Emofilia C, molto rara e meno grave, caratterizzata da un deficit del fattore XI (FXI) della coagulazione.

Le forme più comuni, ovvero emofilia A e B, presentano delle conseguenze dovute alla mancanza di proteine che espongono i soggetti emofilici ad un maggior rischio, rispetto alla popolazione sana, di andare incontro ad episodi di emorragia sia esterna che interna. Dal punto di vista clinico, emofilia A e B sono indistinguibili, nonostante eziologicamente si presentino come due condizioni distinte (1).

1.2 Genetica della malattia

L'emofilia è una malattia genetica che risulta essere di tipo familiare nel momento in cui, nella stessa famiglia, sono presenti almeno due soggetti con emofilia. Tuttavia, nel 30% dei casi la malattia è di tipo sporadico, situazione in cui non è presente una storia familiare della

malattia e il soggetto affetto è il primo caso all'interno della famiglia (2). La designazione di "caso sporadico" può essere imprecisa e complessa, poiché include i casi di emofilia dovuti a tre possibilità differenti: una mutazione de novo (cioè di nuova comparsa) che si verifica solo nel feto, quando la madre non è portatrice; una madre portatrice che ha ereditato la variante patogena ma il bambino è il primo caso della famiglia; o un vettore che non ha ereditato la variante patogena (2). Nella figura di seguito (Fig. 1), sono rappresentate le probabilità che un figlio possa nascere emofilico o una figlia portatrice e le modalità di trasmissione della malattia a seconda che il padre sia sano e la madre portatrice, o il padre sia affetto e la madre portatrice o, ancora, il padre malato e la madre sana.

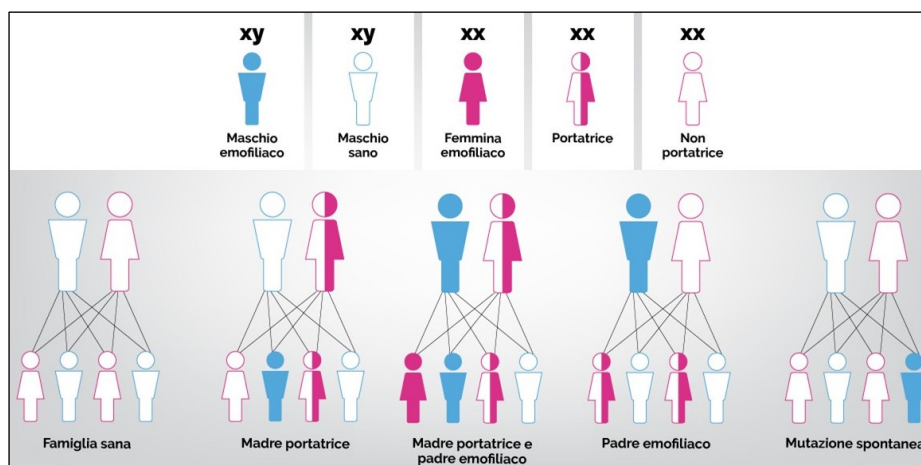


Fig.1 – Modalità di trasmissione dell'emofilia (<https://www.emoex.it>)

Come si può verificare nell'immagine precedente, le modalità di trasmissione della malattia sono diverse. L'emofilia, infatti, può essere trasmessa sia per via paterna che per via materna, più specificatamente:

- Se la madre è portatrice e il padre è sano, la probabilità che un figlio nasca con emofilia e una figlia nasca portatrice è pari al 50%; la probabilità che nascano figli e figlie sane risulta essere sempre del 50%;
- Se il padre è emofilico e la madre è sana, tutte le figlie saranno portatrici perché il cromosoma X paterno mutato verrà compensato dal gene sano della madre, mentre tutti i figli saranno sani in quanto riceveranno anch'essi il gene X sano della madre e il gene Y del padre che non presenta i geni della malattia;
- Se il padre è emofilico e la madre è portatrice (condizione molto rara), tutte le figlie saranno portatrici o malate, mentre i figli avranno il 50% di probabilità di nascere sani o emofilici.

La comparsa della malattia non è però sempre riconducibile alle regole di trasmissione ereditaria, non a caso vi sono esempi di soggetti affetti da emofilia nonostante l'assenza di casi in famiglia, dovuti a una possibile mutazione genetica *de novo*.

1.3 Gravità dell'emofilia

I pazienti emofilici hanno una predisposizione alle emorragie inversamente proporzionale alla quantità di fattore coagulante in circolo. Considerando i livelli di fattore presenti nel sangue, l'emofilia può essere classificata in tre diversi gradi di gravità (1):

- *Lieve*, in cui i valori di FVIII e FIX sono compresi tra il 5% e il 40%. Solitamente i soggetti con questo livello di gravità raramente sono soggetti a emorragie spontanee. Gli episodi di sanguinamento più importanti avvengono quasi esclusivamente in caso di forti traumi o interventi chirurgici.

Molto frequentemente questi pazienti sono asintomatici e, per questo, la diagnosi di questa forma di emofilia avviene in tarda età a seguito, ad esempio, di esami ematici o screening preoperatori;

- *Moderata*, in cui i valori di FVIII e FIX sono compresi tra l'1% e il 5%. Questa forma di emofilia presenta un fenotipo emorragico complicato poiché le emorragie spontanee sono rare ma possono presentarsi anche come conseguenza di traumi di lieve natura o interventi chirurgici minori. La diagnosi avviene solitamente nella prima infanzia a seguito di sanguinamenti incomprensibili;
- *Grave*, in cui i valori di FVIII e FIX sono minori dell'1%. I soggetti con emofilia grave presentano spesso emorragie spontanee in quanto sono essenzialmente privi dei fattori della coagulazione coinvolti nella malattia. La diagnosi avviene normalmente in età pediatrica, nel momento in cui il bambino inizia a gattonare va incontro alla formazione dei primi ematomi sottocutanei, comuni a livello di ginocchia, gomiti, zona tibiale anteriore, ecc.

1.4 Manifestazioni cliniche

Dal punto di vista clinico, l'emofilia A e B sono indistinguibili. Le principali conseguenze di questa malattia sono dovute alla carenza dei fattori di coagulazione che, di conseguenza, predispongono i pazienti emofilici ad un maggior rischio di emorragia, la cui frequenza e serietà dipendono dalla gravità dell'emofilia. Questi sanguinamenti possono verificarsi in

qualsiasi parte del corpo come, ad esempio, nelle articolazioni, nei muscoli, nelle cavità orali e nasali, nel SNC, ecc.

L'emartro, o sanguinamento articolare, è il fenomeno emorragico più frequente nei soggetti affetti da emofilia. La recidiva dell'emartro compromette progressivamente la funzione articolare, portando all'artropatia cronica che, a sua volta, può portare a disabilità (3). Le articolazioni maggiormente interessate sono le ginocchia, le caviglie e i gomiti, spesso accompagnate dai classici segni e sintomi dell'infiammazione quali: dolore, gonfiore, calore, limitazione funzionale e flessione antalgica. L'obiettivo nel trattamento dell'emartro acuto è fermare l'emorragia il prima possibile. Il trattamento dovrebbe idealmente essere somministrato non appena il paziente sospetta un'emorragia e prima dell'insorgenza di gonfiore evidente, della perdita della funzione articolare e del dolore (4).

Oltre agli ematomi evidenti, si possono verificare anche sanguinamenti subclinici di piccola entità, ovvero i microematomi. Questi solitamente passano inosservati in quanto non generano i segni tipici dell'infiammazione; tuttavia, nel corso degli anni, contribuiscono ai cambiamenti della cartilagine articolare, rendendo l'articolazione rigida e dolorante (1).

Un'altra complicanza dell'emofilia è costituita dagli ematomi muscolari che avvengono principalmente a seguito di traumi. I muscoli maggiormente interessati sono il tricipite della spalla, l'ileo-psoas, il bicipite omerale e i muscoli dell'avambraccio (1). I sintomi dell'ematoma muscolare sono essenzialmente tumefazione, calore e rossore, accompagnati da un muscolo che appare contratto (1).

Vi sono poi altre manifestazioni cliniche come le emorragie sottocutanee-ecchimosi che rappresentano spesso uno dei primi segni che pongono il sospetto di emofilia, oppure l'epistassi, ovvero la perdita di sangue dal naso, che può avvenire sia spontaneamente sia a causa di traumi, raffreddori, allergie, ecc., o ancora, l'ematuria, cioè la perdita di sangue nelle urine.

L'evento più grave e pericoloso che può verificarsi in questi soggetti è l'emorragia cerebrale la quale presenta alti tassi di mortalità (circa il 20-30%) e disabilità (circa il 50-70%) (1). Nei pazienti con emofilia che presentano una sospetta emorragia del sistema nervoso centrale, potenzialmente pericolosa per la vita, la terapia sostitutiva del fattore della coagulazione dovrebbe essere somministrata immediatamente prima dell'esecuzione delle indagini e continuata fino alla risoluzione dell'emorragia (4).

1.5 Trattamento

Il trattamento del soggetto emofilico attualmente si basa sulla terapia sostitutiva, ovvero sulla somministrazione esogena dei fattori mancanti (FVIII o FIX). Questi concentrati di fattore possono essere di derivazione plasmatica (plasmaderivati, ottenuti dal sangue delle donazioni volontarie) o di derivazione sintetica (ricombinanti, ottenuti mediante tecniche di ingegneria genetica). La scelta del trattamento viene fatta in base alla gravità della malattia: solitamente, i due approcci terapeutici sono la terapia “on demand” e la profilassi. La prima viene somministrata al bisogno nei pazienti con emofilia lieve o moderata, solo in occasione di sanguinamento o in previsione di interventi chirurgici a rischio emorragico. La profilassi, invece, rappresenta il gold standard nel trattamento dei pazienti con emofilia grave che presentano un alto tasso di sanguinamento annuo. Questo regime terapeutico prevede la somministrazione regolare del fattore mancante per prevenire il rischio di emorragie spontanee. La profilassi si può distinguere in (4):

- *Profilassi primaria*: trattamento regolare e continuo avviato in assenza di danno osteocondrale e di documentata artropatia, iniziato prima di un secondo importante sanguinamento articolare e comunque prima dei tre anni di età;
- *Profilassi secondaria*: trattamento regolare e continuo iniziato dopo due o più sanguinamenti articolari, ma prima della comparsa della malattia articolare, di solito si inizia dopo i tre anni di età;
- *Profilassi terziaria*: trattamento regolare e continuo iniziato dopo l’insorgenza di danno articolare documentato; la profilassi terziaria si applica in genere nell’età adulta.

La profilassi rappresenta il trattamento migliore per questi soggetti in quanto può ridurre e prevenire considerevolmente le complicanze articolari, può diminuire il numero di giorni persi a lavoro o a scuola, può ridurre il numero di giorni di ricovero trascorsi in ospedale e contribuisce sicuramente a migliorare la qualità di vita di questi pazienti, permettendo loro di condurre una vita pressoché normale. Questo trattamento prevede l’infusione endovenosa dei fattori mancanti a giorni alterni per l’emofilia A e due volte a settimana per l’emofilia B (*Protocollo di Malmö*).

È importante ricordare che il trattamento di questi pazienti non può essere uguale per tutti, dato che ogni singolo paziente presenta una propria storia clinica, risponde in modo diverso alla terapia, possiede un determinato fenotipo emorragico, ha determinate abitudini di vita,

ecc. Tuttavia, l'obiettivo primario della terapia personalizzata è quello di abbassare il più possibile il numero di sanguinamenti annui (*annual bleeding rate, ABR*) per migliorare la qualità di vita del soggetto emofilico.

Una complicanza rilevante della profilassi è rappresentata dallo sviluppo di inibitori, ovvero anticorpi prodotti dal sistema immunitario che riconoscono il fattore VIII infuso inibendone l'attività pro-coagulante. La presenza di un nuovo inibitore deve essere sospettata in ogni paziente con emofilia che non risponde clinicamente alla terapia sostitutiva con CFC (concentrato di fattore di coagulazione), in particolare in pazienti che precedentemente ne rispondevano (4). Gli inibitori si riscontrano più frequentemente nei pazienti con malattia grave rispetto a quelli con emofilia moderata o lieve e più comunemente nei pazienti con emofilia A rispetto a quelli con emofilia B. Il controllo delle emorragie risulta essere una sfida maggiore nei pazienti emofilici con inibitori rispetto a quelli senza inibitori. Gli inibitori di FVIII o FIX sono associati a una gravità di malattia più elevata, incluso un aumento del rischio di complicanze muscolo-scheletriche, dolore, limitazioni funzionali e problemi di trattamento che, inevitabilmente, si ripercuotono negativamente sul funzionamento fisico del paziente, sulla capacità di svolgere attività fisiche e sulla qualità della vita (4).

1.6 Attività fisica ed emofilia

Fino agli anni '70 ai soggetti affetti da emofilia veniva solitamente imposto di non praticare attività fisica per il rischio di lesione e infortuni che essa può comportare. A questi pazienti era consigliato il riposo, con la conseguente esclusione da ogni tipo di attività che potesse indurre anche un minimo rischio di complicanze emorragiche. Tuttavia, nel corso degli anni, diversi studi hanno confermato l'evidenza dei benefici che l'attività fisica porta in questi soggetti, ai quali andrebbe dunque consigliato di svolgere esercizio quotidianamente. Secondo le raccomandazioni della World Federation of Haemophilia (WFH), l'attività fisica può migliorare la qualità di vita dei pazienti e gli esiti clinici derivanti dal progresso della profilassi (4). I benefici dell'attività fisica in questa popolazione sono molti sia dal punto di vista fisico che psicologico. La scelta delle attività dovrebbe basarsi sulle preferenze e gli interessi dell'individuo, sulla condizione fisica e le capacità, sui contesti locali e le risorse disponibili (4). Indubbiamente, la scelta e le raccomandazioni dell'attività fisica deve essere adattata in base al livello di attività del paziente e alle comorbidità esistenti. Ogni soggetto

emofilico, prima di iniziare un'attività fisica, dovrebbe sottoporsi ad un'attenta valutazione del quadro clinico della malattia, della storia di sanguinamenti e del rischio di complicanze muscolo-scheletriche. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la World Federation of Hemophilia (WFH) e l'Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE) raccomandano un piano di trattamento personalizzato in base al tipo di sport, all'intensità dell'allenamento e al calendario delle gare per i pazienti emofilici che, in questo modo, possono praticare sport anche a livello agonistico.

Nonostante le recenti evidenze, oggi nei soggetti con emofilia l'attività fisica risulta essere ancora oggetto di discussione e, molto spesso, la mancanza di conoscenza e formazione sui rischi e benefici può causare al paziente emofilico difficoltà nell'ottenere il certificato medico necessario, rilasciato dal medico dello sport per svolgere attività sportive agonistiche, o dal medico di base o pediatra per le attività non agonistiche. Questo atteggiamento proibizionistico sicuramente crea malumore nei soggetti emofilici, i quali potrebbero sentirsi in qualche modo "discriminati", portandoli verso una condizione di disagio sia psicologico che sociale. Non a caso, i ragazzi affetti da emofilia tendono ad essere iperprotetti ed esclusi dalla maggior parte delle attività durante le ore di educazione fisica a scuola.

La scelta del tipo di sport da praticare dovrebbe derivare da un consenso condiviso di un'équipe multidisciplinare composta da ematologi, specialisti in gestione dei disturbi dell'apparato locomotore (ortopedici, fisiatrici, fisioterapisti) e specialisti in medicina dello sport (3). Tuttavia, le indicazioni allo svolgimento dello sport per i soggetti emofilici variano da Nazione a Nazione e spesso si riscontrano ostacoli pratici e burocratici da superare. Anche per l'Italia la situazione può variare da regione a regione e da medico a medico, con il rischio che tale pratica venga sconsigliata a chi ne avrebbe beneficio o viceversa autorizzata a chi avrebbe maggiori rischi (5). La tematica è sicuramente complessa e delicata da affrontare perché non vi sono ancora delle linee guida che trattano l'esercizio fisico nei soggetti affetti da coagulopatie emorragiche. Nel 2017 la National Hemophilia Foundation (NHF) ha pubblicato un documento dedicato al gioco e allo sport sicuro per i pazienti emofilici; in questo documento viene spiegato quali sono i benefici e i rischi derivanti dalla pratica di alcuni sport e come parteciparne in maniera sicura. Il documento parte dal presupposto che ogni soggetto è unico poiché presenta interessi, abitudini di vita e obiettivi differenti, ma anche differenti problematiche legate ai sanguinamenti (6). Le valutazioni e le descrizioni

delle attività riportate nel documento vanno intese solo a scopo informativo poiché i dati si basano su informazioni derivanti da statistiche sulla popolazione generale e non da persone con disturbi emorragici (6). Il rischio di svolgere determinate attività è variabile; le attività e gli sport riportati in questo documento sono valutati su una scala da 1 a 3, in cui (Fig. 2 e Fig. 3):

- 1: attività a basso rischio
- 1.5: attività da basso rischio a rischio moderato
- 2: attività a rischio moderato
- 2.5: attività da rischio moderato ad alto rischio
- 3: attività ad alto rischio

Il fatto che un'attività sia classificata a "basso rischio" non implica che il soggetto non possa incorrere in infortuni. Ad esempio, un soggetto con problemi alla spalla potrebbe aver difficoltà a nuotare e dovrà dunque collaborare sempre con il proprio medico per scegliere l'attività più adatta da praticare (6).

Le attività a "rischio moderato" possono comunque essere svolte tenendo conto di alcune attenzioni e considerazioni, ad esempio, un ragazzo che vuole giocare a baseball dovrebbe indossare delle protezioni adeguate e dovrebbe evitare il più possibile di scivolare verso le basi; se decide di giocare senza questi accorgimenti, l'attività può diventare ad "alto rischio" (6).

Le attività ad "alto rischio" sono classificate così per via di alcuni aspetti pericolosi per qualsiasi soggetto la pratichi, a prescindere che sia un soggetto affetto da malattia della coagulazione o una persona sana. I rischi di queste attività derivano dalla presenza di alte percentuali di contatto fisico con altri giocatori o dalla presenza di superfici dure che possono causare lesioni traumatiche. Per una persona con disturbo emorragico il rischio è ancor più elevato proprio a causa del maggior rischio di sanguinamento (6).

Oltre a queste classificazioni, un obiettivo di questo documento è quello di educare questi pazienti alla scelta di un'attività fisica sicura: gli autori sottolineano che le persone con malattie della coagulazione dovrebbero essere incoraggiate fortemente a svolgere esercizio fisico o sport, suggerendo che questi ultimi portano a benefici fisici, psicologici e sociali.

Table of Activity Ratings					
1	1.5	2	2.5	3	
Low Risk	Low to Moderate Risk	Moderate Risk	Moderate to High Risk	High Risk	
Activity	Category				Page
Aquatics	1				22
Archery	1				22
Baseball		1.5–2.5			22
Basketball		1.5–2.5			23
Bicycling		1.5–3			24
BMX Racing				3	25
Body Sculpting Class		1.5			30
Boot Camp Workout Class			2		31
Bounce Houses				2.5–3	25
Bowling			2		25
Boxing				3	26
Canoeing		1.5–2.5			42
Cardio Kickboxing Class			2		31
Cheerleading		1.5–2.5			28
Circuit Training		1.5			54
Dance	1–3				29
Diving, Competitive			2–3		30
Diving, Recreational			2		30
Elliptical Machine (Training Equipment)	1				26
Fishing	1–2				33
Football, Flag or Touch			2		34
Football, Tackle				3	34
Frisbee®	1–1.5				34
Frisbee®, Golf		1.5–2			35
Frisbee®, Ultimate			2–2.5		35
Golf	1				36
Gymnastics			2–3		36
High Intensity Functional Training (Incl. CrossFit®) Class			2–3		31
Hiking	1–1.5				37
Hockey, Field/Ice/Street				2.5–3	37
Horseback Riding		1.5–2.5			38
Indoor Cycling Class		1.5–2			32
Jet-Ski® (Personal Watercraft, PWC)			2–3		38
Jumping Rope			2		39
Kayaking		1.5–2.5			42
Lacrosse				3	40
Martial Arts, Tai Chi	1				41
Martial Arts, Traditional and Mixed			2–3		40
Motorcycle/Motocross (ATV, Dirt Bikes)				3	41

Fig. 2 - Tabella di valutazione del rischio delle attività motorie e sportive (tratto da “Playing it safe: bleeding disorders, sports and medicine”. National Hemophilia Foundation, 2017; p. 20)

Activity	Category	Page
Mountain Biking	2.5	42
Pilates	1.5-2	44
Power Lifting	3	44
Racquetball	2.5	44
River Rafting	2	43
Rock Climbing, Indoor or Challenge/Ropes Course	1.5-2	45
Rock Climbing, Outdoor	2-3	45
Rodeo	3	46
Rowing	1.5	43
Rowing Machine (Training Equipment)	1.5	27
Rugby	3	46
Running/Jogging	2	47
Scooters, Motorized	2-2.5	48
Scooters, Nonmotorized	1.5-2.5	48
Scuba Diving	2-2.5	49
Skateboarding	1.5-2.5	50
Skating, Ice	1.5-2.5	49
Skating, Inline and Roller	1.5-2.5	50
Skiing, Cross-Country	2	50
Skiing, Downhill	2.5	51
Skiing, Water	2-2.5	51
Ski Machine (Training Equipment)	1.5	27
Snorkeling	1	52
Snowboarding	2.5	52
Snowmobiling	3	53
Soccer	2-3	53
Softball	1.5-2.5	22
Stationary Bike (Training Equipment)	1	27
Stepper (Training Equipment)	1-1.5	28
Strength Training/ Resistance Training/ Weight Lifting	1.5	54
Surfing	2-2.5	54
Swimming	1	55
Tee-Ball	1.5	22
Tennis	2	55
Track and Field	2-2.5	56
Trampoline	2.5-3	56
Treadmill (Training Equipment)	1.5	28
Volleyball	2-2.5	57
Walking	1	58
Water Polo	2.5	58
Wrestling	3	59
Yoga	1.5-2	59
Zumba® Class	1.5-2	33

Fig. 3 - Tabella di valutazione del rischio delle attività motorie e sportive (tratto da “Playing it safe: bleeding disorders, sports and medicine”. National Hemophilia Foundation, 2017; p. 21)

Nonostante la redazione di questo documento, come detto in precedenza, le indicazioni allo svolgimento di attività fisica nei soggetti emofilici continuano ad essere diverse di Paese in Paese. Per conoscere meglio il quadro sportivo dei pazienti con malattie della coagulazione in Italia, analizziamo e riportiamo ora alcuni risultati derivanti da un sondaggio condotto nel 2018 dalla Federazione delle Associazioni Emofilici (FedEmo), la quale voleva comprendere la situazione italiana relativa all'accesso allo sport per i soggetti con malattie della coagulazione (7). Il sondaggio è stato realizzato attraverso un questionario semi-strutturato, composto sia da domande chiuse a risposta singola o multipla, sia da domande aperte. Sono stati raccolti 245 questionari, di cui 110 completi e utilizzati per l'analisi. Il 75% dei pazienti era affetto da emofilia A, il 13% da emofilia B e i restanti da altre malattie della coagulazione. Il 71% di coloro che hanno completato il questionario seguiva una profilassi mentre il restante 29% assumeva terapia al bisogno. L'età media dei soggetti era 31 anni e la distribuzione geografica dei partecipanti copriva tutto il territorio nazionale. Tra i risultati più interessanti riscontrati in questo sondaggio vi sono che (7):

- Il 51% del campione praticava sport e il 38% lo ha praticato in passato, mentre l'11% non aveva mai fatto sport;
- Nel 20% dei casi si trattava di agonismo;
- Il nuoto e la palestra erano le attività maggiormente praticate (rispettivamente 70% e 34%), seguiti da calcio e tennis;
- Il 95% dei soggetti che praticavano o avevano praticato sport ritiene che l'attività fisica sia molto o abbastanza importante e, alla collegata domanda aperta sul motivo per il quale lo sport fosse considerato importante, sono state riportate motivazioni riconducibili al benessere fisico e psicologico, al divertimento, alla socializzazione;
- Il 49% dei partecipanti ha riferito di non aver incontrato difficoltà su chi avesse posto ostacoli alla loro scelta di svolgere attività fisica;
- L'81% dei soggetti ha richiesto il certificato di idoneità sportiva e nel 48% dei casi tale richiesta è stata abbastanza (33%) o molto difficile (15%) da ottenere.

I risultati raccolti dall'indagine suggeriscono che lo sport è considerato importante dalla maggioranza del campione, a prescindere dalla gravità della malattia o dall'età del soggetto. Per l'inizio dell'attività fisica, uno step importante è sicuramente rappresentato dal confronto con la famiglia e, successivamente, con i medici e operatori sanitari che devono informare il paziente e la famiglia delle attenzioni e considerazioni di cui tener conto per i soggetti con

malattia della coagulazione che vogliono intraprendere un'attività motoria. Il lavoro multidisciplinare delle diverse figure che stanno intorno al paziente dovrebbe mirare ad eliminare gli ostacoli e le barriere che si possono presentare quando un soggetto con malattia della coagulazione vuole praticare un'attività sportiva. La mancanza di linee guida riguardanti la frequenza, l'intensità, la durata e il tipo di attività fisica per la popolazione affetta da emofilia, inoltre, rende il tema dell'esercizio fisico ancora complicato da trattare e discutere per questi pazienti, sebbene sia noto che l'attività fisica può essere considerata come un vero e proprio "farmaco" il quale, se somministrato nelle dosi e nelle quantità corrette, porta unicamente ad effetti positivi.

1.7 Scopo dello studio

Questo studio di revisione della letteratura vuole analizzare il ruolo dell'esercizio fisico nei soggetti affetti da emofilia, indagando quali possono essere gli aspetti e gli effetti positivi che l'attività fisica può comportare in questi pazienti.

L'analisi del materiale presente in letteratura potrebbe essere utilizzata come punto di partenza per la stesura di linee guida riguardanti l'esercizio fisico e l'emofilia.

2 - MATERIALI E METODI

2.1 Ricerca della letteratura

La ricerca bibliografica è stata eseguita tramite la consultazione dei principali database accessibili online, tra cui PubMed, Scopus e Web of Science. Le parole chiave inserite nella stringa di ricerca sono state: “haemophilia” e “hemophilia”, correlate a “exercise”, “physical activity” e “sports”, previa consultazione MeSH per verificare la loro indicizzazione.

2.2 Criteri di inclusione ed esclusione

I criteri di inclusione utilizzati sono stati:

- Studi pubblicati negli ultimi 30 anni, in lingua inglese e su essere umani;
- Studi di tipo: Randomized Controlled Trials (RCT), Quasi-Randomized Clinical Trials (RCTs), Clinical Trial, Pilot Study, Cohort Study;
- Studi in cui i partecipanti presentano una diagnosi di emofilia secondo le linee guida internazionali;
- Studi in cui si valutano gli effetti che una tipologia di esercizio fisico può apportare sul benessere fisico e sulla qualità di vita nei soggetti emofilici.

Gli studi sono stati esclusi nel caso in cui i criteri di inclusione non fossero rispettati.

	Criteri di inclusione	Criteri di esclusione
Popolazione	Soggetti affetti da emofilia	Soggetti sani
Intervento	Esercizio aerobico, esercizio di forza, esercizio combinato (aerobico e forza), esercizi di equilibrio, esercizi in ambiente acquatico.	Terapie manuali, massaggi, altre terapie.
Confronto	Gruppo di controllo o nessuno	Con individui di età differente
Risultati	Effetti dell'esercizio	-
Progetto dello studio	Randomized Controlled Trials (RCT), Quasi-Randomized Clinical Trials (RCTs), Clinical Trial, Pilot Study, Cohort Study.	Cross-Sectional, Case Reports, Review, Systematic Review, Meta-analysis.

Tab. 1 - Criteri di inclusione ed esclusione della revisione

3 - RISULTATI

3.1 Studi selezionati

All'inizio della ricerca sono stati identificati 645 possibili articoli dei quali 227 sono stati eliminati poiché doppie copie e, successivamente, altri 408 studi sono stati scartati in seguito al controllo di titolo, abstract e contenuti dell'intero testo. In conclusione, 10 studi sono stati inclusi in questa revisione. Nella figura 4 è rappresentata la flow-chart comprendente il processo di selezione degli studi.

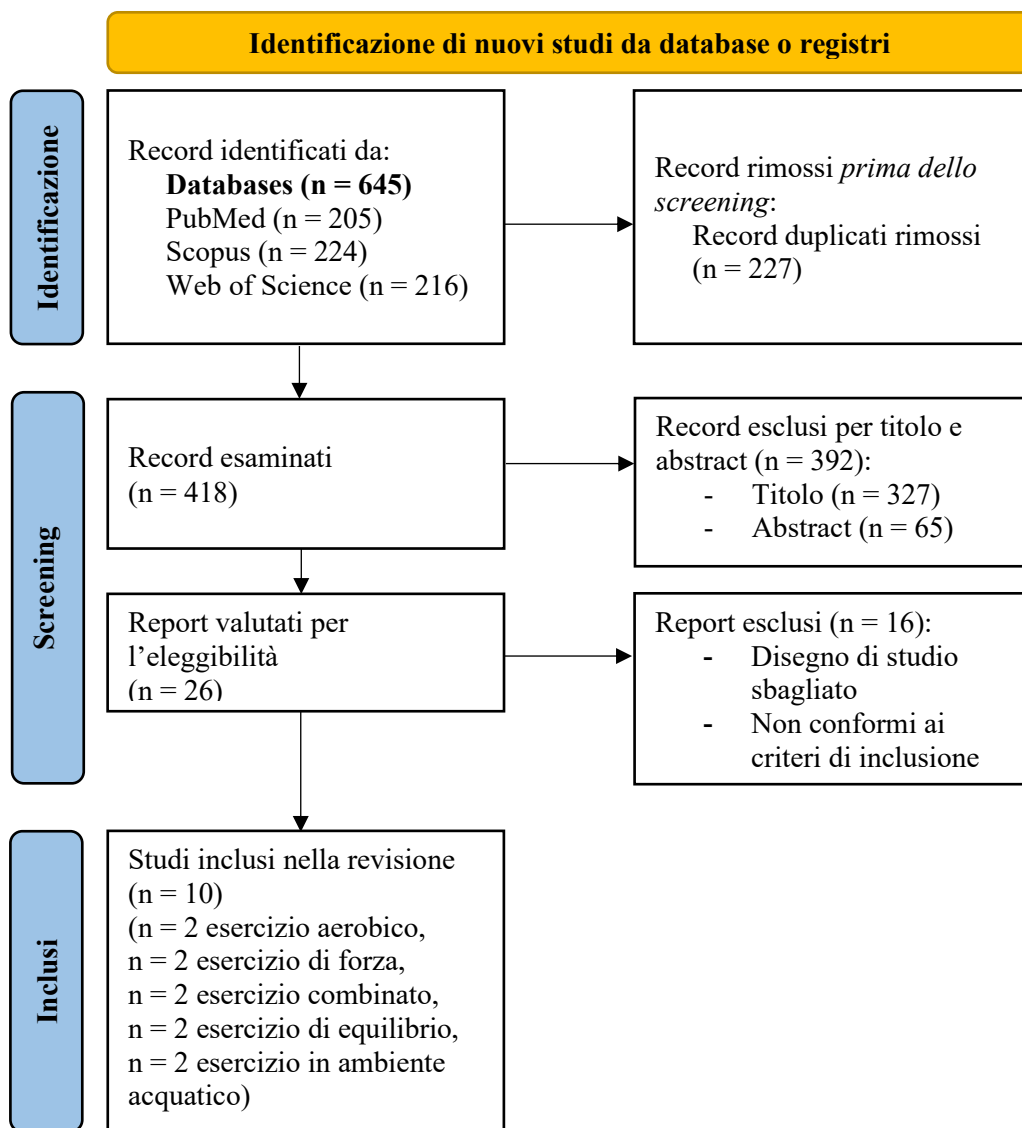


Fig. 4 - Processo di selezione degli studi

3.2 Caratteristiche degli studi

Tra i 10 studi inclusi nella revisione: quattro sono stati condotti in Asia, tre in Europa, uno in Sud-America, uno in Africa e uno in Oceania. Per quanto riguarda i disegni di studio: cinque erano Randomized Controlled Trials, tre erano Pilot Study, uno era un Quasi-Randomized Clinical Trials e uno era un Cohort study. In totale, 314 pazienti con emofilia o altre malattie della coagulazione (un partecipante affetto dalla malattia di Von Willebrand) sono stati inclusi negli studi presenti in questa revisione; di questi, 134 sono stati assegnati al gruppo di controllo che non svolgeva nessun tipo di esercizio, oppure svolgeva un programma di esercizio simile (ma meno intenso) o diverso da quello svolto dal gruppo di intervento. La maggior parte dei partecipanti era affetta da emofilia grave o moderata di tipo A. Il range di età variava tra 6 e 83 anni. I pazienti assumevano la terapia sostitutiva dei fattori mancanti attraverso la terapia “on demand” oppure mediante il trattamento di profilassi. Alcuni studi non hanno riportato il tipo di terapia assunta da questi soggetti.

3.3 Descrizione degli studi

Lo scopo di questa revisione è stato quello di analizzare i benefici che uno stile di vita attivo può apportare nei soggetti affetti da emofilia. La ricerca della letteratura ha permesso di ottenere una visione di insieme riguardo gli effetti che le diverse tipologie di esercizio fisico possono esercitare nei soggetti emofilici. In particolare, le principali modalità di esercizio comprendevano: attività aerobiche, esercizi di forza, esercizi combinati (aerobico e forza), esercizi di equilibrio e attività in ambiente acquatico. Nella tabella che segue (Tab.2) sono elencati gli studi esaminati, divisi per categoria di esercizio che veniva utilizzato e analizzato.

Esercizio aerobico
• <i>Impact of mild versus moderate intensity aerobic walking exercise training on markers of bone metabolism and hand grip strength in moderate hemophilic A patients.</i> Sharif et al. (2014) • <i>The effect of Nordic Walking on joint status, quality of life, physical ability, exercise capacity and pain in adult persons with haemophilia.</i> Salim M. et al. (2016)

Esercizio di forza
• <i>RCT - subjective physical performance and quality of life after a 6-month programmed sports therapy (PST) in patients with haemophilia.</i> Runkel B. et al. (2017) • <i>Safety and effectiveness of progressive moderate-to-vigorous intensity elastic resistance training on physical function and pain in people with hemophilia.</i> Calatayud J. et al. (2020)
Esercizio combinato (aerobico e forza)
• <i>Effect of resistance and aerobic exercises on bone mineral density, muscle strength and functional ability in children with hemophilia.</i> Mohamed A. Eid et al. (2014) • <i>The effects of six-week resistance, aerobic and combined exercises on the pro-inflammatory and anti-inflammatory markers in overweight patients with moderate haemophilia A: A randomized controlled trial.</i> Parhampour B. et al. (2019)
Esercizio di equilibrio
• <i>Effectiveness of a balance training home exercise programme for adults with haemophilia: a pilot study.</i> Hill K. et al. (2010) • <i>Effects of a supervised therapeutic exercise program on musculoskeletal health and gait in patients with haemophilia: A pilot study.</i> Deniz V. et al. (2022)
Esercizio in ambiente acquatico
• <i>The effect of aquatic exercise therapy on muscle strength and joint's range of motion in hemophilia patients.</i> Kargarfard M. et al. (2013) • <i>Aquatic exercise in patients with haemophilia: Electromyographic and functional results from a prospective cohort study.</i> Feldberg G. et al. (2021)

Tab. 2 - Risultati della ricerca bibliografica

4 - DISCUSSIONE

4.1 L'impatto dell'emofilia nell'esercizio fisico

Lo svolgimento regolare di attività fisica apporta una serie di benefici riconosciuti ormai da diversi anni. Gli effetti positivi per la salute includono una significativa riduzione del rischio di sviluppare patologie cardiovascolari, polmonari, metaboliche, muscolo-scheletriche e disturbi psichici. Il ruolo dell'attività fisica e dell'esercizio ha, dunque, un grosso impatto sulla salute e sulla qualità di vita di ogni soggetto. Queste riflessioni sono da tenere in considerazione anche quando si parla di pazienti affetti da emofilia che spesso fa insorgere problematiche come, ad esempio, emorragie articolari e muscolari, che portano questi soggetti a ridurre drasticamente la pratica di attività ed esercizio fisico. Gran parte degli studi presenti in letteratura riportano che i soggetti emofilici, siano essi bambini, adolescenti o adulti affetti da emofilia lieve, moderata o grave, non sono attivi come i loro coetanei sani, nonostante quelli affetti da emofilia lieve o moderata siano spesso in grado di partecipare a qualsiasi esercizio o sport che desiderano (8). Tuttavia, è noto che uno stile di vita attivo è essenziale per mantenere in buona salute l'apparato muscolo-scheletrico, per ridurre il rischio di complicanze e garantire un miglioramento nella qualità di vita nei pazienti affetti da emofilia (9). Ciò nonostante, le manifestazioni ricorrenti di ematriti possono condurre ad un quadro di artropatia cronica, la quale porta a sua volta a delle compromissioni a carico del sistema muscolo-scheletrico in termini di forza muscolare, coordinazione motoria e propriocezione, nonché atrofia muscolare, contratture e instabilità articolare. Come conseguenza, è possibile che insorgano dolore cronico e compromissione funzionale che possono condurre a disabilità, la quale ha un grosso impatto sulla qualità di vita e sulla partecipazione alla vita sociale di questi pazienti (3). Pertanto, è facile pensare che queste manifestazioni cliniche causino una diminuzione della quantità di esercizio fisico praticato nei soggetti emofilici. Il risultato di ciò, porta all'inattività fisica e alla sedentarietà che si traducono in un aumentato rischio di sviluppare patologie croniche nel tempo. Inoltre, alcuni studi affermano che attualmente la prevalenza dei soggetti emofilici sovrappeso e obesi è maggiore rispetto alle generazioni precedenti. In questi pazienti l'obesità ha un grosso impatto nel sovraccarico articolare che può condurre più facilmente a sanguinamento, dolore e compromissione della qualità di vita. Studi recenti riportano che una perdita di peso moderata in questi pazienti può ridurre il numero di sanguinamenti articolari annui (3).

Un ulteriore problema dell'inattività fisica nei pazienti affetti da emofilia è rappresentato dal rischio di riduzione della densità minerale ossea (BMD). Questo fattore dovrebbe essere costantemente monitorato per evitare una severa riduzione della BMD che aumenta la fragilità dell'apparato scheletrico e può portare ad osteoporosi in età avanzata (10). In uno studio condotto nel 2014, Al-Sharif F.A. et al. hanno riscontrato un'incidenza maggiore di osteoporosi nei soggetti emofilici rispetto alla popolazione di controllo. In particolare, i valori di densità minerale ossea della colonna lombare e dell'anca dei pazienti erano significativamente inferiori rispetto a quelli dei soggetti di controllo (10). Anche in questo caso, l'attività fisica svolge un ruolo importante per la salute del tessuto osseo e per la prevenzione dell'osteoporosi, in quanto durante l'attività fisica le contrazioni muscolari e le sollecitazioni dei tendini sulle ossa stimolano il rimodellamento osseo e generano un effetto osteogenico che risulta essere protettivo per la salute del tessuto osseo.

In generale, i pazienti affetti da emofilia si presentano fisicamente meno attivi rispetto ai soggetti sani. Ne consegue che i livelli di capacità aerobica, forza muscolare, flessibilità, propriocezione e qualità della vita, spesso risultino essere inferiori nelle persone con emofilia rispetto alla popolazione sana. Pertanto, comprendere in modo efficace l'impatto dell'emofilia sulla capacità di esercizio di questi soggetti potrebbe aiutare a progettare e programmare in modo adeguato l'esercizio fisico volto a migliorare lo stato funzionale e la qualità di vita di questi pazienti. Nei successivi paragrafi saranno discussi nel dettaglio alcuni studi riguardanti l'esercizio fisico in soggetti affetti da emofilia.

4.2 Esercizio aerobico ed emofilia

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomanda agli adulti e anziani di svolgere una quantità di attività fisica a moderata intensità pari a 150-300 minuti a settimana, o di 75-150 minuti a settimana se d'intensità vigorosa, oppure una combinazione equivalente delle due modalità. Le persone affette da emofilia spesso presentano una scarsa capacità aerobica, la quale comporta un aumento dei fattori di rischio cardiovascolare (11). L'attività aerobica genera effetti positivi nella riduzione dei suddetti fattori di rischio e, di conseguenza, dovrebbe essere incorporata nei programmi di attività fisica per pazienti affetti da emofilia, come raccomandato dalle linee guida della World Federation of Haemophilia (4).

Discuteremo ora di alcuni studi nei quali viene proposto un programma di allenamento aerobico in pazienti affetti da emofilia, iniziando dal primo studio preso in esame di Al-

Sharif F.A. et al. (10) che valuta gli effetti di un programma di attività aerobica, a moderata o lieve intensità, sul metabolismo osseo e sulla forza muscolare in soggetti affetti da emofilia. I partecipanti allo studio erano cinquanta soggetti affetti da emofilia moderata di tipo A di età media 37 anni, i quali sono stati assegnati in modo casuale al gruppo di allenamento aerobico a moderata intensità oppure al gruppo di allenamento aerobico di lieve intensità. Le valutazioni pre- e post-intervento prevedevano delle analisi chimiche riguardanti alcuni marker del metabolismo osseo, quali l'ormone paratiroideo e i livelli di calcio sierico, e la valutazione della forza di prensione della mano tramite *hand grip*. Inizialmente, è stata ricavata la frequenza cardiaca massima (FCmax) mediante un test cardiopolmonare svolto utilizzando il protocollo di Bruce. Successivamente, sono stati definiti i programmi di allenamento che prevedevano un'intensità pari al 65%-75% della FCmax per il gruppo che si allenava a moderata intensità, mentre un'intensità pari al 50%-60% della FCmax per il gruppo che svolgeva allenamento a lieve intensità. La seduta di allenamento su treadmill includeva una fase iniziale di warm-up della durata di 5 minuti, seguita da una fase centrale di 30 minuti di condizionamento aerobico e, in conclusione, una fase di 5 minuti di defaticamento. Tutti i pazienti hanno svolto 3 allenamenti a settimana per un periodo di 3 mesi, per un totale di 36 sedute di allenamento. All'inizio i due gruppi sono stati considerati omogenei sulla base delle loro caratteristiche descrittive. Le valutazioni post-intervento hanno riscontrato un aumento del 32.1% e 24.8% dei valori medi rispettivamente di calcio sierico e della forza di hand grip e una riduzione del 22.7% dei valori medi dell'ormone paratiroideo nel gruppo di allenamento a moderata intensità (10). Nel gruppo che si è allenato a lieve intensità vi è stato un aumento del 15.1% e del 15% per quanto riguarda i livelli di calcio sierico e la forza di hand grip e una diminuzione del 10.3% dell'ormone paratiroideo (10). Ne consegue che entrambi i gruppi hanno aumentato significativamente i livelli di calcio sierico e hand grip e diminuito significativamente i livelli di ormone paratiroideo. Inoltre, tra i due gruppi è stata riscontrata una differenza significativa dei livelli medi dei parametri valutati post-intervento (10). I risultati di questo studio conducono all'ipotesi che l'attività fisica aerobica a moderata o lieve intensità produca effetti positivi nei marker del metabolismo osseo e nella forza in pazienti affetti da emofilia. In particolare, l'incremento di alcuni valori fisiologici del metabolismo osseo è correlato ad un aumento della densità minerale ossea, la quale risulta essere sempre più importante per via dell'aumento dell'aspettativa di vita degli emofilici (10).

Nel secondo studio preso in esame, Salim M. et al. (12) si pongono l'obiettivo di analizzare gli effetti di un programma di attività aerobica basata sul Nordic Walking sulla capacità di esercizio, salute articolare, dolore e qualità della vita in soggetti affetti da emofilia. Il Nordic Walking è una forma di esercizio fisico che richiede un notevole dispendio energetico, in cui l'uso dei bastoncini riduce al minimo il rischio di infortunio (12). I partecipanti allo studio erano undici soggetti affetti da emofilia grave o moderata di età superiore ai 40 anni. Il programma di allenamento prevedeva lo svolgimento di 30 minuti di Nordic Walking per 3 volte a settimana per 3 mesi, richiedendo poi ai soggetti di continuare fino a 6 mesi. Le valutazioni effettuate pre- e post-intervento prevedevano la somministrazione di una scala di valutazione della salute articolare, ovvero la *Haemophilia Joint Health Score (HJHS)*, il *Six minute Walking Test (6MWT)*, e questionari che valutano la qualità della vita e la partecipazione sociale cui l'*Haemophilia Exercise Project - Test-Questionnaire (HEP-Test-Q)*, lo *Short Form Health Survey (SF-36)* e la *Tampa Scale of Kinesiophobia (TSK)*. I risultati ottenuti post-intervento hanno riportato in generale una tendenza positiva in tutte le valutazioni, in particolare vi è stato un cambiamento significativo nel punteggio totale del HEP-Test-Q, più specificatamente nei punteggi delle capacità fisiche e della percezione corporea, entrambi migliorati rispetto alle valutazioni iniziali (12). Nonostante i risultati siano positivi, questo studio presenta grossi limiti in quanto il numero dei soggetti partecipanti è bassa, non vi è stata una randomizzazione e non c'era un gruppo di controllo. Tuttavia, i ricercatori hanno riportato che i partecipanti si sentivano più forti dopo i 3 mesi di allenamento (12).

In conclusione, si può affermare che l'esercizio aerobico ad intensità lieve-moderata e a basso impatto articolare non solo è sicuro per i pazienti emofilici, ma produce anche effetti positivi per la loro salute che portano ad una diminuzione dei fattori di rischio di sviluppare patologie croniche.

4.3 Esercizio di forza ed emofilia

Nei soggetti sani, il miglioramento della forza muscolare è associato ad una significativa riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare, ad una riduzione del rischio di mortalità generale e ad un minor rischio di sviluppo di limitazione funzionale. L'esercizio contro resistenza, inoltre, migliora la massa ossea e può ridurre il dolore e la disabilità. Nell'artropatia emofilica, è stato dimostrato che l'esercizio di forza combinato

all'allenamento aerobico e di coordinazione è importante per migliorare la stabilità articolare e per controllare i movimenti articolari a fine *range of motion* (ROM), riducendo così il rischio di infortuni, cadute ed ematrim (13). Per questo motivo, la World Federation of Haemophilia raccomanda ai soggetti emofilici di svolgere un'attività fisica adattata comprendente il rinforzo muscolare e gli esercizi con sovraccarichi per promuovere la densità ossea (4). Ciò nonostante, non vi sono ancora linee guida riguardanti la quantità, l'intensità, la frequenza e la tipologia dell'allenamento di forza nella popolazione affetta da emofilia. In questo paragrafo verranno discussi alcuni studi riguardanti i benefici e i rischi dell'allenamento della forza nei pazienti affetti da emofilia.

Il primo studio preso in esame, condotto da Runkel B. et al. (14), si poneva l'obiettivo di valutare l'impatto derivante da un programma di allenamento di forza della durata di 6 mesi sulla percezione corporea soggettiva nei pazienti emofilici. I partecipanti erano sessantaquattro soggetti affetti da emofilia grave ($n = 59$) o moderata ($n = 5$) di tipo A ($n = 57$) o B ($n = 7$), i quali sono stati suddivisi casualmente in due gruppi di egual numero: gruppo di intervento (IG) e gruppo di controllo (CG). Le valutazioni pre- e post-intervento sono state effettuate mediante alcuni questionari, tra cui l'*Haemophilia Exercise Project - Test-Questionnaire* (HEP-Test-Q) che valuta percezione soggettiva della performance fisica, lo *Short Form Health Survey* (SF-36) per la qualità della vita generale e l'*Haemophilia-specific health-related quality of life* (Haem-A-QoL) che valuta specificatamente la qualità della vita in pazienti affetti da emofilia. Il programma di allenamento per l'IG prevedeva 2 sedute a settimana della durata di 90 minuti per 6 mesi, in cui i soggetti svolgevano da 5 a 9 esercizi (es. leg press, cable pull, ecc.) selezionati da un catalogo di 30 esercizi riguardanti la forza e la coordinazione. Inizialmente il carico prescritto nelle prime 3-4 settimane era di 10-30% del carico massimale (1-RM), seguito da un carico del 30-50% dell'1-RM e infine del 50-70% dell'1-RM negli ultimi 2 mesi. Per ogni esercizio venivano eseguite, di norma, 3 serie da 15 ripetizioni ciascuna. Una volta concluso il programma di intervento, i ricercatori hanno riscontrato diversi miglioramenti nella percezione soggettiva della performance fisica dei soggetti partecipanti. Tutte le valutazioni del questionario HEP-Test-Q sono migliorate dopo l'allenamento. Tuttavia, solo il dominio di "endurance" è migliorato in modo significativo. Per quanto riguarda i punteggi del SF-36, vi è stato un incremento significativo post-intervento nei campi riguardanti la "percezione generale della salute" e nella "salute mentale". Infine, il questionario Haem-A-QoL ha riportato delle differenze significative nei

domini di “feeling”, “lavoro” e “famiglia” dopo i 6 mesi di intervento (14). Gli autori hanno evidenziato quindi, che un programma di allenamento personalizzato della durata di 6 mesi ha portato ad effetti parzialmente positivi nella percezione soggettiva della performance e nella qualità di vita dei soggetti affetti da emofilia (14).

Nel secondo studio analizzato, Calatayud J. et al. (15) si pongono l’obiettivo di valutare gli effetti di un programma di allenamento della forza attraverso l’utilizzo di elastici in pazienti con emofilia. In questo studio i partecipanti erano venti pazienti affetti da emofilia grave (n = 17), moderata (n = 1) e lieve (n = 2) di età compresa tra i 21 e 53 anni, suddivisi in modo casuale in un gruppo di intervento e di controllo. I test utilizzati per le valutazioni pre e post-intervento prevedevano: *Test di Forza Isometrica* (estensori e flessori di ginocchio, flessori plantari e dorsali di caviglia, estensori e flessori del gomito), misure del *Range of Motion (ROM)*, scale per la valutazione della salute articolare tra cui la *Haemophilia Joint Health Score (HJHS)*, questionari tra cui il *Tampa Scale* per valutare la paura nello svolgere alcuni movimenti e/o attività, test come il *Time Up and Go (TUG)* e il *Sit-to-Stand* per valutare la capacità funzionale. Il programma di allenamento, della durata di 8 settimane, includeva 2 sedute a settimana in cui l’obiettivo era quello di migliorare principalmente la forza muscolare nei distretti di ginocchio, caviglia e gomito. I partecipanti con emofilia grave assumevano il loro trattamento di profilassi prima della seduta di allenamento, più precisamente da 1 ora a 26 ore prima dell’inizio della seduta. Il training iniziava con una fase di riscaldamento in cui i soggetti eseguivano, prima di ogni esercizio, una serie composta da 10 ripetizioni utilizzando un elastico a leggera resistenza. Successivamente, per ogni esercizio, i partecipanti svolgevano 3 serie composte da un numero di ripetizioni che nel tempo è diminuita poiché si aumentava la resistenza degli elastici: inizialmente i soggetti eseguivano 20 ripetizioni per poi passare a 15, 12 e infine 10, aumentando progressivamente l’intensità utilizzando elastici più resistenti. Il recupero tra le serie era di 1 minuto. Tutti gli esercizi sono stati svolti sotto supervisione di due fisioterapisti e un laureato in scienze dello sport. Alla fine delle 8 settimane di allenamento, il gruppo di intervento ha riportato un maggior incremento della forza muscolare in tutti i distretti articolari e un miglior risultato nel TUG e nel Sit-to-Stand rispetto al gruppo di controllo (15). In aggiunta, nel follow-up il gruppo di intervento ha riportato un incremento del ROM nella flessione di ginocchio destro e un miglior HJHS del ginocchio sinistro (15). I ricercatori affermano, quindi, che un programma di allenamento progressivo della forza mediante l’utilizzo di elastici è sicuro ed

efficace anche nei pazienti emofilici. Alcuni fattori che potrebbero spiegare la sicurezza in questo programma sono: la stretta supervisione durante le sedute, la progressione dell'intensità degli allenamenti e l'esecuzione degli esercizi a velocità controllata. Gli autori concludono confermando che questa modalità di intervento migliora la capacità funzionale, riduce il dolore generale, migliora lo stato di salute e aumenta il desiderio di svolgere esercizio in soggetti affetti da emofilia (15).

Grazie a questi studi, è possibile ipotizzare che nei soggetti affetti da emofilia l'esercizio di forza può essere efficace e privo di rischi se programmato tenendo conto delle attenzioni e delle precauzioni necessarie a questi soggetti.

4.4 Esercizio combinato ed emofilia

Dopo aver analizzato i benefici di un programma di allenamento aerobico e di forza nei pazienti affetti da emofilia, riportiamo ora alcuni studi in cui vengono combinate le due modalità di allenamento e discutiamo degli eventuali effetti positivi che essi possono apportare in questa popolazione.

Il primo studio preso in revisione è stato condotto da Mohamed A. Eid et al. (16) i quali hanno confrontato gli effetti di un programma di allenamento aerobico su treadmill rispetto ad un programma di allenamento combinato da esercizi di forza con sovraccarichi ed esercizio aerobico su cicloergometro, sulla densità minerale ossea (BMD), sulla forza muscolare e sulla capacità funzionale in adolescenti affetti da emofilia. I partecipanti allo studio erano trenta soggetti affetti da emofilia A di età compresa tra i 10 e i 14 anni. Tutti i partecipanti assumevano la terapia sostitutiva con fattore VIII. Per le valutazioni sono state utilizzate la *Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA)* per quantificare la BMD, un *Dinamometro Isocinetico* per misurare la forza muscolare e il *6MWT* per monitorare la capacità funzionale. Lo studio, della durata di 3 mesi, prevedeva che i soggetti si allenassero per 3 volte a settimana. I protocolli di allenamento comprendevano: per il gruppo di controllo una fase di stretching iniziale di circa 15 minuti, seguiti da una fase di 15 minuti in cui si eseguivano esercizi di contrazione isometrica per alcuni distretti muscolari e, successivamente, una fase di esercizio aerobico su treadmill della durata di 30 minuti; per il gruppo di studio il programma era lo stesso del gruppo di controllo ma con l'aggiunta di 20 minuti di esercizio su cicloergometro, di cui i primi 5 minuti a bassa intensità, i successivi 10 minuti ad intensità progressivamente crescente e gli ultimi 5 minuti senza carico, seguiti

da 20 minuti di esercizio con sovraccarichi (sand bags) per i quadricipiti e gli ischiocrurali. I risultati finali hanno mostrato un incremento significativo della BMD del collo femorale, della tibia prossimale e distale nel gruppo di studio rispetto al gruppo di controllo (16). Per quanto riguarda la forza muscolare post-intervento, vi è stato un aumento significativo della forza degli estensori e flessori di ginocchio nel gruppo di studio rispetto al gruppo di controllo (16). Infine, al termine del programma di allenamento, è stato riscontrato un aumento significativo del punteggio del 6MWT in entrambi i gruppi rispetto a quello pre-intervento. Tuttavia, non vi è stata una differenza significativa tra i due gruppi nei valori medi del punteggio del 6MWT post-intervento (16). Dati questi risultati, gli autori hanno concluso che un programma di allenamento composto sia da esercizio aerobico che esercizio di forza migliora la BMD, la forza muscolare e la capacità funzionale in adolescenti affetti da emofilia (16).

Il secondo studio che riportiamo è un RCT condotto da Parhampour B. et al. (17) i quali avevano come obiettivo la valutazione degli effetti di un programma di allenamento combinato (aerobico e forza) nei marker pro-infiammatori e antinfiammatori in pazienti sovrappeso con emofilia moderata di tipo A. I partecipanti allo studio erano quarantotto soggetti con emofilia moderata di tipo A di età compresa tra i 35 e 55 anni e con un BMI (body mass index) di 25-30 kg/m², i quali sono stati assegnati in modo casuale nei gruppi di allenamento della forza (RT, n = 12), aerobico (AT, n = 12), allenamento combinato (CT, n = 12) e gruppo di controllo (n = 12). Le valutazioni pre- e post-intervento sono state effettuate tramite: questionari per la valutazione delle attività fisiche attraverso l'utilizzo dell'*Haemophilia Activities List (HAL)*; scale per la valutazione dello stato di salute delle articolazioni mediante l'*Haemophilia Joint Health Score (HJHS)*; valutazioni antropometriche e della composizione corporea attraverso le misure di *Waist* e *Hip circumference* e *Waist-Hip Ratio (WC, HC e WHR)* e con un *Plicometro* per ricavare la Fat-Free mass (FFM); analisi biochimiche di *Interleuchina-6 (IL-6)*, *Interleuchina-10 (IL-10)*, *Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α)*, *Proteina C Reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP)* e *Adiponectina*. I partecipanti allo studio hanno completato 18 sedute di allenamento (3 a settimana) della durata di circa 40-45 minuti ciascuna, per 6 settimane. I tre gruppi di allenamento svolgevano esercizi diversi; ogni seduta comprendeva una fase di riscaldamento e di defaticamento. Il gruppo RT si allenava utilizzando pesi liberi, bilancieri e svolgendo anche esercizi ai cavi. Gli esercizi prevedevano estensioni/flessioni di ginocchio, calf raise,

leg press, shoulder press, chest press e squat; ogni esercizio veniva svolto per una serie composta da 10-12 ripetizioni al 65-75% dell'1-RM con recupero di 1-2 minuti tra le serie. Il gruppo AT svolgeva la seduta di allenamento su treadmill per 20 minuti e successivamente su cicloergometro per altri 20 minuti, recuperando 2 minuti tra un esercizio e l'altro. L'intensità di esercizio è stata impostata al 65-75% della massima frequenza cardiaca in base alla formula "220 battiti/minuto (bpm) - età". Per quanto riguarda il gruppo CT, i partecipanti svolgevano 20-25 minuti di allenamento aerobico, seguiti da una pausa di 2 minuti, per poi passare agli esercizi di forza per i restanti 20 minuti. Alla fine delle 6 settimane di intervento i risultati riscontrati sono stati molto positivi. Valutando i parametri antropometrici, vi è stata una riduzione significativa nei valori di WC, WHR, BMI e peso in tutti i tre gruppi di intervento rispetto al gruppo di controllo. Tutti i gruppi hanno riportato un aumento significativo nella FFM rispetto al gruppo di controllo. Inoltre, è stata riscontrata una riduzione significativa della massa grassa nel gruppo CT rispetto al gruppo di controllo (17). Analizzando lo stato di salute articolare, gli autori non hanno riportato nessun episodio di sanguinamento in nessuno dei gruppi di intervento durante gli allenamenti. Post-intervento, i tre gruppi di allenamento hanno presentato una riduzione significativa nel punteggio totale della HJHS rispetto al gruppo di controllo (17). Tutti i tre gruppi di intervento hanno riportato un incremento significativo nel punteggio totale del questionario HAL rispetto al gruppo di controllo; in particolare, il gruppo CT ha riportato un significativo aumento nel punteggio totale del HAL, nelle funzionalità degli arti inferiori e nelle attività ludiche e sportive rispetto ai gruppi RT e AT (17). Infine, per le valutazioni post-intervento dei marker pro-infiammatori e antinfiammatori, i ricercatori hanno osservato: una riduzione nei valori della hs-CRP in tutti i gruppi di intervento rispetto al gruppo di controllo, tuttavia, solamente il gruppo CT ha riportato una riduzione significativa rispetto al gruppo di controllo; un significativo decremento nei valori di TNF- α nei gruppi CT e AT rispetto al gruppo di controllo; una diminuzione significativa nei valori di IL-6 del gruppo CT rispetto al gruppo di controllo; infine, un aumento non significativo nei valori di IL-10 e adiponectina in tutti i gruppi di intervento rispetto al gruppo di controllo (17). Analizzando i risultati di questo studio, gli autori hanno osservato che il gruppo CT ha riportato una tendenza migliore nella riduzione delle citochine pro-infiammatorie (IL-6, hs-CRP), nell'aumento dei makers antinfiammatori (adiponectina, IL-10) e nell'incremento della funzionalità articolare (17). Un'altra tematica importante di questo studio riguarda la riduzione dei parametri di WHR e

della WC, che sono strettamente correlati ad una diminuzione del rischio di incorrere in eventi cardiovascolari. Gli autori concludono ribadendo che un allenamento combinato (aerobico e forza) può essere utilizzato in modo efficace come strategia non-farmacologica per migliorare la funzione articolare e per prevenire complicazioni cardiovascolari derivanti da uno stile di vita sedentario in pazienti affetti da emofilia (17).

Per concludere, un'attività combinata, oltre ad essere sicura, sembrerebbe condurre a diversi benefici nei soggetti affetti da emofilia, che, quindi, potrebbero inserire nel loro programma di allenamento anche diverse tipologie di esercizio da svolgere nella stessa seduta.

4.5 Esercizio di equilibrio ed emofilia

L'equilibrio consiste nella capacità di mantenere o recuperare una posizione stabile quando un fattore esterno o interno tende a modificarla. I sensi che ne sono responsabili sono: il sistema visivo, il sistema vestibolare e il sistema propriocettivo. Attualmente non ci sono linee guida riguardanti la frequenza, l'intensità e il tipo di esercizi di equilibrio per la popolazione sana; tuttavia, l'esercizio di equilibrio viene raccomandato alle persone che cadono frequentemente o per i soggetti con problemi di mobilità.

I pazienti affetti da emofilia spesso presentano dei danni articolari che possono influire sul ROM, sulla forza muscolare e sul sistema propriocettivo con la conseguente alterazione del controllo posturale (4). La mancanza di equilibrio potrebbe aumentare il rischio di caduta e la paura di svolgere esercizio fisico nella popolazione emofilica. Questo circolo vizioso, inoltre, potrebbe contribuire ad aumentare la sedentarietà di questi soggetti, con conseguente peggioramento delle alterazioni muscolo-scheletriche e, quindi, ad un aumento del rischio di emorragie e di costi sanitari (18).

Di seguito vengono esaminati alcuni studi riguardanti gli effetti di un programma di allenamento dell'equilibrio in pazienti affetti da emofilia. Il primo studio preso in analisi è stato condotto da un gruppo di ricercatori australiani (19) i quali si sono posti l'obiettivo di valutare gli effetti di un programma di allenamento basato su esercizi di equilibrio svolto a domicilio in pazienti affetti da emofilia e altre malattie della coagulazione. I partecipanti allo studio erano venti soggetti affetti da emofilia A (n = 18), emofilia B (n = 1) e altre malattie della coagulazione (Von Willebrand, n = 1), di età media 39 anni. Le valutazioni pre- e post-intervento riguardavano: il *Functional reach*, lo *Step test*, e il *Time Up and GO (TUG)* per le valutazioni cliniche; il *Modified Clinical Test of Sensory Interaction on Balance*

(mCTSIB) e il *Limits of Stability (LOS)* per le misure di equilibrio in laboratorio; il *Walking across the long plate* e lo *Step and Quick Turn* per i parametri del ciclo del passo; il *Timed Sit to Stand* e la *Quadriceps strength* per le valutazioni della forza muscolare degli arti inferiori; il questionario *Human Activity Profile* per la valutazione dei livelli di attività fisica; la *Modified Falls Efficacy Scale (MFES)* per la valutazione del rischio di caduta; la *Visual Analogue Scale (VAS)* per la valutazione del dolore. L'intervento, della durata di 4 mesi, prevedeva che i partecipanti svolgessero il programma di allenamento da 5 a 7 volte a settimana. Il programma di esercizio comprendeva da 6 a 8 esercizi in cui erano inclusi: esercizi di equilibrio, esercizi di forza per gli arti inferiori ed esercizi di camminata. Alla fine dell'intervento nessun partecipante ha riportato complicanze articolari o incidenti di caduta durante lo svolgimento degli esercizi. La camminata è stata l'esercizio svolto con più frequenza dai partecipanti. I risultati riscontrati alla conclusione del periodo di osservazione hanno riportato un miglioramento del 5-22% di 10 delle 16 valutazioni effettuate (19). Nessuno dei miglioramenti è stato statisticamente significativo. Tuttavia, gli autori riportano che l'esercizio di equilibrio dovrebbe essere considerato come parte di un programma di allenamento multidisciplinare per soggetti affetti da emofilia, in particolare se presentano una storia di instabilità posturale o di cadute (19).

Il secondo studio preso in esame è stato condotto da Deniz et al. (20) i quali avevano l'obiettivo di analizzare gli effetti di un programma di esercizio sulla salute muscolo-scheletrica e sul ciclo del passo in pazienti con emofilia. I partecipanti allo studio erano diciannove soggetti affetti ad emofilia A ($n = 12$) e B ($n = 7$) di età media 26 anni. Questi pazienti sono stati divisi in due gruppi: gruppo di esercizio e gruppo di controllo. Le valutazioni pre- e post-intervento prevedevano la somministrazione di alcune scale e questionari come l'*Haemophilia Joint Health Score (HJSH)* e l'*Haemophilia-specific health-related quality of life (Haem-A-QoL)*, valutazioni sulla capacità funzionale mediante il *Six Minute Walking Test (6MWT)* e valutazioni di alcuni parametri del ciclo del passo (*2D-GKA*). I ricercatori hanno poi eseguito un follow-up a 6 mesi dall'inizio dell'intervento. Il programma di allenamento, svolto 3 volte a settimana per 8 settimane, includeva esercizi di tipo: aerobico su una bike ellittica; propriocettivo attraverso l'utilizzo di esercizi di equilibrio su una gamba con supporto visivo; forza attraverso l'utilizzo delle theraband; stretching mediante esercizi di allungamento muscolare. Alla fine delle 24 sedute di allenamento nessun paziente ha riportato sanguinamenti articolari o muscolari durante le attività di

esercizio (20). I punteggi dell'HJHS e dell'Haem-A-QoL sono migliorati significativamente nel gruppo di esercizio rispetto al gruppo di controllo (20). In relazione ai parametri di 2D-GKD il gruppo di esercizio ha riportato un miglioramento significativo nei parametri di estensione di ginocchio nella fase di *midstance* e nella fase di *late swing*, nei parametri di flessione dorsale di caviglia nella fase di *midstance* e nei parametri di flessione plantare di caviglia nella fase di *preswing* (20). Per quanto riguarda i risultati del 6MWT, anche in questo caso il gruppo di esercizio ha riscontrato un miglioramento significativo rispetto al gruppo di controllo (20). Gli autori concludono ipotizzando che questo programma di esercizio si è dimostrato in grado di migliorare significativamente la salute muscolo-scheletrica, la QoL, la capacità funzionale e alcuni parametri del ciclo del passo nei soggetti affetti da emofilia (20). Tuttavia, l'assenza di una differenza significativa nelle valutazioni tra il gruppo di intervento e il gruppo di controllo svolte nel follow-up a 6 mesi, indicano che i benefici dell'esercizio fisico sono stati temporanei e ci suggeriscono che i pazienti affetti da emofilia dovrebbero praticare regolarmente esercizio fisico (20).

In conclusione, tenendo conto degli studi sopracitati, un programma di allenamento dell'equilibrio può essere svolto da pazienti affetti da emofilia; in particolare, questa tipologia di esercizio dovrebbe essere svolta soprattutto da pazienti che presentano un aumentato rischio di caduta.

4.6 Esercizio in acqua ed emofilia

L'ambiente acquatico presenta delle caratteristiche particolari che rendono l'esercizio in acqua unico nel suo genere e capace di generare molteplici effetti benefici. Tra le caratteristiche fisiche più importanti dell'acqua troviamo il fattore "galleggiamento" che permette di avere una percezione del peso corporeo minore; la riduzione della forza di gravità permette di lavorare in scarico, minimizzando il rischio di lesioni, riducendo la sintomatologia dolorosa e favorendo il recupero del ROM articolare. In aggiunta a ciò, l'acqua fornisce una resistenza al movimento che può essere utilizzata come stimolo per il rinforzo muscolare e l'allenamento del sistema propriocettivo.

Grazie a queste peculiari caratteristiche, l'idrochinesiterapia può essere una risorsa fondamentale nel trattamento dei soggetti affetti da emofilia. In questo paragrafo verranno discussi i benefici che un programma di esercizio in ambiente acquatico può portare ai pazienti emofilici.

Il primo studio esaminato, condotto da Kargarfard M. et al. (21), aveva come obiettivo la valutazione degli effetti dell'esercizio in acqua sulla forza muscolare e il ROM articolare nei soggetti affetti da emofilia. I partecipanti erano venti soggetti affetti da emofilia moderata di età media 20 anni, i quali sono stati suddivisi in modo casuale in un gruppo di intervento e in un gruppo di controllo. Le valutazioni pre- e post-intervento sono state tutte effettuate grazie ad un macchinario isocinetico che misurava la *forza muscolare* e il *ROM articolare* dei muscoli estensori e flessori di ginocchio. Una volta eseguiti i test di valutazione iniziale, i soggetti del gruppo di intervento hanno svolto 3 sedute a settimana di esercizio in acqua della durata di 40-60 minuti ciascuna, per 8 settimane per un totale di 24 sedute. La seduta di allenamento era composta da: riscaldamento in cui era inclusa una progressiva attività aerobica; fase centrale che includeva 10 esercizi semplici in acqua di cui 5 per gli arti superiori e 5 per gli arti inferiori del corpo; defaticamento in cui i soggetti eseguivano 5 minuti di mobilità articolare. Una volta terminato il programma di allenamento, le valutazioni effettuate post-intervento hanno riportato un aumento significativo di forza muscolare e ROM articolare nel gruppo di intervento (21); gli autori, quindi, raccomandano ai pazienti affetti da emofilia di svolgere esercizio fisico in acqua per migliorare la loro forza muscolare, la funzione e ROM articolare (21).

Nel secondo studio preso in esame, di Feldberg G. et al. (22), i ricercatori hanno messo a confronto gli effetti di un programma di nuoto e un programma di idroterapia in pazienti emofilici. I partecipanti erano trentadue soggetti affetti da emofilia suddivisi in un gruppo di nuoto (n = 21; età media 12.45 anni) e in gruppo di idroterapia (n = 11; età media 18.27 anni). Le valutazioni pre- e post-intervento prevedevano: valutazioni dello stato di salute dei soggetti attraverso l'utilizzo di questionari tra cui l'*Haemophilia Joint Health Score (HJSH)*, il *Pediatric Haemophilia Activities List (PedHAL)*, l'*Haemophilia Activities List (HAL)* e il *Functional Independence Score in Haemophilia (FISH)*; valutazioni del segnale mioelettrico di vasto laterale, vasto mediale e bicipite femorale attraverso l'*elettromiografia ad ago*; valutazioni della forza muscolare di estensori e flessori di ginocchio attraverso l'analisi della *Massima Contrazione Isometrica Volontaria (MVIC)*. L'intervento in acqua prevedeva due protocolli di allenamento differenti. Entrambi i gruppi hanno svolto 2 sedute di allenamento a settimana della durata di circa 50 minuti, per 12 settimane per un totale di 24 sessioni di allenamento. Il gruppo di idroterapia svolgeva la seduta in una piscina di 9m² con l'acqua ad una temperatura di 33°C-34°C. Il protocollo si basava sul metodo "Halliwick" che consiste

in un programma di 10 punti di educazione generale al movimento in acqua. Per questo gruppo di intervento la sessione iniziava con una fase di riscaldamento in cui svolgevano esercizi di camminata in acqua e bike in acqua profonda, seguita da una fase di stretching per gli arti superiori e inferiori. Successivamente, svolgevano esercizi di educazione al respiro seguiti da esercizi di controllo delle rotazioni trasversali, sagittali e longitudinali. I pazienti che non potevano svolgere le sessioni di idroterapia per motivi logistici sono stati inviati in altre piscine a svolgere attività di nuoto sport-specifiche, rispettando la stessa quantità e frequenza di allenamento del gruppo di intervento. Una volta conclusi i programmi di allenamento, le valutazioni post-intervento hanno riportato un miglioramento significativo nell'HJHS in entrambi i gruppi (22). Gli autori hanno poi riscontrato un miglioramento nel FISH, tuttavia solo il gruppo di idroterapia ha riportato un incremento statisticamente significativo (22). Per quanto riguarda il PedHAL e l'HAL, entrambi i gruppi hanno riscontrato un aumento statisticamente significativo post-intervento (22). In seguito, considerando i dati dell'elettromiografia a fine intervento gli autori hanno riscontrato: un aumento statisticamente significativo nella valutazione dei parametri elettromiografici del vasto laterale per entrambi i gruppi; un aumento statisticamente significativo nei parametri elettromiografici della valutazione del vasto mediale sinistro e destro solo nel gruppo di nuoto (22). Infine, le valutazioni della forza muscolare post-intervento hanno riportato un aumento statisticamente significativo di forza muscolare di estensori e flessori di ginocchio solamente nel gruppo di nuoto (22). Gli autori ipotizzano, quindi, che un programma di idroterapia o di nuoto produca effetti positivi nei soggetti emofilici. In particolare, l'idroterapia rispetto al nuoto sembrerebbe portare ad un miglioramento maggiore dello stato di salute e delle capacità funzionali nei soggetti emofilici. Tuttavia, il gruppo di nuoto ha riportato miglioramenti più rilevanti nelle valutazioni della forza muscolare e nei parametri dell'elettromiografia rispetto al gruppo che ha svolto idroterapia.

Per concludere, si può supporre che l'esercizio fisico in ambiente acquatico sia sicuro e rappresenti un valido stimolo allenante per soggetti affetti da emofilia, in particolare i pazienti più fragili che presentano complicanze articolari potrebbero beneficiare di questa tipologia di esercizio svolta in scarico grazie alle proprietà fisiche dell'acqua, capaci di ridurre al minimo il dolore percepito durante l'attività motoria.

4.7 Sintesi degli studi

La tabella che segue (Tab. 3) riassume gli studi presi in esame e appena analizzati in questa revisione della letteratura.

Autori	Intervento	Frequenza, Intensità, Tempo, Tipologia, (F.I.T.T.)	Risultati
Sharif F.A. et al. (2014)	Esercizio aerobico a moderata o lieve intensità su treadmill	IG: - F: 3x/settimana per 12 settimane - I: 65-75% FCmax - T: 30 min - T: treadmill CG: - F: 3x/settimana per 12 settimane - I: 50-60% FCmax - T: 30 min - T: treadmill	Calcio sierico: aumentato in entrambi i gruppi Ormone paratiroideo: diminuito in entrambi i gruppi Handgrip: aumentata in entrambi i gruppi
Salim M. et al. (2016)	Nordic Walking	IG: - F: 3x/settimana per 12 settimane - I: mediana Scala di Borg = 12/20 - T: 30 min - T: Nordic Walking No gruppo di controllo	6MWT: nessun cambiamento BMI: nessun cambiamento HEP-Test-Q: aumentato HJHS: nessun cambiamento QoL: nessun cambiamento
Runkel B. et al. (2016)	Esercizi di forza e coordinazione	IG - F: 2x/settimana per 6 mesi - I: 10-30% 1RM nelle prime 3-4 settimane, successivamente 30-50% 1RM e 50-70% RM negli ultimi 2 mesi. - T: 5-9 esercizi svolti per 3 serie da 15 ripetizioni ciascuna - T: esercizi di forza dinamica per arti superiori/inferiori e per l'addome CG: nessuna attività	HEP-Test-Q: aumentato nel IG SF-36: aumentato nel gruppo IG

Tab. 3 – Risultati degli studi presi in revisione (continua)

Autori	Intervento	Frequenza, Intensità, Tempo, Tipologia, (F.I.T.T.)	Risultati
Calatayud J. et al. (2020)	Esercizi di forza con elastici	IG: - F: 2x/settimana per 8 settimane - I: elastici progressivamente più resistenti - T: 8 esercizi svolti 3 serie da 20 ripetizioni (poi 15-12-10 man mano che aumentava la resistenza dell'elastico) - T: esercizi di forza con elastici principalmente nei distretti muscolari di ginocchio, caviglia e gomito CG: nessuna attività	Forza muscolare isometrica: aumentata nel IG TUG: migliorato nel IG Sit-to-Stand: migliorato nel IG ROM: aumentato nel IG Tampa Scale: nessun cambiamento HJHS: migliorato nel IG
Mohamed A. Eid et al. (2014)	Esercizio combinato (aerobico e forza)	IG - F: 3x/settimana per 12 settimane - I: treadmill al 75% della loro velocità confortevole; cicloergometro a resistenza progressiva; esercizi di forza con sand bags da 2-6 kg - T: treadmill 30 min; cicloergometro 20 min; forza 3 serie da 10-15 ripetizioni - T: treadmill, cicloergometro, esercizi di forza con sand bags per gli arti inferiori. CG: come IG ma senza esercizio di forza con sand bags	6MWT: aumentato in entrambi i gruppi BMD collo femorale: aumentata nel IG BMD tibia prossimale: aumentata nel IG BMD tibia distale: aumentata nel IG Forza estensori del ginocchio: aumentata nel IG Forza flessori del ginocchio: aumentata nel IG

Tab. 3 – Risultati degli studi presi in revisione (continua)

Autori	Intervento	Frequenza, Intensità, Tempo, Tipologia, (F.I.T.T.)	Risultati
Parhampour B. et al. (2019)	Esercizio combinato (aerobico e forza)	RT (gruppo esercizio di forza) - F: 3x/settimana per 6 settimane - I: 65-75% 1RM a settimane alterne - T: 7 esercizi per 1 serie da 10-12 ripetizioni - T: esercizi con pesi liberi, bilancieri ed esercizi ai cavi AT (gruppo esercizio aerobico) - F: 3x/settimana per 6 settimane - I: 65-75% FCmax (220-età) - T: 20 min su treadmill e 20 min su cicloergometro - T: treadmill e cicloergometro CT (gruppo esercizio combinato) - F: 3x/settimana per 6 settimane - I: aerobico come AT, forza come RT - T: 20-25 min treadmill e 20 min forza come RT - T: treadmill e pesi liberi, bilancieri ed esercizi ai cavi CG: nessuna attività	Waist circumference: diminuita nei gruppi RT, AT e CT Waist-to-Hip Ratio: diminuito nei gruppi RT, AT e CT BMI: diminuito nei gruppi RT, AT e CT Fat-Free Mass: aumentata nei gruppi RT, AT e CT HJHS: migliorato in RT, AT e CT HAL (punteggio): aumentato nei gruppi RT, AT e CT Valori IL-6: diminuiti in CT Valori IL-10: aumentati in RT, AT e CT Valori TNF-α: diminuiti in AT e CT Valori hs-CRP: diminuiti in RT, AT e CT; diminuiti in modo significativo solo nel gruppo CT Valori adiponectina: aumentati nei gruppi RT, AT e CT
Hill K. et al. (2010)	Esercizi di equilibrio, di camminata e forza per gli arti inferiori	IG - F: 5-7x/settimana per 4 mesi - I: non definita - T: 6-8 esercizi - T: esercizi di equilibrio, camminata e forza per gli arti inferiori No gruppo di controllo	Equilibrio statico: migliorato Equilibrio dinamico: migliorato Equilibrio dinamico monopodalico: migliorato Parametri ciclo del passo e mobilità: migliorati Forza quadricipiti: Aumentata Human Activity Profile: migliorato MFES (punteggio): aumentato

Tab. 3 – Risultati degli studi presi in revisione (continua)

Autori	Intervento	Frequenza, Intensità, Tempo, Tipologia, (F.I.T.T.)	Risultati
Deniz et al. (2022)	Esercizio terapeutico: aerobico, propriocettivo, forza e stretching	IG - F: 3x/settimana per 8 settimane - I: aerobico 40-50% FCmax prime 4 settimane, 60-70% FCmax ultime 4 settimane; equilibrio esercizi su bosu ball; forza con theraband (2.5 lb); stretching sotto della soglia di dolore - T: aerobico 15'; equilibrio 5 serie da 10"; forza 1-3 serie da 10-15 ripetizioni; stretching 2 serie da 2' - T: ellittica, bosu ball, theraband e stretching CG: no attività	HJHS: migliorato nel IG Haem-A-QoL: migliorato nel IG 6MWT: aumentato nel IG Parametri ciclo del passo: migliorati nel IG
Kargarfard M. et al. (2013)	Esercizio in ambiente acquatico	IG - F: 3x/settimana per 8 settimane - I: svolgere l'esercizio alla massima intensità - T: 5 esercizi per gli arti superiori e 5 per gli arti inferiori. - T: esercizi in acqua CG: no attività	ROM: aumentato nel IG Forza muscolare: aumentata nel IG
Feldberg G. et al. (2021)	Esercizio di idroterapia e nuoto	IG - F: 2x/settimana per 8 settimane - I: non specificata - T: 50 min - T: esercizi con metodo "Halliwick" CG - F: 2x/settimana per 8 settimane - I: non specificata - T: 50 min - T: esercizi specifici di nuoto	HJHS: migliorato in entrambi i gruppi FISH: aumentato in entrambi i gruppi; aumentato in modo significativo solo nel IG PedHAL: aumentato in entrambi i gruppi HAL: aumentato in entrambi i gruppi EMG: migliorata nel CG

Legenda: IG, gruppo di intervento; CG, gruppo di controllo; RT, gruppo esercizio di forza; AT, gruppo esercizio aerobico; CT, gruppo esercizio combinato; 6MWT, Six Minute Walking Test; BMI, Body Mass Index; HEP-Test-Q, Haemophilia Exercise Project - Test-Questionnaire; HJHS, Haemophilia Joint Health Score; QoL, Quality of Life; SF-36, Short Form Health Survey; TUG, Timed Up and Go; ROM, Range of Motion; BMD, Bone Mineral Density; HAL, Haemophilia Activity List; IL-6, Interleuchina-6; IL-10, Interleuchina-10; TNF- α , Tumor Necrosis Factor- α ; hs-CRP, Proteina C Reattiva ad alta sensibilità; MFES, Modified Falls Efficacy Scale; Haem-A-QoL, Haemophilia QUality of Life Questionnaire for Adults; FISH, Functional Independence Score in Haemophilia; PedHAL, Pediatric Haemophilia Activities List; EMG, elettromiografia.

Tab. 3 – Risultati degli studi presi in revisione

4.8 Limiti dello studio

Questa revisione presenta alcuni limiti: il primo è rappresentato dal fatto che alcuni studi non presentano un gruppo di controllo. In secondo luogo, diversi studi non hanno svolto una randomizzazione dei partecipanti. Un altro limite è dovuto all'assenza, in alcuni studi, di una spiegazione chiara dei programmi di allenamento circa la quantità, l'intensità e la tipologia degli esercizi svolti durante l'intervento. Infine, la numerosità campionaria di alcuni studi non è sempre consistente; alcuni studi, inoltre, escludono dalla popolazione in esame soggetti con inibitore.

4.9 Attività sportiva ed emofilia: il ruolo del laureato S.T.A.M.P.A

I risultati delle recenti evidenze scientifiche suggeriscono che l'attività fisica è fondamentale per garantire una buona salute ed uno stile di vita sano. Questa opinione dovrebbe ricoprire un ruolo importante anche nel trattamento dei soggetti emofilici, i quali dovrebbero essere indirizzati verso uno stile di vita attivo che comprenda anche attività sportive. Per quanto riguarda gli sport maggiormente praticati, il problema principale per i soggetti emofilici è rappresentato dall'aumentato rischio di insorgenza di ematriti a livello delle articolazioni di caviglia, ginocchio e gomito, essenzialmente a causa di traumi di tipo diretto. Per agevolare i soggetti emofilici nella scelta di uno sport sulla base del rischio di complicazioni emorragiche, nel corso degli anni si è cercato di creare delle classificazioni di rischio dei diversi sport; tuttavia, ancor oggi questa precisa classificazione risulta essere assente. In generale, la scelta del tipo di attività sportiva dovrebbe tener conto delle caratteristiche che ogni singolo soggetto possiede (quadro clinico della malattia, storia dei sanguinamenti, obiettivi e interessi individuali, condizione fisica, ecc.). Solitamente, per i soggetti affetti da emofilia, gli sport più consigliati sono quelli in cui non vi è contatto fisico come, ad esempio, il nuoto, il golf, il ciclismo, il canottaggio, il ping-pong, ecc. Al contrario, vengono sconsigliati gli sport in cui vi è rischio di impatto ad alta intensità a livello delle articolazioni, con conseguente rischio di sviluppare ematriti; tra questi sport troviamo, ad esempio, il calcio, la boxe, il rugby, l'hockey e altre attività ad alta velocità come il motociclismo.

Indubbiamente, la scelta del tipo di attività da praticare dovrebbe derivare da un consenso condiviso da un'équipe multidisciplinare composta da medici dello sport, ematologi, ortopedici, fisiatri e fisioterapisti, a cui dovrebbero aggiungersi i laureati in scienze e tecniche dell'attività motoria preventiva e adattata (S.T.A.M.P.A.). Questi ultimi, in

particolare, dovrebbero ricoprire un ruolo importante nella gestione del “lavoro sul campo” in senso pratico.

Innanzitutto, i laureati S.T.A.M.P.A. dovrebbero valutare attentamente il soggetto emofilico che vuole iniziare un’attività fisica, analizzando il quadro clinico della malattia, la gravità, le manifestazioni cliniche, il tipo di trattamento a cui sono sottoposti e le eventuali comorbidità che il soggetto può presentare, anche tramite un consulto con il medico curante afferente al Centro Emofilia di riferimento del paziente. Successivamente, dovrebbe conoscere e ascoltare in modo “attivo” il soggetto per capire quali sono le sue necessità e priorità, considerando anche la sfera emotiva e gli ostacoli ambientali e psicologici che esso può riscontrare. Una volta conclusa questa fase di analisi e “counseling” del soggetto, si passa alla fase di programmazione in cui il laureato S.T.A.M.P.A. stabilisce degli obiettivi da raggiungere che possono essere: a breve termine come, ad esempio, l’educazione alla pratica di esercizio fisico regolare e il ricondizionamento generale; oppure a medio-lungo termine volti, per esempio, a migliorare la qualità della vita, la capacità funzionale, la forza muscolare, la flessibilità e ridurre il dolore e il rischio di disabilità.

Per quanto riguarda l’attività fisica vera e propria, prima dell’inizio di ogni seduta, il laureato S.T.A.M.P.A. dovrebbe assicurarsi che il soggetto emofilico abbia assunto regolarmente la terapia farmacologica e che non presenti segni e sintomi incompatibili con la pratica dell’esercizio; l’attività dovrebbe iniziare sempre con una fase di riscaldamento e terminare con una fase di defaticamento e stretching; durante l’attività il laureato S.T.A.M.P.A. dovrebbe osservare attentamente il soggetto e interrompere l’esercizio in caso di contusioni, distorsioni e traumi di vario tipo o comparsa di dolore spontaneo; infine, vi sono delle precauzioni e attenzioni di cui bisognerebbe tener conto nei soggetti emofilici, tra cui, ad esempio, consigliare di proteggere le articolazioni target mediante l’utilizzo di tutori durante l’attività, prediligere attività a basso impatto articolare e basso rischio di caduta, variare la tipologia di esercizio per non sovraccaricare sempre la stessa articolazione, adattare l’attività nelle giornate in cui il soggetto emofilico percepisce maggior fatica ecc.

In conclusione, il ruolo del laureato S.T.A.M.P.A nel trattamento dei soggetti affetti da emofilia, dovrebbe esser parte integrante di un lavoro multidisciplinare delle diverse figure che stanno intorno al paziente e che mirano a migliorare la sua qualità di vita.

CONCLUSIONI

L'obiettivo di questa revisione della letteratura è stato quello di analizzare ed esaminare gli effetti che l'esercizio fisico può generare nei pazienti affetti da emofilia. Vi sono ancora pochi studi riguardanti i benefici e rischi dell'esercizio fisico nella popolazione di soggetti emofilici i quali, di conseguenza, spesso presentano ridotti livelli di attività fisica praticata, che conduce ad un aumento della sedentarietà e ad un peggioramento del loro stato di salute generale.

Alla luce delle considerazioni espresse con l'esamina degli studi analizzati, è possibile affermare che l'esercizio fisico dovrebbe ricoprire un ruolo fondamentale nella quotidianità dei soggetti emofilici. In particolare, le forme di attività fisica più comuni, tra cui l'esercizio di tipo aerobico, di forza, di equilibrio e di coordinazione, se programmate nelle modalità corrette, oltre ad essere sicure dal punto di vista del rischio di infortuni, cadute e sanguinamento, costituiscono anche un ottimo stimolo allenante che portano ad un miglioramento delle capacità funzionali e della QoL di questi soggetti. Si può ipotizzare che i programmi di intervento basati sull'esercizio fisico migliorano la fitness generale, aumentano l'autostima e migliorano l'inclusione e la partecipazione sociale di questi pazienti. L'esercizio in acqua, inoltre, risulta essere sempre più indicato da includere nei programmi di allenamento di questi pazienti. Come dimostrato da alcuni ricercatori (21-22), questa modalità di esercizio rappresenta un'ottima strategia di intervento grazie alla possibilità di lavorare in "scarico" per via delle proprietà fisiche dell'acqua, che permettono di ridurre la forza di gravità in base al livello di immersione. Questa forma di esercizio si è rivelata un'utile modalità di trattamento non farmacologico che può contribuire a ridurre la sintomatologia dolorosa e a migliorare le capacità funzionali in soggetti affetti da emofilia. In riferimento a questi effetti positivi, probabilmente, nei soggetti emofilici l'aumento della fitness cardiovascolare, della forza muscolare e della flessibilità articolare, si potrebbe tradurre in un aumento del NEAT (Non-Exercise Activity Thermogenesis), ovvero il consumo energetico indotto dalla termogenesi in attività non legate all'esercizio fisico come, ad esempio, camminare per andare al lavoro, fare le scale anziché prendere l'ascensore, usare la bicicletta per spostarsi, ecc.

La revisione di questi studi ha permesso di comprendere e conoscere i benefici che l'esercizio fisico porta nei soggetti emofilici. Tuttavia, la mancanza di linee guida riguardanti

la frequenza, l'intensità e la tipologia di esercizio fisico per soggetti affetti da emofilia, risulta essere ancor oggi un ostacolo importante da superare. Questa revisione della letteratura potrebbe stimolare e incoraggiare gli operatori sanitari, gli esperti in scienze e tecniche dell'attività motoria preventiva e adattata e tutte le figure professionali che si occupano dei soggetti affetti da emofilia a promuovere l'esercizio fisico e ad includerlo nel trattamento di questi pazienti, quale valido strumento per favorire e incrementare il benessere globale dei soggetti affetti da emofilia.

BIBLIOGRAFIA

1. Antonio Frizziero, Ezio Zanon. *Medicina riabilitativa nel paziente emofilico*. Piccin Nuova Libreria S.p.A, 2020.
2. Lannoy N, Hermans C. *Genetic mosaicism in haemophilia: A practical review to help evaluate the risk of transmitting the disease*. *Haemophilia*. 2020 May;26(3):375-383. doi: 10.1111/hae.13975. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32267612.
3. Biasoli C, Baldacci E, Coppola A, De Cristofaro R, Di Minno MND, Lassandro G, Linari S, Mancuso ME, Napolitano M, Pasta G, Rocino A; *MEMO Study Group (Appendix I)*. *Promoting physical activity in people with haemophilia: the MEMO (Movement for persons with haEMOphilia) expert consensus project*. *Blood Transfus*. 2022 Jan;20(1):66-77. doi: 10.2450/2021.0138-21. Epub 2021 Oct 15. PMID: 34694222; PMCID: PMC8796839.
4. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van den Berg HM, Pierce GF; *WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors*. *WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition*. *Haemophilia*. 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158. doi: 10.1111/hae.14046. Epub 2020 Aug 3. Erratum in: *Haemophilia*. 2021 Jul;27(4):699. PMID: 32744769.
5. Lassandro G, Pastore C, Amoroso A, Accettura D, Giordano P. *Sport and Hemophilia in Italy: An Obstacle Course*. *Curr Sports Med Rep*. 2018 Jul;17(7):230-231. doi: 10.1249/JSR.0000000000000499. PMID: 29994822.
6. *Playing it safe: bleeding disorders, sports and medicine*. National Hemophilia Foundation, 2017.
7. *Il valore della cura e dell'assistenza nell'emofilia*. Rarelab srl., 2020; pp. 125-130.
8. Negrier C, Seuser A, Forsyth A, Lobet S, Llinas A, Rosas M, Heijnen L. *The benefits of exercise for patients with haemophilia and recommendations for safe and effective physical activity*. *Haemophilia*. 2013 Jul;19(4):487-98. doi: 10.1111/hae.12118. Epub 2013 Mar 28. PMID: 23534844.
9. Mohamed A. Eid, Marwa M. Ibrahim, Sobhy M. Aly. *Effect of resistance and aerobic exercises on bone mineral density, muscle strength and functional ability in children*

- with hemophilia. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, Volume 15, Issue 2, 2014, Pages 139-147, ISSN 1110-8630, <https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2013.12.002>.
10. Al-Sharif FA, Al-Jiffri OH, El-Kader SM, Ashmawy EM. *Impact of mild versus moderate intensity aerobic walking exercise training on markers of bone metabolism and hand grip strength in moderate hemophilic A patients*. *Afr Health Sci*. 2014 Mar;14(1):11-6. doi: 10.4314/ahs.v14i1.3. PMID: 26060452; PMCID: PMC4449068.
 11. Tomschi F, Ransmann P, Hilberg T. *Aerobic exercise in patients with haemophilia: A systematic review on safety, feasibility, and health effects*. *Haemophilia*. 2022; 28:397–408. <https://doi.org/10.1111/hae.14522>
 12. Salim M, Brodin E, Spaals-Abrahamsson Y, Berntorp E, Zetterberg E. *The effect of Nordic Walking on joint status, quality of life, physical ability, exercise capacity and pain in adult persons with haemophilia*. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016 Jun;27(4):467-72. doi: 10.1097/MBC.0000000000000554. PMID: 27124104.
 13. Wagner B, Krüger S, Hilberg T, et al. *The effect of resistance exercise on strength and safety outcome for people with haemophilia: A systematic review*. *Haemophilia*. 2020; 26:200–215. <https://doi.org/10.1111/hae.13938>
 14. Runkel B, Von Mackensen S, Hilberg T. *RCT - subjective physical performance and quality of life after a 6-month programmed sports therapy (PST) in patients with haemophilia*. *Haemophilia*. 2017 Jan; 23(1):144-151. doi: 10.1111/hae.13079. Epub 2016 Oct 11. PMID: 27726259.
 15. Calatayud J, Pérez-Alenda S, Carrasco JJ, Cruz-Montecinos C, Andersen LL, Bonanad S, Querol F, Megías-Vericat JE, Casaña J. *Safety and Effectiveness of Progressive Moderate-to-Vigorous Intensity Elastic Resistance Training on Physical Function and Pain in People with Hemophilia*. *Phys Ther*. 2020 Aug 31; 100(9):1632-1644. doi: 10.1093/ptj/pzaa106. PMID: 32525975.
 16. Mohamed A. Eid, Marwa M. Ibrahim, Sobhy M. Aly. *Effect of resistance and aerobic exercises on bone mineral density, muscle strength and functional ability in children with hemophilia*. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, Volume 15, Issue 2, 2014, Pages 139-147, ISSN 1110-8630, <https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2013.12.002>.
 17. Parhampour B, Dadgoo M, Vasaghi-Gharamaleki B, et al. *The effects of six-week resistance, aerobic and combined exercises on the pro-inflammatory and anti-inflammatory markers in overweight patients with moderate haemophilia A: A*

- randomized controlled trial.* Haemophilia. 2019; 25: e257–e266. <https://doi.org/10.1111/hae.13764>
18. Chimeno-Hernández A, Querol-Giner F, Pérez-Alenda S, Núñez-Cortés R, Cruz-Montecinos C, Carrasco JJ, Aguilar-Rodríguez M. *Effectiveness of physical exercise on postural balance in patients with haemophilia: A systematic review.* Haemophilia. 2022;28:409–421. <https://doi.org/10.1111/hae.14556>
 19. Hill K, Fearn M, Williams S, Mudge L, Walsh C, McCarthy P, Walsh M, Street A. *Effectiveness of a balance training home exercise programme for adults with haemophilia: a pilot study.* Haemophilia. 2010 Jan;16(1):162-9. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02110.x. Epub 2009 Oct 5. PMID: 19804383.
 20. Deniz V, Guzel NA, Lobet S, et al. *Effects of a supervised therapeutic exercise program on musculoskeletal health and gait in patients with haemophilia: A pilot study.* Haemophilia. 2022; 28:166–175. <https://doi.org/10.1111/hae.14444>
 21. Kargarfard M, Dehghadani M, Ghias R. *The effect of aquatic exercise therapy on muscle strength and joint's range of motion in hemophilia patients.* Int J Prev Med 2013; 4:50-6
 22. Feldberg G, Ricciardi JB, Zorzi AR, Colella MP, Ozelo MC. *Aquatic exercise in patients with haemophilia: Electromyographic and functional results from a prospective cohort study.* Haemophilia. 2021;27: e221–e229. <https://doi.org/10.1111/hae.14275>
 23. <https://fedemo.it/>
 24. <https://aiceonline.org/>
 25. <https://www.emoex.it>
 26. <https://www.hemophilia.org/>