

A. Nicolli¹, F. Chiara¹, I. Bortoletti¹, F. Pasqualato¹, M. Mongillo¹, A. Gambalunga¹, F. Biggi², A. Trevisan¹

Rilascio di metalli da protesi d'anca metallo-su-metallo

¹ Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica, Università di Padova, Via Giustiniani 2, 35128 Padova

² U.O. Ortopedia e Traumatologia, Ospedale San Martino, Via Feltrina 57, 32100 Belluno

RIASSUNTO. Il presente studio ha preso in esame le concentrazioni ematiche e urinarie di Cr e Co di 30 pazienti portatori di protesi metallo-su-metallo senza segni di usura e di 6 pazienti con protesi recanti chiari segni di usura e metallosi. La determinazione nei liquidi biologici ha dimostrato nei portatori di protesi non usurate una concentrazione dei metalli (media geometrica) solo modestamente aumentata (CoS 0,5 µg/l, CoU 5,7 µg/l, CrS 0,8 µg/l, CrU 3,4 µg/l) rispetto ai valori di riferimento, mentre l'usura è stata causa di un rilevante aumento della concentrazione sia del Co (CoS 94,6 µg/l, CoU 334,5 µg/l) che del Cr (CrS 57,7 µg/l, CrU 89,4 µg/l). Come dimostrano i risultati, le protesi ben funzionanti non sembrano essere causa di particolari rischi per i pazienti, mentre all'usura si associano elevati livelli dei metalli nei liquidi biologici.

Abstract. RELEASE OF METALS FROM METAL-ON-METAL HIP PROSTHESES. The present study examined blood and urinary concentrations of Cr and Co in 30 patients with metal-on-metal hip prostheses without signs of wear and 6 patients with prosthetic bearing and clear signs of wear and metallosis. The determination in biological fluids showed in patients with not signs of wear the geometric mean concentration of metals only modestly increased (CoS 0.5 µg/l, CoU 5.7 µg/l, CrS 0.8 µg/l, CrU 3.4 µg/l) compared to the reference values, while the wear caused a significant increase in the concentration of both Co (CoS 94.6 µg/l, CoU 334.5 µg/l) and Cr (CrS 57.7 µg/l, CrU 89.4 µg/l). As the results, the not functioning implants are a risks to the patients and are associated with high levels of metals in biological fluids. Currently, the patients with metallosis had not signs and symptoms associated with metal toxicity, but high concentrations could to cause kidney, peripheral nervous system, heart, and thyroid damage.

Key words: hip prostheses, cobalt, chrome.

Introduzione

È noto che le protesi d'anca metallo-su-metallo possono essere causa di un incremento della concentrazione ematica di ioni metallici, in particolare cromo (Cr) e cobalto (Co) (1-3). In genere si osserva un significativo aumento tre mesi dopo la sostituzione dell'anca danneggiata con la protesi, senza ulteriori aumenti ad un anno (4). Il livello di ioni metallici sembra declinare lentamente nei successivi cinque anni (5).

Qualora la protesi sia ben funzionante, la quota circolante di ioni Cr e Co è generalmente bassa (6), mentre l'usura sembra essere il responsabile di un più rilevante incremento (3), dovuto ad un effetto combinato della corrosione dell'impianto e delle particelle rilasciate (7). A livello tissutale, il Co si trova in genere allo stato metallico mentre il Cr si trova sotto forma di sale [Cr(III)PO₄], nel suo stato di ossidazione 3⁺ (8).

Una ulteriore causa di rilascio di ioni metallici è la mobilizzazione della protesi (2). Altrettanto significativo come fattore di rischio sembra essere il sesso femminile (6), mentre il diametro della testa (minore il diametro maggiore il rilascio) sembra influenzare il livello degli ioni metallici (9). Fattore non favorente pare invece essere l'attività fisica (4, 10).

Il problema principale è quindi la metallosi, ovvero la cronica infiltrazione di detriti metallici accompagnata da una flogosi cronica nei tessuti periprotetici (11), evento che può essere causa di intossicazione da metalli anche grave (11-13).

Il Co e il Cr sono elementi metallici noti da un lato per la loro essenzialità e dall'altro per la loro tossicità.

Il Co è, in piccole quantità, un nutriente essenziale sotto forma di cobalamina, un anello tetrapirrolico contenente Co e componente critico della vitamina B₁₂. Il Co, oltre a causare per via inalatoria irritazione delle vie respiratorie e, ad elevate concentrazioni, pneumoconiosi da metalli duri, può causare gozzo ipotiroideo, effetti sul sistema cardiovascolare (aumento della pressione arteriosa, cardiomiopatia con segni di congestione cardiaca) ed effetti neurotossici.

Il Cr è rinvenibile sotto vari stati di ossidazione, in particolare 3⁺ e 6⁺. Il Cr 3⁺ [Cr(III)] è un nutriente naturale con un ruolo importante nel metabolismo del glucosio. Il

Cr 6⁺ [Cr(VI)] è invece di origine antropogenica. Il Cr(VI), al contrario del Cr(III), entra rapidamente nelle cellule ove è immediatamente ridotto a Cr(V), Cr(IV) e, infine, Cr(III) per mezzo dell'ascorbato, del glutatone ridotto e della cisteina. Come Cr(III) è in grado di legarsi alle macromolecole endogene, in particolare il DNA. Paradossalmente, il Cr(III), pur non essendo in grado di entrare nelle cellule è il responsabile degli effetti tossici, soprattutto cancerogeni, del metallo. Infatti, mentre il Cr(VI) è classificato come cancerogeno per l'uomo (gruppo 1) dall'IARC, il Cr(III) è classificato nel gruppo 3 (agente non classificabile come cancerogeno). È inoltre noto per gli effetti nefrotossici.

Per quanto riguarda gli impianti metallici, l'IARC li classifica nel gruppo 2B (possibili cancerogeni per l'uomo), come riportato da McGregor *et al.* (14). Al proposito, Gillespie *et al.* (15) riportarono una significativa aumentata incidenza di neoplasie del sistema linfatico nella decade successiva all'impianto. Una successiva analisi (16) non ha però confermato i precedenti risultati.

D'altro canto, alcuni studi recenti mettono in rilievo un aumento di aneuploidie e traslocazioni cromosomiche (17, 18) entro due anni dall'impianto della protesi, oltre ad un aumento di aberrazioni cromosomiche (19).

L'obiettivo della presente ricerca è stato quello di monitorare i pazienti operati per sostituzione dell'anca con protesi metallo-su-metallo in relazione al rilascio di metalli.

Materiali e metodi

Sono state determinate le concentrazioni ematiche e urinarie di Cr e Co in 30 pazienti portatori di protesi metallo-su-metallo senza segni di usura (19 maschi e 11 femmine, età media 61 anni, mediamente 3 anni dopo l'intervento) e di 6 pazienti (4 maschi e 2 femmine, età media 54 anni, mediamente 5 anni dopo l'intervento) con protesi recanti chiari segni di usura e metallosi. Nessuno dei 36 pazienti presentava una anamnesi significativa per esposizione lavorativa a metalli pesanti.

I metalli sono stati determinati nel sangue e nelle urine (campione estemporaneo) mediante spettrofotometria per assorbimento atomico con effetto Zeman. I valori ottenuti sono stati confrontati coi valori di riferimento (SIVR 2011) che sono: CrS 0,1-0,5 µg/l, CoS 0,05-0,1 µg/l, CrU 0,05-0,35 µg/l, CoU 0,1-1,5 µg/l.

Risultati e discussione

La determinazione nei liquidi biologici ha dimostrato nei portatori di protesi non usurate una concentrazione dei metalli (media geometrica, anche se con un range molto ampio) solo modificamente aumentata (CoS 0,47 µg/l, CoU 5,74 µg/l, CrS 0,83 µg/l, CrU 3,36 µg/l) rispetto ai valori di riferimento, mentre l'usura è stata causa di un rilevante aumento della concentrazione sia del Co (CoS 94,6 µg/l, CoU 334,5 µg/l) che del Cr (CrS 57,7 µg/l, CrU 89,4 µg/l). I risultati sono riassunti in Tabella I.

Come dimostrano i risultati, le protesi ben funzionanti evidenziano un significativo aumento dei metalli nei liquidi biologici, ma apparentemente, in accordo con la letteratura, non sembrano essere causa di particolari rischi per i pazienti, mentre all'usura e alla conseguente metallosi si associano elevati livelli di metalli. In alcuni casi di metallosi, sono stati descritti effetti sul sistema nervoso periferico (polineuropatia) legata alla tossicità dei metalli (11). Al momento, i 6 pazienti con usura della protesi non presentano segni e sintomi collegabili ad una intossicazione da metalli, ma l'elevata concentrazione potrebbe essere causa di insorgenza di danni soprattutto renali, neurologici, tiroidei e cardiaci. I soggetti con protesi metallo-su-metallo usurate associate a metallosi devono quindi essere attentamente valutati per prevenire potenziali danni, anche se sono necessari ulteriori studi prospettici per valutare l'effettiva correlazione tra elevate concentrazioni di metalli e conseguenti effetti tossici.

Pur in una casistica limitata, appare evidente come le protesi usurate siano maggiormente presenti nei soggetti più giovani, ponendo alcune questioni cui non è facile dare una risposta sul rapporto tra attività fisica (probabilmente maggiore nei soggetti più giovani) e l'usura delle protesi con rilascio di metalli, relazione per altro non dimostrata (4, 10).

Un problema di rilevante importanza riguarda quindi il significato dell'aumento dei metalli nei liquidi biologici come conseguenza del depositarsi di detriti nei tessuti con flogosi cronica (metallosi). Va fatto notare che, per quanto riguarda il Cr, esso si trova nello stato di ossidazione 3⁺. Ricordiamo che se il Cr³⁺ ha una limitata capacità di entrare nelle cellule, è d'altro canto la forma tossica, poiché è in tale stato di ossidazione che viene rapidamente (circa un minuto) ridotto da Cr⁶⁺, e può interagire coi bersagli biologici.

È da notare e considerare con attenzione il diverso approccio tra l'esposizione professionale e questa tipologia

Tabella I. Valori dei metalli (Co e Cr) nei liquidi biologici di pazienti sottoposti ad artroplastica con protesi metallo-su-metallo sia in relazione all'integrità della protesi che della sua usura

	protesi integra			
	media±DS	mediana	media geometrica	range
età (anni)	60,9±9,2	62	60,2	45-83
CoS (µg/l)	2,5±4,6	0,1	0,47	0,1-17,5
CoU (µg/l)	13,6±23,4	5,19	5,74	0,1-99,1
CrS (µg/l)	3,1±5,2	0,66	0,83	0,1-17,1
CrU (µg/l)	10,1±19,3	3,04	3,36	0,1-83,5
	protesi usurata			
	media±DS	mediana	media geometrica	range
età (anni)	54,2±9,3	52	53,6	44-71
CoS (µg/l)	136,2±107,4	108	94,55	12,2-330
CoU (µg/l)	418,8±327,0	307,5	334,45	124-1032
CrS (µg/l)	68,8±37,9	68,45	57,60	16,6-122,5
CrU (µg/l)	122,8±106,7	73,6	89,4	35,7-288

di esposizione che si può definire "dall'interno". È chiaro che a livello professionale elevati livelli di metalli come quelli riscontrati nei portatori di protesi d'anca dovrebbero indurre ad azioni congrue a ridurre il rischio, se non drastiche come la chiusura dell'attività produttiva.

In questo caso ci troviamo di fronte a problemi di natura diversa, anche se in letteratura (11-13) sono descritti casi di intossicazione in seguito a rilevante rilascio di metalli dalle protesi con livelli ematici e urinari molto elevati (concentrazioni ematiche anche superiori ai 500 µg/l). Non va inoltre dimenticata la possibile ipersensibilità ai metalli (20).

In conclusione, questo studio preliminare indica come sia di rilevante importanza il modo di affrontare il problema. Le protesi non usurate debbono essere monitorate nel tempo e soprattutto deve essere monitorato lo stato di salute dei soggetti in relazione ai possibili effetti tossici dei due metalli. Le protesi usurate, che in genere causano anche problemi a livelli articolare, vanno sostituite e il paziente monitorato nel tempo successivo al reimpianto. In genere si assiste ad una progressiva riduzione della concentrazione dei metalli sino alla normalizzazione. Da tenere presente infine che se è stata avanzata l'ipotesi di trattamenti chelanti con sodio 2,3-dimercaptopropano-1-sulfonato, non è stata dimostrata la sicura efficacia; al contrario non vengono raccomandati per i gravi effetti collaterali e alla possibile alterazione degli impianti metallici (12). Anche trattamenti con EDTA hanno un significato poco chiaro (13).

Bibliografia

- 1) Jacobs JJ, Skipor AK, Black J, Urban RM, Galante JO. Release and excretion of metal in patients who have a total hip-replacement component made of titanium-base alloy. *J Bone Joint Surg Am* 1991; 73: 1475-1486.
- 2) Kreibich DN, Moran CG, Delves HT, Owen TD, Pinder IM. Systemic release of cobalt and chromium after uncemented total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1996; 78: 18-21.
- 3) Brodner W, Bitzan P, Meisinger V, Kaider A, Gottsauner-Wolf F, Kotz R. Elevated serum cobalt with metal-on-metal articulating surfaces. *J Bone Joint Surg Br* 1997; 79-B: 316-3217.
- 4) Imanishi T, Hasegawa M, Sudo A. Serum metal ion levels after second-generation metal-on-metal total hip arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg* 2010; 130: 1447-1450.
- 5) deSouza RM, Parsons NR, Oni T, Dalton P, Costa M, Krikler S. Metal ion levels following resurfacing arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg Br* 2010; 92: 1642-1647.
- 6) Delaunay C, Petit I, Learmonth ID, Oger P, Vendittoli PA. Metal-on-metal bearings total hip arthroplasty: the cobalt and chromium ions release concern. *Orthop Traumatol Surg Res* 2010; 96: 894-904.
- 7) Moroni A, Savarino L, Cadossi M, Baldini N, Giannini S. Does ion release differ between hip resurfacing and metal-on-metal THA? *Clin Orth Relat Res* 2008; 466: 700-707.
- 8) Hart AJ, Quinn PD, Sampson B, Sandison A, Atkinson KD, Skinner JA, Powell JJ, Mosselmans JWF. The chemical form of metallic debris in tissues surrounding metal-on-metal hips with unexplained failure. *Acta Biomater* 2010; 6: 4439-4446.
- 9) Hallows RK, Pelt CE, Erickson JA, Peters CL. Serum metal ion concentration: comparison between small and large head metal-on-metal total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2011 in press
- 10) Pattyn CA, Lauwagie AN, Verdonk RC. Whole blood metal ion concentrations in correlation with activity level in three different metal-on-metal bearings. *J Arthroplasty* 2011; 26: 58-64.
- 11) Ikeda T, Takahashi K, Kabata T, Sakagoshi D, Tomita K, Yamada M. Polyneuropathy caused by cobalt-chromium metallosis after total hip replacement. *Muscle Nerve* 2010; 42: 140-143.
- 12) Oldenburg M, Wegner R, Baur X. Severe cobalt intoxication due to prosthesis wear in repeated total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2009; 4: 825.e15-825.e20.
- 13) Steens W, von Foerster G, Katzer A. Severe cobalt poisoning with loss of sight after ceramic-metal pairing in a hip-A case report. *Acta Orthop* 2006; 77: 830-832.
- 14) McGregor DB, Baan RA, Partensky C, Rice JM, Willbourn JD. Evaluation of the carcinogenic risks to humans associated with surgical implants and other foreign bodies-a report of an IARC Monographs Programme Meeting. *Eur J Cancer* 2000; 36: 307-313.
- 15) Gillespie WJ, Frampton CMA, Henderson RJ, Ryan PM. The incidence of cancer following total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1988; 70: 539-542.
- 16) Mathiesen EK, Ahlbom A, Bermann G, Urban Lindgren J. Total hip replacement and cancer. *J Bone Joint Surg (Br)* 1995; 77: 345-350.
- 17) Doherty AT, Howell RT, Ellis LA, Bisbinas I, Learmonth ID, Newson R, Case CP. Increased chromosome translocations and aneuploidy in peripheral blood lymphocytes of patients having revision arthroplasty of the hip. *J Bone J Surg Br* 2001; 83: 1075-1081.
- 18) Ladon D, Doherty A, Newson R, Turner J, Bhamra M, Case CP. Changes in metal levels and chromosome aberrations in the peripheral blood of patients after metal-on-metal hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2004; 19 (suppl 3): 78-83.
- 19) Dunstan E, Ladon D, Whittingham-Jones P, Carrington R, Briggs TWR. Chromosomal aberrations in the peripheral blood of patients with metal-on-metal hip bearings. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90: 517-522.
- 20) Frigerio E, Pigatto PD, Guzzi G, Altomare G. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants: a prospective study. *Contact Dermatitis* 2011; 64: 273-279.

Richiesta estratti: Prof. Andrea Trevisan - Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica, Università di Padova, Via Giustiniani 2, 35128 Padova, Italy - E-mail: andrea.trevisan@unipd.it