

Osteonecrosis en Lupus Eritematoso Sistémico

Claudio Díaz L.
Interno de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile

Summary

Osteonecrosis (ON) is a clinical entity characterized by aseptic necrosis of bone marrow and trabecular bone as a result of significant disruption of blood supply to the bone. In patients with systemic lupus erythematosus (SLE), ON is a well recognized complication, which also results in significant morbidity. The clinical course is usually progressive to end stage degenerative changes of the joints causing significant secondary pain and limitation of movement, and reducing the quality of life in these patients. Corticosteroid therapy is the major predisposing factor for ON in SLE.

This article reviews the causes, clinical and epidemiological features, diagnosis and treatment options for ON among patients with SLE.

Medical subjects headings: Osteonecrosis, Systemic Lupus Erythematosus, Corticosteroids.

INTRODUCCION

La osteonecrosis (ON) o necrosis avascular es una conocida complicación de la esfera musculoesquelética de los pacientes que sufren de Lupus Eritematoso Sistémico (LES). En 1960, Dubois y Cozen¹ reportaron formalmente la primera serie de pacientes lúpicos con diagnóstico de ON. De ahí en adelante, se han estudiado la frecuencia, la relación con la terapia corticosteroidal, la presentación clínica y la asociación a marcadores de autoinmunidad e hipercoagulabilidad entre la ON y el LES.

La presente corresponde a una revisión bibliográfica sobre el tema, enfocándose, en algunos casos, en la ON de la cabeza femoral.

EPIDEMIOLOGIA

Se describe ON en un 4% a 15% de los pacientes con LES. Al evaluar pacientes asintomáticos desde el punto de vista musculoesquelético, puede observarse hasta en un 40%.²

Las ubicaciones más frecuentes de ON en LES son: la cabeza femoral, los cóndilos femorales y la cabeza humeral. Además, se describe compromiso de huesos planos como el hueso ilíaco y el esternón.³

La presentación poliarticular es frecuente en el LES,⁴ incluyendo compromiso uni o bilateral de la cadera.² Zizic *et al.* encontraron 93 sitios de ON en 28 pacientes con LES. Exceptuando un paciente, todos tenían más de un sitio afectado simultáneamente.⁵ Oinuma *et al.*, en un estudio prospectivo con RNM de rodillas y de caderas, detectaron ON en 32 de 72 pacientes con LES activo (44%). El diagnóstico se realizó entre uno y cinco meses después que se iniciara terapia con altas dosis de corticosteroides. Reportaron compromiso bilateral de caderas en 91% y de rodillas en 77%.⁶

En Chile no hay datos actualizados sobre la incidencia ni prevalencia de ON en LES. La única serie publicada data de 1992. Demostró 9% de ON en LES en un estudio retrospectivo de 190 pacientes.⁷

FISIOPATOLOGIA

En general, se identifican clásicamente tres mecanismos involucrados en la patogénesis de ON: el cese del flujo vascular (secundario a traumatismo), la oclusión trombotica y la compresión extravascular, tal como lo describe la Figura 1.⁸⁻⁹

Cualquiera sea la injuria que lleve al cese del aporte sanguíneo en los territorios óseos con circulación terminal, genera isquemia y, posteriormente, muerte del componente celular óseo y de la médula contigua.

Correspondencia:
e-mail: claudioadiaz@gmail.com
Teléfono: 2-6689055 / 08-9330826

Histopatológicamente, en la ON se demuestra la necrosis de la médula y grasa ósea, con más del 50% de las *lacunae* aumentadas de tamaño y sin osteocitos.¹⁰ El edema que se genera en este proceso aumenta la presión intraósea, lo que clínicamente se manifiesta como dolor.

Cuando el proceso afecta el hueso subcondral, las trabéculas afectadas se fragmentan, provocando colapso articular, incongruencia de las superficies y, finalmente, artrosis, generando más dolor.

Específicamente en LES, se propone que los pacientes tendrían algún sustrato fisiopatológico que facilitaría la presentación de ON, si bien aún no está muy aclarado. Factores como la vasculopatía,¹¹ la presencia de alteraciones de la cascada de la coagulación, además del uso de corticosteroides dentro de la terapéutica, tendrían un rol central en esta predisposición a ON.

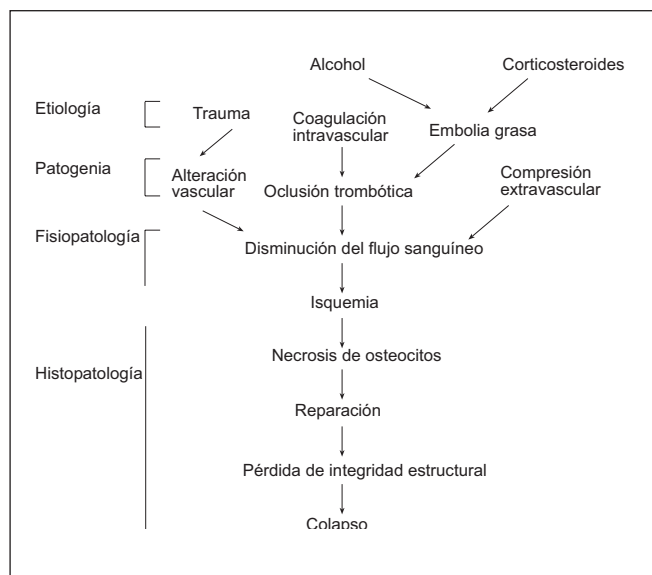


Figura 1. Fisiopatología de la osteonecrosis.

CLINICA

Debe sospecharse ON en cualquier paciente lúpico que ha persistido con dolor en uno o más sitios articulares, sin evidencia de actividad sistémica de la enfermedad, especialmente si ha recibido terapia con corticosteroides.⁴

Particularmente, la ON de la cabeza femoral se presenta con coxalgia, irradiándose a la cara lateral del muslo, e inclusive, al glúteo o la rodilla. Se exacerba el dolor al momento de cargar peso sobre la articulación.

Al examen físico, hay rangos articulares disminuidos, fundamentalmente en la flexión y la rotación interna, aunque puede presentarse sin alteración funcional.

La marcha es del tipo coxálgica, y eventualmente puede tener test de Trendelenburg positivo, que denota un músculo glúteo medio (abductor de la cadera) insuficiente.

FACTORES DE RIESGO PARA ON EN LES

Existen varios reportes que han intentado identificar los factores de riesgo involucrados en la presentación de ON en LES. Los factores descritos se presentan en la Tabla 1, dejando en claro que es un proceso multifactorial.²

TABLA 1.
FACTORES DE RIESGO EN LES QUE HAN SIDO ASOCIADOS CON EL DESARROLLO DE OSTEONECROSIS

- Apariencia cushingoídea
- Uso de corticosteroides
- Pulsos de altas dosis de metilprednisolona i.v.
- Presencia de anticuerpos antifosfolípidos
- Tromboflebitis
- Vasculitis
- Fenómeno de Raynaud
- Presencia de artritis
- Uso de citotóxicos
- Tabaquismo
- Preeclampsia
- Hipertensión arterial
- Derrame pleural
- Neumonitis intersticial
- Cerebritis
- Nefritis
- Anemia
- Púrpura trombocitopénico
- Temprana edad al diagnóstico de LES
- Origen afroamericano
- Cefalea tipo migraña

DIAGNOSTICO

Formalmente, la sospecha clínica debe ser confirmada con alguna imagen para hacer el diagnóstico de ON.

Los hallazgos más característicos en los diferentes estudios radiológicos se describen a continuación:

• **Radiografía simple:** Se utiliza Rx AP de caderas, siendo útil además una proyección de Lauenstein. En estudios primarios de ON puede ser normal.

La imagen clásica es de una creciente radiolúcida. Pueden observarse formación quística, fragmentación y aplanamiento de la superficie articular. Se utiliza comúnmente como la primera aproximación al diagnóstico.

- **Cintigrama óseo:** Demuestra aumento de la captación por la neoformación ósea, o por el aumento de la actividad metabólica alrededor del área necrótica. Es un examen poco específico para ON. No debe usarse en el diagnóstico de ON cuando hay conocimiento de artrosis previa o artritis activa.

- **TAC:** Muestra tempranamente esclerosis en la zona central de la cabeza femoral, con el signo del asterisco. Es una buena alternativa diagnóstica para ON cuando no se dispone de RNM.

- **RNM:** Es el método imagenológico que diagnóstica con mayor precisión ON, inclusive antes que se manifieste clínicamente. Los hallazgos tienen correlación con la histopatología.

Oh y cols.³ describieron las características de las imágenes de ON en 37 pacientes LES. En T1, el 72% se presentó con isointensidad y el 28%, con hipointensidad con respecto a la médula ósea. En T2, el 72% demostró isointensidad, el 22%, hipointensidad y 6%, hiperintensidad. A excepción de las lesiones de huesos planos, todas mostraron un halo periférico hipointenso en T1 o en T2.

CLASIFICACION

Existen varios métodos de clasificación de ON, ninguno específico para LES, y están sustentados tanto en los hallazgos clínicos como radiológicos. En la Tabla 2 se resumen los más comúnmente citados.

ASOCIACION CON CORTICOSTEROIDES

Es indiscutible la asociación entre ON y corticosteroides.¹³ Se sugiere que los corticoides provocarían ON dada la presencia de microembolias grasas que alterarían la circulación terminal del hueso afectado, aunque otras teorías dicen que existiría, además, edema óseo con compresión extravascular.¹⁴

Como ya se dijo, la presencia de la ON está supeditada a mecanismos propios de la enfermedad de base más el uso de corticosteroides. En este contexto, se ha evaluado otro tipo de pacientes con terapia corticosteroidal crónica, como asmáticos, enfermedades inflamatorias intestinales o dermatológicas, describiéndose sólo asociación esporádica con ON, lo que valida que en el LES hay un riesgo *per se* incrementado.¹⁵

Se ha propuesto que el aumento en las dosis de corticosteroides y el tiempo de duración de la terapia están relacionados con el mayor riesgo de ON en LES.⁴

Por otra parte, está descrito que los pacientes lúpicos desarrollan ON antes que se inicien esquemas terapéuticos que incluyan altas dosis de corticosteroides.⁶

Massardo y cols.⁷ presentaron a los pulsos de altas dosis de metilprednisolona como el único factor estadísticamente significativo para el desarrollo de ON en LES. Este hallazgo ha sido discutido por otros autores.⁴

Gladman *et al.* citan a los corticosteroides como factores de riesgo independientes, además de la artritis y uso de citotóxicos, para ON en LES.¹⁶

La mayoría de los investigadores afirma que el uso de corticosteroides es el mayor factor de riesgo para ON en LES.²

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS Y ON EN LES

Los anticuerpos antifosfolípidos presentes en el LES son los anticuerpos anticardiolopinas (aCL) y el anticoagulante lúpico.

Para los anticuerpos antifosfolípidos en general aún no hay evidencia concluyente de que jueguen un rol protagónico en ON en LES. Asherson *et al.* detectaron anticuerpos antifosfolípidos en 73% de los pacientes LES con ON, con una prevalencia de estos AC de 44% en el total de su serie de pacientes con LES.¹⁷ Hay dos estudios que concuerdan con Asherson y cinco que no.¹⁰

En SAF primario existen sólo reportes esporádicos de asociación a ON,¹¹ aunque un estudio con RNM describió 20% de los pacientes con ON.¹⁸

Para anticoagulante lúpico, Mok *et al.* reportaron asociación entre este marcador y la presencia de ON en LES.¹⁹

Los IgG/IgM aCL fueron asociados de manera no significativa con la ON en LES.

Se necesitan estudios prospectivos para evaluar el rol de estos marcadores en la presentación de ON en LES.

TRATAMIENTO

En el manejo de la ON se describe fundamentalmente el relacionado a la cabeza femoral, existiendo dos grandes modalidades: el quirúrgico y el conservador, resumidos en la Tabla 3.

TRATAMIENTO DE ON EN LES

Pequeñas zonas de ON podrían permanecer asinto-

TABLA 2.
CLASIFICACIONES CLINICORRADIOLOGICAS DE LA OSTEONECROSIS

Estadio	Marcus, 1973	Ficat, 1985	Steinberg, 1995	Pittsburgh, 2001
0		Cadera asintomática, Rx normal	Rx, RNM y cintigrama normal	
I	Cadera asintomática, aumento de la densidad a la Rx	Rx normal o presencia de cambios menores	Rx normal RNM anormal	Rx normal RNM anormal
II	Infarto demarcado por zona de mayor densidad	Esclerosis o quistes de la cabeza femoral, porosis difusa	Cambios quísticos o escleróticos en la cabeza femoral	RNM anormal Rx anormal (cambios quísticos o escleróticos, signo de la creciente) Contorno de la cabeza femoral normal
III	Signo de la creciente (radiolucencia subcondral)	Contorno de la cabeza fracturado, espacio articular normal	Colapso subcondral, signo de la creciente	RNM anormal Rx anormal Contorno de la cabeza anormal (aplanado, colapsado, disminución del espacio articular)
IV	Depresión del borde lateral o infarto	Colapso o aplanamiento del contorno Disminución del espacio articular Artrosis	Aplanamiento de la cabeza femoral	
V	Aplanamiento o compresión del infarto		Disminución del espacio articular con o sin compromiso acetabular	
VI	Compresión progresiva y erosión. Artrosis sobreimpuesta		Cambios degenerativos avanzados	

máticas, y, eventualmente, curar de forma espontánea. Una vez que la ON gatilla la incongruencia articular, se desencadena progresivamente la artrosis, perpetuándose el dolor.

El manejo conservador de la ON en LES es con analgesia, AINE y descarga de la extremidad afectada (parcial o total) por varios meses.

Entre las técnicas quirúrgicas, se han publicado fundamentalmente las experiencias en manejo de ON de cabeza femoral en LES, describiéndose con éxito la descompresión de la cabeza femoral (Forage),²¹ injertos no vascularizados (aloinjertos corticales u osteocondrales), injertos vascularizados (peroné o cresta ilíaca) y osteotomías con angulación en varo o en valgo.

La cirugía reconstructiva articular también tiene un rol, con buenos resultados con artroplastia parcial, artroplastia de resuperficialización de cabeza femoral y artroplastia total de cadera (ATC).²³

Entre las complicaciones descritas en el manejo quirúrgico de la ON en LES están la curación retardada y la infección de la herida operatoria.

Hasta ahora no hay comparaciones publicadas entre los distintos tipos de tratamiento quirúrgico de ON en LES; sin embargo, se sugiere que para estadios I y II de Ficat podría realizarse tratamiento conservador o descompresión de la cabeza femoral (Forage) y ATC para estadios III y IV.⁴

TABLA 3.
ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS EN ON DE
CABEZA FEMORAL

Quirúrgicas

- Descompresión de la cabeza femoral (Forage)
- Artroplastia total de cadera
- Artroplastia parcial de cadera
- Artroplastia de superficie de cabeza femoral*
- Injertos vascularizados*
- Injertos no vascularizados*

Conservadoras

- Estimulación eléctrica
- Descarga de la articulación

* Procedimientos que involucran conservación de la cabeza femoral.

Agradecimientos:

Al Dr. Sergio Iacobelli y al Dr. Francisco Radrigán por sus correcciones y estímulo para el desarrollo de esta revisión.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Dubois E y Cozen L. Avascular necrosis associated with lupus erythematosus. JAMA 1960; 174:966-71.
2. Assoulin-Dayana Y, Chang C, Greenspan G, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. Semin Arthritis Rheum 2002; 32:94-124.
3. Oh SN, Jee HW, Cho SM, Kim SH, Kang HS, Ryu KN, Cho CS. Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus: MR imaging and scintigraphic evaluation Clin Imaging 2004; 28(4):305-9.
4. Wallace DJ. The musculoskeletal system. En: Wallace DJ, Hahn BH, Dubois ' Lupus Erythematosus. Sixth Edition. Philadelphia, 2002; 629-44.

5. Zizic TM, Marcoux C, Hungeford DS, Dansereau JV, Stevens MB. Corticosteroids therapy associated with ischemic necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. Am J Med 1985; 79:596-604.
6. Oinuma K, Harada Y, Nawata Y, Takabayashi K, Abe I, Kamikawa K, Moriya H. Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment. Ann Rheum Dis 2001; 60:1145-1148.
7. Massardo L, Iacobelli S, Leissner M, Gonzalez M, Villarrol L, Rivero S. High-dose intravenous methylprednisolone therapy associated with osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 1992; 1(6):401-5.
8. Aaron RK. Osteonecrosis: etiology, pathophysiology, and diagnosis. The Adult Hip. Philadelphia: Lippincott Raven; 1998; 451-466.
9. Cozen L y Wallace DJ. Avascular necrosis in systemic lupus erythematosus: clinical associations and a 47-year perspective. Am J Orthop 1998; 27:352-54.
10. Rizzo M y Urbaniak JR. Osteonecrosis. En: Harris ED, Budd RC: Kelley 's textbook of Rheumatology. Seventh edition. Philadelphia. Elsevier Saunders, 2005; 1812-28.
11. Mok MY, Farewell VT, Isenberg DA. Risk factors for avascular necrosis of bone in patients with systemic lupus erythematosus: Is there a role for antiphospholipid antibodies? Ann Rheum Dis 2000; 59:462-467.
12. Plakseychuk AY, Shah M, Varitimidis SE, Rubash HE, Sotereanos D. Classification of Osteonecrosis of the Femoral Head: Reliability, Reproducibility, and Prognostic Value. Clin Orthop 2001 (May); (386):34-41.
13. Jones LC y Hungerford DS. Osteonecrosis: etiology, diagnosis, and treatment. Curr Opin Rheumatol 2004; 16(4):443-9.
14. Alexandropolous C y Dounis E. Case report: Steroid-induced osteonecrosis of many major joints. Foot and Ankle Surgery 2001; 7:253-55.
15. Zizic TM. Avascular necrosis of bone. Curr Opin Rheumatol 1990; 2:26-37.
16. Gladman DD, Urowitz MB, Chaudhry-Ahluwalia V, Hallet DC, Cook RJ. Predictive factors for symptomatic osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2001; 28(4):761-5.
17. Asherson RA, Liote F, Page B, et al. Avascular necrosis of bone and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1993; 20:284-88.
18. Tektonidou MG, Malagari K, Vlachoyiannopoulos PG, Kelekis DA, Moutsopoulos HM. Asymptomatic avascular necrosis in patients with primary antiphospholipid syndrome in the absence of corticosteroid use: a prospective study by magnetic resonance imaging. Arthritis Rheum 2003; 48(3):732-6.
19. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Risk factors for avascular bone necrosis in systemic lupus erythematosus. Br J Rheumatol 1998; 37:895-900.
20. Migliaresi S, Picillo U, Ambrosone L, Di Palma G, Mallozi M, Tesone ER, et al. Avascular osteonecrosis in patients with SLE: relation to corticosteroid therapy and anticardiolipin antibodies. Lupus 1994; 3:37-41.
21. Mont MA, Fairbank AC, Petri M, Hungerford DS. Core decompression for osteonecrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus. Clin Orthop 1997; (334):91-7.
22. Garberina MJ, Berend KR, Gunneson EE, Urbaniak JR. Results of free vascularized fibular grafting for femoral head osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus. Orthop Clin North Am 2004; 35(3):353-7.
23. Zangger P, Gladman DD, Urowitz MB, Bogoch ER. Outcome of total hip replacement for avascular necrosis in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2000; 27(4):919-23.