

Original

Osteonecrosis en lupus eritematoso sistémico

Romina Patricia Gontero, María Eugenia Bedoya, Emilio Benavente, Susana Graciela Roverano y Sergio Oscar Paira*

Sección Reumatología, Hospital José María Cullen, Santa Fe, Argentina



INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de marzo de 2014

Aceptado el 21 de mayo de 2014

On-line el 22 de noviembre de 2014

Palabras clave:

Osteonecrosis

Lupus eritematoso sistémico

Esteroides

RESUMEN

Objetivos: Definir la proporción de osteonecrosis (ON) en nuestra población lúpica, identificar factores asociados a su desarrollo y realizar un análisis descriptivo de las ON.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo observacional. Se incluyó a 158 pacientes con lupus eritematoso sistémico (criterios ACR 1982), comparando datos demográficos, de laboratorio, manifestaciones clínicas, SLICC, SLEDAI, tratamiento citotóxico y esteroideo. En pacientes con ON se analizaron el tiempo de evolución y la edad al diagnóstico de ON, la forma de presentación, la articulación comprometida, el método diagnóstico, la clasificación Ficat y Arlet y el tratamiento realizado. Se utilizó la prueba de la *t* o la prueba de Mann-Whitney para la comparación de medias y para igualdad de proporciones o independencia, la prueba de la *chi* al cuadrado o exacta de Fisher, según correspondiera.

Resultados: La ON ocurrió en 15/158 pacientes (9,5%), 13 mujeres y 2 hombres. Edad al diagnóstico de ON (mediana): 30 años (*r*: 16-66) y el tiempo de evolución hasta el diagnóstico de ON: 35 meses (*r*: 1-195). En los 15 pacientes hubo 34 articulaciones con ON, 23 sintomáticas y 22 diagnosticadas por RM. Veintiséis ON fueron en caderas (24 bilaterales), 4 en rodillas y 4 en hombros. En 13 pacientes la ON afectó a 2 o más articulaciones. Al inicio, 28 articulaciones estaban en estadio I-II, uno en estadio III y 5 sin datos y al final, 14 en estadio III-IV, 5 en estadio I-II y 15 sin datos. Veintinueve se trataron con reposo y 8 caderas requirieron reemplazo articular. La ON se asoció a aspecto Cushing ($p=0,014$), OR 4,16 (IC 95% 1,4-12,6) y SLICC 2.º año ($p=0,042$). No hubo relación con manifestaciones clínicas, datos de laboratorio, tratamiento citotóxico o dosis de esteroides ni actividad. Todos los pacientes con ON recibieron antipalúdicos, a diferencia de un 77% de aquellos sin ON.

Conclusiones: La proporción de ON fue del 9,5%, la mayoría fue en mujeres, el 76% en caderas (26) y el 92% bilateral. Se asociaron significativamente a aspecto Cushing y daño acumulado al segundo año. No se halló relación con el resto de las variables evaluadas.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Osteonecrosis in systemic lupus erythematosus

ABSTRACT

Objectives: To define the proportion of osteonecrosis (ON) in our patient population with lupus and to identify factors associated with the development of ON in systemic lupus erythematosus, as well as to carry out a descriptive analysis of ON cases.

Materials and methods: Observational retrospective study of 158 patients with SLE (ACR 1982 criteria). Demographic and laboratory data, clinical manifestations, SLICC, SLEDAI, cytotoxic and steroid treatments were compared. In patients with ON, we analyzed time of disease progression and age at ON diagnosis, form of presentation, joints involved, diagnostic methods, Ficat-Arlet classification, and treatment. To compare the means, *t*-test or Mann-Whitney's test were employed and the *chi*-2 test or Fisher's exact test, as appropriate, were used to measure the equality of proportions.

Results: ON was present in 15 out 158 patients (9.5%), 13 women and 2 men, with a mean age of 30 (*r*: 16-66) at diagnosis and 35 months of evolution until diagnosis (*r*: 1-195). Among the 15 patients, 34 joints presented ON, 23 were symptomatic and 22 were diagnosed by magnetic resonance images. Twenty-six occurred in hips (24 bilateral), 4 in knees and 4 in shoulders. In 13 patients, ON involved 2

Keywords:

Osteonecrosis

Systemic lupus erythematosus

Steroids

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pairasergio@fibertel.com.ar (S.O. Paira).

or more joints. At onset, 28 joints were in stage I-II, one in stage III and 5 had no data and; in the end, 14 were in stage III-IV, 5 in stage I-II and 15 had no data. Twenty-nine underwent conservative treatment with rest and 8 hips required joint replacement. ON progression was associated with Cushing's syndrome ($P=0.014$) OR 4.16 (95% CI 1.4–12.6) and 2nd year SLICC ($P=0.042$). No relation with clinical manifestations, lab results, cytotoxic treatment, steroid treatment (total accumulated dose, mean daily dose and duration) methylprednisolone pulses, nor activity was found. All patients with ON received antimalarials, in contrast to 77% of those without ON.

Conclusions: The proportion of ON was 9.5%, mainly in women, 76% in hips (26) and 92% bilaterally. They were associated significantly with Cushing's syndrome and accumulated damage at second year.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La osteonecrosis (ON) es la manifestación articular del lupus eritematoso sistémico (LES) que mayor morbilidad genera. La incidencia ON en el LES varía de un 2,1% a un 52%¹⁻¹⁹.

Múltiples factores han sido asociados a ON en LES, incluyendo: aspecto Cushing¹⁻⁷, fenómeno de Raynaud^{4,5,8}, vasculitis^{4,6}, compromiso neurológico^{1,8}, actividad de la enfermedad^{9,10}, artritis³, tratamiento citotóxico^{1,3}, tromboflebitis superficial⁶, hematuria y proteinuria² y anticuerpos antifosfolípido^{1,6}, entre otros. Hay consenso entre la mayoría de los autores en relacionar la ON con el tratamiento esteroideo, pero existe controversia si esta relación depende de la dosis acumulada, de la duración del tratamiento o del uso de grandes dosis por un mes o más². Los objetivos de este estudio fueron determinar la proporción y la distribución de la necrosis ósea en esta población, e identificar factores asociados al desarrollo de la misma.

Material y métodos

Se revisaron retrospectivamente 158 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de LES que fueron atendidos en el Hospital J.M. Cullen de Santa Fe entre los años 1989 y 2012. Todos ellos reunieron al menos 4 criterios de clasificación para LES ACR 1982.

Se consideró para ser incluido en el estudio a aquel paciente en quien el diagnóstico de ON fue sospechado clínicamente y confirmado por radiografía (Rx), tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM) y/o gammagrafía. Las ON se estadiaron con la clasificación de Ficat y Arlet¹¹, al comienzo y en la última valoración de la articulación: estadio I: radiografía normal con RM, TC, gammagrafía o anatomía patológica positiva; estadio II: cambios quísticos o esclerosos en la radiografía, sin signos de colapso; estadio III: colapso del hueso afectado, y estadio IV: ambos lados de la articulación con cambios degenerativos.

En ambos grupos de pacientes con LES (con y sin ON), se compararon: datos demográficos, manifestaciones clínicas, comorbilidades, perfil de anticuerpos, daño acumulado por Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) damage index al primer, segundo, quinto y décimo año de evolución del LES, excluyendo el puntaje por ON; actividad de la enfermedad por Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) y exposición a inmunosupresores y antipalúdicos, previo al diagnóstico de ON. También se cotejaron la dosis acumulada total de esteroides en equivalentes de prednisona hasta el diagnóstico de ON o hasta el último control en los pacientes que no hicieron esta complicación, la duración del tratamiento esteroideo y la dosis promedio diaria que recibió cada paciente desde que comenzó hasta que finalizó el tratamiento con corticoides. Los pulsos de metilprednisolona se definieron como la administración de 1,000 mg o más de equivalentes de prednisona.

El perfil de anticuerpos incluyó: anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia (sustrato células epiteliales Hep 2),

Tabla 1

Método diagnóstico de osteonecrosis (n = 34)

Método diagnóstico	N.º articulaciones con ON
RM	22
Rx	7
TC	2
RM + Rx	2
RM + centellograma óseo	1

anticuerpos anti-ADN nativo por inmunofluorescencia indirecta sobre *Crithidia luciliae*, anticuerpos anti-antígenos extraíbles del núcleo (anti-Ro, anti-La, anti-Sm y anti-RNP), anticardiolipinas (IgG, IgM) y anticoagulante lúpico.

El diseño del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del hospital. No se requirió consentimiento informado debido a la naturaleza anónima del estudio.

Análisis estadístico

Se usó la prueba t o la prueba de Mann-Whitney para la comparación de medias y para igualdad de proporciones o independencia la prueba de la chi al cuadrado o exacta de Fisher, según correspondiera. Los datos fueron procesados con el SPSS 17.0 disponible en el Departamento de Matemática de la FBCB-UNL. La significación estadística adoptada fue de 0,05.

Resultados

El total de la población de 158 pacientes con LES estaba compuesta por un 92% de mujeres, con un promedio de edad de inicio del LES de 28 años (R=9–62). El tiempo seguimiento (mediana) fue de 87 meses (R=0–497).

Entre los 158 pacientes con LES, se identificaron 15 con ON (9,5%), 13 mujeres y 2 hombres. La mediana de tiempo entre el comienzo del LES y el diagnóstico de ON fue de 35 meses (R=1–195), la edad media al diagnóstico de ON fue de 30 años (R=16–66). Solo 6/15 pacientes con ON tenían datos de SLEDAI en el año previo a un episodio de ON y 3 de ellos mostraron actividad del LES, mientras que 4 estaban activos en el momento de desarrollar la ON.

En estos 15 pacientes hubo un total de 34 articulaciones comprometidas: 23 fueron sintomáticas, 9 asintomáticas y en 2 casos desconocemos la forma de presentación. Veintidós se diagnosticaron por RM, 7 por Rx y 2 por TC, y el resto por combinación de métodos (tabla 1). El sitio más comúnmente afectado fue la cabeza femoral (14 pacientes), siendo bilateral en 12 casos. Le siguieron en frecuencia rodillas y hombros en 2 pacientes en cada caso, y en todos ellos de forma bilateral (tabla 2). Trece pacientes tuvieron 2 o más articulaciones involucradas. Al comienzo, 28 articulaciones estaban en estadio precolapso y en la última valoración 14 articulaciones mostraban signos radiográficos de colapso (tabla 3). En 8 articulaciones se realizó artroplastia por persistencia del dolor o limitación del rango de movimiento (tabla 4).

Tabla 2
Patrón de osteonecrosis en los 15 pacientes

Sitios afectados	N.º de pacientes		N.º de articulaciones
	Unilateral	Bilateral	
Caderas	2	12	26 (76%)
Rodillas	0	2	4 (12%)
Hombros	0	2	4 (12%)
Total			34

Tabla 3
Clasificación de la osteonecrosis al inicio y en la última evaluación

Articulaciones: 34	Ficat y Arlet	
	Inicio	Final
Estadio I	22	1
Estadio II	6	4
Estadio III	1	6
Estadio IV	0	8
Falta de datos	5	15

Tabla 4
Tratamiento de la osteonecrosis

Articulación	Reposo y descarga (N.º de articulaciones)	Reemplazo articular (N.º de articulaciones)
Cadera	23	8
Hombros	4	0
Rodilla	2	0

Cuando se compararon los pacientes con LES con y sin ON, se observaron diferencias en la edad de inicio de la enfermedad, proporción entre hombres y mujeres, tiempo de evolución del lupus y media del SLEDAI promedio. Al comparar comorbilidades, manifestaciones clínicas y perfil de anticuerpos, solo se encontró una asociación estadísticamente significativa entre ON y aspecto Cushing (60% vs. 26,5%, $p=0,014$, odds ratio 4,16 [1,4-6,6-12]), como puede verse en la [tabla 5](#).

La media del daño acumulado al segundo año fue significativamente mayor en los pacientes con ON ($p=0,042$), como puede observarse en la [tabla 6](#).

Cuando comparamos tratamientos, no encontramos diferencias en cuanto a la exposición al tratamiento citotóxico, ni pulsos de metilprednisolona, pero puede destacarse que el 100% de los pacientes con ON, a diferencia de un 77% de los pacientes sin ON, habían recibido antipalúdicos. En cuanto al tratamiento con esteroides, no hallamos diferencias en la dosis acumulada total ([fig. 1](#)) ni en la dosis promedio diaria en mg/día ([fig. 2](#)), como tampoco en la duración del tratamiento ([fig. 3](#)).

Discusión

La ON es la manifestación osteoarticular que mayor morbilidad genera en los pacientes con LES y quienes la relacionaron por primera vez fueron Dubois y Cozen en el año 1960¹². La prevalencia de ON en esta población fue del 9,5%, siendo este valor comparable con los publicados en otras series^{1-4,7,8,13-15,18}.

Coincidiendo con lo comunicado, la ON predominó en el grupo femenino, la articulación más comúnmente afectada fue la cadera, seguida por rodillas y hombros, en la gran mayoría de manera bilateral, y fue frecuente el compromiso de 2 o más articulaciones^{1-5,7,9-18}.

Los corticoides han sido ampliamente relacionados en la patogénesis de la ON. La duración del tratamiento³, la dosis acumulada total³, la dosis media diaria^{1,6,14} y el uso de altas dosis o grandes

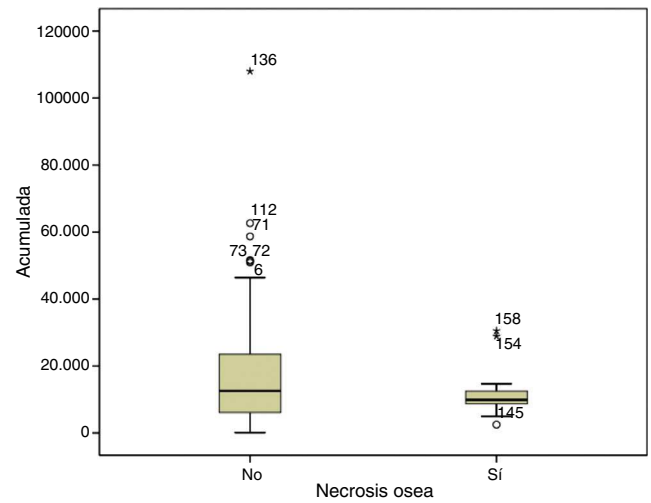


Figura 1. Dosis acumulada de esteroides (mg), $p=0,42$.

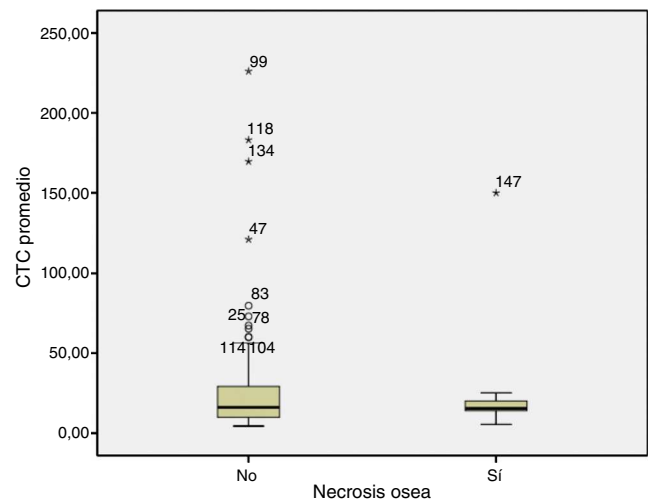


Figura 2. Dosis diaria promedio de esteroides (mg/día), $p=0,85$.

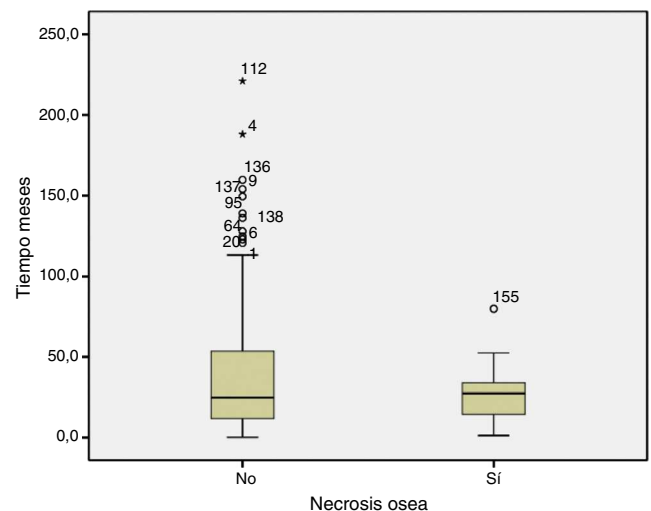


Figura 3. Duración total del tratamiento con esteroides (meses), $p=0,71$.

Tabla 5
Datos demográficos, actividad, manifestaciones clínicas y anticuerpos

	LES con ON N = 15	LES sin ON N = 143	p
Edad inicio LES (años), media ± DE	28 ± 11,72	28 ± 10,28	0,952
Sexo (mujeres/hombres)	13/2	132/11	0,356
Tiempo de evolución (meses), mediana ± DE	130 ± 82,56	106,5 ± 95,46	0,356
SLEDAI, media ± DE	2,71 ± 2,20	3,38 ± 3,48	0,724
Diabetes, (n.º pacientes)	0/14	2/128	
Hipotiroidismo, (n.º pacientes)	2/14	21/117	0,999
Aspecto Cushing ^a	9/15 (60%)	31/117 (26,5%)	0,014
Hipertensión arterial	6/15	34/131	0,358
Alcohol	1/14	3/105	
Tabaco	2/15	23/108	0,734
Neoplasias	1/15	9/113	
Alopecia	4 (27)	45 (31)	0,999
Rash malar	12 (80)	93 (65)	0,389
Fotosensibilidad	9 (60)	74 (52)	0,543
Fenóm. Raynaud	3 (20)	41 (27)	0,561
Livedo reticularis	1 (7)	7 (5)	
Úlceras mucosas	8 (53)	50 (35)	0,160
Artritis	12 (80)	111 (78)	0,865
Artrop. Jaccoud	1 (7)	6 (4)	
Compromiso renal	10 (67)	69 (48)	0,174
Comprom. cardíaco	4 (27)	43 (30)	0,999
Comprom. pulmonar	7 (47)	48 (33)	0,311
Comprom. neurológico	2 (13)	22 (15)	0,999
Miositis	0 (0)	1 (0,7)	
Vasculitis	3 (20)	18 (13)	0,424
Trombosis	2 (13)	7 (5)	0,205
Leucopenia	8 (53)	54 (38)	0,240
Linfopenia	10 (67)	76 (53)	0,317
Trombocitopenia	5 (33)	31 (22)	0,335
Anemia hemolítica	6 (40)	54 (38)	0,865
FAN (+)	12/15 (80)	96/133 (72)	0,760
Anti-ADNn (+)	5/13 (38)	49/113 (43)	0,777
Anti-Ro (+)	3/12 (25)	26/72 (36)	0,531
Anti-La (+)	0/9 (0)	12/61 (20)	
Anti-Sm (+)	0/7 (0)	18/55 (33)	
Anti-RNP (+)	1/6 (17)	21/51 (41)	
ACL (+)	2/9 (22)	30/73 (41)	0,471
AL (+)	2/8 (25)	12/53 (23)	0,999

^a OR = 4,16 (IC 95%, 1,4-12,6).

dosis acumulada de esteroides en diferentes períodos durante el primer año de la enfermedad^{1,2,5,14,15} han sido indicados como importantes factores en el desarrollo de esta complicación. Massardo et al.² encontraron que los pacientes con ON no tenían mayor dosis acumulada de esteroides, ni mayor dosis diaria promedio de esteroides, pero sí la duración del tratamiento fue menor. Esto implicaría que los pacientes con ON reciben grandes dosis de corticoides en un corto período. Según Mok et al.¹, la necesidad de altas dosis inicial de esteroides para el control de la enfermedad representa un factor de riesgo, más aún si son pacientes con anticuerpos anticardiolipinas positivos o desarrollaron aspecto Cushing.

Con respecto al uso de pulsos de metilprednisolona por vía intravenosa, Massardo et al.² consideran que son un factor de riesgo para ON; sin embargo, Migliaresi et al.¹⁵ no hallaron un riesgo

Tabla 6
Daño acumulado SLICC en pacientes con y sin osteonecrosis

SLICC/ACR damage index	LES con ON Media ± DE	LES sin ON Media ± DE	P
1.º año	0,60 ± 0,89 (n = 13)	0,48 ± 0,83 (n = 89)	0,402
2.º año	1,20 ± 1,30 (n = 13)	0,79 ± 1,01 (n = 82)	0,042
5.º año	1,40 ± 1,14 (n = 11)	1,62 ± 1,42 (n = 57)	0,999
10.º año	1,80 ± 0,84 (n = 5)	2,55 ± 2,40 (n = 29)	0,711

aumentado en pacientes que recibían pulsos de metilprednisolona. Por el contrario, este régimen de tratamiento reduciría el riesgo.

Nuestros resultados, al igual que lo publicado por otros autores, muestran que la dosis acumulada total^{2,5,7,9,15-17}, la dosis media diaria^{2,5,7,16}, la duración del tratamiento esteroideo^{1,2,5,7} y el tratamiento con pulsos de metilprednisolona^{1,15,18} no están asociados al desarrollo de ON. Es posible que la ON nos muestre pacientes que tienen una sensibilidad especial a los corticoides, tal cual se demuestra con el aspecto Cushing (tal como fue informado por Gladman, et al.)⁷.

Una asociación altamente significativa entre el aspecto Cushing previo y el desarrollo de ON ha sido observada en este y otros estudios¹⁻⁷. Es posible que el aumento del depósito de grasa a nivel troncal en estos pacientes vaya acompañado de un aumento en el tamaño y/o número de los lipocitos intramedulares⁵. Zizic et al.⁵ postulan que el tratamiento con corticoides resulta en una hipertrofia de los lipocitos intramedulares, que por la naturaleza rígida del hueso produce un incremento en la presión de la médula ósea. Este aumento de la presión resulta en una disminución del flujo sanguíneo e isquemia. El tejido isquémico se vuelve edematoso, resultando en un aumento adicional de la presión con una potenciación de la isquemia debido al síndrome compartimental secundario. Evidencia indirecta que soportan esta patogénesis proviene de resultados del tratamiento por descompresión del núcleo, el cual provee un rápido alivio de los síntomas y puede detener la enfermedad.

La relación entre ON y tratamiento antipalúdico o citotóxicos es discutida. Algunos autores no hallaron relación entre la toma de antipalúdicos y la presencia de ON^{9,18}; Mok et al. hallaron que los pacientes sin ON habían recibido tratamiento con antipalúdicos en mayor proporción que aquellos con ON¹. En nuestra serie (similar a lo hallado por Gladman et al.), destacamos que todos los pacientes que habían desarrollado ON habían recibido antipalúdicos, a diferencia de un 77% de pacientes sin ON³. Se podría postular que la actividad y la severidad del LES por sí mismas podrían predisponer a esta alteración.

A la ON se la ha asociado con vasculitis^{4,6}, fenómeno de Raynaud^{4,5,8}, compromiso neurológico^{1,8}, artritis³, tromboflebitis superficial⁶ y con hematuria y proteinuria², entre otras. En esta población, no se encontró relacionada con ninguna de las manifestaciones clínicas de LES.

No existe acuerdo sobre si existe una asociación entre los anticuerpos antifosfolípido y el desarrollo de ON en los pacientes con LES. Mont et al.⁶ encontraron asociación significativa entre ON y aCl IgG; Mok et al.¹ la relacionaron con anticoagulante lúpico, y Asherson et al.¹⁹ observaron que los pacientes con anticuerpos antifosfolípido y ON habían recibido menores dosis de esteroides que aquellos con ON y AC antifosfolipídicos negativos. Nosotros, al igual que en otras series, no hallamos diferencias en relación con la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos^{3,8,9,15,17,18}.

La actividad del LES y el uso de grandes dosis de esteroides en el momento de inicio de la ON o en el año previo al diagnóstico de la misma fueron relacionados significativamente con la presencia de ON^{9,10}. Otros autores comunicaron una ausencia de relación entre actividad y ON^{3,14,17,18}. Nosotros no hallamos diferencias entre la media de los promedios de SLEDAI entre un grupo y otro de pacientes; esto tal vez pueda ser explicado por la atenuación de los altos puntuación de actividad en los años previos al diagnóstico de ON por otros años con bajos valores de SLEDAI, por la falta de datos o por el reducido tamaño muestral.

El daño acumulado medido por SLICC, excluyendo el puntaje por ON, fue significativamente mayor al segundo año en el grupo de pacientes con ON. Otros estudios han fallado al buscar asociación con esta variable^{9,18}.

En conclusión, los pacientes con ON presentaron mayormente compromiso de caderas, de manera bilateral. El daño acumulado al

segundo año fue significativamente mayor que en los pacientes sin ON. Este estudio provee evidencias de que el aspecto Cushing es el principal factor de riesgo para el desarrollo de ON en pacientes con diagnóstico de LES. No se encontró relación con el tratamiento esteroideo, pudiendo ser que estos pacientes pertenezcan a un grupo de pacientes con sensibilidad especial a los esteroides. Ante la sospecha de ON en esta población de riesgo, técnicas muy sensibles como la RM pueden emplearse para llegar a un diagnóstico temprano.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Agradecimientos

A Elena Carrera y Liliana Contini, por la asistencia estadística (Unidad de Biometría, Departamento Matemática, Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, UNL, Santa Fe, Argentina).

También los autores agradecen a Raúl Galoppe, Ph.D. (Montclair State University), por su ayuda en la traducción del Resumen.

Bibliografía

- Mok CC, Lau CS, Wong RWS. Risk factors for avascular bone necrosis in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheum*. 1998;37:895–900.
- Massardo L, Jacobelli J, Leissner M, González M, Villarroel L, Rivero S. High-dose intravenous methylprednisolone therapy associated with osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1992;1:401–5.
- Gladman D, Urowitz M, Chaudhry-Ahluwalia V, Hallet D, Cook R. Predictive factors for symptomatic osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2001;28:761–5.
- Petri M. Musculoskeletal complications of systemic lupus erythematosus in the Hopkins Lupus Cohort: An update. *Arth Care Res*. 1995;8:137–45.
- Zizic TM, Marcoux C, Hungerford DS, Dansereaux JV. Corticosteroid therapy associated with ischemic necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1985;79:598–604.
- Mont MA, Glueck CJ, Pacheco IH, Ping W, Hungerford D, Petri M. Risk factors for osteonecrosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1997;24:654–62.
- Gladman D, Urowitz M. Morbidity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1987;14 Suppl 13:223–6.
- Aranow C, Zelicof S, Leslie D, Solomon S, Barland P, Norman A, et al. Clinically occult avascular necrosis of the hip in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1997;24:2318–22.
- Fialho SCMS, Bofá E, Vitule LF, Amico ED, Caparbo V, Gualandro S, et al. Disease activity as a major risk factor for osteonecrosis in early systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16:239–44.
- Sekiya F, Yamaji K, Yang K, Tsuda H, Takasaki Y. Investigation of occurrence of osteonecrosis of the femoral head after increasing corticosteroids in patients with recurring systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2010;30:1587–93.
- Mont MA, Jones LC. Manejo de la necrosis avascular en el lupus eritematoso sistémico. *Rheum Dis Clin North Am* (edición española). 2000;2:285–316.
- Dubois EL, Cozen L. Avascular (aseptic) bone necrosis associated with systemic lupus erythematosus. *JAMA*. 1960;174:968–71.
- Gladman D, Chaudhry-Ahluwalia V, Ibañez D, bogoch E, Urowitz M. Outcomes of symptomatic osteonecrosis in 95 patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2001;28:2226–9.
- Weiner ES, Abeles M. Aseptic necrosis and glucocorticosteroids in systemic lupus erythematosus: A reevaluation. *J Rheumatol*. 1989;16:604–8.
- Migliaresi S, Picillo U, Ambrosone L, di Palma G, Mallozzi M, Tessone E, et al. Avascular osteonecrosis in patients with SLE: Relation to corticosteroid therapy and anticardiolipin antibodies. *Lupus*. 1994;3:37–41.
- Smith F, Sweet D, Brunner C, Davis DS IV. Avascular necrosis in SLE. *Ann Rheum Dis*. 1976;35:227–32.
- Rascu A, Manger K, Kraetsch HG, Kalden JR, Manger B. Osteonecrosis in systemic lupus erythematosus, steroid-induced or a lupus-dependent manifestation? *Lupus*. 1996;5:323–7.
- Prasad R, Ibanez D, Gladman D, Urowitz M. The role of non-corticosteroid related factors in osteonecrosis (ON) in systemic lupus erythematosus: A nested case-control study of inception patients. *Lupus*. 2007;16:157–62.
- Asherson R, Lioté F, Page B, Meyer O, Buchanan N, Khamashta M, et al. Avascular necrosis of bone and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1993;20:284–8.