

## NOTA CLÍNICA

# Osteoporosis transitoria de cadera familiar ligada al factor v de Leiden



D. Serrano-Toledano<sup>a,b,\*</sup>, M. del Río-Arteaga<sup>a,c</sup> y J. Ribera-Zabalbeascoa<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Cadera y Rodilla, Hospital Viamed Santa Ángela de la Cruz, Sevilla, España

<sup>b</sup> Hospital Comarcal Básico de Riotinto, Huelva, España

<sup>c</sup> Unidad de Cadera y Rodilla, Hospital San Juan de Dios Aljarafe, Sevilla, España

Recibido el 29 de septiembre de 2019; aceptado el 21 de diciembre de 2019

Disponible en Internet el 27 de marzo de 2020

### PALABRAS CLAVE

Edema médula ósea;  
Osteoporosis  
transitoria;  
Cadera;  
Osteonecrosis;  
Factor V Leiden

### Resumen

**Introducción:** La osteoporosis transitoria de cadera (OTC) es una enfermedad poco frecuente y de patogenia desconocida que ha sido considerada tradicionalmente una fase precoz y reversible de la necrosis avascular (NA). La trombofilia o la hipofibrinólisis familiar se considera un factor de riesgo para el desarrollo de NA y OTC. Dentro de los trastornos heredados de hipercoagulabilidad, el factor v de Leiden es uno de los más prevalentes.

**Casos clínicos:** Estudio tipo serie de casos. Se describen el desarrollo y la evolución de 3 casos de OTC en 3 hermanos (2 varones y una mujer) con edades comprendidas entre los 40 y 43 años de forma consecutiva. El estudio clínico y de imagen con resonancia magnética nuclear (RM) confirmó el diagnóstico de OTC y descartó la presencia de NA. La mutación G1691A para el factor v de Leiden fue positiva en todos los casos. La evolución clínica y radiológica fue favorable, con curación sin secuelas y desaparición del edema óseo en la RM de control a los 6 meses en todos los casos.

**Discusión:** Los resultados del presente estudio apoyan la etiología isquémica y establecen a la OTC como una fase precoz y reversible de la NA de cadera. El factor v de Leiden promueve un estado de hipercoagulabilidad e hipofibrinólisis que favorece el desarrollo de la OTC por causa isquémica.

**Conclusiones:** El presente estudio desarrolla la primera descripción familiar de la OTC ligada al factor v de Leiden.

© 2020 SECOT. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [serranotoledano@gmail.com](mailto:serranotoledano@gmail.com) (D. Serrano-Toledano).

**KEYWORDS**

Bone marrow  
oedema;  
Transient  
osteoporosis;  
Hip;  
Osteoporosis;  
Factor V Leiden

**Transient Familial Factor V Leiden-Linked Hip Osteoporosis****Abstract**

**Introduction:** Transient osteoporosis of the hip (THO) is a rare disease of unknown pathogenesis that has traditionally been considered an early and reversible stage of avascular necrosis (AN). Thrombophilia or familial hypofibrinolysis is considered a risk factor for the development of AN and THO. Factor V Leiden is one of the most common hereditary hypercoagulability disorders. **Clinical cases:** Case series study. The development and course of 3 THO cases in 3 siblings (two males and one female) aged between 40 and 43 years are described consecutively. Clinical and nuclear magnetic resonance imaging (MRI) studies confirmed the diagnosis of THO and ruled out the presence of AN. The G1691A mutation of factor v Leiden was positive in all cases. The clinical and radiological outcome was favourable, with healing without sequelae and disappearance of bone oedema on control MRI at 6 months in all cases.

**Discussion:** The results of this study support the ischaemic aetiology and establish HTO as an early and reversible stage of hip AN. Factor V Leiden causes a state of hypercoagulability and hypofibrinolysis that encourages the development of THO due to ischaemic causes.

**Conclusions:** This study outlines the first familial description of factor v Leiden-linked THO  
© 2020 SECOT. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

En 1959, Curtiss y Kincaid describieron por primera vez 3 casos de dolor de cadera o muslo en el tercer trimestre de embarazo que radiológicamente se presentaban como una desmineralización sutil de la cabeza y en menor parte del cuello femoral y el acetábulo, y que se recuperaban espontáneamente algunos meses después<sup>1</sup>. En 1988, Wilson et al. usaron el término «edema transitorio de médula ósea», haciendo referencia a pacientes con dolor de cadera y rodilla que presentaban osteopenia o densidad mineral ósea normal en la densitometría<sup>2</sup>.

El término síndrome de edema de médula ósea (SEMO) engloba 2 entidades clínicas, la osteoporosis transitoria de cadera (OTC) y la osteoporosis regional migratoria (ORM). La OTC es más común en hombres de mediana edad. En las mujeres es más frecuente encontrarla en el tercer trimestre del embarazo. Normalmente, afecta a la zona proximal del fémur y raramente el acetábulo, y el patrón de oro para su diagnóstico es la resonancia magnética nuclear (RM). Aunque discutido, la OTC puede ser considerada como una fase precoz de la necrosis avascular (NA). Sin embargo, mientras que la OTC generalmente se resuelve sin secuelas, la NA es normalmente una enfermedad irreversible y progresiva, resultando en la interrupción del aporte vascular de la cabeza femoral, y en algunas ocasiones ocasionando un fallo permanente de la función articular.

El efecto anticoagulante de la proteína C fue descrito por primera vez por Mammen et al.<sup>3</sup>. La resistencia heredada a la proteína C activada fue descrita por Dahlbäck et al. y asociada con la trombofilia familiar<sup>4</sup>. Es más frecuente que la resistencia a la proteína C activada sea causada por una mutación genética que provoca una pérdida del sitio de unión al factor v, dando lugar al llamado factor v de Leiden, un severo trastorno de hipercoagulabilidad. El factor v de Leiden ha sido identificado como un factor de riesgo para el desarrollo de NA<sup>5-8</sup>. En el presente artículo se lleva a cabo

la primera descripción de la mutación del factor v de Leiden en 3 hermanos con OTC.

**Casos clínicos**

Estudio tipo serie de casos. Tres hermanos, 2 varones y una mujer con edades comprendidas entre los 40 y 42 años, fueron atendidos de forma consecutiva en consulta por dolor invalidante de cadera de un mes aproximado de evolución. Ninguno de ellos presentaba factores de riesgo para el desarrollo de NA (consumo habitual de alcohol o corticoides ni hiperlipidemia) ni causa traumática que pudiera motivarlo. Ninguno de ellos presentaba historia previa de trombosis venosa profunda, aunque la paciente mujer presentaba historia previa de abortos de repetición.

**Medición de lípidos, colesterol, plaquetas y mutación G1691A**

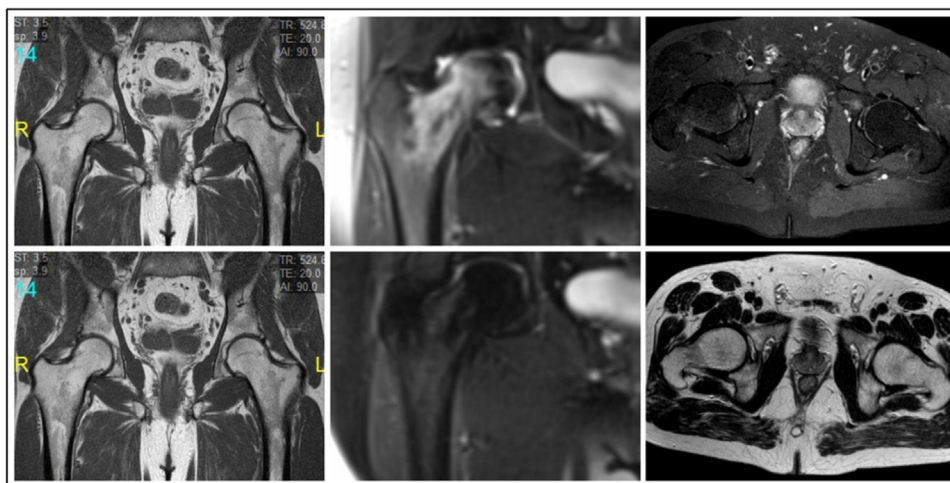
La cuantificación de lípidos, niveles de colesterol, plaquetas y anticuerpos antinucleares (ANA) fue llevada a cabo utilizando métodos enzimáticos estandarizados sobre sangre periférica (los parámetros analíticos detallados se muestran en la [tabla 1](#)).

**Resonancia magnética nuclear**

Se llevaron a cabo estudios de RM en un sistema de 3.0 Teslas (Magnetom Expert, Siemens, Erlangen, Alemania). En los 3 casos la RN reveló la presencia de edema de médula ósea (EMO) en la cabeza femoral derecha y la zona intertrocanterea, sin signos de necrosis ósea asociada ([fig. 1](#)).

**Tabla 1** Parámetros analíticos

| Analítica     | Paciente 1 | Paciente 2 | Paciente 3 | Normal       |
|---------------|------------|------------|------------|--------------|
| Colesterol    | 210        | 215        | 205        | 30-200 mg/dl |
| Triglicéridos | 80         | 78         | 110        | 50-150 mg/dl |
| HDL           | 62         | 71         | 50         | 45-130 mg/dl |
| LDL           | 110        | 93         | 83         | < 130 mg/dl  |
| Plaquetas     | 207.000    | 225.000    | 190.000    | 150-360.000  |
| ANA           | -          | -          | -          |              |
| G1691A        | +          | +          | +          |              |



**Figura 1** Imágenes de RM previas donde se aprecia edema de médula a nivel de cabeza femoral y zona intertrocanterea. Imágenes de RM de control donde se aprecia desaparición total de la zona de edema en todos los casos.

## Estudio genético

La presencia de abortos de repetición en la paciente mujer motivó la realización del estudio genético. Dada la idéntica sintomatología en los pacientes varones, y descartando la presencia de factores de riesgo conocidos, se recomendó realizar estudio genético en todos los casos.

La detección de la mutación G1691A se llevó a cabo mediante la extracción de ADN a partir de sangre periférica usando el kit de extracción de ADN genómico de muestras de tejido NucleoSpin (Manchery-Nagel). En los 3 casos la mutación G1691A fue positiva.

## Tratamiento y evolución

Tras la evaluación global de los pacientes, se definieron como casos de OTC y se realizó tratamiento conservador que consistió en descarga completa de articulación durante 4 semanas asociada a magnetoterapia, tratamiento analgésico convencional y fisioterapia suave para evitar contracturas, seguida de carga parcial protegida con un bastón durante 4 semanas más. No se usaron fármacos antirresortivos. La RM de control a los 6 meses demostró una resolución completa del edema en todos los casos sin evolución a NA en ningún caso (fig. 1). Clínicamente, los pacientes presentaron una recuperación funcional completa sin secuelas.

## Discusión

La resistencia a la proteína C activada es el defecto genético más frecuente en pacientes con trombosis, particularmente aquellas trombosis que presentan una asociación familiar<sup>9</sup>. La sustitución de arginina por glutamina en la posición del nucleótido 506 da lugar a una alteración en el sitio de unión de la proteína C activada en el factor V que se conoce como factor V de Leiden.

El presente estudio cuenta como limitaciones el pequeño número de casos descrito y su naturaleza descriptiva. Se trata, sin embargo, de la primera descripción de la OTC familiar ligada al factor V de Leiden. El factor V de Leiden pudo comportarse también como un factor de confusión de otro factor etiológico que sea desconocido en este momento.

Los estados de hipercoagulabilidad e hipofibrinólisis fueron establecidos como factores de riesgo para el desarrollo de SEMO por Berger et al., que relacionaron los niveles elevados de lipoproteína (a) e inhibidor del plasminógeno activado con el desarrollo de la enfermedad<sup>10</sup>. La primera descripción del SEMO con carácter familiar fue llevada a cabo por Berger et al.<sup>11</sup>. De las 3 pacientes descritas, 2 eran hermanas y la tercera era hija de una de ellas. Los niveles de lipoproteína (a) en plasma estaban elevados en las 3. Se propuso la relación entre los niveles elevados de lipoproteína (a) y el desarrollo del SEMO y NA debido a la lisis inadecuada

de los trombos intraóseos y al aumento subsecuente de la presión venosa. La mayoría de los casos familiares de NA de la cabeza femoral están asociados a la enfermedad de Gaucher, anemia falciforme o trombofilia e hipofibrinólisis familiar, aunque hay publicados casos esporádicos que no presentan factores predisponentes conocidos. Glueck et al. llevaron a cabo un estudio para analizar si la trombofilia y la hipofibrinólisis heredadas eran factores de riesgo para el desarrollo de NA de la cabeza femoral en pacientes con NA idiopática o asociada con altas dosis de corticoides<sup>7</sup>. La presencia de trombofilia e hipofibrinólisis hereditaria fue más común en pacientes con NA idiopática o secundaria que en sujetos sanos, por lo que se consideraron como factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad.

El factor v de Leiden ha sido identificado como un factor de riesgo para el desarrollo de NA en numerosos estudios<sup>5-8</sup>. Björkman et al. concluyeron que las mutaciones en el factor v y en el gen 20210A de la protrombina, así como los eventos tromboembólicos eran significativamente más frecuentes tanto en pacientes con NA idiopática, secundaria a corticoides o inducida por alcohol respecto a la población sana<sup>5</sup>. Glueck et al. pusieron de manifiesto al factor v de Leiden como un factor de riesgo para el desarrollo de NA, estando presente en el 9,3% de los pacientes con NA idiopática y en el 9,6% de aquellos con NA secundaria<sup>6</sup>. En otro estudio similar, Glueck et al. encontraron que la mutación del factor v de Leiden era más frecuente en pacientes con NA multifocal secundaria que en controles sanos<sup>8</sup>. En estos estados de hipercoagulabilidad familiar se ha demostrado también que la terapia con testosterona puede empeorar la progresión de la NA<sup>12</sup>.

## Conclusiones

Se presenta la primera descripción familiar de la OTC ligada al factor v de Leiden. Los resultados del presente estudio apoyan la etiología isquémica y establecen a la OTC como una fase precoz y reversible de la NA de cadera. El factor v de Leiden promueve un estado de hipercoagulabilidad e hipofibrinólisis que favorece el desarrollo de la OTC por causa isquémica.

## Nivel de evidencia

Nivel de evidencia iv.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Bibliografía

1. Curtiss PH Jr, Kincaid WE. Transitory demineralization of the hip in pregnancy. A report of three cases. *J Bone Joint Surg Am.* 1959;41:1327-33.
2. Wilson AJ, Murphy WA, Hardy DC, Totty WG. Transient osteoporosis: Transient bone marrow edema? *Radiology.* 1988;167:757-60.
3. Mammen EF, Thomas WR, Seegers WH. Activation of purified prothrombin to autoprothrombin I or autoprothrombin II (platelet cofactor II or autoprothrombin II-A). *Thromb Diath Haemorrh.* 1960;5:218-49.
4. Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C. Prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;90:1004-8.
5. Björkman A, Burtscher IM, Svensson PJ, Hillarp A, Besjakov J, Benoni G. Factor V Leiden and the prothrombin 20210A gene mutation and osteonecrosis of the knee. *Arch Orthop Traum Surg.* 2005;125:51-5.
6. Glueck CJ, Freiberg RA, Boriel G, Khan Z, Brar A, Padda JZ-ET-AL>. The role of factor v Leiden mutation in osteonecrosis of the hip. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2013;19:499-503.
7. Glueck CJ, Freiberg RA, Boppana S, Wang P. Heritable thrombophilia-hypofibrinolysis and osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466:1034-40.
8. Glueck CJ, Freiberg RA, Boppana S, Wang P. Thrombophilia, hypofibrinolysis, the eNOS T-786C polymorphism, and multifocal osteonecrosis. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90:2220-9.
9. Svensson PJ, Dahlbäck B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med.* 1994;330:517-22.
10. Berger CE, Kröner A, Stiegler H, Erdel M, Haas OA, Engel A. Hypofibrinolysis, lipoprotein(a), and plasminogen activator inhibitor. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;397:342-9.
11. Berger CE, Kluger R, Urban M, Kowalski J, Haas OA, Engel A. Elevated levels of lipoprotein (a) in familial bone marrow edema syndrome of the hip. *Clin Orthop Relat Res.* 2000;377:126-31.
12. Jarman MI, Lee K, Kanevsky A, Min S, Schlam I, Mahida C, et al. Case report: Primary osteonecrosis associated with thrombophilia-hypofibrinolysis and worsened by testosterone therapy. *BMC Hematol.* 2017;17:5.