Alergia na metalowe wszczepy stosowane w ortopedii

Allergy to orthopaedic metallic implants

Danuta Dąbrowska[1], Jadwiga Roszkiewicz[2], Grzegorz Sosnowski[3], Tomasz Wójcik[3]

[1] Oddział Dermatologiczny, Wojewódzki Szpital Zespolony w Elblągu, ordynator: dr n. med. Anna Sobieszek-Kundro
[2] Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Jadwiga Roszkiewicz
[3] Oddział Chirurgii Urazowo-Ortopedycznej, Wojewódzki Szpital Zespolony w Elblągu, ordynator: lek. med. Grzegorz Sosnowski

Post Dermatol Alergol 2007; XXIV, 2: 99–103

Streszczenie

Przy wydłużeniu średniej długości życia społeczeństwa rośnie znaczenie współczesnej ortopedii. Zwiększa się liczba zabiegów operacyjnych z użyciem metalowych wszczepów, także w coraz młodszej populacji pacjentów. U części chorych dochodzi do powikłań dermatologicznych i ortopedycznych, które mogą być wyrazem nadwrażliwości na metale obecne w metalowych wszczepach.

Problem alergii na metale u pacjentów ze wszczepionymi metalowymi implantami jest poruszany od wielu lat przez lekarzy różnych specjalności. W latach 70. zauważono, że stosowane w ortopedii metalowe elementy (płyty, śruby, gwoździe i protezy) mogą powodować rozwój bądź nasilenie wyprysku kontaktowego, m.in. wyprysku kontaktowego na nikiel. Jednocześnie wyrażono przypuszczenie, że nadwrażliwość na składniki zawarte we wszczepach może tłumaczyć niektóre powikłania w ortopedii, np. zaburzenia zrostu kości czy dysfunkcję protez stawów. Problem ten do chwili obecnej jest niewyjaśniony.

Słowa kluczowe: alergia na metale, nadwrażliwość na protezy, wszczepy ortopedyczne.

Abstract

Today, due to increasing lifespan, the significance and range of orthopaedics is increasing. Orthopaedic surgeons are increasingly using metallic implants, particularly for younger patients. Some patients have orthopaedic and dermatological complications caused by sensitivity to metals included in metallic implants.

Allergy to metals in patients with metallic implants has been discussed for a long time by many specialists. In the 1970s growth and exacerbation of contact dermatitis especially nickel allergy caused by metallic implants (plates, screws, nails, prostheses), were noticed. Orthopaedic complications such as delayed or non-union of fractured bone and prosthesis loosening were linked with implant-related sensitivity. This problem has remained unresolved so far.

Key words: metal allergy, sensitivity to prostheses, orthopaedic implants.

Pierwsze wszczepiane endoprotezy stawów zbudowane były z różnych materiałów (kości słoniowej, platyny lub srebra). Niektóre źródła podają, że już przed naszą erą Aztekowie i Inkowie próbowali zespalać złamania kości udowej prętami drewnianymi wprowadzonymi śródszpikowo [1].

Do początków XX w. złamania kości były w większości urazami zagrażającymi życiu, a w większości otwartych złamań zalecano amputację złamanej kończyny. Właściwe rozpoznanie i operacyjne leczenie złamań kości stało się możliwe z początkiem XX w., wraz z odkryciem promieni X, dostępnością anestezji i zrozumieniem znaczenia aseptyki chirurgicznej [2].

Pierwszą endoprotezę stawu biodrowego zastosowano w 1962 r. Statyczne metalowe implanty używane do zespalania złamań kości wprowadzono w latach 50. XX w. [3].

Obecnie chorobę zwyrodnieniową stawów uznaje się za schorzenie cywilizacyjne, ponieważ częstość zmian martwiczych głowy kości udowej gwałtownie wzrasta. Dotyczy to pacjentów ze schorzeniami przewlekłymi, zwłaszcza reumatycznymi w przebiegu immunosupresji. Istotę problemu stanowi także stosunkowo młody wiek pacjentów oraz niekiedy konieczność wszczepiania endoprotez kilku stawów jednocześnie. Wzrosły przy tym oczekiwania pacjentów na szybkie

Adres do korespondencji: lek. med. Danuta Dąbrowska, Wojewódzki Szpital Zespolony w Elblągu, Oddział Dermatologiczny, ul. Królewiecka 146, 82-300 Elbląg, tel. +48 55 239 58 97 lub +48 0608 801 377, e-mail: ddabrowska@op.pl

Tab. 1. Skład metali wyrażony w % zawartości poszczególnych pierwiastków w najczęściej stosowanych w ortopedii stopach metali [5]

Nazwa stopu	Nikiel	Kobalt	Chrom	Tytan	Molibden	Aluminium	Wanad
stal nierdzewna	13–15	–	17–19	–	2–4	–	–
stop kobaltowy	–	62–67	27–30	–	5–7	–	–
stop tytanowy	–	–	–	81–91	–	5,5–6,5	–

i trwałe zniesienie bólu i znaczną poprawę funkcji motorycznej kończyn [4].

Najczęściej stosowanymi stopami w ortopedii są stal nierdzewna, stopy kobaltowe i tytanowe [3–6]. Skład chemiczny tych stopów przedstawiono w tab. 1. Ostatnio wynaleziono stal nierdzewną pozbawioną niklu, przeznaczoną dla pacjentów uczulonych na ten metal [6].

Należy zauważyć, że w podanej tabeli suma pierwiastków nie stanowi 100% w odniesieniu do niektórych stopów. Dane te są różne w publikacjach poszczególnych autorów. Holzwarth i wsp. [7] podkreślają, że te same rodzaje stopów mogą różnić się między sobą składem chemicznym. Badając alergię na składniki metalowych wszczepów, należy dokładnie znać skład danego implantu, ponieważ np. niewielkie ilości niklu mogą znajdować się w stopach kobaltowo-chromowych i tytanowych [7, 8] – można więc błędnie rozpoznać alergię na tytan, nie wiedząc o niewielkiej zawartości niklu w stopie tytanowym [8].

Współczesne osiągnięcia w zakresie metalurgii sprawiają, że stopy metali stosowane do produkcji metalowych implantów ortopedycznych coraz lepiej spełniają stawiane im wymagania obojętności biologicznej, odporności na ścieranie, małej podatności korozyjnej i odpowiedniej wytrzymałości [9].

Stan fizykochemiczny powierzchni metalowego wszczepu ulega zmianie wskutek przewodzenia przez implant prądów czynnościowych, przebiegu procesów korozyjnych i procesów tarcia. Powierzchnia wszczepu atakowana jest przez otaczające tkanki oraz płyny ustrojowe na drodze procesów oksydacyjnych. Ponadto mikroorganizmy, które przylegają do powierzchni implantu, mogą inicjować procesy chorobowe. Obecność bakterii oraz biofilmów na powierzchni wszczepu zmienia odpowiedź układu immunologicznego [3, 10].

Ukazało się wiele prac na temat korozji i zużywania się metalowych wszczepów. Stwierdzono, że do uwalniania metali ze stali nierdzewnej dochodzi pod wpływem kontaktu z potem, krwią i śliną [3–5]. Potwierdzono również obecność niklu w tkankach otaczających implant [11]. Co więcej, w okolicy wszczepu wykazano produkty zużycia ściernego mogące występować pod postacią cząstek zużytego implantu, kompleksów białek z metalami, wolnych jonów metali, nieorganicznych soli, metali utlenionych oraz metali związanych z hemosyderyną [12].

Badania dotyczące uwalniania metali z prawidłowo pod względem mechanicznym funkcjonujących endoprotez stawu biodrowego wykazały uwalnianie chromu i kobaltu w przypadku stopu kobaltowo-chromowego [12, 13] i uwalnianie tytanu w przypadku endoprotez tytanowych [12]. Pierwiastki te wykrywane były we krwi i moczu w stężeniu tym większym, im dłużej w organizmie obecna była endoproteza [12]. Jacobs i wsp. [12] stwierdzili, że u pacjenta z dysfunkcją endoprotezy stężenia kobaltu i chromu w surowicy oraz w moczu były znacznie wyższe niż u tegoż chorego przed badaniem i u chorych z prawidłowo funkcjonującą endoprotezą.

Badania przeprowadzone na królikach uczulonych na nikiel, u których stosowano wewnątrzszpikowe druty do zespolenia złamanych kości piszczelowych, wykazały zmniejszenie wytrzymałości kości, zwiększenie ich resorpcji, zmniejszoną liczbę osteocytów i słabszą odbudowę tkanki kostnej [14].

Hierholzer i wsp. [10] uważają, że infekcja w okolicy protezy związana jest z obecnością większej ilości metalu i akumulacją komórek immunokompetentnych w okolicy implantu. W tkankach ze stanem zapalnym tlen aktywny powoduje utlenianie niklu dwuwartościowego do niklu trzy- i czterowartościowego, który wyzwala reakcje alergiczne (aktywacji naiwnych limfocytów T). Infekcja, zdaniem Oiso i wsp. [15], ułatwia wywołanie alergii na metale, a alergia nasila stan zapalny w miejscu infekcji.

Do diagnostyki alergii na metale *in vivo* służą testy płatkowe, a *in vitro* – test transformacji blastycznej limfocytów (TTBL), test zahamowania migracji leukocytów i makrofagów, testy wykrywające odpowiedź humoralną (ELISA) oraz reakcja PCR [4, 5, 16–19]. Uważa się, że nie jest konieczne wykonanie TTBL, gdy wyniki testów płatkowych są dodatnie, gdyż w nadwrażliwości na nikiel i kobalt obserwowano dużą zgodność pomiędzy testami płatkowymi a TTBL [5, 20]. Jednak wykonywanie testów wyłącznie *in vitro* lub *in vivo* może dać wynik fałszywie ujemny [5, 19].

Przez kilkadziesiąt lat kojarzono reakcje alergiczne z niepożądanym działaniem takich metalowych elementów, jak płyty, śruby, gwoździe i endoprotezy. Jednocześnie wyrażono przypuszczenie, że nadwrażliwość typu późnego może tłumaczyć niektóre powikłania w ortopedii, np. zaburzenia zrostu kostnego po zespoleniach metalowymi łącznikami czy dysfunkcje endoprotez stawów [4, 20–27]. Wielu autorów podaje, że zmiany wypryskowe na skórze są częściej spowodowane implantami statycznymi niż dynamicznymi [4, 5, 21].

Wyniki badań nad protezami polietylenowymi w latach 80. wykazały, że protezy te można stosować bez-

piecznie nawet u osób z nadwrażliwością na metale. Co więcej, niektóre badania sugerują, że protezy te indukowały tolerancję na metale [28, 29].

W niektórych przypadkach klinicznie oczywiste objawy alergiczne prowadziły do konieczności usunięcia wszczepu [4, 20, 22, 23, 30], stwierdzono bowiem ciężkie alergiczne zapalenie skóry, pokrzywkę i zapalenie naczyń krwionośnych [20, 22, 26]. Zmiany o charakterze wyprysku mogą być zlokalizowane w okolicy wszczepu lub mogą być uogólnione (wyprysk krwiopochodny). Opisano też przypadek wyprysku rąk po zastosowaniu metalowych łączników do leczenia złamań kości podudzia [23] oraz takie powikłania, jak metalozę, czyli metaliczne zabarwienie otaczających tkanek, rozległe włóknienie okołoprotezowe i martwicę mięśni.

W latach 70. i 80. zauważono, że częstość alergii na metale po implantacji endoprotez stawu biodrowego (metal do metalu) była wyższa niż przed zabiegiem oraz szczególnie wysoka u pacjentów z dysfunkcją endoprotez. Obrazuje to ryc. 1. [4, 5, 26–29, 31–33]. Wysnuto wnioski, że dysfunkcja endoprotezy może być spowodowana nadwrażliwością na składniki implantu lub *vice versa* – uczulenie na metale może być wywołane obluzowaniem protezy [34]. Problem ten nie jest do chwili obecnej wyjaśniony.

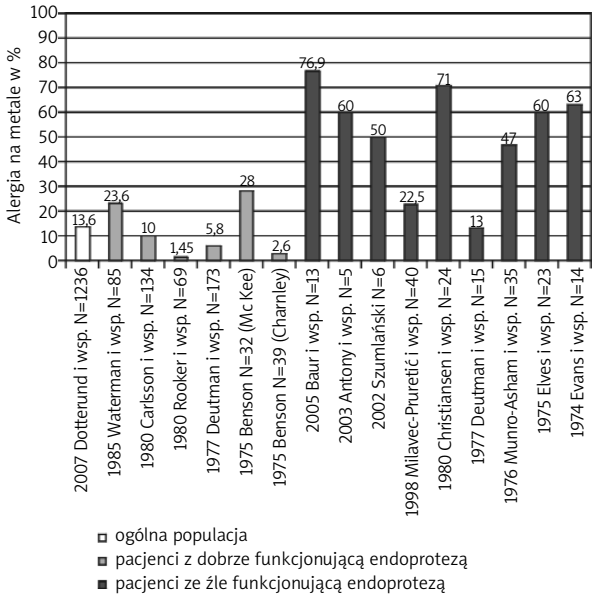
Ostatnio opisano dysfunkcję protezy stawu biodrowego spowodowaną alergią na kobalt przy ujemnych testach płatkowych i bez wykwitów patologicznych na skórze. Autorzy [19] stwierdzili obecność limfocytów T pamięci CD45RO+ w tkankach przylegających do implantu. Limfocyty te wykazywały proliferacyjną odpowiedź na kobalt. Stwierdzono, że nadwrażliwość na metale nie musi dotyczyć wyłącznie skóry.

Szumlański [4] oraz Buczyłko i wsp. [35] zauważyli, że u pacjentów z dysfunkcją endoprotezy po kilku tygodniach od implantacji protezy tworzyła się jałowa przetoka ulegająca następnie nadkażeniu bakteryjnemu. Pacjenci, u których doszło do tego rodzaju powikłań, byli uczuleni na metale zawarte w endoprotezie.

Carlsson i wsp. [36] u pacjentów, którym wszczepiono implanty zawierające metale, na jakie byli uczuleni, wykazali, że tylko 1 pacjent z 18 wykazywał zaostrzenie wyprysku, a u 3 zmiany skórne miały łagodny przebieg. Jedynie u 2 pacjentów wystąpiło obluzowanie protez stawów.

Dowodem na istnienie związku między wypryskiem na metale a wstawionym implantem jest ustąpienie zmian skórnych po usunięciu wszczepu, przy utrzymujących się dodatnich wynikach testów płatkowych [5, 20, 23, 25].

Obecnie stosowane metalowe wszczepy nowej generacji wykazują znacznie lepsze właściwości fizyczne, są bardziej odporne na korozję i ścieranie, a także alergizują w mniejszym stopniu [16, 34, 37, 38]. Nie ma zgodności co do roli alergii na metale w ortopedii. Jedni autorzy uważają, że alergia na metalowe wszczepy należy do kazuistyki [24, 36], inni, że wynosi poniżej 1% [5], a wg niektórych źródeł, że może być przyczyną do 50% powikłań ortopedycznych, aseptycznych o niewyjaśnionej przyczynie [4, 21, 35].



Ryc. 1. Częstość alergii na metale (nikiel, chrom i kobalt) u pacjentów po implantacji endoprotezy stawu biodrowego

W chwili obecnej rezultaty wstawiania endoprotez są dobre, a powikłania ortopedyczne szacuje się na ok. 5–10%, nie komentuje się przy tym występowania reakcji skórnych [34, 37].

Należy mieć jednak na uwadze, że wszystkie wszczepy korodują i zużywają się [5]. Problem ten może okazać się aktualny w związku z tendencją do coraz częstszego stosowania protez metalowych u coraz młodszych pacjentów [27].

Okres obserwacji pacjentów po implantacji metalowych wszczepów powinien być długi, zwłaszcza, że wylęganie alergii kontaktowej na metale może trwać kilka, a nawet kilkanaście lat [39].

W literaturze znajdują się skrajnie różne opinie dotyczące wykonywania testów płatkowych przed i po zabiegu operacyjnym. Jedni autorzy uważają, że przed planowanym zabiegiem wszczepiania endoprotez stawów należy wykonać testy płatkowe [20, 22, 23, 35], a inni, że w ogóle nie ma takiej potrzeby [24]. Ogólnie panuje pogląd, że wykonywanie testów płatkowych jest zalecane w momencie wystąpienia powikłań [15, 23, 40]. Należy tu dodać, że powikłania ortopedyczne spowodowane alergią na metale mogą przebiegać bez jakichkolwiek zmian skórnych oraz przy ujemnych testach płatkowych [19].

W przypadku wystąpienia powikłań przeprowadza się tzw. operacje rewizyjne. Zabiegi te wymagają dużego doświadczenia zespołu operacyjnego, często przeszczepów kostnych czy użycia protez o specjalnej konstrukcji [4]. Dlatego ważne jest uwzględnienie w etiopatogenezie powikłań ortopedycznych alergii na składniki wszczepów, aby zapobiegać powstawaniu komplikacji pooperacyjnych. Przysparzają one cierpień chorym i są problemem natury medyczno-ekonomicznej.

Mechanizm powstawania alergii na metale zawarte w implantach nie jest w pełni poznany. Co więcej, nie ma w chwili obecnej doskonałej metody diagnostycznej. Potrzebne są badania nad korelacją dodatnich wyników badań *in vitro, in vivo* oraz obecnością objawów klinicznych nadwrażliwości na składniki wszczepów.

Niewyjaśniony pozostaje fakt, że u niektórych pacjentów po implantacji metalowych wszczepów dochodzi do rozwoju tolerancji na metale i negatywizacji testów płatkowych, natomiast tylko u niektórych do powikłań dermatologicznych i/lub ortopedycznych. Nie stwierdzono dotąd ryzyka występowania powikłań alergicznych, jakie niosą ze sobą implanty u osób zdrowych i uczulonych na metale.

W związku z tym najważniejszym i prostym pozostaje dokładnie przeprowadzony wywiad w kierunku obecności objawów klinicznych alergii kontaktowej na metale [38]. W badaniu podmiotowym należy uwzględnić alergiczny wywiad osobniczy i rodzinny oraz wykonywany zawód.

Dodatni wywiad w kierunku występowania objawów nadwrażliwości kontaktowej na metale i wtórne zaostrzenie zmian wypryskowych powinny być ostrzeżeniem przed możliwością wystąpienia powikłań po operacjach implantacji metalowych wszczepów.

Piśmiennictwo

1. Gusta A. Historia i współczesność osteosyntezy. Ortop Traumatol Rehab 2003; 5: 599-607.
2. Slone RM, Heare MM, Vander Griend RA, et al. Materiały do zespoleń ortopedycznych. Med Prakt 1992; 10: 55-68.
3. Świerczyńska-Machura D, Kieć-Świerczyńska M, Kręcisz B, Pałczyński C. Alergia na składowe implantów. Alergia, Astma, Immunol 2004; 9: 128-32.
4. Szumlański A. Uczulenia na chrom, nikiel, kobalt u pacjentów ortopedyczno-urazowych. Praca doktorska 2002, Biblioteka Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.
5. Hallab NJ, Merritt K, Jacobs JJ. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. J Bone Joint Surg Am 2001; 83-A: 428-36.
6. Disegi JA, Eschbach L. Stainless steel in bone surgery. Int J Care Injured 2000; 31 (suppl. 4): 2-6.
7. Holzwarth U, Thomas P, Kachler W, et al. Metallurgical differentiation of cobalt-chromium alloys for implants. Orthopade 2005; 34: 1046-7, 1049-51.
8. Schuh A, Thomas P, Kachler W, et al. Allergic potential of titanium implants. Orthopade 2005; 34: 327-8, 330-3.
9. Balin A, Toborek J. Wpływ cech materiałowych i konstrukcyjnych komponentów sztucznego stawu biodrowego na jego biofunkcjonalność. Kwart Ortoped 1998; 2: 124-33.
10. Hierholzer S, Hierholzer G, Sauer KH, Paterson RS. Increased corrosion of stainless steel implants in infected plates fractures. Arch Orthop Trauma Surg 1984; 102: 198-200.
11. Samitz MH, Katz SA. Nickel dermatitis hazards from prostheses. In vivo and in vitro solubilization studies. Br J Dermatol 1975; 92: 287-90.
12. Jacobs JJ, Skipor AK, Patterson LM, et al. Metal release in patients who have had a primary total hip arthroplasty. A prospective, controlled, longitudinal study. J Bone Joint Surg Am 1998; 80: 1447-58.
13. Coleman RF, Herrington J, Scales JT. Concentration of wear products in hair, blood, and urine after total hip replacement. Br Med J 1973; 1: 527-9.
14. Brown SA, Devine SD, Merritt K. Metal allergy, metal implants and fracture healing. Biomater Med Devices Artif Organs 1983; 11: 73-81.
15. Oiso N, Komeda T, Fukai K, et al. Metal allergy to implanted orthopaedic prosthesis after postoperative *Staphylococcus aureus* infection. Contact Dermatitis 2004; 51: 151-3.
16. Hallab NJ, Mikecz K, Jacobs JJ. A triple assay technique for the evaluation of metal-induced, delayed-type hypersensitivity responses in patients with or receiving total joint arthroplasty. J Biomed Mater Res 2000; 53: 480-89.
17. Panasiuk J. Zastosowanie testu transformacji blastycznej limfocytów do wykrywania nadwrażliwości na chrom, nikiel i kobalt. Przeg Dermatol 1983; 1: 49-55.
18. Yang J, Merritt K. Detection of antibodies against corrosion products in patients after Co-Cr total joint replacements. J Biomed Mater Res 1994; 28: 1249-58.
19. Schoberl A, Summer B, Jakob AT, et al. Periimplantar cobalt-specific DTH reaction in patch test negative patient with failure of hip arthroplasty. J Allergy Clin Immunol 2004; 2 suppl.: 250-1.
20. Śpiewak R, Brewczyński PZ. Powikłania po stabilizacji płytą metalową złamania kości udowej u chorej z alergią kontaktową na chrom, nikiel i kobalt. Pol Tyg Lek 1993; 48: 651-2.
21. Szumlański A, Buczyłko K, Weiss W. Nadwrażliwość na nikiel, chrom i kobalt jako przyczyna powikłań u pacjentów ortopedyczno-urazowych. Ortopedia i traumatologia u progu nowego Milenium. Zjazd Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego Bydgoszcz 2002; 356-9.
22. Tuszyński W, Kurowska-Madejska Z. Wartość testów skórnych w uczuleniu na stop CO-CR-MO i stal po implantacji endoprotez i materiałów do zespoleń kości. Chir Narz Ruchu Ortop Pol 1986; 6: 482-5.
23. Thomas RH, Rademaker M, Goddard NJ, Munro DD. Severe eczema of the hands due to an orthopaedic plate made of Vitallium. Br Med J 1987; 294: 106-7.
24. Assier-Bonnet H, Lestang P, Revuz J. Contact sensitivity to surgical skin clips. Contact Dermatitis 1998; 38: 117.
25. Kanerva L, Forstrom L. Allergic nickel and chromate hand dermatitis induced by orthopaedic metal implant. Contact Dermatitis 2001; 44: 103-4.
26. Evans EM, Freeman MA, Miller AJ, Vernon-Roberts B. Metal sensitivity as a cause of bone necrosis and loosening of the prosthesis in total joint replacement. J Bone Joint Surg Br 1974; 56-B: 626-42.
27. Antony FC, Holden CA. Metal allergy resurfaces in failed hip endoprostheses. Contact Dermatitis 2003; 48: 49-50.
28. Waterman AH, Schrik JJ. Allergy in hip arthroplasty. Contact Dermatitis 1985; 13: 294-301.
29. Rooker GD, Wilkinson JD. Metal sensitivity in patients undergoing hip replacement. A prospective study. J Bone Joint Surg Br 1980; 62-B: 502-5.
30. Mazurkiewicz Z, Przydatek S. Patologie tkanek miękkich wikłające zewnętrzną stabilizację. Chir Narz Ruchu Ortop Pol 1996; 1: 193-5.
31. Milavec-Puretic V, Orlić D, Marusić A. Sensitivity to metals in 40 patients with failed hip endoprosthesis. Arch Orthop Trauma Surg 1998; 117: 383-6.
32. Baur W, Honle W, Willert HG, Schuh A. Pathological findings in tissue surrounding revised metal/metal articulations. Orthopade 2005; 34: 225-6, 228-33.

33. Dotterud LK, Smith-Sivertsen T. Allergic contact sensitization in general adult population: a population-based study from Northern Norway. Contact Dermatitis 2007; 56: 10-15.
34. Gawkrodger DJ. Metal sensitivities and orthopaedic implants revisited: the potential for metal allergy with the new metal-on-metal joint prostheses. Br J Dermatol 2003; 148: 1089-93.
35. Buczyłko K, Szumlański A. Wszczepienie osobie uczulonej implantu z domieszką niklu rodzi konsekwencje powikłań. Puls Med 2003; 6: 55.
36. Carlsson A, Moller H. Implantation of orthopaedic devices in patients with metal allergy. Acta Derm Venereol 1989; 69: 62-6.
37. Villar RN. Failed hip replacement. BMJ 1992; 4: 3-4.
38. Gliński W, Rudzki E. Alergologia dla lekarzy dermatologów. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2002.
39. Grubska-Suchanek E, Smętek M, Wilkowska A, Szarmach H. Alergia kontaktowa w makroregionie gdańskim w latach 1983–1993. Przeg Dermatol 1996; 83: 603-8.
40. Liebhart J, Kuś H, Martosz M. Alergia na nikiel, chrom i kobalt po zespoleniu kości za pomocą łączników metalowych. Pol Merk Lek 2000; 47: 316-8.