

## CASO CLINICO

# Osteonecrosi delle teste femorali ed omerali in un paziente con ipofibrinolisi e iperomocisteinemia. Descrizione del caso e revisione della letteratura

## *Femoral and humeral head osteonecrosis in a patient with hypofibrinolysis and hyperhomocysteinemia. A case report and a review of the literature*

P. Lazzarin<sup>1</sup>, G. Cesaro<sup>1</sup>, S. Puggina<sup>2</sup>, B. Perin<sup>2</sup>, L. Cremonini<sup>3</sup>, G. Padovani<sup>3</sup>, P. Sfriso<sup>4</sup>, M.T. Sartori<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Servizio di Reumatologia, <sup>2</sup>Dipartimento immagini e tecniche endoscopiche, <sup>3</sup>U.O. Ortopedia e Traumatologia, Azienda ULSS 17;

<sup>4</sup>Cattedra e Divisione di Reumatologia, <sup>5</sup>Clinica Medica II, Università di Padova

### SUMMARY

*Osteonecrosis is a disease characterized by the death of marrow and bone tissues. All bones may be affected, most commonly those of the hip, knee, shoulder, ankle as well as the small bones of the hands and feet. When the disease involves a weight-bearing joint there is a significant risk that subarticular fracture may develop leading to disabling arthrosis and requiring, therefore, arthroplasty surgery. Osteonecrosis typically affects patients in their third, fourth and fifth decades of life and is associated with many factors including other diseases and co-morbidities. Multifocal osteonecrosis is defined according to the involvement of at least three separated anatomic sites. We describe the case of a young man with osteonecrosis of the shoulder and hip joints which required total arthroplasty. Among biochemical investigations, an increase in the plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) levels associated with mild hyperhomocysteinemia was present. Another finding was the HLA B27, without signs of spondyloarthropathies. In patients with osteonecrosis, especially if multifocal, a careful medical history, a complete physical examination and some biochemical investigations, particularly those related to thrombophilia and hypofibrinolysis, should be performed.*

Reumatismo, 2004; 56(3):202-210

### INTRODUZIONE

**L'**Osteonecrosi, o necrosi avascolare (asettica), è caratterizzata da necrosi del tessuto osseo e midollare di qualsiasi segmento osseo, anche se con maggiore frequenza sono coinvolti la testa femorale e quella omerale, i condili femorali, il piatto tibiale, e le ossa piccole delle mani e dei piedi.

Quando la malattia colpisce la regione metafisaria di un osso può decorrere asintomatica, mentre il coinvolgimento dell'osso sottostante un'articolazione portante comporta un significativo rischio di sviluppare una frattura sottoarticolare, con conseguenti incongruità articolare e artrosi.

Le fasce d'età più frequentemente colpite vanno dalla terza alla quinta decade e l'etiologia è varia (Tab. I), anche se la via patogenetica comune sarebbe rappresentata da un insufficiente apporto di sangue secondario a lesione traumatica, a lesioni della parete vasale, a compressione o ad occlusione vasale (1).

Il sospetto diagnostico è innanzitutto clinico e consiste nel dolore e nella limitazione funzionale dell'articolazione colpita in soggetti nei quali coesistono uno o più dei fattori predisponenti elencati nella tabella 1. Non infrequentemente non si ritrovano condizioni o malattie sottostanti e in questo caso l'osteonecrosi si definisce idiopatica.

La conferma diagnostica deriva da alcune indagini strumentali: nelle fasi iniziali la risonanza magnetica nucleare (RMN) e la scintigrafia ossea rivestono un ruolo fondamentale in quanto molto sensibili e quindi in grado di svelare la necrosi prima ancora che la radiografia convenzionale di-

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Paolo Lazzarin

Cattedra e Divisione di Reumatologia,

Via Giustiniani 2

35128 Padova

**Tabella I** - Classificazione delle osteonecrosi.

1) Traumatica
2) Atraumatica
Lupus eritematoso sistemico
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi
Arteriti
Artrite reumatoide
Asma
Gotta
Malattie infiammatorie intestinali
Malattia a cellule falciformi ed altre emoglobinopatie
Alterazioni trombofiliche dell'emostasi
Ipofibrinolisi
M. di Gaucher
Malattia dei cassoni
Malattie mieloproliferative
Neoplasie
Pancreatite cronica
Uso di corticosteroidi e di immunosoppressori
S. di Cushing
Diabete mellito
Iperlipemia
Chemioterapia e radioterapia
Gravidanza
Abuso alcolico
Fumo
3) Idiopatica

mostri lesioni; nelle fasi più avanzate la radiografia convenzionale e la tomografia assiale computerizzata sono utili per definire l'entità e l'estensione del danno anatomico.

A tale riguardo riportiamo la stadiazione dell'osteonecrosi proposta da Ficat e Arlet (2) (Tab. II). Le indagini di laboratorio sono utili per definire le condizioni morbose predisponenti.

La terapia è rivolta alla malattia o alla condizione predisponente sottostante, mentre per la fase con-

clamata non esiste una cura efficace e quasi sempre è risolutivo l'intervento di sostituzione dell'articolazione danneggiata (artroprotesi). Da alcuni autori (1) vengono tuttavia proposti interventi finalizzati a conservare il più possibile l'articolazione (riposo, decompressione chirurgica dell'area necrotica, stimolazione elettrica, osteotomia intertrocanterica, trapianto osseo vascolarizzato e non vascolarizzato), anche se attualmente nessuno di questi si è dimostrato risolutivo.

L'osteonecrosi può colpire contemporaneamente più segmenti scheletrici; nell'osteonecrosi multifocale (OM) sono interessati contemporaneamente o in successione 3 o più sedi anatomiche diverse (ad esempio anca, spalla e ginocchio). L'interessamento di più articolazioni è particolarmente invalidante e il caso da noi descritto, pur non soddisfacendo i criteri proposti da La Porte DN e coll. (3) per la diagnosi di OM in quanto erano colpiti due tipi di articolazione, ne rappresenta un esempio eloquente.

## CASO CLINICO

M.N. maschio di 39 anni giungeva all'osservazione dello specialista ortopedico a novembre 2000 per coxalgia bilaterale, prevalentemente sinistra. Le radiografie e la RMN documentavano importanti lesioni osteonecrotiche ad entrambe le teste femorali (Figg. 1-2).

Ad aprile 2001 il paziente veniva sottoposto a protesi d'anca sinistra e a novembre dello stesso anno ad artroprotesi dell'anca controlaterale (Fig. 3).

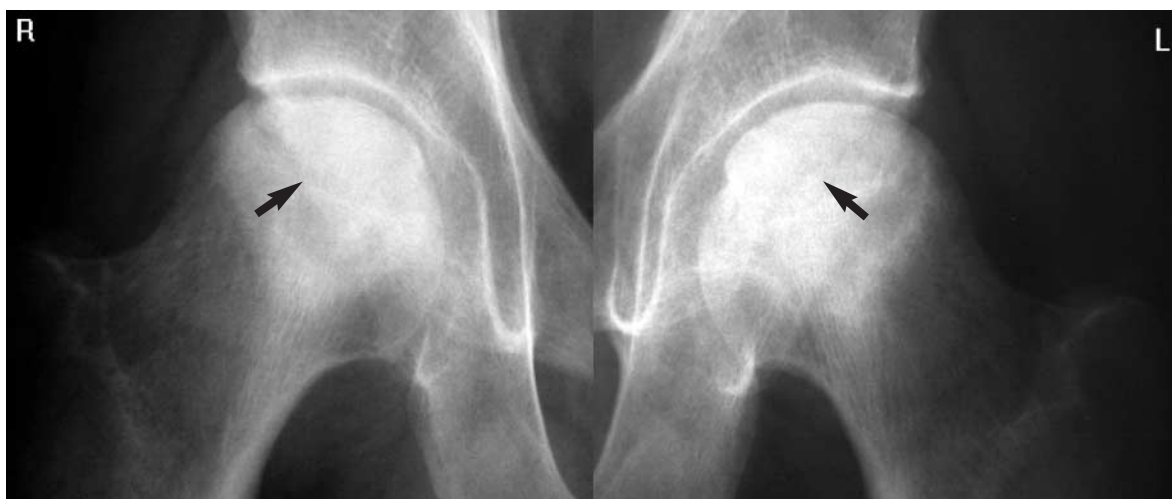
Alla valutazione reumatologica di maggio 2002 le coxo-femorali erano discretamente mobili e non dolenti, mentre erano presenti dolore e severa impotenza funzionale alle spalle. Alla risonanza magnetica nucleare delle gleno-omerali si dimostravano importanti lesioni osteonecrotiche (Fig. 4), mentre la scintigrafia ossea metteva in evidenza iperfissazione del radiotracciante in regione scapolo-omerale bilateralmente (Fig. 5).

Il paziente riferiva lombalgie insorte circa 4 anni prima, non presenti a riposo ma con irradiazione posteriore lungo gli arti inferiori; obiettivamente il rachide era mobile e non dolente e le manovre semeiologiche per le articolazioni sacro-iliache risultavano negative. Non erano inoltre presenti segni di sinovite periferica.

Nel sospetto di una osteonecrosi multifocale venivano pertanto eseguiti vari accertamenti: GB 6.33 x10<sup>9</sup>/L con formula nella norma, GR 4.56 x10<sup>12</sup>/L,

**Tabella II** - Stadiazione dell'osteonecrosi.

Stadio	Caratteristiche
I	Radiografie normali. Anormalità della scintigrafia ossea e/o della RMN
II	Rimodellamento dell'osso, incluse aree cistiche ed osteosclerotiche
III	Collasso subcondrale. Presenza di frattura subcondrale (segno "della semiluna")
IV	Restringimento dello spazio articolare e appiattimento della superficie articolare con lesioni degenerative secondarie (cisti, osteofiti marginali e distruzione cartilaginea)



**Figura 1** - Radiografie delle coxo-femorali: iniziale deformazione di entrambe le teste con addensamento dell'osso trabecolare, da collasso, delimitato da sottile linea radiotrasparente, riferibile a frattura sottocorticale (segno della "semiluna", frecce). Il cotile è normale e l'interlinea articolare conservata.

**Figura 2** - Risonanza magnetica nucleare delle anche (sequenze coronali SE T1 e GE T2): ben riconoscibile il focolaio osteonecrotico subcondrale di entrambe le teste femorali, ipointenso nella sequenza pesata in T1 con qualche zolla iperintensa in T2, con significato edematoso. Concomita falda liquida intra-articolare, bilateralmente.

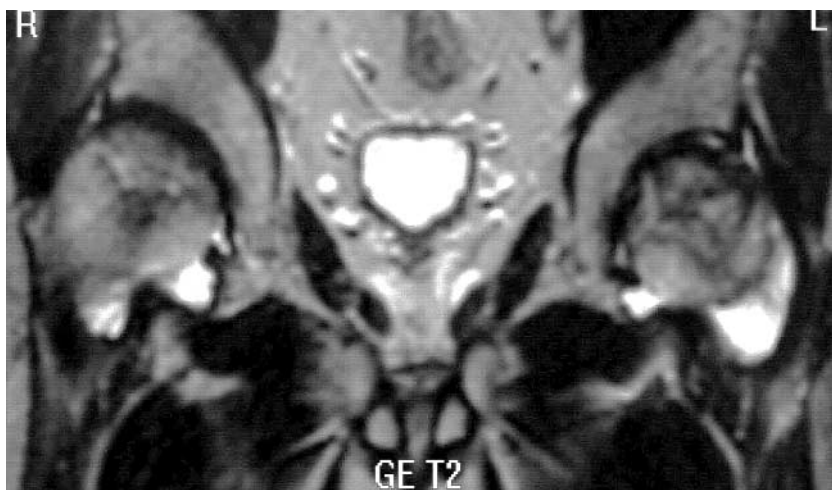
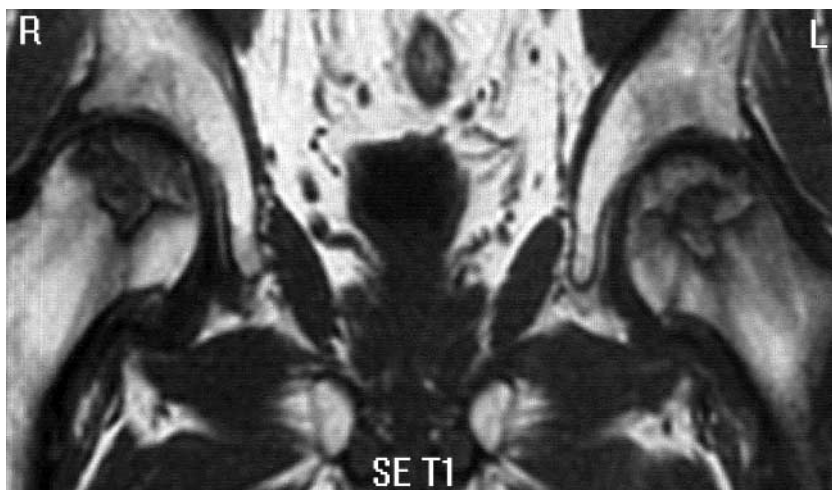




Figura 3 - Radiografia del bacino per anche: posizionamento bilaterale di protesi metallica coxo-femorale.

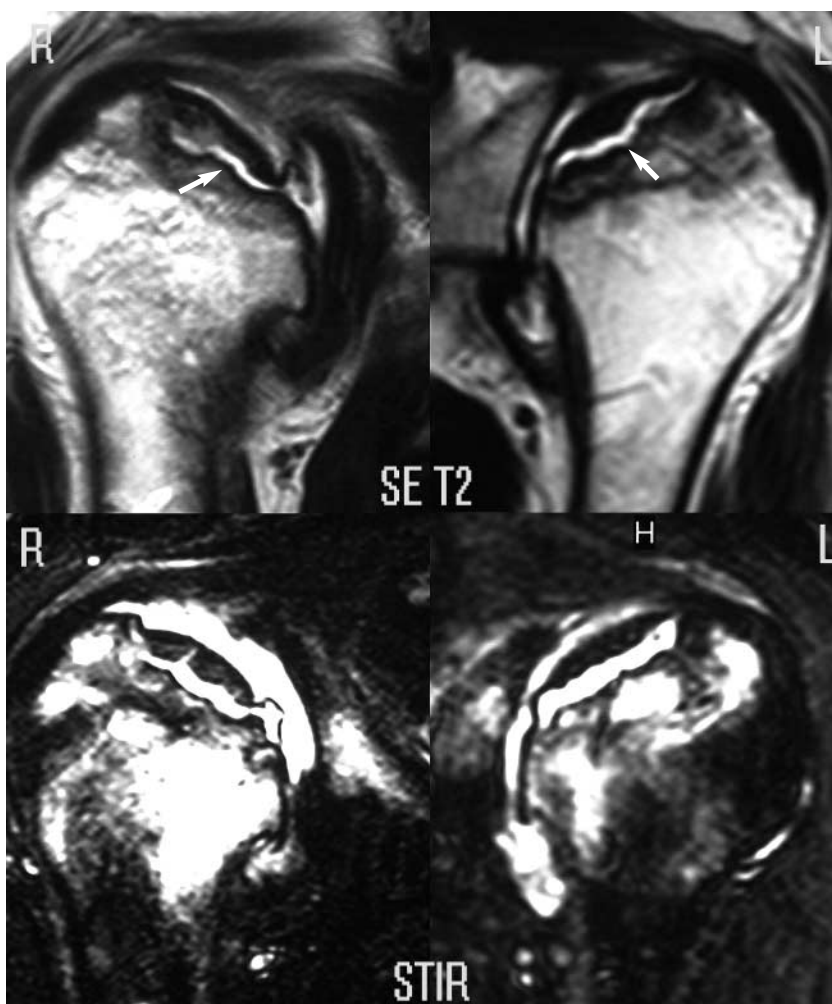
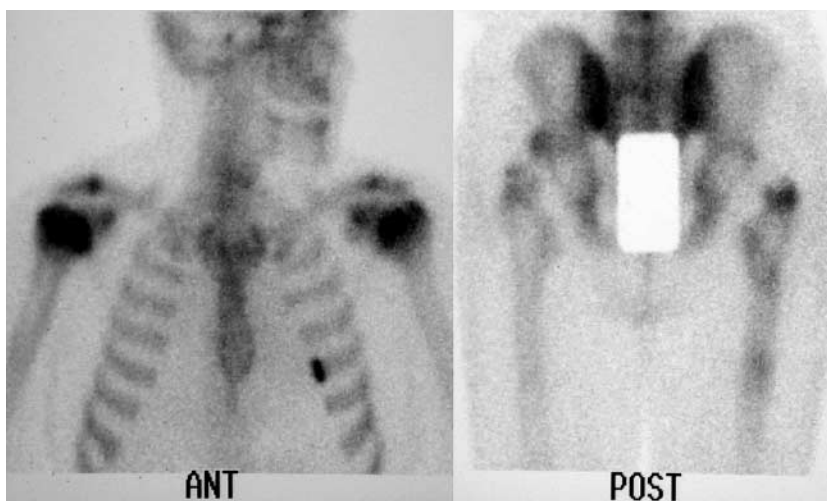


Figura 4 - Risonanza magnetica nucleare della spalla destra e sinistra (sequenze paracorali SE T2 e STIR): ben evidente il collasso subcondrale delle teste omerali con diffusa iperintensità del segnale nelle sequenze STIR, da edema midollare. Concomitante frammentazione del segmento necrotico, delimitato da linea iperintensa in T2 (freccia).

**Figura 5** - Iperfissazione del radiofarmaco (tecnezio<sup>99m</sup> difosfonato) nelle teste omerali. A livello delle coxo-femorali assenza di segnale da progressi interventi di artroprotesi.



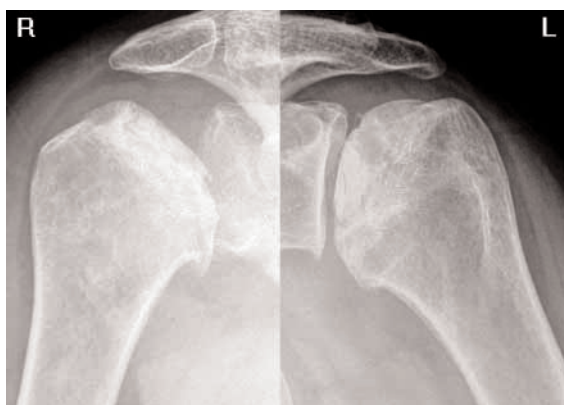
Hb 147 g/L, Ht 44%, piastrine  $363 \times 10^9/L$ , VES 10 mm/h, PCR 0,2 mg/dl, protidemia totale 69 g/L, albuminemia 62,2%,  $\alpha_2$  globuline 10,0%,  $\gamma$ -globuline 12,5%, AST 30 U/L (VN < 34), ALT 48 U/L (VN < 44),  $\gamma$ -GT 84 U/L (VN < 50); negativi o normali gli ANA e gli anti-ENA, il fattore reumatoide, le frazioni C3 e C4 del complemento, i markers di epatite B e C, l'uricemia, l'amilasi e la lipasi. Lo screening emocoagulativo metteva in evidenza: tempo di protrombina 107% (VN 70-100%), tempo di tromboplastina parziale 31,8" (VN 30-40"), antitrombina III 96% (VN 80-120%), attività della proteina C 126% (VN 70-130%), attività della proteina S 138% (VN 70-130%), resistenza alla proteina C attivata 2.65 (VN > 2), omocisteina 23,3 mmol/L (VN 5-15 mmol/L), lipoproteina (a) 47 mg/L (VN < 400 mg/L); negative le ricerche per individuare mutazioni del fattore V Leiden e della variante genetica 20210A della protrombina; assenti gli anticorpi antifosfolipidi (anti  $\beta_2$ - glicoproteina I, anticardiolipina e LAC). Elevati risultavano i valori di inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1) attività (29 U/ml, VN 0-10 U/L) e antigene (41,8 ng/ml, VN 4-30 ng/ml). Questo reperto veniva confermato da un successivo studio fibrinolitico con test di stimolo mediante 20' di occlusione venosa, che dimostrava un deficit dell'attività fibrinolitica globale basale e stimolata (Tempo di Lisi Euglobulinica 0' = 30 ore, VN 5-25 ore; Tempo di Lisi Euglobulinica 20' = 18 ore, VN < 3 ore), dovuta ad aumento di PAI-1 antigene (54.4 ng/ml) e attività (0'=25.4 U/ml; 20'=26 U/ml, VN < 4 U/ml) e a ridotto rilascio di attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA 0'=11.1 ng/ml, VN 2-12 ng/ml; t-PA 20'=22.1 ng/ml, VN > 3 volte basale).

L'analisi genetica del polimorfismo -675 4G/5G del gene del PAI-1, eseguita mediante PCR allele specifica (4), ha dimostrato un genotipo omozigote 4G/4G. La tipizzazione del sistema HLA evidenziava la presenza dell'antigene B27 (A2, A24(9); B27, B56(22); CW1, CW2; (BW4, BW6); DR10, DR-; DQ1, DQ).

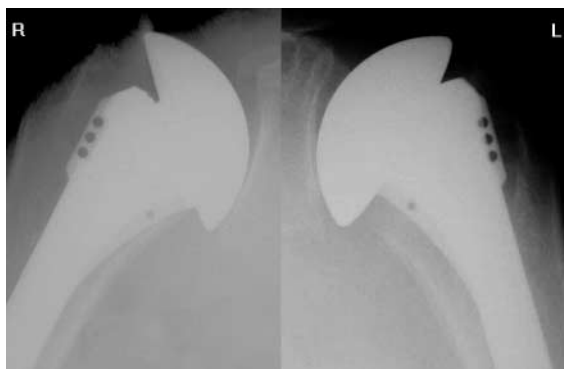
Da punto di vista anamnestico il paziente non aveva subito traumi, non assumeva bevande alcoliche né fumava, non usava corticosteroidi. Clinicamente non erano presenti segni di connettiviti o di neoplasie. Anche se la tipizzazione HLA dimostrava la presenza dell'antigene HLA B27 non erano presenti segni, anche strumentali, di spondiloenteroartriti. Nei mesi successivi l'interessamento delle gleno-omerali è divenuto invalidante e le radiografie delle spalle mettevano in evidenza importanti lesioni degenerative, esiti del processo osteonecrotico, con deformità delle teste (Fig. 6).

Il 26.6.2002 e il 6.5.2003 veniva sottoposto rispettivamente a protesi della gleno-omeroale di destra e di sinistra (Fig. 7), con parziale recupero della mobilità solo della spalla di sinistra, ma con scomparsa del dolore.

Abbiamo concluso per osteonecrosi poliarticolare (multifocale) secondaria a ipofibrinolisi e ad iperomocisteinemia ed è stata instaurata terapia antiaggregante piastrinica e con acido folico. Attualmente (marzo 2004) il paziente continua ad assumere acido acetilsalicilico (100 mg al giorno), cicli di acido folico (5 mg al giorno) ed analgesici (paracetamolo) al bisogno; persistono tuttavia il dolore e l'impotenza funzionale alla spalla destra, per cui è stato programmato il reintervento protesico. Non viene riferita sintomatologia dolorosa in



**Figura 6** - Radiografie della spalla destra e sinistra: severe deformità di entrambe le teste omerali con addensamento della trabecolatura sottocorticale, da collasso osseo.



**Figura 7** - Radiografie della spalla destra e sinistra: posizionamento bilaterale di artroprotesi metallica omerale.

altre articolazioni e la radiografia delle ginocchia non ha messo in evidenza lesioni ossee.

## DISCUSSIONE

Nel nostro paziente affetto da osteonecrosi poliarticolare (multifocale), non sono state rilevate manifestazioni cliniche riconducibili a quelle condizioni o a quelle malattie che possono causare osteonecrosi. Tra le numerose indagini biomorali eseguite nel sospetto di una forma secondaria (Tab. I), è stato rinvenuto un deficit dell'attività fibrinolitica eminentemente imputabile ad un aumento dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1). Il paziente non presentava altre condizioni né patologie associate, potenzialmente responsabili dell'incremento dei livelli di PAI-1, quali diabete mellito, obesità, dislipidemia, sepsi, assun-

zione di farmaci corticosteroidi (6). L'analisi del genotipo relativo al polimorfismo 4G/5G del gene del PAI-1, a cui è riconosciuto un ruolo funzionale caratterizzato da una maggior sintesi di PAI-1 in presenza dell'allele 4G (5), ha dimostrato un pattern omozigote 4G/4G, che nel nostro paziente poteva verosimilmente giustificare gli elevati valori di inibitore. Un deficit dell'attività fibrinolitica plasmatica, per lo più imputabile ad un eccesso di PAI-1, è un reperto non infrequente nei pazienti affetti da osteonecrosi, come descritto in Letteratura (7,8). Recentemente è stata inoltre rinvenuta una significativa maggior prevalenza del genotipo 4G/4G in una popolazione di pazienti con osteonecrosi dell'anca (9) ed in una casistica di pazienti nefrotrapiantati trattati con steroidi, che avevano sviluppato osteonecrosi avascolare dopo il trapianto (10).

A nostro avviso è anche suggestivo, quale elemento patogenetico addizionale, il rilievo nel nostro paziente di un aumento, seppur modesto, dei livelli di omocisteina, che notoriamente rappresenta un fattore di rischio trombotico. Il ruolo della iperomocisteinemia nello sviluppo dell'osteonecrosi è a tutt'oggi poco conosciuto e limitato ad alcune segnalazioni della Letteratura (8, 11).

In occasione della valutazione reumatologica, avvenuta dopo il secondo intervento di artroprotesi, era presente un importante interessamento delle gleno-omerale; è ipotizzabile che la malattia osteonecrotica abbia interessato contemporaneamente o in rapida successione le coxo-femorali e le gleno-omerale.

Secondo la definizione di La Porte DM e di Mont MA (3,12) nell'osteonecrosi multifocale (OM) sono interessate 3 o più articolazioni tra loro diverse. Anche se il nostro paziente non soddisfa questo criterio, riteniamo che l'interessamento di 4 articolazioni, di cui 2 dello stesso tipo, renda la patologia molto vicina alla OM e che forse tale definizione possa essere applicata anche a quei casi che presentano interessamento di 3 o più articolazioni, indipendentemente dal tipo.

In base ai dati della letteratura la prevalenza dell'OM è circa il 3% dei casi di osteonecrosi (3, 12). Le sedi più spesso colpite sono la testa femorale, i condili femorali e la testa omerale; molto frequentemente l'interessamento è bilaterale. Secondo un recente studio multicentrico che raccoglie una casistica di 101 pazienti affetti da OM queste articolazioni risultavano interessate rispettivamente nel 100%, nel 96% e nel 80% dei casi e il coinvolgimento era bilaterale nel 98% dei casi di ne-

crossi della testa femorale, nell'86% di quelli riguardanti i condili femorali e nell'83% dei pazienti con necrosi della testa omerale (12).

Dei vari fattori eziologici elencati in tabella I, l'associazione più stretta è quella con l'assunzione di corticosteroidi (1, 3, 12, 13), con percentuali molto variabili, ma in alcune casistiche fino al 90% dei casi. Il reale dei corticosteroidi è comunque di difficile interpretazione per la variabilità riguardante i dosaggi, la durata e le modalità di assunzione. Va comunque sottolineato che l'ipercorticismismo, oltre ad alterare la struttura dell'osso, è in grado di indurre uno stato protrombotico caratterizzato da ipercoagulabilità e ipofibrinolisi (14) che potrebbe teoricamente favorire l'insorgenza di osteonecrosi. La patologia più frequentemente associata all'osteonecrosi multifocale è il lupus eritematoso sistemico (circa il 30-38% dei casi) (3,12,15), ancora in stretta associazione con la terapia steroidea. Un ruolo eziologico sempre più rilevante hanno acquisito negli ultimi anni i difetti della coagulazione come la trombofilia e l'ipofibrinolisi. È stata descritta l'associazione dell'osteonecrosi della testa femorale dell'adulto e della malattia di Legg-Perthes con l'aumento dei livelli ematici di PAI-1, con una ridotta attività del t-PA, con il deficit della proteina S e della proteina C, con la resistenza alla proteina C attivata e con alti livelli di lipoproteina (a) (7,16,17), ma anche con un deficit di attività dell'antitrombina III (18) e con la presenza di anticorpi antifosfolipidi (19).

Secondo le osservazioni di Glueck CJ et al (7) nei 13 pazienti (42%) con OM secondaria, uno stato trombotico era presente nell'8%, una condizione di ipofibrinolisi nel 30% ed entrambe nel 23% dei casi. Anche La Porte e coll. (3) hanno eseguito test per disordini della coagulazione in 5 dei 30 pazienti con storia di terapia corticosteroidica riscontrando segni di coagulopatia ben in 4 casi. Nel nostro paziente l'ipofibrinolisi principalmente dovuta ad aumento dei livelli di PAI-1 può avere avuto un ruolo patogenetico nel determinismo della malattia in quanto causa di occlusione venosa del segmento osseo con secondarie ipertensione venosa, ipossia e necrosi ossea e midollare (7). L'OM può d'altro canto essere secondaria ad altre condizioni morbide come neoplasie o a farmaci utilizzati per il loro trattamento (3,12, 20, 21), a trapianto renale e alle sue complicanze (22,23).

In accordo con altri autori (3, 12) riteniamo che la diagnosi di osteonecrosi, poliarticolare o multifocale, richieda una valutazione clinica accurata di tutto l'apparato osteo-articolare, e che in presenza

di sintomatologia dolorosa riferita ad altre articolazioni siano necessarie indagini strumentali mirate, come la radiografia, la risonanza magnetica articolare e la scintigrafia ossea. Quest'ultima è particolarmente utile per la valutazione globale dell'apparato scheletrico, anche se nel 10-20% dei casi ci possono essere falsi negativi (24). L'osteonecrosi presenta infatti un periodo asintomatico che, secondo recenti studi eseguiti con l'utilizzo della RMN in pazienti sottoposti a trapianto renale, può durare parecchi mesi (22).

Nel nostro paziente la presenza dell'antigene HLA B27 può essere un reperto casuale in quanto non erano manifesti chiari sintomi e definiti segni, biochimici e strumentali, di spondiloenteroartrite. Le radiografie del bacino e la scintigrafia ossea non dimostravano infatti lesioni suggestive di sacroileite o di altri segni di spondilite. Anche in letteratura non abbiamo trovato segnalazioni sull'associazione osteonecrosi multifocale e antigene HLA B27. In un paziente con diagnosi di osteonecrosi e di sintomatologia riferita in altre articolazioni, queste altre aree dovrebbero essere adeguatamente valutate con radiografie mirate e, se non concludenti, con RMN. Valutazioni cliniche e strumentali delle coxo-femorali, anche se asintomatiche, sono particolarmente utili in tutti i casi di OM in quanto queste articolazioni sono bilateralmente coinvolte nel 100% dei casi di OM.

Tutti i pazienti affetti da osteonecrosi multifocale, dovrebbero essere sottoposti ad una accurata anamnesi, ad un completo esame obiettivo e ad uno screening biochimico volto a svelare le possibili cause di questa malattia. Tra gli esami biochimici riteniamo particolarmente utile la determinazione di parametri inerenti una eventuale trombofilia o uno stato ipofibrinolitico. Tali indagini possono essere eseguite anche nelle forme di osteonecrosi secondaria in quanto anche queste potrebbero nascondere concomitanti disturbi della coagulazione. La diagnosi precoce, prima del collasso subcondrale, può risultare importante dal punto di vista prognostico in quanto potranno essere instaurati tempestivi provvedimenti terapeutici finalizzati all'arresto del processo osteonecrotico.

L'intervento terapeutico dovrà innanzitutto considerare l'eventuale causa sottostante e quando possibile correggere od eliminare i fattori scatenanti. Nei pazienti con riconosciute alterazioni trombotiche e/o ipofibrinolitiche potranno essere considerati i farmaci anticoagulanti o antiaggreganti, anche se attualmente non ci sono definite linee guida.

**RIASSUNTO**

L'osteonecrosi è una malattia caratterizzata dalla necrosi del tessuto midollare ed osseo di qualsiasi segmento osseo, anche se più frequentemente sono coinvolti quelli di articolazioni come l'anca, il ginocchio, la spalla, la caviglia e le piccole ossa delle mani e dei piedi. Qualora sia interessata un'articolazione portante esiste un significativo rischio di frattura sotto-articolare con conseguente artrosi che richiede non infrequentemente la sostituzione protesica. La malattia colpisce tipicamente pazienti dalla terza alla quinta decade di vita ed è associata a numerose affezioni. L'osteonecrosi multifocale si caratterizza per il coinvolgimento di almeno tre differenti segmenti ossei. In questo lavoro abbiamo descritto il caso di un giovane uomo con osteonecrosi delle teste omerali e di quelle femorali a rapida evoluzione che ha determinato la sostituzione protesica di tutte le articolazioni interessate. Tra le varie e numerose indagini abbiamo ritrovato un deficit dell'attività fibrinolitica plasmatica dovuto ad un aumento dell'inibitore dell'attivatore tessutale del plasminogeno (PAI-1) associato ad un modesto aumento dell'omocisteina. La presenza dell'antigene HLA B27 non si associava a segni di spondiloentesoartriti. Nei pazienti con osteonecrosi, soprattutto se multifocale, riteniamo utile eseguire una accurata storia clinica, un completo esame obiettivo articolare ed alcuni accertamenti biochimici, tra cui quelli relativi ad uno stato trombofilico o ipofibrinolitico.

**Parole chiave** - Osteonecrosi multifocale, inibitore dell'attivatore tessutale del plasminogeno di tipo 1 (PAI-1), iperomocisteinemia.

**Key words** - Multifocal osteonecrosis, plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1), hyperhomocysteinemia.

**BIBLIOGRAFIA**

- Frankel ES, Urbaniak JR. Osteonecrosis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 6th ed. W.B. Saunders Company, 2001; 1653-65.
- Ficat RP, Arlet J. Functional investigation of bone under normal conditions. In: Hungenford DS, editor. *Ischemia and necrosis of bone*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1980; 29-52.
- La Porte DM, Mont MA, Mohan V, Jones LC, Hungerford DS. Multifocal osteonecrosis. *J Rheumatol* 1998; 25: 1968-74.
- Sartori MT, Wiman B, Vettore S, Dazzi F, Girolami A, Patrassi GM. 4G/5G polymorphism of PAI-1 gene promoter and fibrinolytic capacity in patients with deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1998; 80: 956-60.
- Dawson SJ, Wiman B, Hamsten A, Green F, Humphries S, Henney AM. The two allele sequences of a common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene respond differently to interleukin-1 in HepG2 cells. *J Biol Chem* 1993; 268: 10739-45.
- Sartori MT, Vettor R, De Pergola G, De Mitrio V, Saggiorato G, Della Mea P, et al. Role of the 4G/5G polymorphism of PAI-1 gene promoter on PAI-1 levels in obese patients: influence of fat distribution and insulin-resistance. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1161-9.
- Glueck CJ, Freiberg R, Tracy T, Stroop D, Wang P. Thrombophilia and hypofibrinolysis. *Clin Orthop* 1997; 334: 43-56.
- Jones LC, Mont MA, Le TB, Petri M, Hungerford DS, Wang P, et al. Procoagulants and osteonecrosis. *J Rheumatol* 2003; 30: 783-91.
- Glueck CJ, Fontaine RN, Gruppo R, Stroop D, Sieve-Smith L, Tracy T, et al. The plasminogen activator inhibitor-1 gene, hypofibrinolysis, and osteonecrosis. *Clin Orthop* 1999; 366: 133-46.
- Ferrari P, Schroeder V, Anderson S, Kocovic L, Vogt B, Schiesser D, et al. Association of plasminogen activator inhibitor-1 genotype with avascular osteonecrosis in steroid-treated renal allograft recipients. *Transplantation* 2002; 74: 1147-52.
- Blanche P, Si-Larbi AG, Jouve P. Femoral head necrosis and hyperhomocysteinemia. *J Rheumatol* 2001; 28: 1469.
- Mont MA. Symptomatic multifocal osteonecrosis. A multicenter study. *Clin Orthop Rel Res* 1999; 369: 312-26.
- Felson DT, Anderson JJ. Across-study evaluation of association between steroid dose and bolus steroids and avascular necrosis of bone. *Lancet* 1987; 1: 902-6.
- Sartori MT, Patrassi GM, Rigotti P, Marchini F, Fioretti M, Spiezia L, et al. Improved fibrinolytic capacity following withdrawal of steroid immunosuppression in renal transplant recipients. *Transplantation* 2000; 69: 2116-21.
- Darlington LG. Osteonecrosis at multiple sites in a patient with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1985; 44:65-6.
- Glueck CJ, Freiberg R, Gruppo R. Thrombophilia and hypofibrinolysis: reversible pathogenetic etiologies of osteonecrosis in adults and in children (Legg-Perthes disease). In: Urbaniak JR, Jones Jr JP, editors. *Osteonecrosis: etiology, diagnosis and treatment*. Rosemont IL, American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1997: 105-10.
- Pierre-Jacques H, Glueck CJ, Mont MA, Hungerford DS. Familial heterozygous protein S-deficiency in a patient with multifocal osteonecrosis. *J Bone Joint Surg* 1997; 79A: 1079-84.
- Kubo T, Tsuji H, Yamamoto T, Nakahara H, Nakagawa M, Hirasawa Y. Antithrombin III deficiency in a patient with multifocal osteonecrosis. *Clin Orthoped Rel Res* 2000; 378: 306-11.
- Egan RM, Munn RK. Catastrophic antiphospholipid



- antibody syndrome presenting with multiple thromboses and sites of avascular necrosis. *J Rheumatol* 1994; 21: 2376-9.
20. Jones DN. Multifocal osteonecrosis following chemotherapy and short-term corticosteroid therapy in a patient with small cell bronchogenic carcinoma. *J Nucl Med* 1994; 35: 1347-50.
  21. Felix C, Blatt J, Goodman MA, Medina J. Avascular necrosis of bone following combination chemotherapy for acute lymphocytic leukaemia. *Med Pediatr Oncol* 1985; 13: 269-72.
  22. Elmsted E, Svahn T. Skeletal complications following renal transplantation. *Acta Orthop Scand* 1981; 52: 279-86.
  23. Kubo T, Yamazoe S, Sugano N, Fujioka M, Naruse S, Yoshimura N, et al. Initial MRI findings of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in renal allograft recipients. *Magn Reson Imaging* 1997; 15: 1017-23.
  24. Mont MA, Hungerford DS. Osteonecrosis of the shoulder, knee and ankle. In: Urbaniak JR, Jones Jr JP editors. *Osteonecrosis: etiology, diagnosis and treatment*. Rosemont, IL, American Academy of Orthopaedic Surgeons 1997; 429-36.