

DISTÚRBIOS DE COAGULAÇÃO EM PACIENTES COM OSTEONECROSE DA CABEÇA FEMORAL

COAGULATION DISORDERS IN PATIENTS WITH FEMORAL HEAD OSTEONECROSIS

FLÁVIO LUÍS GARCIA¹, EDVALDO LUIZ RAMALLI JÚNIOR², CELSO HERMÍNIO FERRAZ PICADO¹

RESUMO

Objetivo: Comparar a ocorrência de trombofilias em pacientes com osteonecrose idiopática da cabeça femoral em relação aos pacientes com osteonecrose secundária da cabeça femoral. **Métodos:** Um total de 24 pacientes consecutivos foram avaliados, sendo oito portadores de osteonecrose idiopática e 16 de osteonecrose secundária. Os exames realizados na detecção de trombofilias foram as dosagens de proteína C, proteína S e antitrombina e as pesquisas de mutações nos genes da protrombina e do fator V. Comparamos estatisticamente os resultados através do cálculo da razão de chances ou *odds ratio* das diferentes trombofilias entre os dois grupos. **Resultados:** O *odds ratio* para a deficiência da proteína S e deficiência da proteína C entre os grupos idiopático e secundário foram respectivamente 5 e 2,14. Desta maneira, um indivíduo com osteonecrose idiopática possui uma chance 5 vezes maior de apresentar deficiência da proteína S e 2,14 vezes maior de apresentar deficiência da proteína C do que um indivíduo com osteonecrose secundária. **Conclusão:** Pacientes com osteonecrose idiopática têm maiores chances de apresentar trombofilias do que aqueles com osteonecrose secundária, sugerindo que estes distúrbios de coagulação podem desempenhar um papel importante na patogênese dos casos de osteonecrose onde não há inicialmente nenhum fator de risco identificável. **Nível de Evidência III, Estudo de Caso-Controlle.**

Descritores: Necrose da cabeça do fêmur. Osteonecrose. Trombofilia.

ABSTRACT

Objective: To compare the occurrence of thrombophilic disorders in patients with idiopathic osteonecrosis of the femoral head and patients with secondary osteonecrosis of the femoral head. **Methods:** Twenty-four consecutive patients were enrolled, with eight of them presenting idiopathic osteonecrosis and 16 presenting secondary osteonecrosis. The tests for detection of thrombophilic disorders were measurements of protein C, protein S and antithrombin levels and detection of prothrombin and factor V gene mutations. We compared the results using the odds ratio statistics for the thrombophilic disorders between the two groups. **Results:** The odds ratio for the protein S deficiency and protein C deficiency between the idiopathic and secondary groups were 5 and 2.14, respectively. Thus, an individual with idiopathic osteonecrosis has 5 times more chance of presenting protein S deficiency and 2.14 times more chance of presenting protein C deficiency than an individual with secondary osteonecrosis. **Conclusion:** Patients with idiopathic osteonecrosis have more chances of presenting thrombophilias than those with secondary osteonecrosis, suggesting these coagulation disorders can play an important role in the pathogenesis of the osteonecrosis in cases where there was no initial risk factor recognized. **Level of Evidence III, Case-Control Study.**

Keywords: Femur head necrosis. Osteonecrosis. Thrombophilia.

Citação: Garcia FL, Ramalli Júnior EL, Picado CHF. Distúrbios de coagulação em pacientes com osteonecrose da cabeça femoral. *Acta Ortop Bras.* [online]. 2013;21(1):43-5. Disponível em URL: <http://www.scielo.br/aob>.

Citation: Garcia FL, Ramalli Júnior EL, Picado CHF. Coagulation disorders in patients with femoral head osteonecrosis. *Acta Ortop Bras.* [online]. 2013;21(1):43-5. Available from URL: <http://www.scielo.br/aob>.

INTRODUÇÃO

A osteonecrose da cabeça femoral (ONCF) é uma distúrbio ósseo isquêmico que pode levar à degeneração articular e está associada a uma variedade de fatores de risco como corticoterapia, etilismo, hemoglobinopatias, traumas no quadril, vasculites, disbarismo, doenças auto-imunes, neoplasias, irradiação, hiperuricemia e até mesmo gravidez.^{1,2} Apesar de algumas teorias propostas,

vários aspectos relativos à etiologia e mecanismos patogênicos não estão completamente esclarecidos e cerca de 5 a 40% dos casos ainda são classificados como idiopáticos.^{3,4} Nas últimas duas décadas alguns estudos⁵⁻¹⁴ demonstraram que distúrbios da coagulação sanguínea, mais especificamente as trombofilias, podem também constituir fator de risco para o desenvolvimento da ONCF e que uma proporção significativa de casos

Todos os autores declaram não haver nenhum potencial conflito de interesses referente a este artigo.

1. Departamento de Biomecânica, Medicina e Reabilitação do Aparelho Locomotor da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP) – Ribeirão Preto, SP, Brasil.
2. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP) – Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Trabalho realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) – Ribeirão Preto, SP.
Correspondência: Av. Bandeirantes, 3900 - 11º andar - CEP 14048-900 - Bairro Monte Alegre - Ribeirão Preto - SP, Brasil. E-mail: flavio@fmrp.usp.br

Artigo recebido em 07/02/2012, aprovado em 12/07/2012.

até então classificados como idiopáticos na realidade estavam associados a estes distúrbios, que são provocados por alterações genéticas e que levam a um estado de hipercoagulabilidade e eventualmente à formação de trombos na microcirculação. Dentre as trombofilias mais frequentes estão a mutação G1691A no gene do fator V (o chamado fator V Leiden), a mutação G20210A no gene da protrombina, a deficiência de proteína S, a deficiência de proteína C e a deficiência de antitrombina.¹⁵

Este estudo tem como objetivo comparar a ocorrência destas trombofilias em pacientes com osteonecrose idiopática da cabeça femoral, ou seja, onde nenhum fator de risco foi inicialmente identificado, em relação à ocorrência em pacientes com osteonecrose secundária da cabeça femoral.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo incluiu 24 pacientes consecutivos que deram entrada no Ambulatório de Quadril do Adulto (AORQ) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) entre fevereiro e agosto de 2011 e que foram diagnosticados com ONCF. A hipótese diagnóstica de ONCF foi realizada através da história clínica, exame físico e radiografias simples da bacia nas incidências ântero-posterior e em posição de rã, sendo confirmada através de ressonância magnética nuclear em todos os pacientes. Não houve nenhum critério de exclusão. O estudo seguiu as normas éticas da Declaração de Helsinki de 1995.

Com base nos dados obtidos na história clínica os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com a presença ou ausência de fatores de risco para ONCF. O grupo idiopático foi formado pelos pacientes onde não havia a presença de nenhum fator de risco, enquanto o grupo secundário foi formado pelos pacientes onde foi identificado algum fator de risco. Foram considerados como fatores de risco nesse estudo o etilismo, o uso de corticóide, traumas prévios no quadril e hemoglobinopatias, segundo critérios já estabelecidos na literatura^{11,16} (Tabela 1). A eletroforese de hemoglobina foi realizada em todos os pacientes com o intuito de se detectar hemoglobinopatias ignoradas pelos mesmos e em todos os casos apresentou resultado normal.

Oito pacientes constituíram o grupo idiopático, sendo sete homens e uma mulher, com idade entre 26 e 75 anos (média de 50,5 anos) e com quatro destes pacientes apresentando acometimento bilateral. Segundo a classificação de Ficat e Arlet¹⁷ dez quadris estavam no estágio IV e dois no estágio III.

Dezesseis pacientes constituíram o grupo secundário, sendo 13 homens e três mulheres, com idade entre 26 e 65 anos (média de 44,8 anos) e com dez destes pacientes apresentando acometimento bilateral. Segundo a classificação de Ficat e Arlet¹⁷, um quadril estava no estágio I, quatro no estágio II, sete no estágio III e 14 no estágio IV. O etilismo foi o fator de risco mais comum neste grupo e foi identificado em 11 pacientes, seguido pelo uso de corticoide em cinco pacientes; nenhum paciente apresentou trauma prévio no quadril ou hemoglobinopatia.

Amostras sanguíneas dos 24 pacientes foram colhidas para a realização dos exames laboratoriais de investigação das trombo-

filias. Os exames realizados foram a dosagem de proteína S livre, dosagem de proteína C cromogênica, dosagem de antitrombina cromogênica, pesquisa para mutação G20210A no gene da protrombina e pesquisa para mutação G1691A no gene do fator V (fator V Leiden). Todos estes exames, bem como a eletroforese de hemoglobina realizada como exame de triagem de possíveis hemoglobinopatias, foram realizados no Laboratório de Hematologia do HCFMRP-USP.

Para comparar estatisticamente os resultados calculamos a razão de chances ou *odds ratio* (OR) das trombofilias entre os dois grupos, utilizando o *software* SAS[®] versão 9.2 (Cary, NC, USA). O OR é uma medida de associação utilizada em estudos do tipo caso-controle para comparar ocorrências de eventos.

RESULTADOS

Dois dos oito pacientes (25%) no grupo idiopático e dois dos 16 pacientes (12,5%) no grupo secundário eram portadores de trombofilias. No grupo idiopático, um dos pacientes apresentou deficiência da proteína S e o outro apresentou deficiência das proteínas S e C. No grupo secundário, um dos pacientes apresentou deficiência das proteínas S e C e o outro apresentou mutação no gene do fator V (fator V Leiden). Nenhum dos 24 pacientes estudados apresentou deficiência de antitrombina ou mutação no gene da protrombina. (Tabela 2)

A partir destes dados pudemos determinar que os OR para a deficiência da proteína S e deficiência da proteína C entre os grupos idiopático e secundário foram respectivamente 5 e 2,14. (Tabela 3) Assim, um indivíduo com osteonecrose idiopática possui uma chance cinco vezes maior de apresentar deficiência da proteína S e 2,14 vezes maior de apresentar deficiência da proteína C do que um indivíduo com osteonecrose secundária. Não foi possível calcular o OR das demais trombofilias pesquisadas em virtude da prevalência igual a zero em um ou ambos os grupos, na nossa casuística.

Tabela 2. Frequências das trombofilias nos diferentes grupos.

	Deficiência de proteína C	Deficiência de proteína S	Deficiência de antitrombina	Mutação G20210A no gene da protrombina	Mutação G1691A no gene do fator V
Idiopático (n=8)	1	2	0	0	0
Secundário (n=16)	1	1	0	0	1

Tabela 3. *Odds ratio* de algumas trombofilias entre os grupos estudados.

	Comparação	OR (IC 95%)
Deficiência de proteína S	Idiopático vs. Secundário	5 (0,38 – 66,01)
Deficiência de proteína C	Idiopático vs. Secundário	2,14 (0,12 – 39,47)

OR = *Odds ratio* - IC 95% = Intervalo de confiança 95%.

DISCUSSÃO

Desde a década de 1990, diferentes autores⁵⁻¹⁴ têm associado a osteonecrose da cabeça femoral às trombofilias e outros estados de hipercoagulabilidade que predisõem à formação de trombos na microcirculação, seja através de um incremento na função dos fatores pró-coagulantes, como o fator V ou a protrombina, ou através da diminuição da atividade dos anticoagulantes endógenos, como a antitrombina, a proteína C e a proteína S.

Dentre as trombofilias mais frequentemente encontradas na população geral estão a mutação G1691A no gene do fator V

Tabela 1. Critérios utilizados para classificação da ONCF como secundária.

Fator de risco	Características
Etilismo	Ingestão acima de 400ml de álcool etílico por semana
Uso de corticoides	Acima de 20mg/dia de prednisona (ou dosagem equivalente de outro corticoide) por mais de um mês
Hemoglobinopatias	Anemia falciforme, traço falcêmico ou talassemias
Trauma	Fratura do colo femoral ou luxação coxofemoral

(o chamado fator V Leiden), a mutação G20210A no gene da protrombina, a deficiência de proteína S, a deficiência de proteína C e a deficiência de antitrombina.¹⁵

A antitrombina é uma proteína cujo efeito anticoagulante consiste em inativar a trombina e os fatores IX e X; deste modo, sua deficiência facilita a coagulação intravascular.⁷ As deficiências de proteína C ou de proteína S levam a um incremento da atividade coagulante por meio da redução da inativação dos fatores pró-trombóticos V e VIII.¹³ A mutação G1691A no gene do fator V é também chamada de fator V Leiden; nesta condição, o fator V mutante é inativado de maneira menos eficaz pela proteína C.¹⁸ Finalmente, a mutação G20210A no gene da protrombina provoca um aumento dos níveis séricos deste fator e a um incremento de sua função pró-coagulante.¹⁸

Estes distúrbios evoluem muitas vezes de maneira subclínica, manifestando-se quando associados a eventos ambientais ou epigenéticos e evidenciando uma provável patogênese multifatorial de muitos casos até então classificados como de ONCF idiopática.^{13,19} De nosso conhecimento, este é o primeiro estudo na literatura nacional a buscar uma possível associação entre a ONCF e as trombofilias em indivíduos adultos.

Sem dúvida a maior limitação de nosso trabalho é o pequeno número de pacientes estudados; além disto, idealmente, a pesquisa das trombofilias em um segundo grupo controle composto por indivíduos sem ONCF seria útil para comparações adicionais. Tais limitações ocorreram em virtude dos elevados custos dos exames laboratoriais. A proporção de pacientes com ONCF idiopática na nossa casuística (oito casos de um total de 24 pacientes ou 33,3%) está de acordo com a distribuição encontrada na literatura, que relata que 5 a 40% dos casos se encaixam nesta condição.^{3,4} Observamos que quatro dos 24 pacientes (16,7%) com ONCF eram portadores de alguma trombofilia, índice compatível com a ampla margem citada na literatura, que variou de 10 a 83%.^{2,4,9,11-14} Através do cálculo do OR, verificamos que pacientes com ONCF idiopática têm maiores chances de apresentar trombofilias, especificamente a deficiência de proteína S (5 vezes mais) e deficiência de proteína C (2,14 vezes mais), do que os pacientes com ONCF secundária; como já relatado, não pudemos calcular o OR das demais trombofilias pesquisadas em virtude da prevalência igual a zero em pelo menos um dos dois

grupos. Estudos com grupos mais numerosos são necessários para elucidar esta questão, pois não encontramos na literatura trabalhos que tenham calculado os valores de OR comparando a ocorrência de trombofilias entre pacientes com ONCF idiopática e secundária, tal como aqui realizado. De qualquer modo, em nossa casuística observamos prevalência aumentada de algumas trombofilias em indivíduos de ambos os grupos, idiopático e secundário, em relação à prevalência destes distúrbios na população geral segundo dados de literatura^{4,14,15,20,21} (Tabela 4), o que sugere que uma possível associação entre a hipercoagulabilidade e a ONCF pode estar presente não somente nos casos classificados como idiopáticos, mas também nos casos secundários, sendo tal fato também relatado por vários outros autores.^{2,9,12,14} Em contraste, dois estudos realizados em populações asiáticas não encontraram maior prevalência de trombofilias nos pacientes com ONCF, indicando uma possível influência étnica no perfil genético de risco para o desenvolvimento desta doença.^{18,22}

Tabela 4. Comparação entre as prevalências de trombofilias encontradas no presente estudo e na população geral.

	Deficiência de proteína C	Deficiência de proteína S	Deficiência de antitrombina	Mutação G20210A no gene da protrombina	Mutação G1691A no gene do fator V
Idiopático	12,5%	25%	0%	0%	0%
Secundário	6,25%	6,25%	0%	0%	6,25%
População geral*	0,2 a 0,4%	0,03 a 0,13%	0,02%	1 a 4%	2 a 5%

*Dados obtidos de séries da literatura.^{4,14,15,20,21}

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos demonstram que pacientes com ONCF idiopática têm maiores chances de apresentar deficiência de proteína S e deficiência de proteína C do que aqueles com ONCF secundária, sugerindo que estas trombofilias podem desempenhar um papel importante na patogênese dos casos de ONCF onde não há inicialmente nenhum fator de risco identificável.

REFERÊNCIAS

- Mont MA, Jones LC, Hungerford DS. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: ten years later. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88(5):1117-32.
- Glueck CJ, Freiberg RA, Wang P. Heritable thrombophilia-hypofibrinolysis and osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466(5):1034-40.
- Aaron RK, Gray RRL. Osteonecrosis: etiology, natural history, pathophysiology, and diagnosis. In: Callaghan JJ, Rosenberg AG, Rubash HE, editors. *The adult hip.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 463-76.
- Björkman A, Svensson PJ, Hillarp A, Burtscher IM, Rünow A, Benoni G. Factor V Leiden and prothrombin gene mutation: risk factors for osteonecrosis of the femoral head in adults. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;(425):168-72.
- Jones LC, Mont MA, Le TB, Petri M, Hungerford DS, Wang P et al. Procoagulants and osteonecrosis. *J Rheumatol.* 2003;30(4):783-91.
- Korompilias AV, Gilkeson GS, Ortel TL, Seaber AV, Urbaniak JR. Anticardiolipin antibodies and osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* 1997;(345):174-80.
- Kubo T, Tsuji H, Yamamoto T, Nakahara H, Nakagawa M, Hirasawa Y. Antithrombin III deficiency in a patient with multifocal osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 2000;(378):306-11.
- Pierre-Jacques H, Glueck CJ, Mont MA, Hungerford DS. Familial heterozygous protein-S deficiency in a patient who had multifocal osteonecrosis. A case report. *J Bone Joint Surg Am.* 1997;79(7):1079-84.
- Zalavras CG, Vartholomatos G, Dokou E, Malizos KN. Genetic background of osteonecrosis: associated with thrombophilic mutations? *Clin Orthop Relat Res.* 2004;(422):251-5.
- Glueck CJ, Freiberg RA, Sieve L, Wang P. Enoxaparin prevents progression of stages I and II osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res.* 2005;(435):164-70.
- Glueck CJ, Freiberg RA, Fontaine RN, Tracy T, Wang P. Hypofibrinolysis, thrombophilia, osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;(386):19-33.
- Glueck CJ, Freiberg R, Tracy T, Stroop D, Wang P. Thrombophilia and hypofibrinolysis: pathophysiology of osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1997;(334):43-56.
- Korompilias AV, Ortel TL, Urbaniak JR. Coagulation abnormalities in patients with hip osteonecrosis. *Orthop Clin North Am.* 2004;35(3):265-71.
- Zalavras CG, Vartholomatos G, Dokou E, Malizos KN. Factor V Leiden and prothrombin gene mutations in femoral head osteonecrosis. *Thromb Haemost.* 2002;87(6):1079-80.
- Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet.* 1999;353(9159):1167-73.
- Matsuo K, Hirohata T, Sugioka Y, Ikeda M, Fukuda A. Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* 1988;(234):115-23.
- Ficat RP, Arlet J. Functional investigation of bone under normal conditions. In: Hungerford DS, editor. *Ischemia and necrosis of bone.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1980. p.29-52.
- Chang JD, Hur M, Lee SS, Yoo JH, Lee KM. Genetic background of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in the Korean population. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466(5):1041-6.
- Aaron RK, Ciombor DM. Coagulopathies and osteonecrosis. *Curr Opin Orthop.* 2001;12:378-83.
- Arruda VR, Annichino-Bizzacchi JM, Costa FF, Reitsma PH. Factor V Leiden (FVQ 506) is common in a Brazilian population. *Am J Hematol.* 1995;49(3):242-3.
- Dykes AC, Walker ID, McMahon AD, Islam SI, Tait RC. A study of Protein S antigen levels in 3788 healthy volunteers: influence of age, sex and hormone use, and estimate for prevalence of deficiency state. *Br J Haematol.* 2001;113(3):636-41.
- Lee JS, Koo KH, Ha YC, Koh KK, Kim SJ, Kim JR et al. Role of thrombotic and fibrinolytic disorders in osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;(417):270-6.