

Presentación de 6 casos de osteonecrosis asociados a trombofilia

Fernando P. Pagani*, Laura Peressutti**, Daniel Corelich***, Claudio Milicchio****, Sergio Brito*****

Médico Hematólogo *

Bioquímica **

Médico Traumatólogo ***

Médico Especialista en Diagnóstico por Imágenes ***

Médico Especialista en Medicina Nuclear ****

Institución: Clínica Colón. Mar del Plata. Argentina.

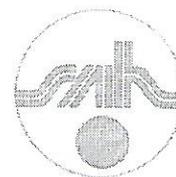
Correspondencia: Dr. Fernando Pagani. Clínica Colón. Av. Colón 3629, 7600,

Mar del Plata, Argentina. Tel. 0223 491-3939, Fax 0223 494-0076,

E-mail: hematologiapagani@speedy.com.ar

Fecha de recepción: 23/01/03

Fecha de actualización: 26/02/03



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGIA, Vol. 7 N° 1: 7-12
Enero-Abril, 2003

RESUMEN

Introducción: La osteonecrosis es una entidad frecuente, localizada principalmente en cabeza femoral; puede estar asociada a diferentes trastornos (*osteonecrosis secundarias*): traumáticas, por uso de corticoides, anemia falciforme, tumores, enfermedades del tejido conectivo, alcoholismo, enfermedad de Gaucher, etc.

Cuando no presentan causa aparente se las denomina *osteonecrosis idiopáticas*. Éstas presentan hipertensión venosa debido a oclusión trombótica, lo cual altera el drenaje venoso, resultando en una isquemia progresiva hasta la necrosis.

Material y métodos: se presentan seis casos de osteonecrosis idiopática donde se detalla la forma de presentación, diagnóstico, perfil trombofílico y tratamiento.

Discusión: con la presentación de estos casos de osteonecrosis asociados a trombofilia queremos resaltar: 1) el conocimiento fisiopatogénico de la osteonecrosis idiopática por oclusión venosa trombótica. 2) el diagnóstico diferencial entre osteonecrosis idiopática y secundaria. 3) la utilidad de la realización de estudios de trombofilia, principalmente en cuadros a repetición. 4) evaluar la posibilidad de tratamiento con anticoagulantes orales.

Palabras clave: osteonecrosis, trombofilia

INTRODUCCIÓN

La osteonecrosis, también denominada *necrosis ósea avascular (NOA)* se define como un infarto del hueso y la médula ósea. Es un cuadro relativamente frecuente, que puede afectar la cavidad medular de la metáfisis o de la diáfisis y la región subcondral de

la epífisis. Todos los casos de osteonecrosis ósea son resultado de isquemia¹.

Los mecanismos de producción de NOA son variados: traumatismo, administración de corticoides, infecciones, alteraciones de la presión atmosférica, radioterapia, enfermedades del tejido conectivo, embarazo, enfermedad de Gaucher, anemia falciforme, abuso de alcohol y tumores. Cuando la NOA se asocia a alguno de estos trastornos, se considera *secundaria*. Cuando no se encuentra causa de la osteonecrosis se denomina *NOA idiopática*.

En 1994, Glueck y col.² caracterizan la NOA idiopática de la cabeza femoral fisiopatológicamente por hipertensión venosa y consecuente alteración de dicha circulación^{3,4,5}, causada por oclusión trombótica, y el consiguiente compromiso del drenaje sanguíneo. Presenta 30 pacientes con osteonecrosis de cadera (12 idiopáticas, 18 secundarias) evaluando la hipofibrinólisis como causa fisiopatológica común de la NOA, observando los niveles elevados del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) en la NOA idiopática y de la elevación del nivel de la Lipoproteína(a) (Lp(a)) en los casos de NOA secundaria.

Posteriormente diferentes autores han publicado casos de NOA asociadas a trombofilias: déficit de antitrombina III⁶, déficit de proteína S^{7,8}, déficit de proteína C⁹, mutación homocigota del gen 677C T metilen-tetrahidrofolato reductasa¹⁰, síndrome antifosfolipídico (SAF)^{11,12}.

Presentamos seis pacientes con diagnóstico de NOA idiopática estudiando su perfil trombofílico

para conocer su etiopatofisiología y decidir su tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se presentan en el estudio seis pacientes con diagnóstico de NOA asociados a trombofilia con los siguientes criterios:

- 1) criterios de inclusión de NOA idiopática: a) diagnóstico por resonancia magnética (RMN), radiología, gammagrafía ósea corporal total; b) sin causa secundaria, con datos clínicos resumidos en Tabla 1.
- 2) estudios de hemostasia, coagulación y fibrinólisis.
 - a) Recuento de plaquetas, realizados en un contador electrónico marca Coulter ACT8. Valor normal: $150-400 \times 10^9/L$.
 - b) Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPA). Método coagulométrico. Valor de referencia: 28-35 segundos.
 - c) Tiempo de Protrombina de Quick. Método coagulométrico. Valor de referencia: 10-14 segundos. Porcentaje de actividad Protrombínica: 70-100%.
 - d) Tiempo de Trombina (TT): Método coagulométrico. Valor de referencia: 15-20 segundos.
 - e) Lisis de euglobulinas: Método precipitante y coagulométrico. Valor de referencia: Pre-compresión: mayor de 120 minutos. Post-compresión: menor de 30 minutos
 - f) Fibrinógeno. Método coagulométrico. Valor de referencia: 160-350mg%.
- g) Resistencia a la proteína C activada (RPCA): Sistema de la Proteína C, Global. Método coagulométrico. Razón normalizada $> 0,8$. Sistema de la Proteína C, Factor V. Método coagulométrico. Razón normalizada: $> 0,7$.
- h) Anticoagulante Lúpico (AL). Realización de tres pruebas diagnósticas del inhibidor tipo Lúpico: TTPA; TTPA con corrección con plasma normal; Tiempo de coagulación de plasma activado con Caolín (TCC). Prueba de inhibición de Tromboplastina (TTI) con valor normal $> 1,25$.
- i) Inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1): Método: ELISA. Valor de referencia: 4- 43 ng/ml.
- j) Activador del Plasminógeno tisular (t-PA). Método: sustrato cromogénico. Valor de referencia: 0,2-1,4 UI/ml.
- k) Anticardiolipinas IgG (ACL IgG). Método ELISA. Valor de referencia negativo: < 20 GPL/ml. Título bajo: 20-30 GPL/ml. Título moderado: 30-50 GPL/ml. Título alto: > 50 GPL/ml.
- l) Anticardiolipinas IgM (ACL IgM): Método ELISA. Valor de referencia negativo: < 7 MPL/ml. Título bajo: 7-10MPL/ml. Título moderado: 11-15MPL/ml. Título alto: >15 MPL/ml
- m) Proteína C biológica (PC). Método: sustrato cromogénico. Valor de referencia: 60-120%.
- n) Proteína S biológica (PS). Método coagulométrico. Valor de referencia: 60-120%.
- o) Antitrombina III (AT III). Método inmunológico (IDR). Valor de referencia: 20-40mg/dl
- p) Homocisteína (Hcy). Método HPLC (cromatografía líquida de alta performance). Valor de referencia: 5-15 $\mu\text{mol/l}$. Valor de corte en mujeres:

TABLA 1
Datos clínicos

Paciente	1	2	3	4	5	6
Edad	39	47	58	40	53	32
Sexo	F	M	F	M	F	M
Antecedentes médicos	Disritmia cerebral	Diabetes Hipercolest.	Tiroiditis Hashimoto	No	Histerectomía por fibroma	No
Alcohol	No	No	No	No	No	No
Medicamentos	Fenobarbital	Atorvastatin	No	Levotiroxina	Estrógenos	No
Corticoides	No	No	No	No	No	No
NOA (1° evento)	1993 - Platillo tibial izq	2001 - Cabeza Femur izq. 2002 -	2001 - Platillo tibial izq.	1995 - Cabeza Fémur izq. 2002 -	2002 - Cabeza Fémur Der.	2002- Cabeza Fémur ozq.
NOA (2° evento)	1994 - Húmero izq. tibia Izq.	Platillo tibial derecho.	-	Platillo tibial derecho		
Antecedentes hereditarios	Si	No	No	No	Si	No
Traumatismo	No	No	No	No	No	No
Ocupación	Ama de casa	Empresario	Médico Psiquiatra	Médico Alergista	Pedicura	Empleado
Tratamiento médico	Warfarina Estanozolol	Warfarina	Warfarina	Warfarina Ac. Fólico B6, B12	Acenocumarol	Acenocumarol AAS

- <10,5 umol/l. Valor de corte en hombres: < 11,5 umol/l.
- 3) Los estudios de laboratorio de rutina fueron: uremia, creatinina, uricemia, glucemia, transaminasas oxaloacéticas y glutámipiruvicas, fosfatasa alcalina. Reumatograma y estudios serológicos de Hepatitis A, B y C y virus de inmunodeficiencia humana.
 - 4) Se realizaron estudios de biología molecular para detectar la presencia de mutaciones del gen de la metil tetrahidrofolato reductasa C677T, de la mutación FV-506 en el gen del Factor V (Leiden) y la mutación FII en el gen de la protrombina (G20210 A).
 - 5) Estudios de Resonancia Magnética: se utilizó equipo marca Picker modelo Provwieu de 0,23 tesla (magneto abierto) para estudios de diagnóstico inicial y control evolutivo. Se utilizaron secuencias T1, T2 Y STIR en los planos axial, coronal y sagital.
 - 6) Estudios de cámara gamma realizados con equipo ADAC-PEGASYS Spect para diagnóstico y seguimiento.

torios, pero el dolor no cedió. En noviembre de 1993 se realizó gammagrafía ósea de rodilla izquierda: imagen compatible con NOA. En mayo de 1994 consulta por dolor en brazo izquierdo. Se indica gammagrafía ósea corporal total observándose captación patológica del radiofármaco en tercio medio de húmero izquierdo y platillo tibial izquierdo, compatible con infarto óseo (NOA).

Antecedentes médicos: disrritmia cerebral medicada con fenobarbital. Historia familiar de trombosis: padre diabético, abuelo y tío paternos con trombosis venosa profunda (TVP) de pierna. Estudios de análisis clínicos dentro de límites normales.

Estudios de hemostasia, coagulación y fibrinólisis (ver Tabla 2).

Diagnóstico: NOA idiopática a repetición asociado a SAF e hipofibrinólisis. Tratamiento: warfarina y stanozolol: 6 mg/día. Evolución: A los 18 meses se suspendió el stanozolol, se continuó con warfarina, no presentando ningún otro evento tromboembólico.

En marzo del 2000, se diagnosticó hipertiroidismo tratado con danantizol.

Caso N° 2: Paciente QR de 47 años, varón, consultó en abril de 2001 por dolor de cadera izquierda y fue medicado con analgésicos-antinflamatorios. Se solicitan: radiografía de caderas derecha e izquierda: no observándose lesión osteoarticular. RMN de caderas y gammagrafía ósea corporal total: muestran imagen compatible con NOA en la porción interna

RESULTADOS

Presentación de casos:

Caso N° 1: La paciente CRM, mujer, de 39 años, presentó en octubre de 1993 dolor de rodilla izquierda persistente tratada con analgésicos-antinflama-

TABLA 2
Estudios trombofílicos

Paciente	1	2	3	4	5	6
Plaquetas	243 .10 ⁹ /L	285 .10 ⁹ /L	253 .10 ⁹ /L	237. 10 ⁹ /L	234 .10 ⁹ /L	350 .10 ⁹ /L
Concentrac.	91%	100%	98%	98%	85%	66%
Protrombina						
TPTT	23seg.	30seg.	28seg.	29seg.	31seg.	30seg.
Fibrinógeno	310 mg/%	500 mg/%	238 mg/%	598 mg/%	390 mg/%	343 mg/%
T. Trombina	19seg.	18seg.	19seg.	18seg.	16seg.	16seg.
Lisis Eug (Pre-Isq)	5 hs.	120min.	135min.	120min.	120min.	120min.
Lisis Eug (Pos- Isq)	4 hs.	40min.	30min.	20min.	20min.	15min.
Leyden	-	Negativo	-	Negativo	-	Negativo
G20210	-	Negativo	-	Negativo	-	Negativo
MTHFR	-	-	-	Heterocig.	Negativo	-
APCR	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
PAI-1	23 ng/ml	85 ng/ml	-	10 ng/ml	-	34 ng/ml
t-PA	-	0,17 IU/ml	-	1,2 IU/ml	-	0,72 IU/ml
AL	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
ACL IgG	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Positivo alto	Negativa
ACL IgM	Negativa	Negativa	Positivo alto	Positiva bajo	Positiva bajo	Negativa
Proteína S	100%	50%	100%	95%	100%	75%
Proteína C	92%	125%	98%	109%	96%	50%
ATIII	32 mg/dl	27 mg/dl	27 mg/dl	22 mg/dl	25 mg/dl	12 mg/dl
Homocisteinemia	6,2 umol/L	7,3 umol/L	7,1 umol/L	10,6 umol/L	11,1 umol/L	7,2 umol/L

de cabeza femoral. Estudios de laboratorio: glucemia y colesterol elevados, resto normal.

Se trata con descarga con muletas sin apoyo por seis meses, con buena evolución clínica y el control por RMN y gammagrafía ósea presentaba desaparición de la lesión ósea.

En junio de 2002 presentó dolor agudo persistente de rodilla derecha; se medica con antiinflamatorios-analgésicos. En la radiografía de rodilla derecha no se observa lesión. RMN de rodilla derecha: imagen corresponde a NOA.

Antecedentes médicos: diabético, hipercolesterolemico.

Pruebas de hemostasia, coagulación, fibrinólisis: (ver Tabla 2)

Diagnóstico: osteonecrosis idiopática a repetición por hipofibrinólisis.

Tratamiento: warfarina. Se suspende atorvastatin. Descarga con muletas sin apoyo.

Caso Nº 3: Paciente MR, de 58 años, mujer. En octubre 2001 consultó por dolor de rodilla izquierda, tratada con analgésicos. Se indican estudios de radiografía de rodilla izquierda no observándose lesión. RMN de rodilla izquierda y gammagrafía ósea corporal total muestran imagen compatible con NOA en cóndilo izquierdo de tibia izquierda.

Antecedentes médicos: tiroiditis de Hashimoto, carcinoma de mama (tratada con radioterapia y quimioterapia) en 1995.

Medicación: levotiroxina.

Estudio de hemostasia, coagulación y fibrinólisis: (ver Tabla 2).

Diagnóstico: osteonecrosis idiopática asociada a SAF.

Tratamiento: warfarina.

Caso Nº 4: Paciente CF de 40 años, varón. En octubre de 1995 presenta dolor de cadera izquierda con impotencia funcional, se trató con analgésicos. Radiografía de caderas: no se observa ninguna lesión. RMN de caderas y gammagrafía ósea corporal total: imagen compatible con NOA en cabeza de fémur izquierdo.

Se trató con descarga sin apoyo (muletas) por seis meses y cámara hiperbárica.

Evolución: con remisión clínica y por estudios de imagen resolución de la NOA.

En julio de 2002 presentó dolor en rodilla derecha siendo medicado con analgésicos.

En estudios por RMN y gammagrafía ósea corporal total de rodilla derecha se observó lesión compatible con NOA.

Pruebas de hemostasia, coagulación y fibrinólisis (ver tabla 2).

Diagnóstico: NOA idiopática a repetición.

Tratamiento: descarga con muletas sin apoyo, warfarina, ácido fólico, B1, B12.

Caso Nº 5: Paciente AMG, mujer de 53 años. En agosto de 2001 consulta por dolor de cadera derecha, tratada con analgésicos. Se realizaron radiografías de cadera y RMN sin observarse ninguna lesión osteoarticular. En julio de 2002 se indica gammagrafía ósea corporal total observándose hipercaptación del radiofármaco en cabeza y cuello femoral derecho compatible con NOA.

Antecedentes médicos: histerectomía por fibroma.

Antecedentes hereditarios: abuelos y tíos con IAM. Hermano y abuelo materno: diabetes. Medicamentos: estrógenos en gel.

Estudio de la hemostasia, coagulación y fibrinólisis (ver tabla 2).

Diagnóstico: NOA idiopática por SAF.

Tratamiento: acenocumarol, ácido fólico, B6, B12. Suspensión de estrógenos.

Caso Nº 6: Paciente JB, varón de 32 años. En julio de 2002 presentó dolor de cadera izquierda, tratada con analgésicos.

Se solicitó RMN y gammagrafía ósea corporal total. Cuadro compatible con NOA de cabeza y cuello femoral izquierdo. Sin antecedentes traumáticos previos. Sin antecedentes médicos. No toma ningún medicamento.

Pruebas de hemostasia, coagulación y fibrinólisis (ver Tabla 2).

Biopsia ósea de cabeza y cuello femoral izquierdo: tejido oséo esponjoso necrótico subcondral.

Diagnóstico: NOA idiopática por déficit de antitrombina III.

Tratamiento quirúrgico (biopsia y perforación de cuello femoral) y médico: acenocumarol, AAS 100 mg. Descarga con muletas sin apoyo.

DISCUSIÓN

Al presentar estos casos de NOA, entidad frecuente en traumatología, queremos remarcar el diagnóstico diferencial entre NOA idiopática y secundaria. La solicitud de pruebas de trombofilia puede ofrecerle al paciente otra posibilidad terapéutica: anticoagulación, antiagregantes plaquetarios, vitaminas (ácido fólico, B6, B12).

El diagnóstico de NOA en general es tardío, se trata el dolor en forma sintomática, hasta la indicación de estudios por imágenes. Se solicita radiografías de caderas (en general la NOA de cabeza femoral no presenta imagen alterada) y por RMN y/o gammagrafía ósea se realiza el diagnóstico. La pro-

puesta de tratamiento es disminuir el apoyo (descarga con muletas) y la posibilidad quirúrgica de realizar la perforación de la cabeza femoral (forage).

Es importante conocer el perfil trombofílico en los casos de NOA idiopáticos, permitiéndonos la posibilidad de tratamiento con anticoagulantes orales¹³ como en nuestros casos que presentaron algún desorden trombofílico, con el beneficio de tratar la oclusión venosa trombótica y evitar el colapso de la cabeza femoral para no tener la necesidad de reemplazarla con prótesis.

Cuando el diagnóstico es precoz, por RMN se puede observar edema^{14,15} llamado síndrome de edema de médula ósea (paso previo a la NOA) y proponer tratamiento con enoxaparina¹⁶.

En los casos presentados observamos cuadro a repetición de NOA, donde los pacientes N° 1 y N° 2 presentan cuadros de hipofibrinólisis y uno también asociado a anticoagulante lúpico positivo, y el N° 4 presenta hiperfibrinogenemia y anticardiolipinas IgM positivas con título bajo, indicándose en los tres pacientes tratamiento anticoagulante oral y en el paciente N° 1 se indica stanozolol por vía oral como inhibidor del PAI-1¹⁷. Es importante destacar que la paciente N° 1 con tratamiento anticoagulante oral a largo plazo, en su evolución no presentó evento tromboembólico.

Trelinski J. y col.¹⁸ demuestran el efecto desfavorable del tratamiento con atorvastatin sobre el sistema fibrinolítico inhibiéndolo (hipofibrinólisis). Por esta referencia, en el caso N° 2 con antecedentes de diabetes e hipercolesterolemia, medicado con atorvastatin con NOA a repetición y con PAI-1 elevado y t-PA disminuido (hipofibrinólisis), se suspendió este hipocolesterolémico.

La mayor incidencia trombofílica encontrada fue de SAF en cuatro pacientes (N° 1, N° 3, N° 4 y N° 5) asociado uno con hipofibrinólisis (N° 1) y otro con hiperfibrinogenemia (N° 4) siendo estos dos pacientes que presentaron NOA a repetición.

En los pacientes en que fue estudiado su polimorfismo genético no encontramos mutaciones homocigotas. En el caso N° 4 encontramos MTHFR heterocigota con homocisteinemia cerca del nivel de corte; le prescribimos ácido fólico, B6, B12 y en la paciente N° 5 con homocisteinemia de 11,1 $\mu\text{mol/L}$ sin mutación para la MTHFR también la medicamos con ácido fólico, B6, B12.

Creemos que en el capítulo de trombosis en lugares no habituales deberíamos proponer el estudio trombofílico de las osteonecrosis debido a su conocimiento fisiopatogénico de oclusión por trombosis venosa y la posibilidad de los pacientes de contar con tratamientos de anticoagulación oral (warfarina, acenocumarol), subcutánea (enoxaparina), vitamíni-

co como en la hiperhomocisteinemia (ácido fólico, B6, B12) y la inhibición del PAI-1 (stanozolol) en la hipofibrinólisis y el conocimiento de medicamentos que pueden alterar los sistemas de coagulación (estrogénos) o fibrinólisis como puede ser el atorvastatin, además de los tratamientos médicos y quirúrgicos habituales para disminuir el periodo de enfermedad, evitar la repetición de estos eventos y sobre todo suprimir las secuelas en los casos de colapso óseo.

Queremos enfatizar que la utilidad de la anticoagulación oral no está demostrada en los pacientes con NOA asociados a trombofilia, se requiere tener mayor experiencia en esta entidad para evaluar el beneficio de la indicación de anticoagulación y su duración, principalmente en los casos de NOA a repetición.

AGRADECIMIENTOS

Deseamos agradecer a la Bib. Silvana Lozain, del Departamento de Docencia e Investigación de la Clínica Colón, por su colaboración en la preparación del manuscrito de este trabajo.

SUMMARY

Introduction: Osteonecrosis is a frequent entity, mostly localized in the femoral head; it can be associated to different disorders (secondary osteonecrosis): traumatic, related to the use of corticoids, falcate anemia, tumors, diseases of the connective tissue, alcoholism, Gaucher's disease, etc.

When there is no apparent cause, they are known as idiopathic osteonecrosis. They present venous hypertension due to thrombotic occlusion, which alters the venous drainage resulting in a progressive ischemia until necrosis.

Material and Methods: six cases of idiopathic osteonecrosis associated to thrombophilia are herein presented, detailing its presentation, diagnosis, thrombophilic profile and treatment.

Discussion: through the presentation of this cases of osteonecrosis associated to thrombophilia we want to highlight: 1) the physiopathogenic knowledge of the idiopathic osteonecrosis by thrombotic venous occlusion. 2) the differential diagnosis between idiopathic and secondary osteonecrosis. 3) the usefulness of the thrombophilia studies, specially in recurrent presentations of the disease. 4) to evaluate the feasibility of treatment with oral anticoagulants.

Key words: osteonecrosis, thrombophilia

BIBLIOGRAFÍA

1. Robbins. Patología estructural y funcional. Interamericana. 5ª. Ed; 1349-1350.
2. Glueck C, Freiberg R, Glueck H, Henderson C. Hypofibrinolysis: a common, major cause of osteonecrosis. *Am J Hematol*

- 1994; 45: 156-166.
3. Mankin JH. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). *N Engl J Med* 1992; 326: 1473-1479.
 4. Jones JP. Intravascular coagulation and osteonecrosis. *Clin Orthop Rel Res* 1992; 277: 41-54.
 5. Atsumi T, Kuroki Y, Yamano K. A microangiographic study of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop* 1989; 246: 186-194.
 6. Kubo T, Tsuji H, Yamamoto T. Antithrombin III deficiency in a patient with multifocal osteonecrosis. *Clin Orthop* 2000; 8378: 306-11.
 7. Glueck CJ, Phillips HG, Cameron D. Estrogen replacement in a protein S deficient patient leads to diarrhea, hyperglucagonemia and osteonecrosis. *JOP* 2001; 2 (5): 323-9.
 8. Elishkewich K, Kaspi D, Shapira I. Idiopathic osteonecrosis in an adult with familial protein S deficiency and hyperhomocysteinemia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001; 12 (7): 547-50.
 9. Wermes C, Bergmann F, Reller B. Severe protein C deficiency and aseptic osteonecrosis of the hip joint: a case report. *Eur J Pediatr* 1999; 158 (Suppl 3): s159-61.
 10. Zalavras CG, Mallizos KN, Vartholomatos G. The 677 T mutation of the methylene-tetrahydrofolate reductase gene in the pathogenesis of osteonecrosis of the femoral head. *Haematologica* 2002; 87 (1): 111-2.
 11. Levine J, Ware Branch D, Rauche J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752-763.
 12. Seleznick MJ, Silveira LH, Espinoza LR. Avascular necrosis associated with anticardiolipin antibodies. *J Rheumatol* 1991; 18 (9): 1416-7.
 13. Glueck Ch. Anticoagulant therapy for osteonecrosis associated with heritable hypofibrinolysis and thrombophilia. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10(7), 1309-16.
 14. Berger CE. Elevated levels of lipoprotein (a) in familial bone marrow syndrome of the hip. *Clin Orthop* 2000; 377: 126-31.
 15. Berger CE. Hypofibrinolysis, lipoprotein (a) and plasminogen activator inhibitor. *Clin Orthop* 2002 (397): 342-9.
 16. Glueck CJ. Hypofibrinolysis, thrombophilia, osteonecrosis. *Clin Orthop* 2001; (386): 19-33.
 17. Glueck CJ, Freiberg R, Glueck H, Tracy T. Idiopathic osteonecrosis, hypofibrinolysis, high plasminogen activator inhibitor, high lipoprotein (a), and therapy with stanozolol. *Am J Hematol* 1995; 48: 213-220.
 18. Trelinski J, Chojnowska-Jeziarska M. The effect of atorvastatin treatment on fibrinolysis in patients with Type II-Hypercholesterolemia. Supplement to the Journal Thrombosis and Haemostasis, July 2001. Abstract: CD3515.