



Armando Del Prete¹ (foto)
Pierpaolo Ciprini¹
Christian Carulli¹
Annalisa Grillo²
Claudia Ferrero²
Anna Maria Carossino³
Roberto Civinini¹
Giulio Arcangeli²
Maria Luisa Brandi³
Massimo Innocenti¹

¹ Clinica Ortopedica, Università di Firenze;
² Istituto di Medicina del Lavoro, AOU
Careggi; ³ SOD Malattie del Metabolismo
Osseo, Università di Firenze

Indirizzo per la corrispondenza:

Christian Carulli

Clinica Ortopedica, Università di Firenze
largo Piero Palagi 1, 50139 Firenze
Tel. +39 055 7948286
Fax +39 055 432145
E-mail: christian.carulli@unifi.it

L'ipersensibilità ai metalli in ortopedia: epidemiologia, protocollo diagnostico e scelta dell'impianto

*Hypersensitivity to orthopaedic implants: epidemiology,
diagnostic protocol and implant selection*

Riassunto

Background. L'ipersensibilità ai metalli è tuttora un problema dibattuto. La sensibilità ai metalli è molto comune, in particolare al Nichel, presente in grande quantità in molti oggetti e sostanze usati nella vita quotidiana e lavorativa.

Obiettivi. Abbiamo valutato il rischio di ipersensibilità ai metalli in una popolazione di pazienti consecutivi sottoposti a protesi totale d'anca (PTA) e di ginocchio (PTG), mediante un protocollo diagnostico per il corretto inquadramento della sensibilità ai metalli. Infine sono stati analizzati i risultati a medio termine di impianti totalmente anallergici utilizzati nei pazienti allergici.

Materiali e metodi. Abbiamo sviluppato un protocollo basato su anamnesi, patch test e test specifici di laboratorio in modo da valutare la sensibilità ai metalli. Abbiamo eseguito controlli ambulatoriali con valutazione radiologica e clinica mediante visual analogic scale e sistemi di valutazione specifica (KSS e HSS rispettivamente). In tutti i casi sospetti abbiamo scelto impianti anallergici.

Risultati. 8 di 733 (1,09%) e 5 di 424 (1,18%) pazienti sottoposti rispettivamente a PTG e PTA sono stati considerati allergici ai metalli. Il follow-up medio è stato di 79,2 mesi. Nessun paziente ha riportato reazioni da ipersensibilità o complicanze dopo l'impianto.

Conclusioni. Consideriamo cruciale l'attenta ricerca anamnestica di ipersensibilità ai metalli e il patch test e test di laboratorio nei casi di dubbia sensibilità. La scelta di moderni impianti ipoallergenici può prevenire qualsiasi tipo di potenziale reazione.

Parole chiave: ipersensibilità ai metalli, protesi totale di ginocchio, protesi totale d'anca

Summary

Background. Hypersensitivity to orthopaedic implants is still now a matter of controversy. Sensitivity to metals is very common, particularly to Nickel, highly represented in several objects and substances of daily and working life. We evaluated the risk of hypersensitivity to metals in a population of consecutive subjects undergoing total knee arthroplasty (TKA) and total hip arthroplasty (THA), proposed a diagnostic pathway to address any sensitivity to metals and finally presented the mid-term outcomes of non allergenic knee and hip implants.

Methods. We developed a protocol based on the medical history, patch testing, and on specific laboratory assays, in order to assess a sensitization to metals. We proceeded to a radiologic study, a clinical evaluation by the visual analogic scale (VAS) and specific rating systems (KSS and HSS respectively). In all suspected cases full anallergic implants were chosen.

Results. 8 of 733 (1,09%) and 5 of 424 (1,18%) patients undergoing TKA and THA respectively were considered to be hypersensitive to metals. The mean follow-up was 79.2 months. No patient reported any reaction related to hypersensitivity or complications after implant.

Conclusions. We consider careful research of medical history for metals hypersensitivity crucial, and we perform patch testing and lab assays in case of doubtful sensitization. The choice of a modern hypoallergenic implants may prevent any kind of potential reactions.

Key words: metal hypersensitivity, total knee arthroplasty, total hip arthroplasty

Introduzione

Il problema delle reazioni da ipersensibilità ai metalli riveste oggi grande importanza poiché essi sono presenti in molti oggetti e presidi della vita quotidiana: la prevalenza di ipersensibilità, in particolare al Nichel, è riportata fino al 15% della popolazione generale¹⁻³.

Le possibili reazioni da ipersensibilità ai metalli che compongono la stragrande maggioranza degli impianti ortopedici rappresentano da decenni un problema molto dibattuto, alla luce anche del crescente aumento del numero di protesi e di mezzi di sintesi impiantati negli ultimi anni⁴⁻⁵.

Clinicamente i sintomi più comuni di tali reazioni sono: dermatite, rash cutaneo, eritema, rinite e più raramente prurito e asma. A livello locale, tale fenomeno si può manifestare nei pazienti sottoposti ad artroprotesi con una sindrome sfumata caratterizzata da dolore persistente, tumefazione, arrossamento e in rari casi necrosi ossea⁶⁻⁸. Tali situazioni vanno in diagnosi differenziale con i fallimenti delle protesi classicamente determinati da mobilitazione asettica, infezione profonda e instabilità, così come da altre cause meno frequenti⁶⁻⁹⁻¹³. Non molto tempo fa è stata descritta un'entità anatomopatologica detta "aseptic lymphocyte-dominated vasculitis-associated lesion" (AL-DVAL) caratterizzata da un'attivazione indiretta dei macrofagi causata dal rilascio di ioni metallici derivanti da accoppiamenti metallo-metallo in alcune protesi d'anca¹⁴⁻¹⁶; questo fenomeno è stato considerato suggestivo ma non patognomonico di alterata risposta ai metalli. In letteratura sono stati riportati casi di reazioni, con le caratteristiche di quelle del tipo IV, a differenti tipi di impianti ortopedici e mezzi di sintesi¹⁷; allo stesso modo sono riportati casi di assenza di reazioni dopo impianto di protesi a basso contenuto di Nichel in pazienti con nota ipersensibilità a tale metallo¹⁸.

Data l'entità del problema risulta importante avere a disposizione un metodo per poter rivelare prima di qualsiasi intervento eventuali allergie ai metalli¹⁸⁻¹⁹. Il test più semplice e riproducibile per determinare la sensibilità ai metalli è il Patch Test. Tuttavia ancora oggi è dibattuto il suo valore predittivo sia per la probabile differente risposta della cute rispetto a quella del tessuto sinoviale³, sia per la disponibilità di reagenti appropriati all'esecuzione dell'esame²⁰. Negli ultimi anni specifici tests di laboratorio, già usati per altre patologie e ricerche, sono stati proposti come alternative o come esami complementari quali il test di trasformazione linfocitaria, il metodo ELISA, la microscopia confocale ed il dosaggio del fattore di inibizione della migrazione linfocitaria.

Le previsioni circa l'aumento del numero di protesi che verranno impiantate nei prossimi anni²¹⁻²² lasciano presagire un aumento dei fallimenti per tutte le cause e pertanto anche un non trascurabile incremento dei casi di ipersen-

sibilità ai metalli, nonostante i moderni impianti protesici siano costituiti da leghe con minori quantità di Nichel rispetto ai precedenti e che alcuni di essi iniziano ad essere disponibili anche in materiali ipoallergenici¹⁹.

Risulta pertanto importante conoscere il fenomeno, le sue espressioni e le modalità di diagnosi di eventuali problemi. Scopo del presente lavoro è l'inquadramento dell'ipersensibilità ai metalli da un punto di vista epidemiologico, la proposta di un protocollo di screening e l'individuazione di impianti adatti per i pazienti che risultano allergici in modo da ridurre i casi di sensibilizzazione e prevenire nei soggetti sensibili reazioni tali da causare il fallimento dell'impianto protesico e danni a livello sistemico.

Materiale e metodi

Hanno partecipato allo studio 1157 soggetti volontari, candidati ad intervento di Protesi Totale primaria di Ginocchio e Anca (PTG, PTA) presso la Clinica Ortopedica dell'Università di Firenze nel periodo tra il 2007 e il 2013. Di questi, 733 erano stati programmati per PTG (312 uomini, 421 donne) e 424 per PTA (185 uomini, 239 donne). A tutti i soggetti, dopo adeguato consenso informato scritto, è stata somministrata prima dell'intervento chirurgico una scheda anamnestica da noi elaborata per rilevare un eventuale rischio di allergia ai metalli, basata sulla ricerca di possibili contatti con sostanze allergeniche sia per motivi professionali che hobbistici, sull'assunzione di sostanze o farmaci e su un'eventuale familiarità per malattie immunologiche. I pazienti con anamnesi mirata negativa sono stati regolarmente sottoposti all'intervento con impianti standard normalmente utilizzati nella nostra struttura. I pazienti con anamnesi dubbia o positiva hanno eseguito alcuni tests specifici basati sul protocollo da noi messo a punto²³.

Sono stati effettuati dei prelievi di sangue periferico per l'esecuzione di: test di trasformazione linfocitaria (LLT) che consiste nello studio della proliferazione di linfociti ottenuti dal sangue del paziente dopo il contatto con vari metalli²⁰⁻²⁴; metodo ELISA, già in uso per svariate patologie permette di studiare il pattern citochinico del supernatante ottenuto da colture linfocitarie del paziente dopo contatto con soluzioni a differenti concentrazioni di ioni metalli selezionati¹⁰⁻²⁰; microscopia confocale che permette di visualizzare recettori specifici (CD3, CD4) in una popolazione di linfociti T attivati attraverso l'uso di anticorpi specifici²⁴; dosaggio del fattore di inibizione della migrazione linfocitaria permette di quantificare l'inibizione della migrazione prodotta da linfociti attivati, posti in celle separate da una membrana, attraverso cui le cellule precedentemente incubate con timidina triziata potevano passare solo mediante migrazione attiva²⁰.

Dopo esecuzione di tali indagini, i pazienti sono stati sottoposti ad un Patch Test per valutare una reattività cutanea ai metalli. Abbiamo applicato al paziente un cerotto adesivo caricato con concentrazioni note di allergeni specifici (Tab. I). Dopo 48 ore è stata eseguita la prima lettura per valutare qualsiasi reazione cutanea o per rimuovere il cerotto in caso di una risposta intensa; dopo 72 ore il cerotto è stato definitivamente rimosso ed è stata eseguita la lettura definitiva.

Alla fine di questo iter diagnostico, abbiamo considerata "certa" la condizione di ipersensibilità in presenza di positività di anamnesi, patch test e tests di laboratorio. È stata giudicata "possibile" quando anamnesi e patch test sono risultati positivi ma i tests negativi. In entrambe i casi, dopo adeguato consenso all'intervento, abbiamo utilizzato impianti totalmente privi del metallo risultato allergenico. Per quanto riguarda le PTG, abbiamo usato un singolo modello tra i vari disponibili che sono stati introdotti in commercio negli ultimi anni: la protesi Genesis II® (Smith & Nephew, Memphis, TN) con componente femorale in Zirconio ossidato (priva di metallo in superficie) e componente tibiale totalmente in polietilene, i cui risultati clinici *in vitro* e *in vivo* sono stati ampiamente dimostrati e giudicati sicuri²⁵⁻³⁹.

Nei pazienti candidati a PTA, sono stati impiantate protesi con componente acetabolare e femorale in titanio, inserti in polietilene altamente reticolato e testine in ceramica: coppa TMT® (Zimmer, Warsaw, IN fino al 2009); coppa Regenerex® (Biomet, Warsaw, IN dal 2010); stelo PPF® (Biomet, Warsaw, IN). Il follow-up è stato condotto analogamente allo standard per tutte le altre protesi da noi effettuate mediante controlli a tre, sei, dodici mesi dall'intervento chirurgico e successivamente ogni anno.

Per i pazienti con PTG, abbiamo usato criteri clinici e score, tra cui la *Visual Analogic Scale* (VAS)⁴⁰ e il *Knee Society Score* (KSS)⁴⁰; inoltre un esame radiografico sotto carico e in tre proiezioni (AP, LL e assiale di rotula) valutato secondo i criteri della *Knee Roentgenographic Society*⁴⁰ per valutare l'angolo femoro-tibiale, il posizionamento delle componenti e per rilevare eventuali linee di radio traspa-

renza. I pazienti operati per PTA sono stati valutati con la VAS e con l'*Harris Hip Score* (HHS)⁴¹. A livello radiografico abbiamo proposto una proiezione sotto carico in AP e laterale per ricerca di anomalie di posizione e aree di radiolucenza secondo i criteri di DeLee e Charnley⁴². Abbiamo registrato tutte le complicanze intra, postoperatorie immediate e a distanza. In tutti i controlli, inoltre, abbiamo chiesto ai pazienti di riferire o segnalare eventuali sintomi o segni di allergia o ipersensibilità locale (sito chirurgico, ferita) o generale.

Risultati

Dei 733 pazienti candidati a PTG, 10 sono stati considerati "potenzialmente allergici" all'anamnesi mirata. Dopo esecuzione del nostro protocollo, di questi 7 sono stati classificati come "certamente allergici" ed uno come "possibile" poiché positivo al patch test con sensibilità al cromo ma negativo dopo le indagini di laboratorio. In due pazienti tra i "certamente allergici" è stata dimostrata una ipersensibilità simultanea a due metalli sia al patch test che alle indagini di laboratorio. Pertanto, la prevalenza totale di ipersensibilità nelle PTG è stata del 1,09 % (8 pazienti su 733 pz). In tutti gli 8 pazienti, è stata impiantata la protesi sopramenzionata. Una paziente donna è stata operata bilateralmente con un intervallo di un anno tra i due interventi. Tutti i pazienti hanno ricevuto un impianto di tipo posterostabilizzato cementato ed in due pazienti è stata protesizzata anche la rotula.

Il follow-up medio è stato di 79,2 mesi (intervallo: 61-90). Nessun paziente è stato perso al follow-up. Non sono state riportate complicanze o reazioni di ipersensibilità, né riferito dolore anteriore del ginocchio e né si sono verificati fallimenti dell'impianto.

Nel preoperatorio l'angolo femorotibiale medio nel piano coronale calcolato è stato di 7,0° in varo in 13 pazienti (intervallo: 1-10) e 11,2° in valgo in 4 pazienti (intervallo: 9-14). Dopo l'intervento, la posizione della componente femorale era di 4,2° in valgo (intervallo: 1,9-7,7) relativo all'asse anatomico del femore sui radiogrammi sotto carico e 0,7° di flessione sulle proiezioni laterali (intervallo: 0,9° di estensione e 3,9° di flessione). L'allineamento medio della componente tibiale era di 90,9° (intervallo: 88,5-92,3) relativo all'asse meccanico della tibia sui radiogrammi sotto carico in proiezione anteroposteriore; in proiezione laterale 4,4 ° di slope posteriore (intervallo: 1,4-8,1).

Al follow-up finale la VAS è migliorata da un valore medio preoperatorio di 7,4 (intervallo: 6-9) a 1,8 (intervallo: 0-3). Il KSS è aumentato da un punteggio medio preoperatorio di 38 (intervallo: 18-59) a 91 (intervallo: 65-100) all'ultimo follow-up. Il functional score è migliorato da 39 punti (intervallo: 5-55) a 88 punti (intervallo: 55-100).

Tabella I. Composizione del Patch Test.

COMPOSIZIONE DEI REATTIVI DEL PATCH TEST	
Componenti del cemento	Sostanze metalliche
Idrossi Etil Metacrilato	Cobalto Cloruro 1%
Di Metil p Toluidina	Nickel Solfato 5%
Benzoil Perossido	Potassio Dicromato 0,5%
Vasellina	Cromo III
	Vasellina

Linee di radiolucenza erano presenti in due impianti (una sul versante femorale - corticale anteriore; una sul piatto tibiale mediale): tuttavia nessuna di esse era > 2 mm e né hanno dimostrato una progressione, pertanto non hanno rappresentato una complicanza.

Dei 424 pazienti operati per PTA, 13 sono stati considerati "potenzialmente allergici" dopo l'anamnesi mirata. Di questi sono stati successivamente individuati 3 pazienti "certamente allergici" e 2 pazienti "possibili" poiché positivi al patch test ma negativi agli esami di laboratorio.

La prevalenza totale di ipersensibilità nei pazienti sottoposti a PTA è stata del 1,18% (5 pazienti su 424 pazienti). Tutti i 5 pazienti sono stati sottoposti a protesi con l'impianto sopramenzionato non cementato. Il follow-up medio è stato di 79,2 mesi (intervallo: 61-90). Nessun paziente è stato perso al follow-up. Nessuna complicanza è stata registrata, così come non sono state riportate reazioni di ipersensibilità o fallimenti dell'impianto.

Al follow-up finale la VAS è migliorata da un valore medio preoperatorio di 7,2 (intervallo: 6-9) a 1,4 (intervallo: 0-3). L'HHS è aumentato da un punteggio medio preoperatorio di 45 (intervallo: 35-50) a 95 (intervallo: 75-100). Non sono state riscontrate linee di radiolucenza né anomali posizionamenti delle componenti ai controlli radiografici effettuati (Tab. II).

Discussione

Nonostante il numero di protesi di ginocchio e anca che vengono annualmente eseguiti a livello mondiale, una piccola quota di pazienti presenta probabilmente una forma di reale ipersensibilità ai metalli: l'incidenza è ancora oggi quantificabile come inferiore all'1%¹⁹. Tale fenomeno in ambito ortopedico è ancora dibattuto, in quanto la diagnosi è difficoltosa e avviene assolutamente con criteri di esclusione. Le principali cause di dolore nelle PTG e nelle PTA, come noto da decenni, sono rappresentate da infezione, mobilitazione asettica e instabilità, che devono essere sempre primariamente considerate ed escluse⁴³. Escluse queste, bisogna considerare le cause meno frequenti e successivamente quelle rare: tra esse una delle più rare è proprio l'ipersensibilità ai metalli, i cui metodi diagnostici restano un punto critico¹²⁻¹³. Come menzionato,

storicamente il Patch Test ha rappresentato l'unico approccio, con i suoi importanti limiti tecnici ed interpretativi³⁻²⁰. Il Patch Test in letteratura ha dimostrato avere una sensibilità del 100%, ma una specificità bassissima: il che vuol dire che quando negativo può essere ragionevolmente esclusa una problematica allergica del paziente, ma la bassa specificità ci indica la presenza di numerosi falsi positivi che rendono la sua positività non sufficiente a porre diagnosi²⁴.

Di qui nasce la necessità sia di un'anamnesi accurata mediante somministrazione di una apposita scheda a tutti i candidati alle artroprotesi, di elezione e di eseguire i test di laboratorio ai pazienti con anamnesi positiva.

Recentemente sono stati proposti accertamenti ideati in realtà per altre diagnostiche ma applicabili a nostro giudizio a questo ambito di ricerca. Le reazioni cellulari in seguito al contatto con i metalli possono essere analizzate con diverse metodiche di laboratorio: di queste, LTT, ELISA, MIF e microscopia confocale sono tra le più accreditate¹⁹⁻²³⁻⁴⁴. Mediante Patch Test e laboratorio, oggi possiamo ottenere ragionevoli certezze sullo stato di ipersensibilità ai metalli in un paziente candidato a chirurgia protesica di ginocchio e anca.

Pertanto nella nostra Clinica, stiamo adottando da anni un protocollo basato su uno screening anamnestico, su un Patch Test eseguito dopo il prelievo di sangue e sul prelievo di campioni ematici allo scopo di isolare cellule mononucleate da sangue periferico coltivate in assenza ed in presenza di concentrazioni scalari di diversi metalli. Hallab e il suo gruppo si sono interessati all'argomento per primi, proponendo nel corso degli anni diversi metodi per valutare l'ipersensibilità ai metalli in pazienti sottoposti ad impianti ortopedici³⁻¹⁰⁻¹³⁻¹⁵⁻²⁰⁻²⁵. Parallelamente, Merritt e Rodrigo hanno condotto una valutazione *in vitro* in un gruppo di pazienti asintomatici sottoposti ad una protesi articolare dimostrando una percentuale significativa di sensibilizzazione a fronte di un basso rischio di gravi reazioni allergiche ai metalli¹⁹. Willert et al. hanno condotto uno studio istomorfologico sui tessuti periprotetici di 19 pazienti portatori di PTA con accoppiamento metallo/ metallo: in microscopia ottica è stato riscontrato un quadro specifico, probabilmente legato ad una perdita ossea periprotetica in seguito a sensibilizzazione di tipo immunologico per un

Tabella II. Valori preoperatori e risultati postoperatori.

	TOT	ALL	VAS PRE	VAS FIN	KSS/HSS PRE	KS/HSS FIN
PTG	733	8 (1,09%)	7,4 (6-9)	1,8 (0-3)	KS38 (18-59) FS 39 (5-55)	KS 91 (65-100) FS 88 (55-100)
PTA	424	5 (1,18%)	7,2 (6-9)	1,4 (0-3)	45	95 (75-100)

anomalo ed eccessivo rilascio di ioni metallo da parte delle componenti protesiche¹⁴. Tuttavia, la bassa frequenza di riscontrabilità di questo fenomeno e la mancanza di uno studio con microscopia elettronica rende questo reperto non patognomonico di ipersensibilità ai metalli.

Nel presente studio, abbiamo confermato un possibile rischio di ipersensibilità ai metalli nei pazienti sottoposti a PTG e PTA solamente ad un'analisi anamnestica (10 casi/2,45% nelle 733 PTG; 13 casi/4,24% nelle 424 PTA). Di fatto, solo una parte di essi ha mostrato una condizione di ipersensibilità certa/possibile in base al nostro protocollo (8 casi/1,09% nelle PTG; 5 casi/1,18% nelle PTA). In particolare, è interessante come tutti i pazienti con anamnesi positiva e patch test negativo sono risultati negativi alle indagini di laboratorio, mentre non tutti i pazienti con anamnesi e patch test positivi sono risultati positivi ai test di laboratorio.

Abbiamo ritenuto ragionevole ed opportuno nei casi certi o possibili utilizzare un impianto anallergico nei pazienti in questione. Per quanto riguarda le PTG, abbiamo usato una protesi con la componente femorale in Zirconio ossidato, ovvero una lega di Zirconio e Niobio che, riscaldata a temperatura di 700°C in presenza di ossigeno, forma uno strato superficiale di ossidazione di 5mm sotto forma di diossido di Zirconio. Si realizza pertanto una "ceramizzazione" della lega che ha dimostrato di avere una durezza superiore di 3 volte al Cr-Co, un coefficiente di frizione nettamente inferiore, una riduzione dell'usura adesiva e abrasiva, ma soprattutto presenta un contenuto praticamente trascurabile di Nichel di per cui risulta indicato proprio nei pazienti allergici³²⁻³³.

La componente tibiale è stata realizzata interamente in polietilene senza metalback: diversi lavori con casistiche consistenti negli ultimi decenni hanno riportato risultati soddisfacenti per le componenti in solo polietilene sia per quanto riguarda le qualità tribologiche che la sopravvivenza³⁴⁻³⁷.

Nei pazienti candidati a PTA, sono stati impiantate protesi con componente acetabolare e femorale in titanio, inserti in polietilene altamente reticolato e testine in ceramica, caratterizzate tutte da elevata biocompatibilità e resistenza alla corrosione ed usura, come riscontrato in letteratura⁴⁵⁻⁴⁷.

Con questi impianti, che rappresentano in realtà protesi con design già da anni in commercio e alcuni presenti nella variante anallergica (PTG in Zirconio ossidato), non abbiamo avuto complicazioni relative all'ipersensibilità e soprattutto risultati clinici sovrapponibili a quelli degli impianti standard, con soddisfazione dei pazienti e dell'equipe. Inoltre, non abbiamo registrato complicanze generiche o fallimenti precoci.

Tuttavia, questo studio ha diversi limiti. La diagnosi di ipersensibilità ai metalli è un argomento ancora dibattuto

e ad oggi può essere fatta solo con criteri di esclusione mediante una combinazione di tests non sempre eseguibili in tutte le strutture ortopediche. Inoltre, è necessario avvalersi di personale di laboratorio dedicato e pratico di queste procedure. Per quanto riguarda le protesi di ginocchio, abbiamo usato un singolo modello tra i vari disponibili che sono stati introdotti in commercio soprattutto negli ultimi anni. Tuttavia, data la confidenza con questo sistema moderno e altamente modulare, non abbiamo ritenuto necessario utilizzare altri impianti. Per quanto riguarda le protesi d'anca abbiamo impiegato un accoppiamento ceramica/polietilene anziché ceramica/ceramica, oltre che per i motivi citati in precedenza, anche per l'età media sostanzialmente avanzata dei soggetti trattati.

Conclusioni

Questo studio dimostra un approccio semplice e riproducibile, basato soprattutto su un'accurata anamnesi, in tutti i pazienti candidati ad un intervento di PTG e PTA. Riteniamo infatti di fondamentale importanza un'attenta ricerca nella storia clinica del paziente candidato a questi interventi di possibile ipersensibilità ai metalli che, come detto, può essere assolutamente subclinica. La necessità di un protocollo di analisi aggiuntive in caso di positività è ovviamente ancora da dimostrare su numeri maggiori di soggetti, considerando la bassa incidenza, anche se in incremento, del problema. Nonostante ciò, questa linea di ricerca permette di comprendere a pieno il fenomeno che non deve essere ignorato, dato il numero impressionante di impianti eseguiti negli ultimi anni.

La scelta di un impianto ipoallergenico o anallergico è a nostro giudizio sicuro e ragionevole per evitare qualsiasi tipo di potenziali reazioni nei casi certi e dubbi, garantendo inoltre una sopravvivenza paragonabile agli altri materiali, date l'elevata prestazione tribologica.

Bibliografia

- 1 Möller H. *Nichel dermatitis: problems solved and unsolved*. Contact Dermatitis 1990;23:217-20.
- 2 Goh CL. *Prevalence of contact allergy by sex, race and age*. Contact Dermatitis 1986;14:237-40.
- 3 Hallab NJ, Merritt K, Jacobs JJ. *Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants*. J Bone Joint Surg Am 2001;83:428-36.
- 4 Kurtz SM, Lau E, Ong K, et al. *Future young patient demand for primary and revision joint replacement: national projections from 2010 to 2030*. Clin Orthop Relat Res 2009;467:2606-12.
- 5 Keeney JA, Eunice S, Pashos G, et al. *What is the evidence for total knee arthroplasty in young patients? A*

- systematic review of the literature. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469:574-83.
- 6 Elves MW, Wilson JN, Scales JT, et al. *Incidence of metal sensitivity in patients with total joint replacements*. *Br Med J* 1975;4:376-8.
 - 7 Menné T, Nieboer E. *Metal contact dermatitis: a common and potentially debilitating disease*. *Endeavour* 1989;13:117-22.
 - 8 Balato N, Lembo G, Patruno C, et al. *Generalized dermatitis due to an osteosynthesis screw*. *Contact Dermatitis* 1991;24:310.
 - 9 Deutman R, Mulder TJ, Brian R, et al. *Metal sensitivity before and after total hip arthroplasties*. *J Bone Joint Surg Am* 1977;59:862-5.
 - 10 Hallab NJ, Caicedo M, Finnegan A, et al. *Th1 type lymphocyte reactivity to metals in patients with total hip arthroplasty*. *J Orthop Surg Res* 2008;3:6.
 - 11 Carulli C, Villano M, Bucciarelli G, et al. *Painful knee arthroplasty: definition and overview*. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2011;8:23-5.
 - 12 Villano M, Carulli C, Puccini S, et al. *Painful knee arthroplasty: surgical approach*. *Clin Case Bone Miner Metab* 2011;8:26-8.
 - 13 Hallab NJ, Caicedo M, Finnegan A, et al. *Th1 type lymphocyte reactivity to metals in patients with total hip arthroplasty*. *J Orthop Surg Res* 2008;3:6.
 - 14 Willert HG, Buchhorn GH, Fayyazi A, et al. *Metal-on-metal bearings and hypersensitivity in patients with artificial hip joints. A clinical and histomorphological study*. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:28-36.
 - 15 Jacobs JJ, Hallab NJ. *Loosening and osteolysis associated with metal-on-metal bearings: a local effect of metal hypersensitivity?* *J Bone Joint Surg Am* 2006;88:1171-2.
 - 16 McKenzie AW, Aitken CV, Ridsdill-Smith R. *Urticaria after insertion of Smith-Petersen Vitallium nail*. *Br Med J* 1967;5570:36.
 - 17 Foussereau J, Laugier P. *Allergic eczemas from metallic foreign bodies*. *Trans St Johns Hosp Derm Soc* 1966;52:220-5.
 - 18 Thienpont E, Berger Y. *No allergic reaction after TKA in a chrome-cobalt-Nichel-sensitive patient: case report and review of the literature*. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2013;21:636-40.
 - 19 Merritt K, Rodrigo JJ. *Immune response to synthetic materials. Sensitization of patients receiving orthopaedic implants*. *Clin Orthop Relat Res* 1996;326:71-9.
 - 20 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;53:480-9.
 - 21 Kurtz SM, Lau E, Ong K, et al. *Future young patient demand for primary and revision joint replacement: national projections from 2010 to 2030*. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:2606-12.
 - 22 Keeney JA, Eunice S, Pashos G, et al. *What is the evidence for total knee arthroplasty in young patients? A systematic review of the literature*. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469:574-83.
 - 23 Innocenti M, Carulli C, Matassi F, et al. *Total knee arthroplasty in patients with hypersensitivity to metals*. *Int Orthop*. 2014;38:329-33.
 - 24 Granchi D, Cenni E, Tignai D, et al. *Sensitivity to implant materials in patients with total knee arthroplasty*. *Biomaterials* 2008;29:1494-500.
 - 25 Bourne RB, Barrack R, Rorabeck CH, et al. *Arthroplasty options for the young patient: oxinium on cross-linked polyethylene*. *Clin Orthop Relat Res* 2005;441:159-67.
 - 26 Ezzet KA, Hermida JC, Colwell CW Jr, et al. *Oxidized zirconium femoral components reduce polyethylene wear in a knee wear simulator*. *Clin Orthop* 2004;428:120-4.
 - 27 Good V, Ries M, Barrack RL, et al. *Reduced wear with oxidized zirconium femoral heads*. *J Bone Joint Surg* 2003;85A(Suppl 4):105-10.
 - 28 Hunter G, Jones WM, Spector M. *Oxidized zirconium*. In: *Bellemans J, Ries MD, Victor J, editors. Total knee arthroplasty*. Heidelberg, Germany: Springer - Verlag 2005, pp. 370-377.
 - 29 Laskin RS. *An oxidized Zr ceramic surfaced femoral component for total knee arthroplasty*. *Clin Orthop* 2003;416:1916.
 - 30 Spector BM, Ries MD, Bourne RB, et al. *Wear performance of ultra-high molecular weight polyethylene on oxidized zirconium total knee femoral components*. *J Bone Joint Surg* 2001;83A(Suppl 2):80-6.
 - 31 White SE, Whiteside LA, McCarthy DS, et al. *Simulated knee wear with cobalt chromium and oxidized zirconium knee femoral components*. *Clin Orthop Relat Res* 1994;309:176-84.
 - 32 Ries MD, Salehi A, Widding K, et al. *Polyethylene wear performance of oxidized zirconium and cobalt-chromium knee components under abrasive conditions*. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84(suppl 2):129-35.
 - 33 Hernigou P, Nogier A, Manicom O, et al. *Alternative femoral bearing surface options for knee replacement in young patients*. *Knee* 2004;11:169-72.
 - 34 Norgren B, Dalén T, Nilsson KG. *All-poly tibial component better than metal-backed: a randomized RSA study*. *Knee* 2004;11:189-96.
 - 35 Dojcinovic S, Ait Si Selmi T, et al. *A comparison of all-polyethylene and metal-backed tibial components in total knee arthroplasty*. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 2007;93:364-72.
 - 36 Browne JA, Gall Sims SE, Giuseffi SA, et al. *All-polyethylene tibial components in modern total knee arthroplasty*. *J Am Acad Orthop Surg* 2011;19:527-35.
 - 37 Nouta KA, Verra WC, Pijls BG, et al. *All-polyethylene tibial components are equal to metal-backed components: sys-*

- tematic review and meta-regression. *Clin Orthop Relat Res* 2012;470:3549-59
- ³⁸ Innocenti M, Civinini R, Carulli C, et al. *A modular total knee arthroplasty in haemophilic arthropathy*. *Knee* 2007;14:264-8.
- ³⁹ Innocenti M, Civinini R, Carulli C, et al. *The 5-year results of an oxidized zirconium femoral component for TKA*. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:1258-63.
- ⁴⁰ Ewald FC. *The Knee Society total knee arthroplasty roentgenographic evaluation and scoring system*. *Clin Orthop Relat Res* 1989;248:9-12.
- ⁴¹ Harris WH. *Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation*. *J Bone Joint Surg Am* 1969;51:737-55.
- ⁴² DeLee JG, Charnley J. *Radiological demarcation of cemented sockets in total hip replacement*. *Clin Orthop Relat Res* 1976;(121):20-32.
- ⁴³ Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RH, et al. *Insall Award paper. Why are total knee arthroplasties failing today?* *Clin Orthop Relat Res* 2002;404:7-13.
- ⁴⁴ Yang J, Merritt K. *Detection of antibodies against corrosion products in patients after Co-Cr total joint replacements*. *Biomed Mater Res* 1994;28:1249-58.
- ⁴⁵ Yamaguchi K, Konishi H, Hara S, et al. *Bio-compatibility studies of titanium-based alloy pedicle screw and rod system: histological aspects*. *Spine J* 2001;1:260-8.
- ⁴⁶ Balazic M, Kopac J, Jackson MJ, et al. *Review: titanium and titanium alloy applications in medicine*. *International Journal of Nano and Biomaterials* 2007;1:3-34.
- ⁴⁷ Kim Y-H, Choi Y, Kim J-S. *Cementless total hip arthroplasty with alumina-on-highly cross-linked polyethylene bearings in young patients with femoral head osteonecrosis*. *J Arthroplasty* 2011;26:218-23.