

OSTEONECROSE DA CABEÇA FEMORAL NA ANEMIA FALCIFORME

FEMORAL HEAD OSTEO NECROSIS IN SICKLE CELL DISEASE

Gildásio Daltro, Daniel F. de Alencar, Uirassu Batista Sobrinho, Alex Guedes, Vitor Antonio Fortuna
 Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Bahia - Universidade Federal da Bahia; Serviço de Ortopedia e Traumatologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos - Universidade Federal da Bahia; Departamento de Biofunção, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil

O objetivo do estudo foi descrever os dados demográficos associados ao diagnóstico de osteonecrose do quadril em portadores de doença falciforme (DF). Foram revistos os prontuários de 53 pacientes atendidos no Ambulatório de Ortopedia e Traumatologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos – Universidade Federal da Bahia, no período compreendido entre Janeiro e Junho de 2009, média de idade de $27,3 \pm 11,4$ anos (8 a 47 anos) e distribuição semelhante entre os sexos (52,8% masculinos e 47,2% femininos). O diagnóstico de DF foi confirmado pelo teste de falcização e eletroforese de hemoglobina, sendo 39,6% dos casos heterozigotos tipo SC, 54,7% homozigoto do tipo SS e 5,7% β -talassêmicos. A osteonecrose do quadril foi diagnosticada mediante avaliação radiográfica (incidências em AP da bacia e perfil das articulações coxofemorais). Dezenove pacientes (35,8%) apresentaram necrose da cabeça femoral, dez (18,8%) classificados na fase III e nove (17%) pacientes em fase IV de Ficat & Arlet; quanto ao lado acometido observamos 13,2% dos casos à direita, 9,4% à esquerda e em 13,2% o acometimento foi bilateral. Observamos osteonecrose em 48% das mulheres e em 25% dos homens; em 24,1% dos pacientes SS; em 47,6% dos pacientes SC e nos 66,7% dos β -talassêmicos. Concluímos que pacientes com doença falciforme evoluem com altas taxas de necrose da cabeça femoral, principalmente no sexo feminino e em pacientes β -talassêmicos.

Palavras-chave: anemia falciforme, osteonecrose, quadril.

The aim of this study was describe demographics findings of the frequency of hip osteonecrosis in patients with sickle cell disease (SCD). We investigated 53 patients at Orthopaedics and Traumatology Clinics, Professor Edgard Santos Hospitalar Complex - Bahia Federal University in the period between January and June 2009. Age ranged from 8 to 47 years, with a mean of 27.3 years, with equivalent distribution between genders (male 52.8% and 47.2% female). The diagnosis of DF was confirmed by falcization test and hemoglobin electrophoresis and reported 39.6% of the cases as heterozygous SC, 54.7% of homozygous SS and 5.7% β -thalassaemic of the cases. Osteonecrosis of hip was diagnosed by radiographic imaging (pelvic AP view and hip joints lateral views). Nineteen patients (35.8%) showed osteonecrosis of the femoral head, being 48% female and 25% male. According to Ficat & Arlet score, ten patients (18.8%) were classified as phase III and nine patients (17%) as phase IV. We observed 13.2% of the cases in the right hip, 9.4% in the left hip and 13.2% of bilateral distribution. The frequency of osteonecrosis was reported for 24.1% of patients suffering from sickle anemia (homozygous SS), 47.6% of heterozygous patients (SC) and 66.7% of β -thalassemic patients. We found that patients with sickle cell disease evolve with high rates of necrosis of the femoral head, especially in females and β -thalassemic patients.

Keywords: Sickle cell disease, osteonecrosis, hip.

A doença falciforme (DF) é a hemoglobinopatia mais frequente em nosso país e constitui problema de saúde pública, em decorrência do expressivo número de portadores desta doença^(1 3 17). No Brasil, e principalmente na Bahia, sua real incidência ainda é objeto de estudos. Entretanto, considerando as características raciais da população brasileira, é provável que a alta prevalência dessa doença esteja correlacionada à alta porcentagem de miscigenação racial^(1 15).

Trata-se de doença genética caracterizada por deformidade estrutural da hemoglobina e presença da hemoglobina S^(5 9 14 16). Essa hemoglobina anormal resulta da substituição do ácido glutâmico pela valina na cadeia beta da

hemoglobina. A DF apresenta-se sob varias formas: homozigótica (genótipo SS); e a heterozigóticas (genótipos AS, SC e S-talassemia)^(5 7 9 11 14 16). Nos portadores de DF o quadro clínico é multiforme e associado basicamente a dois aspectos: menor vida-média dos glóbulos vermelhos e os fenômenos oclusivos na microcirculação^(2 13).

A anemia hemolítica crônica tem menor efeito sobre a gravidade da doença⁽²⁾, mas os fenômenos vaso-oclusivos constituem as manifestações mais dramáticas dessa moléstia e que ocorrem sob a forma de crises dolorosas generalizadas ou mesmo de forma silenciosa e nem por isto menos grave, pois também leva à lesão orgânica crônica^(4 10). Portanto, são os fenômenos vaso-oclusivos a principal causa de morbimortalidade associada à DF.

Os pacientes portadores da DF (homozigotos SS ou de suas variantes genéticas SC, e S-talassemia) apresentam comprometimento ósteo-articular em 80% dos casos⁽¹⁸⁾. Dentre as demais manifestações ósseas de DF (osteomielite, doença

Recebido em 13/6/2010 Aceito em 2/10/2010
 Endereço para correspondência: Dr. Alex Guedes, Av. Juracy Magalhães Jr., 2426/102, Rio Vermelho, 41940-060 Salvador, Bahia, Brasil. E-mail: alexguedes2003@yahoo.com.br.

articular sinovial ou hemocromatose) uma das mais frequentes e graves é a osteonecrose^(12 18). Na patogênese dos fenômenos vaso-oclusivos, também geradores do comprometimento ósteo-articular, atuam as plaquetas e a ativação de proteínas plasmáticas do sistema da coagulação⁽¹⁰⁾.

No Brasil, são pouco frequentes os estudos relacionados à apresentação clínica na DF, inclusive sobre as manifestações sistêmicas da doença, bem como aqueles concernentes ao impacto social e econômico. Também, os estudos realizados no Brasil apresentam poucas referências ao sistema músculo-esquelético e oferecem escassos subsídios de como caracterizar o desenvolvimento de programa multidisciplinar em benefício do portador da anemia falciforme.

Dessa forma, o presente trabalho tem por objetivo avaliar as características demográficas e os genótipos da hemoglobina dos pacientes estudados, associando-os a evolução da osteonecrose do quadril na anemia falciforme.

Casuística e Métodos

Trata-se de estudo retrospectivo realizado no Serviço de Ortopedia e Traumatologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (COM-HUPES) da Universidade Federal da Bahia, no período compreendido entre Janeiro e Junho de 2009. Foram investigados 53 pacientes portadores de anemia falciforme, selecionados após comprovação diagnóstica pelo teste de falcização e eletroforese de hemoglobina, com genótipo SS e suas variantes heterozigóticas, SC e β -talassemia. Os critérios de inclusão e exclusão estão descritos no Quadro 1. O estudo foi autorizado pela direção clínica do COM-HUPES.

Quadro 1. Estadiamento da osteonecrose de cabeça de fêmur, segundo os critérios de Ficat & Arlet⁽⁸⁾.

| | |
|-----------------|--|
| Fase I | • Lesões histológicas e sem sinais radiográficos. |
| Fase II | • Evidência de alterações radiográficas na estrutura e arquitetura interna da cabeça e colo femoral, com perfeita conservação de seus contornos. |
| Fase III | • Presença de sequestro triangular ou ovóide ântero-superior, quebra de contorno da cabeça femoral com espaço articular normal. |
| Fase IV | • Achatamento e colapso da cabeça femoral, diminuição do espaço articular. |

Métodos radiográficos

O diagnóstico radiográfico da osteonecrose do quadril foi realizado mediante a tomada de radiografias nas incidências ântero-posterior da bacia com os quadris em rotação interna de 20° e perfil dos quadris em abdução e flexão de 45° (*frog position* - posição de batráquio). Na confirmação de acometimento da cabeça femoral, foi feito o estadiamento, mediante a utilização dos critérios de Ficat & Arlet⁽⁸⁾. As Figuras 1 e 2, respectivamente, mostram as características das fases III e IV da classificação de Ficat & Arlet⁽⁸⁾.

Figura 1. Osteonecrose da cabeça femoral, quadril direito, na fase III de Ficat & Arlet⁽⁸⁾.



Figura 2. Osteonecrose da cabeça femoral, quadril esquerdo, na fase IV de Ficat & Arlet⁽⁸⁾.



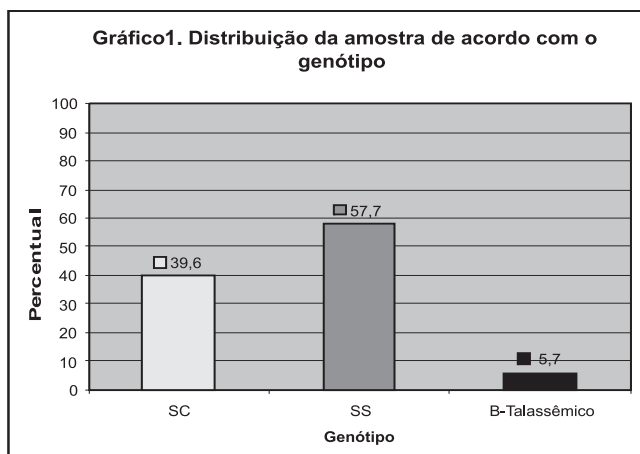
Análise estatística

As variáveis contínuas foram descritas como média \pm desvio padrão e comparadas através do teste t de Student. Variáveis categóricas foram descritas como proporções, utilizando-se o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher (quando necessário) para testar diferenças entre proporções, após observarmos se os dados estavam de acordo com as premissas para aplicação destes testes. Os cálculos foram realizados com o auxílio do software SPSS-10.0. Foram considerados como estatisticamente significantes valores de p inferiores a 5% ($p < 0,05$).

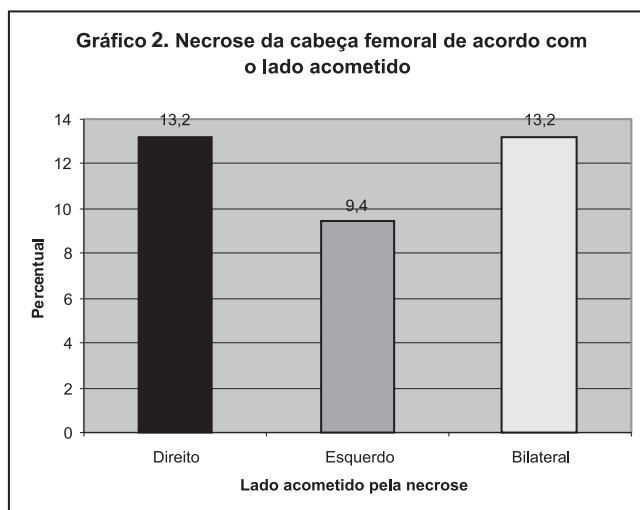
Resultados

A casuística foi composta por 53 pacientes, com média de idade de 27,3 ($\pm 11,4$) anos (limites de 8 a 47 anos) e apresentou distribuição semelhante dos sexos (25 pacientes femininos, 47,2%; e 28 pacientes masculinos, 52,8%).

Quanto ao genótipo, encontramos 21 pacientes (39,6%) do tipo SC, 29 pacientes (57,7%) do tipo SS e três pacientes (5,7%) com β -talassemia (Gráfico 1).



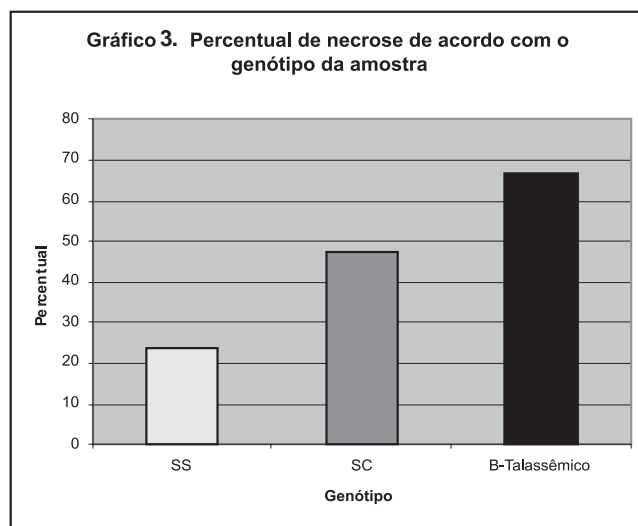
Dezenove pacientes (35,8%) apresentavam necrose da cabeça femoral, dez deles (18,8%) na fase III e nove (17%) na fase IV de Ficat & Arlet⁽⁸⁾. Esses pacientes apresentavam média de idade de 31,2 (\pm 8,8) anos, enquanto os não-portadores de osteonecrose tinham a média de 25,1 (\pm 12,2) ($p=0,07$). Quanto ao lado acometido, observamos sete casos à direita (13,2%), cinco à esquerda (9,4%) e sete com apresentação bilateral (13,2%) (Gráfico 2).



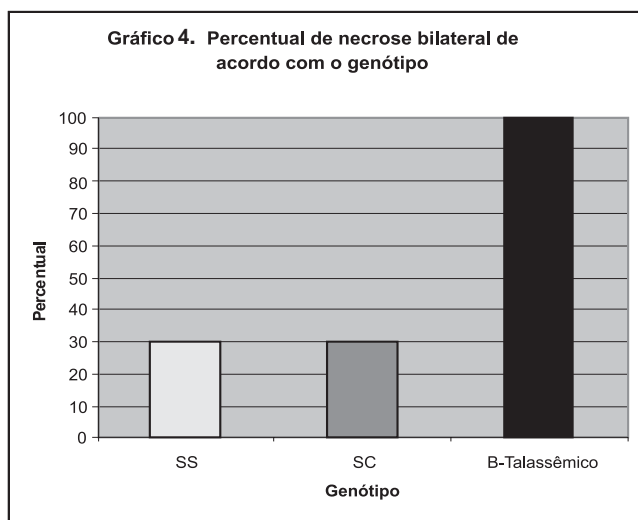
Quando analisamos a osteonecrose levando em conta as demais variáveis da amostra, observamos que as mulheres apresentaram taxa de 48% (12 pacientes) contra 25% dos homens (sete pacientes) ($p=0,08$), constituindo risco relativo (RR) de 1,92 com IC95% de 0,90 a 4,11. O risco estimado para o desenvolvimento da osteonecrose da cabeça do fêmur entre as mulheres foi 92% maior.

Ao analisarmos os percentuais de osteonecrose entre os genótipos descritos, observamos frequência de 24,1% entre os pacientes com genótipo SS, 47,6% entre os SC e 66,7% entre os β -talassêmicos. Apesar desse padrão de distribuição, não houve significância estatística ($p=0,12$) (Gráfico 3).

Continuando a análise do genótipo da hemoglobina como fator associado ao desenvolvimento de osteonecrose da cabeça



femoral, avaliamos a probabilidade bilateral para cada genótipo. Observamos que o genótipo SS apresentou 30% de bilateralidade (três em dez pacientes) e os β -talassêmicos atingiram 100% de comprometimento bilateral (dois em dois pacientes), contudo, sem alcançar significância estatística (Gráfico 4).



Discussão

As anomalias ósseas observadas na doença falciforme estão vinculadas à dupla função do tecido ósseo no organismo: hematopoese e osteogênese. O equilíbrio fisiológico entre essas funções essenciais é modificado, resultando nos transtornos ósseos característicos da DF⁽¹⁰⁾. A maioria destas lesões encontra-se presente antes da idade adulta, em torno dos doze anos, pouco mais tarde que a doença de Legg-Calvé-Perthes, atingindo o núcleo epifisário (zona de proliferação) e alterando crescimento da extremidade proximal do fêmur, resultando em coxa plana⁽¹³⁾.

No adulto com anemia falciforme, o aspecto radiográfico da osteonecrose epifisária é semelhante às osteonecroses devida a outras etiologias - as modificações do contorno epifisário aparecem em zona de pressão máxima, no acetábulo e no segmento ântero-superior da cabeça femoral⁽¹³⁾.

Antes da descoberta⁽⁷⁾ do acometimento da cabeça femoral em portadores de DF, imaginava-se que as alterações radiográficas no quadril fossem secundárias à osteomielite. Desde então, essa entidade tem sido associada às variantes genéticas comuns à DF e, eventualmente, em portadores de traço falcêmico⁽¹³⁾. A osteonecrose é mais frequentemente observada nas variantes SC (6-70% dos casos) e SS (4-12% dos casos)⁽¹⁶⁾. A menor expectativa de vida relacionada à variante homocigótica (SS) parece explicar sua menor incidência^(5,14). No genótipo β -talassemia somente a osteonecrose da cabeça femoral é relevante e no traço falciforme (genótipo AS) a osteonecrose é muito menos frequente e semelhante à taxa observada na população portadora de hemoglobina normal. Nesta série, a variante SS esteve associada à osteonecrose em 24,1% dos casos, a SC em 47,6% e a β -talassemia em 66,7% dos casos.

Acreditamos que a osteonecrose da cabeça femoral ocorra devido a transtornos da microcirculação. Alguns autores demonstraram a existência de correlação entre o início do processo de osteonecrose e o diagnóstico de retinopatia isquêmica, evocando processos necróticos interativos^(7, 13).

A prevalência da osteonecrose da cabeça femoral foi diversamente estimada, variando entre 3 e 39%. A prevalência aumenta com a idade: 1% antes dos 10 anos, 7% entre 10 e 25 anos, 20% entre 25 e 45 anos e 32% em pacientes com idade acima de 45 anos. A prevalência de formas assintomáticas varia entre menos de 10% até 50%. Essa variação também pode ser observada na evolução bilateral da osteonecrose do quadril, estimada entre 15 a 89% dos casos.

Dentre as lesões músculo-esqueléticas relacionadas à DF, a osteonecrose do quadril é uma das mais preocupantes, e se associa ao indesejável retardo estato-ponderal na criança e à invalidez no adulto. Em nossa série, sua frequência foi de 35,8% entre os 53 pacientes estudados, aparentemente influenciada pelo tipo de genótipo.

Hernigou *et al.*⁽¹³⁾ estudaram a evolução de 84 quadris de portadores de DF desde a infância até a idade adulta, demonstrando que a displasia residual ao final do crescimento é muito frequente. Em nossa série, somente um dentre onze pacientes com idade inferior a dezesseis anos apresentou osteonecrose da cabeça femoral. Andrianne *et al.* indicaram tratamento cirúrgico em quatro portadores (três SS e um AS) de necrose asséptica do quadril secundária à DF, cuja idade variou entre três e dezoito anos, demonstrando que a osteonecrose na criança portadora de genótipo homocigótico é mais grave que no genótipo heterocigótico⁽²⁾.

Os estudos mais recentes indicam para a alta incidência de osteonecrose do quadril em adultos jovens. Ware *et al.*⁽¹⁸⁾ estudando casuística de 27 pacientes (média de idade de 24,8 anos), identificaram 11 portadores osteonecrose do quadril (41%), sete com acometimento bilateral, 16 masculinos e 11 femininos⁽¹⁸⁾. Nesta série, dez pacientes encontravam-se na fase II de Ficat & Arlet, o que leva a crer que os cuidados quanto à informação e educação são muito importantes na direção do diagnóstico precoce dessa entidade uma vez que, em nossa série, 10 pacientes (18,8%) se encontravam na fase III e nove pacientes (17%) na fase IV.

Os dados hematológicos parecem não influenciar a gravidade da lesão do quadril, mas na literatura não encontramos dados que enfatizem os valores hematimétricos. O sexo parece influenciar na gravidade de acometimento do quadril. Nesta série, encontramos maior frequência no sexo feminino (48% vs. 25%), de forma semelhante aos achados na literatura.

Em conclusão, esta hemoglobinopatia, com alta prevalência em nosso meio, carece de estudos clínico-epidemiológicos para o estabelecimento de diretrizes sobre o manejo multidisciplinar dos pacientes e o seu adequado tratamento. Acreditamos que um programa social e educacional permitirá o diagnóstico precoce das lesões do quadril em portadores de DF, proporcionando melhores condições de vida para esses pacientes.

Referências

1. Accioly J. Anemia falciforme: apresentação de um caso com infantilismo. *Arq Univ Bahia Fac Med* 2: 169-198, 1947.
2. Andrianne Y, Lamoreux J, Quinin J, Clemens M. La hanche drépanocytaire et son traitement chirurgical. *Rev Chir Orthop* 69: 61-68, 1983.
3. Azeredo PR. José Martins da Cruz Jobim: sua prioridade na percepção de um diagnóstico hematológico hereditário em negros escravos africanos. *Rev Bras Pesqui Med Biol* 11: 181-184, 1978.
4. Baugard SH, Leach RE. Avascular necrosis of the femoral head secondary to sickle-cell disease. Case reports of two caucasian sisters. *Clin Orthop Relat Res* 69: 207-212, 1970.
5. Chung SMK, Ralston EL. Necrosis of the femoral head associated with sickle-cell anemia and its genetic variants. *J Bone Joint Surg [Am]*. 51: 33-58, 1969.
6. Daltro GC, Fortuna VA, Araújo MAS, Lessa PIF, Batista Sobrinho UA, Borojevic R. Tratamento da osteonecrose da cabeça femoral com células progenitoras autólogas em anemia falciforme. *Acta Ortop Bras* 16: 23-27, 2008.
7. Diggs LW. Bone and joint lesions in sickle-cell diseases. *Clin Orthop* 52: 119-143, 1967.
8. Ficat RP, Arlet V. Idiopathic bone necrosis of the femoral head - Early diagnosis and treatment. *J Bone Joint Surg [Br]* 67: 3-9, 1985.
9. Forget BG. The pathophysiology and molecular genetics of beta thalassemia. *Mt Sinai J Med* 60: 95-103, 1993.
10. Herndon JH, Aufrank OE. Avascular necrosis of the femoral head in the adult. *Clin Orthop Relat Res* 86: 43-62, 1972.
11. Hernigou P, Bachir D, Galacteros F. Avascular necrosis of femoral head in sickle cell disease - Treatment of collapse by the injection of acrylic cement. *J Bone Joint Surg [Br]* 75: 875-880, 1993.
12. Hernigou P, Daltro G, Flouzat-Lachaniette CH, Roussignol X, Poignard A. Septic arthritis in adults with sickle cell disease often is associated with osteomyelitis or osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 468: 1676-1681, 2009.
13. Hernigou P, Galacteros F, Bachir D, Goutallier D. Histoire naturelle de la nécrose de hanche dans maladie drépanocytaire. A propos de 104 nécroses. *Rev Chir Orthop* 75: 542-557, 1989.
14. Milner PF, Kraus AP, Sebes JI, Sleeper LA. Sickle cell disease as a cause of osteonecrosis of femoral head. *New England J Med* 325: 1476-1481, 1991.
15. Nascimento MLP, Borja MMP. Portadores de hemoglobina S: Um estudo comparativo entre vários serviços de hemoterapia brasileiros e o impacto médico - social em Salvador, Bahia. *Rev Bras Hematol Hemoter* 21: 67-71, 1999.
16. Reich RS, Rosemberg NJ. Aseptic necrosis of bone in caucasians with chronic hemolytic anemia due to combined sickling and thalassemia traits. *J Bone Joint Surg [Am]* 35: 894-904, 1953.
17. Silva RBP, Ramalho AS, Cassorla RMS. Anemia falciforme como problema de saúde pública no Brasil. *Rev Saúde Pública* 27: 54-58, 1993.
18. Ware HE, Brooks AP, Toye R, Beney SI. Sickle cell disease and silent avascular necrosis of the hip. *J Bone Joint Surg [Br]* 73: 947-949, 1991.