

# IL MANAGEMENT CLINICO E LA MONITORIZZAZIONE DEI PAZIENTI CON PROTESI D'ANCA METALLO-METALLO. ALGORITMO DIAGNOSTICO E TERAPEUTICO

## The clinical management and monitoring of patients with metal-on-metal hip prosthesis. Diagnostic and therapeutic algorithm

V. BELLOTTI \*\*, E. ASTARITA \*\*\*, C. CARDENAS \*\*,  
F. DE MEO \*\*, F. DI PIETTO \*\*\*, A. COZZOLINO \*,  
M. MARICONDA \*, D. MARINÒ \*, M. RIBAS \*\*

\*Clinica Ortopedica, Università degli Studi di Napoli  
Federico II; \*\*ICATME Institut Català de Traumatologia  
i Medicina de l'Esport - Instituto Universitario Dexeus,  
Barcelona, Spagna; \*\*\*Dipartimento di Diagnostica  
per Immagini - AORN A. Cardarelli, Napoli

### Indirizzo per la corrispondenza:

Vittorio Bellotti  
Clinica Ortopedica, Policlinico Universitario, Edificio 12  
Università degli Studi di Napoli Federico II  
via S. Pansini 5, 80100 Napoli  
Tel. +39 081 7462791 - Fax +39 08 7463795  
E-mail: vittoriobellotti@gmail.com

### RIASSUNTO

L'accoppiamento protesico metallo-metallo in chirurgia dell'anca è oggetto di recente discussione e preoccupazione a causa dell'evenienza di fallimenti protesici causati da reazioni avverse locali alla metallosi. Le reazioni avverse a tali particelle di usura (*Adverse Reaction to Metal Debris - ARMD*) rappresentano il più importante meccanismo di fallimento di questa coppia di attrito. In certi casi descritti come catastrofici, i fallimenti di un impianto metallo-metallo dovuti all'aggressione e distruzione dei tessuti periprotetici possono necessitare estese procedure di ricostruzione.

Probabilmente uno dei problemi maggiori per il chirurgo ortopedico riguarda la valutazione e monitoraggio nel tempo dei pazienti portatori di una protesi metallo-metallo, e verso quali procedure diagnostiche e terapeutiche indirizzare quei pazienti che presentino indici di malfunzionamento protesico o complicazioni ascrivibili alla metallosi.

Lo scopo di questo articolo è di conferire una visione attuale e d'insieme del problema e descrivere un algoritmo utilizzato nel monitoraggio e trattamento dei pazienti con accoppiamento metallo-metallo.

**Parole chiave:** anca, protesi, metallo-metallo

### SUMMARY

The metal-on-metal prosthetic coupling in hip surgery is object of recent discussion and concern because of the occurrence of prosthetic failures caused by local adverse reactions to metallosis. Adverse reactions to such wear particles (*Adverse Reaction to Metal Debris - ARMD*) are the most important mechanism of failure of this friction torque. In some cases described as catastrophic, failures of metal-on-metal implant due to aggression and destruction of periprosthetic tissues may require extensive reconstruction procedures. Probably one of the biggest problems for orthopedic surgeon regards the evaluation and monitoring over the time of patients with a metal-on-metal prosthesis and to which diagnostic and therapeutic procedures refer those patients who have indexes of prosthetic malfunction or complications related to metallosis.

The purpose of this article is to give an overview of the current and of the whole problem and describe an algorithm used in the monitoring and treatment of patients with metal-metal coupling.

**Key words:** hip, prosthesis, metal-on-metal

## INTRODUZIONE

La protesi totale dell'anca è un trattamento universalmente riconosciuto per lo stadio finale dell'artrosi. La produzione di debris da usura, che è primariamente generata dalla superficie di contatto delle componenti protesiche, rappresenta il maggior fattore causale dell'osteolisi periprotetica, e quindi della sopravvivenza dell'impianto<sup>1,2</sup>. La mobilitazione asettica indotta da usura delle componenti fu dimostrata da Charnley quale causa di fallimento protesico precoce, e permise di stabilire il principio dell'artroplastica a bassa frizione quale possibile soluzione al problema. Nonostante i successi precoci di questo sistema, differenti combinazioni di metallo-polietilene e ceramica-polietilene hanno continuato a produrre debris da usura e quindi osteolisi. Per tale motivo sono stati sviluppati un certo numero di accoppiamenti alternativi, basati sia su nuovi che su antichi concetti<sup>3</sup>. Le attuali alternative sono rappresentate dagli accoppiamenti metallo-metallo, ceramica-ceramica e combinazione di teste ceramizzate con polietilene. Nonostante la vasta produzione scientifica circa la tribologia in vitro di queste superfici di accoppiamento, vi è una mancanza di dati clinici sui risultati a lungo termine. Sono inoltre apparse nuove problematiche di tipo biologico, ed il reale beneficio del loro utilizzo non è stato determinato. Dal 1996 sono stati impiantati negli Stati Uniti e nel mondo più di un milione di artroprotesi totali dell'anca con accoppiamento metallo-metallo<sup>4</sup>. Nonostante i vantaggi teorici legati al minore tasso di usura ed alla maggiore stabilità relativa di componenti di gran diametro, fattori che hanno reso questo accoppiamento una opzione favorevole nei pazienti più giovani e attivi, non ne è stata ancora dimostrata una superiorità a lungo termine rispetto ad altri accoppiamenti. Inoltre questa coppia d'attrito è oggetto di recente clamore e scetticità a causa dell'evenienza di fallimenti causati da reazioni avverse tissutali al metallo. A seguito del ritiro dal mercato mondiale nel 2010 delle protesi di superficie Durom (Zimmer®) e ASR (DePuy Johnson & Johnson®), nonché delle teste di grande diametro XL (DePuy Johnson & Johnson®), questo accoppiamento è oggetto di controversie nella letteratura scientifica<sup>5</sup>. Il problema poi emerso a livello dei mezzi di comunicazione di massa, in molti casi senza un corretto livello di informazione, ha prodotto allarmismo nei pazienti e nei chirurghi ortopedici. Sebbene la maggior parte dei pazienti con questo tipo di protesi non manifestano problemi, esiste la evidenza che in alcuni casi la metallosi genera reazioni a livello locale e sistemico, a causa di un aumentato rilascio di ioni cobalto e cromo nello spazio articolare. Inoltre, queste particelle di usura possono essere generate non solo dalla interlinea articolare protesica, ma anche da fenomeni di corrosione e fretting della giunzione testa-collo modulare (cono morse) o collo modulare - stelo delle protesi con

stelo. A tal riguardo è del Giugno 2012 il richiamo dal mercato mondiale degli steli con sistema modulare ABG II Modular e Rejuvenate Modular (Stryker®). Le reazioni avverse a tali particelle di usura ("Adverse Reaction to Metal Debris - ARMD) rappresentano il più importante meccanismo di fallimento di questa coppia di attrito<sup>6</sup>. In certi casi descritti come catastrofici, i fallimenti di un impianto metallo-metallo dovuti all'aggressione e distruzione dei tessuti periprotetici possono necessitare estese procedure di ricostruzione.

Probabilmente uno degli interrogativi maggiori che si presenta attualmente al chirurgo ortopedico è come valutare e monitorizzare nel tempo i pazienti portatori di un impianto metallo-metallo e come eventualmente trattare quei pazienti che presentino indici di malfunzionamento protesico o complicazioni ascrivibili a metallosi.

Lo scopo di questo articolo è di conferire una visione d'insieme del problema attuale ed indicare un algoritmo utilizzato nel monitoraggio e trattamento dei pazienti con coppia di attrito metallo-metallo.

## L'ACCOPIAMENTO METALLO - METALLO

La interazione di fattori quali i materiali, la macro e micro geometria, e la lubrificazione delle componenti, influenza il consumo dell'accoppiamento metallo-metallo in un grado molto maggiore rispetto a quello metallo-polietilene. Tra i differenti metalli usati si preferiscono le leghe contenenti Cromo (Cr) e Cobalto (Co) a causa della loro durezza. Il cromo favorisce resistenza alla corrosione, mentre il processo di manifattura produce composti di cromo, cobalto e molibdeno (Mo) ad elevato tenore di carbonio. Tali carburi sono altamente aderenti al materiale sottostante e risultano molto più duri di esso e relativamente fragili. La resistenza all'usura della lega è relazionata alla dispersione di questi carburi<sup>7</sup>.

La macrogeometria è determinata dai diametri relativi di testa e coppa e dalla clearance (la misura dello spazio tra le superfici all'equatore) delle componenti. L'area di contatto aumenta all'aumentare del diametro delle componenti e/o con la diminuzione della clearance. Gli stress da contatto sono funzione delle proprietà del materiale e sono inversamente proporzionali all'area di contatto. La clearance gioca un fattore chiave nel tipo ed entità di lubrificazione: una minor clearance favorisce la lubrificazione del film fluido, che si traduce in minore frizione, sebbene una clearance troppo piccola conduca a contatto equatoriale delle componenti e quindi ad una elevata frizione e conseguente possibile mobilitazione e fallimento precoce dell'impianto. D'altro canto, una clearance ampia conduce ad una ridotta area di contatto, a perdita di lubrificazione efficace e quindi ad un rapido consumo<sup>8</sup>. La manifattura industriale stabilisce il limite inferiore della clearance ad un valore di 20 µm.

Altro aspetto importante è la localizzazione del contatto. Per accoppiamenti di diametro equivalente, il contatto equatoriale è associato a maggiori torchi di frizione, paragonabile ad una maggiore area di contatto a livello polare. Pertanto è preferibile un contatto relativamente polare<sup>9 10</sup>.

Il tipo di lubrificazione influisce sulla frizione ed il consumo. Una bassa frizione è garantita quando è presente un adeguato rapporto tra spessore del film di lubrificazione e rugosità della superficie (rapporto  $\lambda$ ), che a sua volta è variabile della microgeometria delle superfici di contatto e delle proprietà elastiche dei materiali<sup>3</sup>. La lubrificazione da film fluido completo separa completamente le superfici di attrito, mentre la lubrificazione da film fluido misto le separa solo parzialmente e rappresenta il meccanismo operante nella maggior parte delle superfici di attrito metallo-metallo. Il film fluido dipende dalle caratteristiche del fluido, ma può essere influenzato dalle caratteristiche dei materiali di accoppiamento (macro e micro geometria). Al momento dell'impianto di una protesi d'anca del tipo metallo-metallo l'area di contatto si genera ai picchi delle asperità delle superfici di attrito, ed il film di lubrificazione influenza l'usura in maniera significativa. Al progredire dell'usura, l'area di contatto agli apici delle asperità aumenta e questa fase, denominata fase di "run-in", produce una migliore microgeometria per la formazione di un film di lubrificazione completo e quindi riduce il tasso di usura. La lubrificazione da film fluido è favorita dall'utilizzo di teste femorali con diametro quanto più largo possibile e da una clearance quanto minore possibile<sup>11</sup>.

Studi di laboratorio attestano volumi di usura tra 0,09 e 61 mm<sup>2</sup> per milione di cicli, con tassi di usura lineare tra 1,3 e 100  $\mu\text{m}$  per milione di cicli<sup>12</sup>. Il tasso di usura presenta un sostanziale decremento dopo i primi 0,1-0,5 milioni di cicli<sup>13</sup>. In studi su componenti espianate si è stimato che l'usura femorale ed acetabolare combinata si attesta intorno ai 4,2  $\mu\text{m}/\text{anno}$ , ossia circa 25 volte meno rispetto all'accoppiamento metallo-polietilene. Inoltre è stato dimostrato che quanto più largo è il diametro della testa, tanto minore è il tasso di usura<sup>14</sup>. Più recentemente è stato dimostrato che l'accoppiamento metallo-metallo risente in maniera sensibile al mal orientamento della coppa acetabolare, dato che il tasso di usura cresce in maniera esponenziale quando la componente acetabolare è collocata in posizione troppo verticale<sup>15</sup>, a causa di un fenomeno di concentrazione degli stress di attrito in posizione polare funzionale, il cosiddetto "edge loading"<sup>16</sup>.

### Considerazioni biologiche

Le particelle metalliche generate nell'accoppiamento metallo-metallo misurano tra 20 ed 80 nm, e sono sostanzialmente più piccole rispetto a quelle del partico-

lato di polietilene<sup>17 18</sup>. Il numero di particelle prodotte per anno è stato stimato intorno ai  $6,7 \times 10^{12} - 2,5 \times 10^{14}$  che corrisponde a 13-500 volte la quantità prodotta in caso di accoppiamento metallo-polietilene<sup>18</sup>. Questo grande aggregato di particelle può avere effetti locali e sistemici. In caso di protesi metallo-metallo la reazione locale dei tessuti, quantificata in base al numero di istiociti, è all'incirca di un grado inferiore rispetto al caso di metallo-polietilene<sup>17 18</sup>. Data la minore grandezza delle particelle metalliche rispetto a quelle derivate dal polietilene, il numero di istiociti reclutati ad immagazzinare le particelle è inferiore. Le particelle metalliche entrano negli istiociti attraverso la pinocitosi e non mediante fagocitosi come per il polietilene, e ciò potrebbe alterare la risposta cellulare. In aggiunta, le particelle Co-Cr hanno un potenziale citotossico maggiore e di conseguenza le cellule possono essere incapaci di generare la medesima risposta infiammatoria. La liberazione di queste particelle risulta nell'aumento dei valori sierici del cromo e del cobalto negli eritrociti, nel siero e nelle urine<sup>19</sup>.

Studi in vitro dimostrano una risposta dose-dipendente alle particelle metalliche: livelli bassi o moderati stimolano il rilascio di citochine che possono indurre osteolisi. Concentrazioni elevate risultano citotossiche portando alla morte cellulare e quindi necrosi tissutale<sup>20</sup>. In generale l'osteolisi associata al particolato metallico risulta inferiore rispetto a quella indotta dal metallo-polietilene<sup>21</sup>.

Le particelle di Cr e Co hanno mostrato indurre tumori maligni in modelli animali<sup>22 23</sup>, alimentando preoccupazione riguardo la possibilità di effetti simili nell'essere umano. A tal riguardo vi è ambiguità di evidenza clinica. Uno studio riporta 19 casi di tumori periprotetici, la maggior parte dei quali erano istiocitomi maligni<sup>24</sup>. Un altro studio riporta quattro casi di sarcoma dei tessuti molli nelle zone limitrofe ad un impianto protesico<sup>25</sup>. Studi epidemiologici circa tumori maligni a distanza dagli impianti, mostrano un rischio aumentato di linfoma e leucemie correlati a impianti metallo-metallo di antica generazione<sup>26</sup>. Altri studi non mostrano un rischio aumentato per leucemia o linfoma in pazienti operati dopo il 1973<sup>27</sup>. I dati di questi studi sono limitati a causa del numero esiguo di pazienti operati con impianti con accoppiamento metallo-metallo. In ogni caso, la maggior parte dei pazienti citati presentava un follow-up inferiore ai 10 anni. Dato che alcuni tumori hanno un periodo di latenza superiore a 20 anni, vi è necessità di studi su di un numero maggiore di pazienti e con follow-up più lunghi per definire con esattezza il rischio di cancerogenesi relazionata a qualsivoglia impianto<sup>27</sup>. Attualmente risulta oggetto di ricerca lo studio dell'insorgenza di pseudo-tumori nelle vicinanze di una protesi metallo-metallo<sup>28</sup>.

### Considerazioni di denominazione

Le reazioni nei tessuti molli possono presentarsi di natura solida, cistica o mista. Si sono utilizzati più nomi per l'identificazione di tali lesioni. Così si può parlare di cisti, borse, masse infiammatorie, metallosi, sensibilità ai metalli, lesioni associate a vasculite linfocitaria asettica (*Aseptic Lymphocytic Vasculitic Associated Lesions* – ALVAL), reazioni avverse a particelle di usura metallica (*Adverse Reaction to Metal Debris* – ARMD), reazioni avverse del tessuto locale (*Adverse Local Tissue Reaction* – ALTR) e pseudotumori. Nessuno di questi nomi si è dimostrato come ideale. Per esempio, la sensibilità ai metalli comporta una reazione di ipersensibilità, ma può escludere l'effetto tossico di ioni metallici. Una cisti o borsa comporta una raccolta di liquido e pertanto non è una massa solida. ALVAL è una diagnosi istologica e può o non essere associata ad una massa. Un pseudotumore è per definizione qualcosa come un tumore, risultato di una infiammazione, accumulo di liquido o di altre cause. L'ultima parola causa anche confusione e preoccupazione negli ambienti non medici.

Il dibattito attuale maggiore è negli studi sul rischio sistemico della esposizione ai metalli e sulle reazioni avverse causate da particelle di usura metallica. Negli ultimi anni il termine ARMD è il più comunemente usato, sebbene esista molta controversia teorica in relazione al potenziale tossico, alla mutagenicità ed alla teratogenicità<sup>29</sup>.

### VALUTAZIONE CLINICA

La valutazione clinica globale del paziente portatore di protesi metallo-metallo è di fondamentale importanza, dato che è mirata alla stratificazione dei pazienti in rispettive classi di rischio. Mediante la storia clinica, l'esame obiettivo e l'esecuzione di indagini laboratoristiche e di diagnostica per immagini può essere possibile seguire un algoritmo decisionale per realizzare un adeguato follow-up ed un eventuale trattamento in caso di situazioni di complicazione.

#### Il paziente

La storia clinica risulta fondamentale, e deve includere la data d'intervento ed il tipo ed il modello della protesi impiantata. Ci sono due tipi di pazienti, da un punto di vista generale: pazienti asintomatici e quelli con qualche tipo di dolore di nuova apparizione (soprattutto inguinale) e/o alterazione funzionale dell'anca operata, che definiamo sintomatici. In caso di paziente sintomatico bisognerà escludere anzitutto ogni possibile causa estrinseca di dolore all'anca, primo tra tutti quello a partenza radicolare-spinale. Disordini vascolari o neurologici, presenza di neoplasie primarie o metastatiche, disordini metabolici o psicologici devono essere esclusi. Tra le cause intrinseche bisognerà escludere eventuali cause

legate all'impianto, quali allentamento settico o asettico, instabilità o sublussazione e fratture periprotetische. Altre cause di dolore intrinseco da escludere sono la sindrome dolorosa del grande trocantere, le tendinite dell'ileopsoas e la patologia del piriforme.

Quando tutte queste cause siano state escluse si dovrebbe pensare che la causa del dolore possa essere dovuta ad una reazione avversa locale tissutale alla metallosi. La maggior parte degli autori concordano sul fatto che le donne sono pazienti a rischio se portatrici di accoppiamento metallo-metallo. Una storia clinica dettagliata risulta essenziale: le caratteristiche del dolore, la localizzazione, la data di insorgenza e la durata, così come la intensità, sono tutti dati utili nella formulazione del processo diagnostico. Sintomi riferiti quali sensazione di gonfiore all'anca, o di pressione sorda in zona retrotrocanterica o inguinale, crepitii, rumori articolari (*clicking* e *squeaking*), dovrebbero essere indagati. Il livello di attività del paziente è un'altra caratteristica da tener ben presente nel percorso di stratificazione del rischio: un paziente giovane ed attivo non presenterà la stessa tribologia e grado di sollecitazione meccanica protesica rispetto ad un paziente sedentario.

L'esame obiettivo sarà quello generale, con particolare attenzione all'esame della regione intorno alla cicatrice chirurgica e a livello inguinale, alla ricerca di indurimenti o masse fluttuanti. L'esame dinamico dell'anca sarà indirizzato anche alla ricerca di movimenti che elicitino il dolore in maniera più intensa.

#### Valutazione radiografica

La radiografia convenzionale include proiezioni antero-posteriore del bacino e assiale dell'anca. Se possibile, è consigliabile anche la proiezione "cross-table" dell'anca per la misura della antiversione della componente acetabolare. Si valuteranno le caratteristiche di orientamento delle componenti, ponendo attenzione ad un angolo di inclinazione acetabolare  $\geq 50^\circ$ , ad una antiversione combinata  $> 40^\circ$ , o ad eventuali variazioni di orientamento. Si valuterà la presenza di linee radiotrasparenti, piccole lesioni osteolitiche, progressivo assottigliamento del collo femorale, notching o morditura del collo femorale o protesico da conflitto delle componenti. Il confronto durante il follow-up dovrebbe essere fatto con la radiografie post-operatorie

#### Indagini di laboratorio ed aspirazione del liquido sinoviale

Le determinazioni analitiche routinarie nel sangue/siero dovrebbero includere la creatininemia, per la valutazione dell'emuntorio renale, ed inoltre i valori della proteina C-reattiva (PCR) e della velocità di eritrosedimentazione (VES). Bisogna tenere presente che questi ultimi due valori possono risultare elevati in caso di reazione avversa locale tissutale ai metalli anche in assenza di infezione

protesica. L'esame della funzionalità epatica e tiroidea è ancora tema di controversia.

Per quanto riguarda i livelli di cromo e cobalto bisognerebbe tener presente i seguenti punti:

- Vi è una sufficiente evidenza ed un accordo generale di una significativa relazione lineare tra la concentrazione di cromo e cobalto nel sangue/siero ed il tasso di usura delle componenti protesiche.
- La determinazione più accurata e preferibile è quella mediante tecnica di spettrometria di massa.
- Le unità utilizzate nei risultati, nella maggior parte degli studi, sono i microgrammi per litro ( $\mu\text{g/L}$ ). Questa unità di misura è esattamente uguale alla parti per miliardo (ppb).
- Le concentrazioni di Cromo, quando sono basse, di solito appaiono come valore non rilevabile, ed il suo valore isolato non deve essere considerato nelle decisioni cliniche.
- Il livello di Cromo nel siero che può essere considerato come valore normale di riferimento in assenza di usura è di  $\leq 5 \mu\text{g/L}$ <sup>30</sup>.
- Il livello di Cobalto nel siero che può essere considerato come valore normale di riferimento è di  $\leq 2 \mu\text{g/L}$ <sup>30</sup>. Questo valore è soggetto a cambiamenti in letteratura, non vi è consenso internazionale in merito.
- È lecito osservare valori maggiori in pazienti operati bilateralmente, nonostante non vi siano studi in merito. In piccole serie si è osservato un aumento di quasi un terzo per il Cobalto e del 50% per il Cromo.
- Nei primi due anni dall'impianto vi è una tendenza all'incremento della produzione di debris, e quindi di una elevazione transitoria degli ioni dovuta alla fase di "run-in" dell'accoppiamento protesico.
- Risulta conveniente anche la valutazione dei livelli di concentrazione ionica nelle urine. Trattandosi spesso di pazienti giovani e con buona funzione renale, è possibile trovare valori relativamente normali nel sangue però alti nelle urine, cosa che li converte in pazienti di maggior rischio.

La puntura articolare per aspirazione del fluido sinoviale può essere utile per l'esame batteriologico dello stesso e per conteggio dei globuli bianchi. È da tenere presente che possono verificarsi casi di reazione avversa ai metalli in cui risulti un conteggio cellulare  $> 3000$  globuli bianchi/ml combinato con un valore di polimorfonucleati  $> 95\%$  anche in assenza di infezione. Il liquido aspirato in caso di reazione avversa ai metalli viene descritto come turbido e di colore variabile tra il marrognolo ed il grigio.

### Ipersensibilità ai metalli

Un antecedente medico di allergia ai metalli potrebbe essere utile nella valutazione di una eventuale reazione da

ipersensibilità all'impianto, che comunque può verificarsi anche in assenza di antecedente allergico. Il cobalto ed il cromo sono, dopo il nickel, i più comuni agenti metallici sensibilizzanti. Le risposte cellulari implicate nella sensibilizzazione ai metalli in caso di impianti protesici sono generalmente le risposte di ipersensibilità ritardata di tipo IV<sup>31</sup>. L'incidenza di sensibilizzazione, valutata con patch test, nei pazienti portatori di protesi correttamente o scarsamente funzionanti è del 25%, ossia il doppio rispetto alla popolazione generale. In caso di protesi fallite, questo tasso ascende a valori del 50-60%<sup>32</sup>. Comunque non vi è chiara evidenza di relazione tra ipersensibilità ai metalli e variabili quali il dolore, o la sopravvivenza degli impianti o la revisione degli impianti.

A causa del dubbio circa il valore dei test dermatologici nello studio della risposta immune agli impianti protesici, è stato proposto il Test di trasformazione *in vitro* dei linfociti (LTT) quale test per misurare la risposta proliferativa seguente all'esposizione antigenica. Alcuni report indicano una maggiore accuratezza rispetto alla metodica del patch test.

Nonostante questi test non siano diagnostici per una reazione avversa locale tissutale ai metalli, rappresentano un ulteriore mezzo per indirizzare il chirurgo nel processo diagnostico.

### Studi di diagnostica per immagini avanzata ed ecografia

La Risonanza Magnetica Nucleare con software di riduzione degli artefatti metallici è la prova diagnostica che fornisce una migliore definizione delle immagini<sup>32</sup>. Essa viene eseguita su apparecchiature di alto campo (1,5T-3T) si avvale di protocolli di studio definiti con l'acronimo MARS (*Metal-Artifact Reduction Sequence*), che si basano sull'esecuzione di sequenze FSE T1 e T2 pesate ove l'incremento del treno d'echi determina una riduzione degli artefatti da suscettività magnetica. Ulteriori parametri da gestire sono la matrice che deve essere mantenuta elevata ed il basso bandwidth. La soppressione del tessuto adiposo viene invece ottenuta mediante sequenze STIR, anch'esse meno sensibili agli artefatti metallici.

Il ruolo della RMN è quello di identificare raccolte periprotetiche fluide (ipointense in T1 ed iperintense in T2) il cui aspetto può essere variabile in base all'incremento della densità per una quota corpuscolata settica o per la presenza di componenti solide tissutali sia nell'ambiente periarticolare che nell'ambito delle strutture periarticolari, ed il grado di necrosi tissutale. Altro elemento semiologico importante da rilevare è la presenza di edema della spongiosa periprotetica mediante le sequenze STIR. Il mezzo di contrasto endovenoso paramagnetico (chelati del gadolinio) può avere un ruolo nel tipizzare l'eventuale presenza di alterazioni neoplastiche nell'ambito delle parti molli periprotetiche.

In sua assenza, la ecografia, effettuata da un esperto, è considerata un'ottima alternativa. Può rilevare masse, differenziare lesioni liquide da solide, e può essere usata per biopsie ed aspirazioni guidate. È un esame operatore dipendente, e può non essere utile in caso di lesioni profonde.

Poiché il principale fine diagnostico della complicità delle protesi metallo-metallo si realizza nell'ambito delle parti molli, la Tomografia Assiale Computerizzata risulta meno specifica della RM in tale ambito. Nonostante sia l'esplorazione probabilmente più accessibile, può non riconoscere lesioni piccole. Va tuttavia ricordato che attraverso l'utilizzo di apparecchiatura multislice è possibile eseguire acquisizioni volumetriche ad altissima risoluzione (slice inferiore al mm) con produzione di ricostruzioni multiplanari che possono risultare utili nell'identificare fenomeni di osteolisi periprotetica non visibili all'esame radiologico. I protocolli TAC prevedono l'utilizzo di valori di mAs elevati per ridurre gli artefatti da indurimento del fascio radiogeno. Inoltre sono utili filtri di smoothing per ridurre il rumore e rendere le ricostruzioni MPR ed SSD più diagnostiche.

## PROTOCOLLO DI CONTROLLO, DIAGNOSI E TRATTAMENTO

### Stratificazione del rischio ed albero decisionale

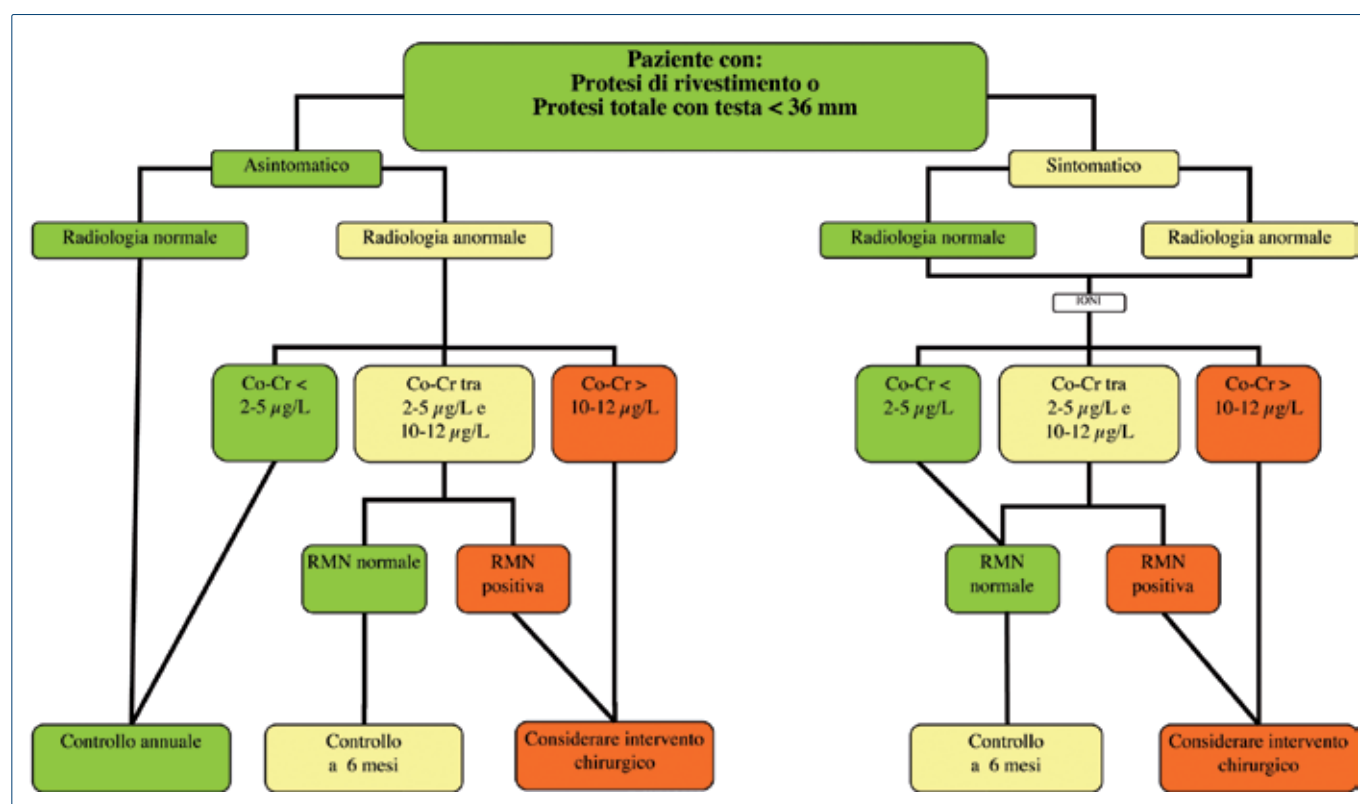
Secondo l'esperienza clinica degli autori e sulla base delle conoscenze attuali disponibili in letteratura, integrate con le raccomandazioni diffuse da varie società nazionali ed europea di chirurgia dell'anca, si descrive l'iter diagnostico e terapeutico adattato presso la nostra struttura (Figg. 1, 2).

Risulta conveniente definire la situazione individuale di ciascun paziente in modo da poter collocare ogni singola situazione clinica all'interno di un albero decisionale per i seguenti passi da seguire in termini di studi clinici da eseguire, di informazione e rassicurazione al paziente, della tempistica dei controlli nel tempo, ed in ultima analisi dell'approccio terapeutico da intraprendere<sup>35 36</sup>.

A tal fine, in base a quanto esposto in precedenza nella sezione di valutazione clinica, per ciascuna variabile si potrà definire l'appartenenza ad una classe di minore o maggior rischio di sviluppare una metallosi da usura. Il congiunto delle caratteristiche delle singole variabili in

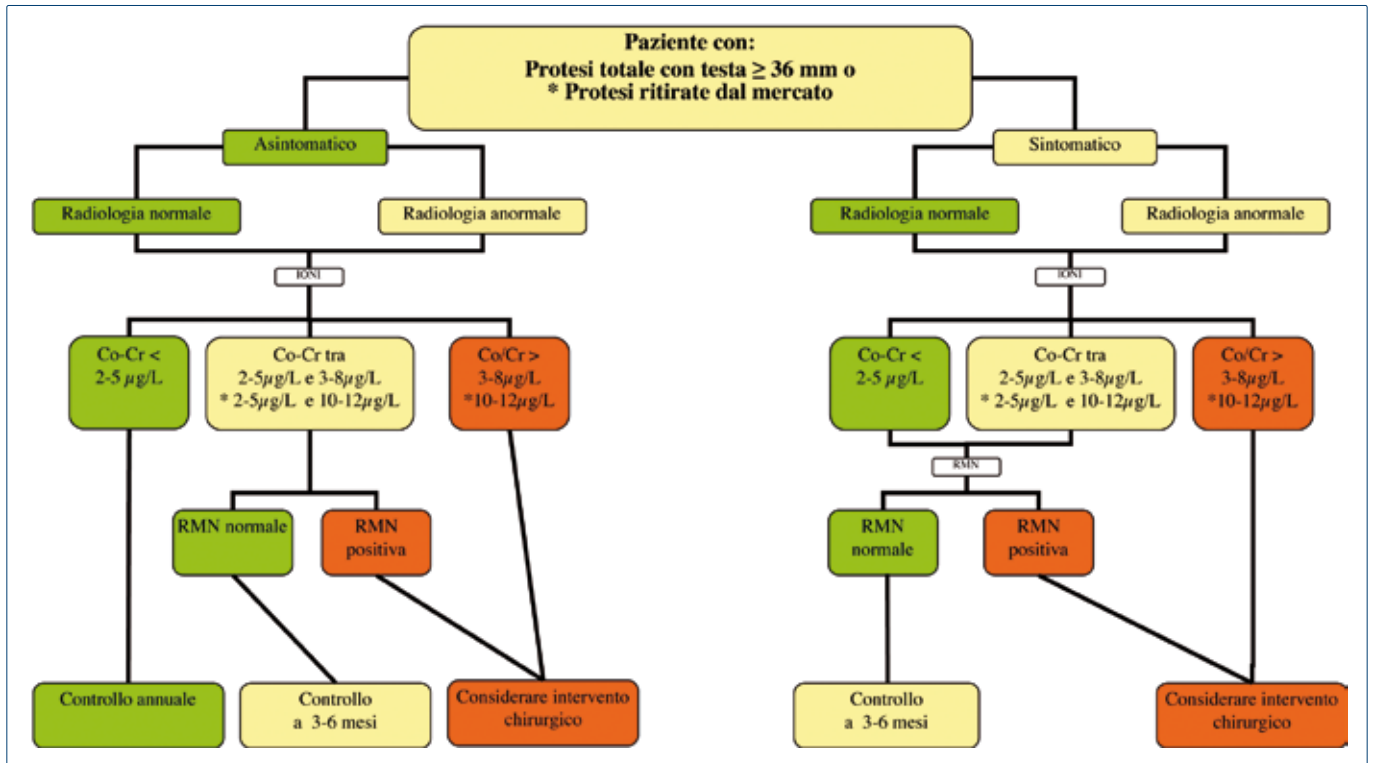
**FIGURA 1.**

Albero decisionale in pazienti portatori di impianto protesico a minor rischio di metallosi. Livelli di allerta: Verde-Minore / Giallo-Moderato / Arancione-Maggiore.



**FIGURA 2.**

Albero decisionale in pazienti portatori di impianto protesico a maggior rischio di metallosi. Livelli di allerta: Verde-Minore / Giallo-Moderato / Arancione-Maggiore.



ciascun paziente definirà la situazione di rischio individualizzato per ogni singolo paziente, data la assenza di evidenza di un consenso valido per tutte ed ognuna delle possibili situazioni con le quali il chirurgo può trovarsi a dover affrontare (Tab. I).

Ci sono quattro componenti nella valutazione:

1. *Definizione del livello di rischio del paziente in base al tipo di protesi impiantata e sintomi clinici.*

La maggior parte degli autori concordano sul fatto che le donne sono pazienti a rischio se portatrici di accoppiamento metallo-metallo. Il rischio è maggiore quando la componente acetabolare è di dimensione inferiore ai 48 millimetri<sup>37</sup>. Dal punto di vista degli impianti protesici consideriamo due gruppi con classe di rischio distinte:

- Impianti a minor rischio, che comprendono le protesi di superficie (ad eccezione dei modelli ritirati dal mercato) e le protesi totali con teste femorali di diametro < 36 mm.
- Impianti a maggior rischio, costituito dalle protesi totali con teste femorali di diametro  $\geq 36$  mm, e dai modelli protesici ritirati dal mercato (superficie o totali).

In base al rischio legato all'impianto protesico si seguirà un distinto algoritmo di valutazione e controllo nel tempo

rispetto allo stato clinico, nonché di eventuale trattamento chirurgico.

2. *Radiologia.* Valuta lo stato di orientamento e fissazione.  
 3. *Livelli di cromo e cobalto nel sangue/siero.* In caso di protesi di superficie e totali con diametro della testa < 36 mm, la determinazione di valori di cobalto/cromo inferiori a 2 µg/L e 5 µg/L rispettivamente, indicano che non vi è usura a livello dell'accoppiamento articolare. Valori di Cobalto tra 2 µg/L e 10 µg/L, e più in generale valori di cromo o cobalto  $\geq 7$  µg/L sono considerati a rischio e devono essere valutati in concomitanza con il resto dei test. Valori di Cobalto  $\geq 10$  µg/L sono indicativi di una maggiore usura protesica, con una specificità del 100% ed una sensibilità del 93%. Così, una concentrazione di cobalto tra 10 µg/L e 20 µg/L deve essere valutata come altamente anormale. In protesi metallo-metallo convenzionali con teste  $\geq 36$  mm di diametro, ed in caso di impianti ritirati dal mercato, la soglia sicurezza in relazione alla tossicità del Cobalto è più bassa. In caso di protesi totale in cui vengono rilevati valori di Cobalto  $\geq 3$  µg/L in assenza di sintomi clinici, è possibile ipotizzare che la origine sia a livello del cono morse. Valori in qualsiasi gruppo al di sopra di 20 µg/L Cobalto sono

**TABELLA I.**

**Stratificazione delle variabili cliniche e diagnostiche secondo il rischio.**

Variabile	Rischio Minore	Rischio Maggiore
Paziente	Uomo	Donna
Sintomi	Asintomatico	Sintomatico: dolore, gonfiore, rigidità
Livello di attività	Basso	Elevato
Esame clinico	Normale	Anormale: dolore inguinale, massa palpabile, zoppia
Impianto protesico	- Protesi di superficie. - Protesi totale con teste di diametro <36 mm.	- Protesi con teste di diametro ≥ 36 mm. - Protesi di superficie con componente acetabolare < 48 mm - Protesi richiamate dal mercato.
Radiologia convenzionale	Normale: Angolazione acetabolare < 50°	Anormale: Angolazione acetabolare > 50°, malorientamento componenti, osteolisi.
Livelli ioni Co-Cr	Co-Cr < 7 µg/L in generale	Co-Cr > 7 µg/L in generale Co > 3 µg/L in protesi totali con teste ≥ 36 mm
Diagnostica RMN	Normale	Anormale: Raccolte fluide, masse solide, cisti
Follow-up	Annuale	Trimestrale / Semestrale

considerati inaccettabili, dato l'elevato rischio di intossicazione sistemica, ed il trattamento chirurgico dovrebbe essere considerato come possibile a breve termine. In generale bisogna ricordare che nei primi due anni dall'impianto vi è una tendenza all'incremento della produzione di debris, e quindi di una elevazione transitoria degli ioni dovuta alla fase di "run-in" dell'accoppiamento protesico.

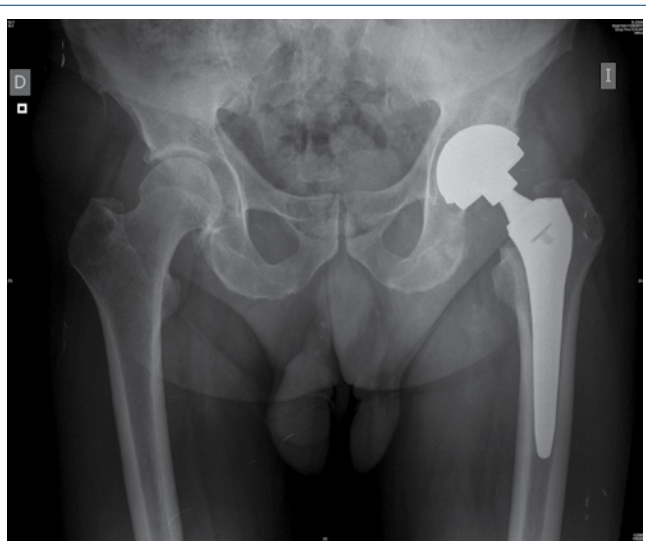
4. *Studi di diagnostica per immagine avanzata.* Ricercano raccolte di liquidi, eventuali masse o necrosi dei tessuti molli così come zone di osteolisi periprotetica. Considerate separatamente, le immagini ottenute con la tecnica RM o TAC con software di riduzione di artefatti o con ecografia specialistica hanno un maggior peso nella definizione diagnostica di una reazione avvesa locale dei tessuti al particolato metallico.

### Intervento chirurgico

In caso di chirurgia di revisione (Figg. 3-5), la relazione operatoria e le componenti protesiche espianate sono una parte importante della storia clinica. La relazione operatoria deve contenere dati circa l'aspetto dei tessuti molli periprotetici, e nel caso sia stato trovato un qualche tipo di fluido o massa tissutale, documentare il prelievo per colture ed istologia di questi tessuti, descrivere il tipo di fissazione riscontrato ed eventuale presenza di usura delle superfici articolari o del cono morse, e se possibile riportare che cosa viene fatto con l'impianto rimosso. Idealmente, gli impianti rimossi dovrebbero essere indirizzati a laboratori specializzati in impianti meta-metallo.

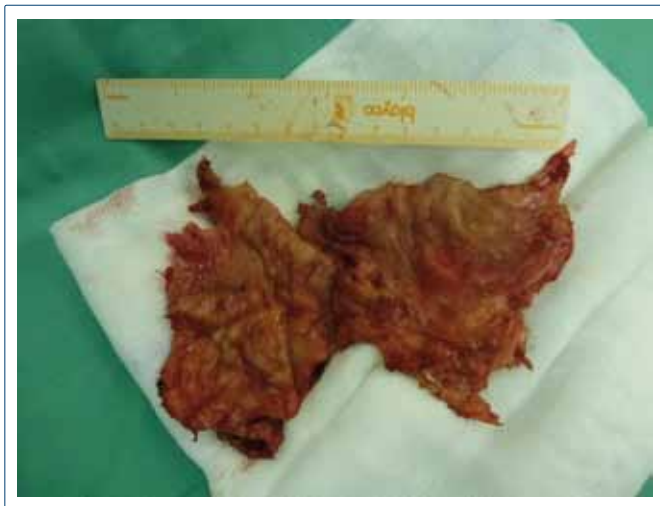
**FIGURA 3.**

**Caso clinico. Radiografia anteroposteriore di un paziente uomo con protesi totale con accoppiamento metallo-metallo di grande diametro. Ai 18 mesi dall'impianto presenta dolore e massa fluida palpabile retrotrocanterica, associata a livelli di cobalto sierico > 7 µ/L in più determinazioni. Allo studio RMN con attenuazione di artefatti presentava una formazione mista solida/fluida a livello periprotetico. Indirizzato ad intervento di revisione chirurgica.**

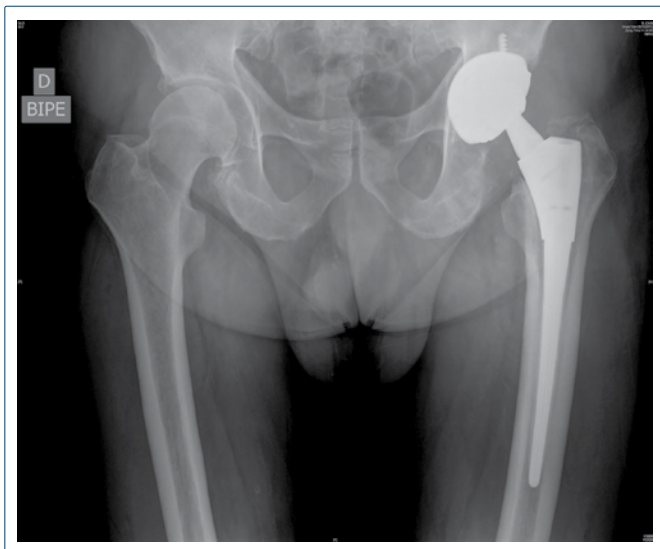




**FIGURA 4.**  
Pseudotumore espantato.



**FIGURA 5.**  
Risultato postoperatorio. Intraoperatoriamente si è constatata la non integrazione della componente acetabolare e l'allentamento asettico della componente femorale, e si è proceduto a revisione completa delle componenti.



## CONCLUSIONI

L'accoppiamento metallo metallo è stato introdotto quale opzione favorevole in pazienti più giovani ed attivi, dimostrando risultati incoraggianti, e tassi di successo elevati al medio termine per alcuni impianti di rivestimento. Tra il 1990 ed i primi anni del 2000 la letteratura scientifica si è concentrata maggiormente sui dettagli tecnici relativi alle procedure chirurgiche. Negli ultimi anni sono apparsi vari studi che descrivono i fattori di rischio per lo sviluppo di eventi avversi locali e sistemici alle protesi metallo-metallo. La prevalenza e la rilevanza clinica di questi fattori sono tuttavia in discussione. Essi possono essere influenzati dalla tipologia e posizione dell'impianto nonché da fattori specifici del paziente. Gli impianti protesici totali con teste di diametro inferiore ai 36 mm e sottogruppi di protesi di rivestimento in pazienti maschi possono raggiungere elevati risultati clinico-funzionali e buona sopravvivenza a lungo termine, mentre l'uso di teste femorali con grande diametro è attualmente sconsigliato a causa dei risultati insoddisfacenti che affiorano dalla letteratura.

Sebbene alcuni modelli di impianti siano particolarmente implicati, un clima di cautela dovrebbe essere esercitato in relazione a tutti i pazienti portatori di accoppiamento metallo-metallo, con l'intento di erogare una adeguata informazione, e di seguire in maniera scrupolosa quei pazienti che presentino un qualche fattore di rischio per lo sviluppo di una possibile complicazione relazionata al particolare dei metalli.

**BIBLIOGRAFIA**

- 1 Harris WH. *The problem is osteolysis*. Clin Orthop Relat Res 1995;311:46-53.
- 2 Abu-Amer Y, Darwech I, Clohisy JC. *Aseptic loosening of total joint replacement: mechanism underlying osteolysis and potential therapies*. Arthritis Res Ther 2007;9(suppl 1):1-6.
- 3 Santavirta S, Bohler M, Harris WH, et al. *Alternative materials to improve total hip replacement tribology*. Acta Orthoped Scand 2003;74:380-8.
- 4 Bozic KJ, Kurtz S, Lau E, et al. *The epidemiology of bearing surface usage in total hip arthroplasty in the United States*. J Bone Joint Surg Am 2009;91-7:1614-20.
- 5 Haddad FS, Konan S. *Current controversies in hip surgery*. J Bone Joint Surg Br 2012;94:297-301.
- 6 Langton DJ, Joyce TJ, Jameson SS, et al. *Adverse reaction to metal debris following hip resurfacing: the influence of component type, orientation and volumetric wear*. J Bone Joint Surg Br. 2011;93:164-71.
- 7 Schmidt M, Weber H, Schon R. *Cobalt chromium molybdenum metal combination for modular hip prostheses*. Clin Orthop Relat Res 1996;329:35-47.
- 8 Schey JA. *Systems views of optimizing metal on metal bearings*. Clin Orthop Relat Res 1996;329:115-27.
- 9 Kothari M, Bartel DL, Booker JF. *Surface geometry of retrieved McKee-Farrar total hip replacements*. Clin Orthop Relat Res 1996;329:141-7.
- 10 Schmalzried TP, Peters PC, Maurer BT, et al. *Long duration metal-on-metal total hip arthroplasties with low wear of the articulating surfaces*. J Arthroplasty 1996;11:322-31.
- 11 Dowson D, Jin ZM. *Metal-on-metal hip joint tribology*. J Eng Med 2006;220:107-11.
- 12 Medley JB, Chan FW, Krygier JJ, et al. *Comparison of alloys and designs in a hip simulator study of metal on metal implants*. Clin Orthop Relat Res 1996;329:148-59.
- 13 Isaac GH, Thompson J, Williams S, et al. *Metal on metal bearings surfaces: materials, manufacture, design, optimization, and alternatives*. Proc Inst Mech Eng H 2006;220:119-33.
- 14 Willert HG, Buchhorn GH, Göbel D, et al. *Wear behavior and histopathology of classic cemented metal on metal hip endoprostheses*. Clin Orthop Relat Res 1998;356:170-80.
- 15 Grammatopoulos G, Pandit H, Glyn-Jones S, et al. *Optimal acetabular orientation for hip resurfacing*. J Bone Joint Surg Br 2010;92:1072-8.
- 16 Campbell P, Baulé PE, Ebramzadeh E, et al. *The John Charnley Award: a study of implant failure in metal-on-metal surface arthroplasties*. Clin Orthop Relat Res 2006;453:35-64.
- 17 Doorn PF, Campbell PA, Amstutz HC, et al. *Metal versus polyethylene wear particles in total hip replacement. A review*. Clin Orthop Relat Res 1996;329:S206-S216.
- 18 Doorn PF, Campbell PA, Worrall J, et al. *Metal wear particles characterization from metal on metal total hip replacements: transmission electron microscopy study of periprosthetic tissue and isolated particles*. J Biomed Mater Res 1998;42:103-11.
- 19 McDonanld SJ, McCalden RW, Chess DG, et al. *Metal-on-metal versus polyethylene in hip arthroplasty: a randomized clinical trial*. Clin Orthop Relat Res 2003;406:282-96.
- 20 Catelas I, Campbell PA, Dorey F, et al. *Semi-quantitative analyses of cytokines in MM THR tissue and their relationship to metal particles*. Biomaterials 2003;24:4785-97.
- 21 Zahiri CA, Schmalzried TP, Ebramzadeh E, et al. *Lessons learned from loosening of the McKee-Farrar metal-on-metal total hip replacement*. J Arthroplasty 1999;14:326-32.
- 22 Freeman MA, Swanson SA, Heath JC. *Study of the wear particles produced from cobalt-chromium-molybdenum-manganese total joint replacements prostheses*. Ann Rheum Dis 1969;28(Suppl 5):29-32.
- 23 Heath JC, Freeman MA, Swanson SA. *Carcinogenic properties of wear particles from prostheses made in cobalt-chromium alloy*. Lancet 1971;1:564-6.
- 24 Langkamer VG. *Tumors around implants*. J Arthroplasty 1997;12:812-8.
- 25 Black J. *Biomaterials in total hip arthroplasty*. In: Rubash H, Callaghan J, Rosenberg A, eds. *The adult hip*. Vol 1. Philadelphia: Lippincott-Raven 1998, pp. 46-53.
- 26 Gillespie WJ, Henry DA, O'Connell DL, et al. *Development of hematopoietic cancers after implantation of total joint replacement*. Clin Orthop Relat Res 1996;329:S290-S296.
- 27 Tharani R, Dorey FJ, Schmalzried TP. *The risk of cancer following total hip or knee arthroplasty*. J Bone Joint Surg Am 2001;83A:774-80.
- 28 Kwon YM, Ostlere SJ, McLardy-Smith P, et al. *"Asymptomatic" pseudotumors after metal-on-metal hip resurfacing arthroplasty: prevalence and metal ion study*. J Arthroplasty 2011;26:511-8.
- 29 Hartmann A, Lützner J, Kirschner S, et al. *Do survival rate and serum ion concentrations 10 years after metal-on-metal hip resurfacing provide evidence for continued use? Clin Orthop Relat Res 2012; 470: 3118-26.*
- 30 Smolders JM, Bisseling P, Hol A, et al. *Metal ion interpretation in resurfacing versus conventional hip arthroplasty and in whole blood versus serum. How should we interpret metal ion data*. Hip Int 2011;21:587-95.
- 31 Jacobs JJ, Urban RM, Hallab NJ, et al. *Metal-on-metal bearing surfaces*. J Am Acad Orthop Surg 2009;17:69-76.
- 32 Hart AJ, Sabah SA, Bandi AS, et al. *Sensitivity and specificity of blood cobalt and chromium metal ions for predicting failure of metal-on-metal hip replacement*. J Bone Joint Surg Br 2011;93:1308-13.
- 33 Thomas P, Braathen LR, Dorig M, et al. *Increased metal allergy in patients with failed metal-on-metal hip arthroplasty and periprosthetic T-lymphocytic inflammation*. Allergy 2009;64:1157-65.
- 34 Hyarter CL, Potter HG, Su EP. *Imaging of metal on metal hip resurfacing*. Orthop Clin North Am 2011;42-2:195-205 VIII.
- 35 Autores varios. *Actuación ante pacientes portadores de prótesis total de cadera con par de fricción metal-metal*. 2012. Sociedad Española de Cirugía de Cadera (SECCA). [www.secca.es](http://www.secca.es)
- 36 *Consensus statement "Current evidence on the management of metal-on-metal bearings"* - April 16, 2012 Hip Int 2013;23(1):2-5.
- 37 Latteier MJ, Berend KR, Lombardi AV Jr, et al. *Gender is a significant factor for failure of metal-on-metal total hip arthroplasty*. J Arthroplasty 2011;26(6 Suppl):19-23.
- 38 Günther KP, Lützner J, Hannemann F, et al. *Update on metal-on-metal hip joints*. Orthopade 2013;42:373-90.
- 39 Spencer F. *Where do we stand with metal-on-metal bearings*. Hip Int 2013;23:1-1.