

**LÖYDÖKSET METALLIREAKTIOEPÄILYN VUOKSI
UUSINTALEIKATUISSA LONKAN METALLI-METALLI-
TEKONIVELISSÄ**

Olli Lainiala
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Syyskuu 2012

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Tekonivelsairaala Coxan MoM-tutkimusryhmä

OLLI LAINIALA: LÖYDÖKSET METALLIREAKTIOEPÄILYN VUOKSI UUSINTALEIKATUISSA LONKAN METALLI-METALLI-TEKONIVELISSÄ

Kirjallinen työ, 16s.
Ohjaaja: Dosentti Antti Eskelinen

Syyskuu 2012

Avainsanat: magneettikuvaus, kromi, koboltti, Oxford Hip Score

Lonkan metalli-metalli-tekonivelten tiedetään altistavan potilaan metallipartikkeleiden aiheuttamille pehmytkudosreaktioille, jotka johtavat lisääntyneeseen uusintaleikkausten tarpeeseen. Tutkimuksen tavoitteena on kuvata uusintaleikkauksien löydöksiä suuressa metalli-metalli-tekonivelkohortissa ja selvittää leikkausta edeltävien tutkimusten ja leikkauslöydösten välistä riippuvuussuhdetta.

Kohorttiin kuuluu 124 metallireaktioepäilyn vuoksi Tekonivelsairaala Coxassa uusintaleikattua potilasta (132 lonkkaa), joille on asetettu ASR-tekonivel. Potilaat ovat leikkausta edeltävästi täyttäneet Oxford Hip Score –oirekyselylomakkeen, käyneet veren ja nivelnesteeseen metalli-ionipitoisuuksien mittauksessa sekä magneettikuvassa.

Jokaisessa leikatussa lonkassa oli metallireaktioon sopivia löydöksiä. Nivelkapselin ulkopuolisia pseudotuumoreita oli 90 (68 %) lonkassa. Magneettikuvantaminen on pseudotuumorien tunnistamisessa tarkka tutkimus, mutta sen herkkyys on melko alhainen. Kohonneiden veren metalli-ionitasojen havaittiin olevan yhteydessä osteolyysiin ($p = 0,001$) ja nivelnesteeseen kobolttitasot olivat korkeammat, jos lonkan yhteydessä olleessa pseudotuumorissa esiintyi nekroosia ($p = 0,027$). Potilaan toimintakyvyn ja leikkauslöydösten välillä ei havaittu yhteyttä.

Kokonaisvaltainen potilaiden tutkiminen on tärkeää metallireaktiota epäiltäessä, sillä yksittäisellä tutkimuksella ei voi poissulkea metallireaktiota. Magneettikuvauksen tai ultraäänitutkimuksen uusimista oireisilla potilailla on syytä harkita, vaikka aiempi kuvantamistutkimus olisikin normaali.

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO.....	1
2. AINEISTO JA MENETELMÄT.....	1
2.1 Potilaat.....	1
2.2 Potilaiden seuranta.....	2
2.3 Uusintaleikkaukset.....	2
2.4 Magneettikuvaus	4
2.5 Eettiset näkökulmat	5
2.6 Tilastollinen analyysi.....	5
3. TULOKSET	6
4. POHDINTA.....	10
5. JOHTOPÄÄTÖKSET	12
6. KIRJALLISUUSVIITTEET	12

1. JOHDANTO

Metalli-metalli-liukuparia hyödyntäviä lonkan tekoniveliä on käytetty nivelrikon hoidossa erityisesti nuorilla ja paljon liikkuvilla potilailla. Metalli-metalli-lonkilla on todettu olevan kohonnut riski pehmytkudosreaktioille, jotka johtuvat tekonivelen lisääntyneestä kulumisesta ja siitä vapautuvista koboltti- (Co) ja kromi-ioneista (Cr) (1-3). Metallireaktioille on tyypillistä osteolyysi, nivelkapselin metallivärjäys, tulehdus tai nekroosi sekä kapselin ulkopuoliset pseudotuumorit, jotka voivat olla nestetäytteisiä tai kiinteitä. Potilaat voivat olla hyvin oireisia, mutta toisaalta osa laajoistakin kudosaaurioista kärsineistä potilaista on täysin oireettomia (4).

Magneettikuvaus (MRI) ja ultraääni (UÄ) ovat tärkeimmät radiologiset tutkimukset metallireaktioiden kuvantamisessa (2). Metalliset tekonivelet aiheuttavat MRI-kuviin häiriötä, mutta nykyisillä kuvantamismenetelmillä häiriötä voidaan vähentää niin, että kuvia voidaan tulkita (5). Oirekyselylomakkeita ja veren metalli-ionipitoisuuksien mittauksia käytetään metalli-metalli-tekonivelen saaneiden potilaiden tutkimisessa, mutta oireiden ja ionipitoisuuksien yhteys nivelen sisäisiin muutoksiin on vielä epäselvä (6, 7).

Tässä tutkimuksessa kuvaamme uusintaleikkausten löydöksiä ja arvioimme niiden yhteyttä leikkausta edeltäneisiin oireisiin, metalli-ionitasoihin sekä kuvantamislöydöksiin.

2. AINEISTO JA MENETELMÄT

2.1 Potilaat

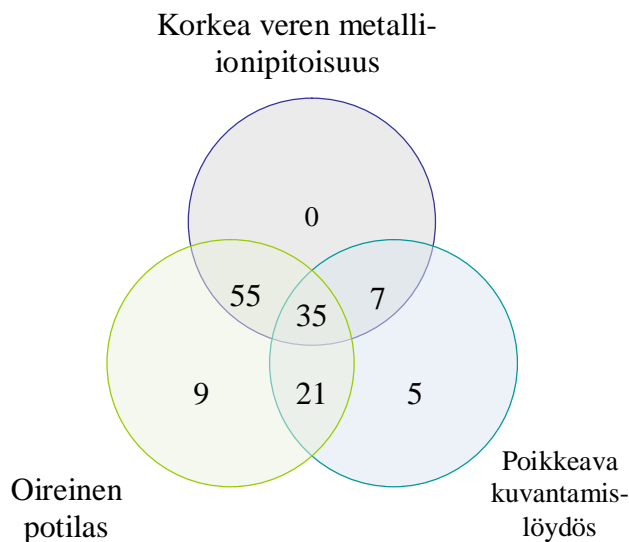
ASR metalli-metalli-tekoniveliä (DePuy, Warsaw, IN, USA) on käytetty 1036 Tekonivelsairaala Coxan leikkauksessa (887 potilasta) maaliskuun 2004 ja joulukuun 2009 välisenä aikana. ASR-pinnoitetekonivel laitettiin 415 potilaalle (497 lonkkaa), ja 471 potilasta (537 lonkkaa) sai ASR XL-kokotekonivelen. Yhdelle potilaalle asetettiin toiselle puolelle pinnoite ja toiselle kokotekonivel. Kaikki leikkaukset tehtiin posteriorisella avauksella Coxan yleisten käytäntöjen mukaisesti.

2.2 Potilaiden seuranta

Iso-Britannian lääkintäviranomaiset (MHRA, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) julkaisivat syyskuussa 2010 tiedotteen, jossa suositeltiin kaikkien ASR-potilaiden seurannan aloittamista (8). Tuolloin Tekonivelsairaala Coxassa käynnistettiin seurantaohjelma, jonka mukaisesti potilaat tutkittiin kliinisesti ja kuvattiin MRI:llä, he täyttivät OHS (Oxford Hip Score)-oirekyselylomakkeen ja heidän veren metalli-ionipitoisuutensa mitattiin (9). OHS-lomakkeessa yksittäiset kohdat pisteytettiin asteikolla 0-4, siten että 0 oli huonoin vaihtoehto ja 4 paras (10). Verinäytteet otettiin kyynärtaipeesta EDTA:ta sisältäneeseen vakuumputkeen (Vacutainer™) 21 G-neulalla. Ensimmäinen 10 ml käytettiin muihin kuin metallianalyysiin, jotta neulasta irtoava metalli ei kontaminoisi näytteitä. Ionipitoisuudet analysoitiin Agilentin 7500cx -massaspektrometrillä. Lokakuusta 2011 lähtien 68 lonkasta mitattiin nivelnesteeseen metalli-ionipitoisuudet näytteestä, joka punktoitiin uusintaleikkauksen yhteydessä 14 G-neulalla happopestyyn erikoisputkeen. Ensimmäinen 1 ml käytettiin muihin kuin metalli-ionianalyysiin kontaminaation ehkäisemiseksi, ja seuraavasta vähintään 3 ml suuruisesta näytteestä mitattiin nivelnesteeseen Co ja Cr -pitoisuudet.

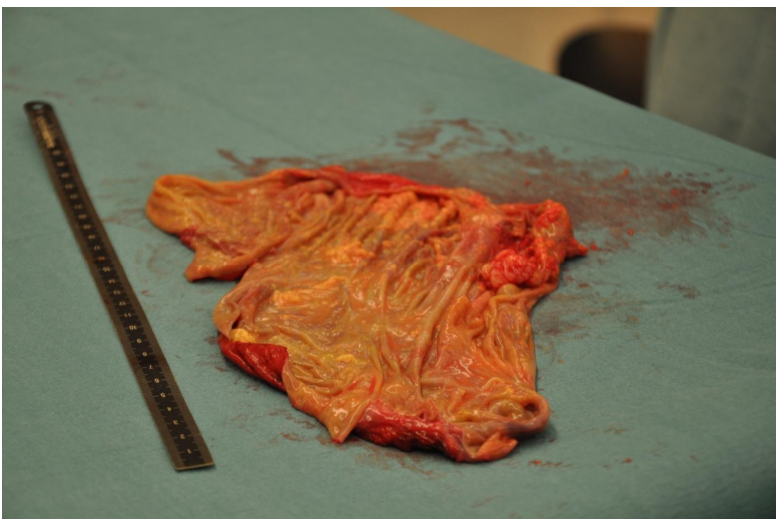
2.3 Uusintaleikkaukset

Tekonivelsairaala Coxassa leikattiin uudelleen toukokuuhun 2012 mennessä 193 ASR-tekoniveltä (180 potilasta). Leikkauksista 11 tehtiin infektion, kuusi aseptisen kupin irtoamisen, yksi reisiluun kaulan murtuman ja yksi iskiashermon pinnnetilan takia. Loput (174 lonkkaa, 161 potilasta) leikattiin uudelleen metallireaktioepäilyn vuoksi. 37 lonkasta (32 potilasta) ei ole uusintaleikkausta edeltäviä magneettikuvia, joten nämä suljettiin pois tutkimuskohortista. Viisi metallireaktioepäilyn vuoksi leikattua potilasta ei halunnut osallistua tutkimukseen. Täysi leikkausta edeltävä seurantadata oli käytettävissä yhteensä 124 potilaasta (132 lonkkaa). Leikkausaiheet näille on esitetty kuvassa 1. Leikkaukseen johtaneisiin oireisiin kuului lonkan alueen kipu ja epämukavuuden tunne, tuntemukset nivelen sijoiltaan menosta, heikentynyt lonkan toimintakyky ja/tai tekonivelen ääntely. Leikkausta edeltäviä metalli-ionitasoja pidettiin kohonneina, kun ne ylittivät MHRA:n asettaman 7 ppb suosituksen. Näistä kuudessa ASR-tekonivel oli laitettu revisioleikkauksessa.

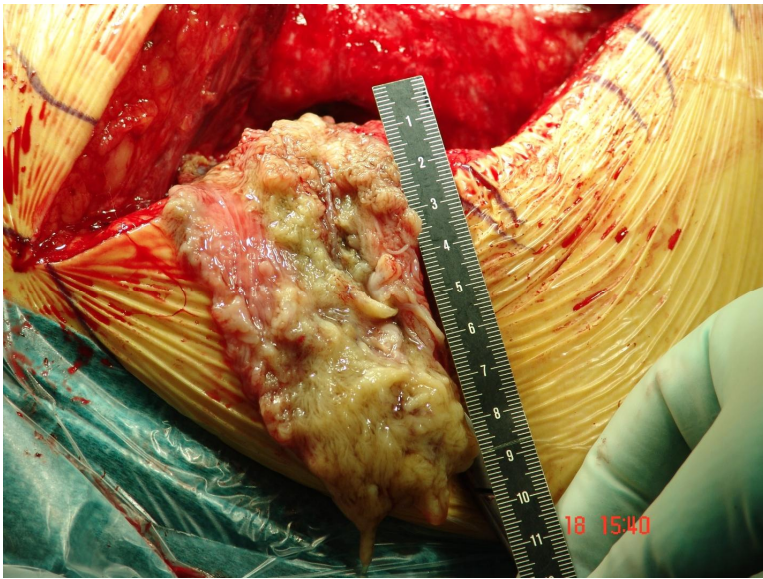


Kuva 1. Uusintaleikkauksien indikaatit

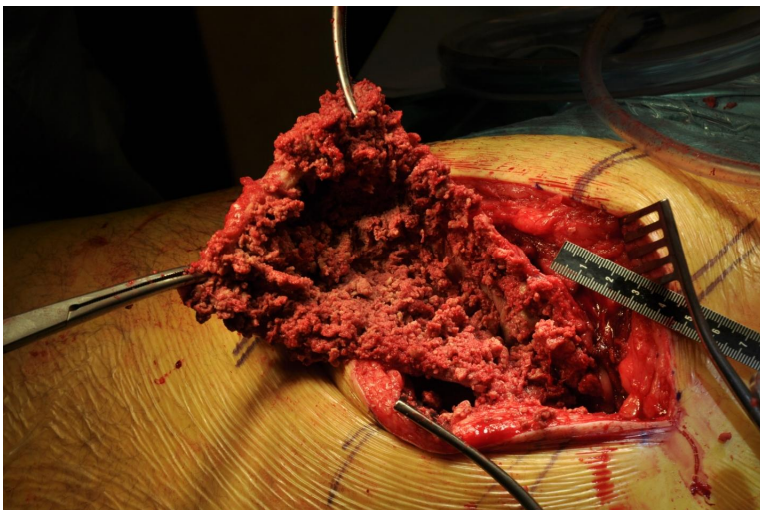
Viisi kokenutta ortopedia teki uusintaleikkaukset. Kohortin tekonivelistä 34 (26 %) oli ASR-pinnoitetekoniveliä ja 98 (74 %) ASR-kokotekoniveliä. ASR-kokotekonivelissä nuppiosa kiinnitettiin Summit Pinnacle –varteen 69 lonkassa, Corail-varteen 23, S-ROM-varteen neljässä, Proxima-varteen yhdessä ja Prodigy-varteen yhdessä lonkassa (kaikilla varsilla valmistaja DePuy, Warsaw, IN, USA). Kuvaukset uusintaleikkauksien löydöksistä kerättiin leikkauskertomuksista. Luokittelimme pseudotuumorit nestetäytteisiksi, nekroottisiksi tai sekamuotoisiksi (kuvat 2-4). Sekamuotoiseksi luokiteltiin pseudotuumori, joka oli pääasiassa nestetäytteinen, mutta sisälsi kiinteitä osia. Kapselin sisäiset muutokset luokiteltiin joko nekroosiksi, synoviitiksi tai metalloosiksi. Jos nivelessä oli useita näistä, käytettiin luokkana vaikeinta muutosta siten, että nekroosi oli merkittävin ja metalloosi lievin muutos. Kirjasimme myös mahdollisen osteolyysin.



Kuva 2. Nestetäytteinen pseudotuumori. Nestetäytteinen pseudotuumori, jonka seinämät ovat ohut ja sileät, eikä nekroosia ole havaittavissa.



Kuva 3. Sekamuotoinen pseudotumori. Sekamuotoinen pseudotumori. Seinämät ovat paksummat ja epäsäännöllisemmät kuin nestetäytteisessä pseudotuumorissa, mutta muutos ei ole yhtä selkeästi kiinteä kuin nekroottisessa pseudotuumorissa.



Kuva 4. Kiinteä pseudotumori. Muutos on pääasiassa kiinteä ja koostuu kauttaaltaan nekroottisesta kudoksesta.

2.4 Magneettikuvaus

Magneettikuvat otettiin kahdella 1,5 Teslan laitteella (Siemens Magnetom Avanto 1,5T, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany ja GE Signa HD 1,5 T, General Electric, Healthcare, Wisconsin, USA). Yksi kirjoittajista (PE) sekä kaksi muuta muskuloskeetaaliradiologia luokittelivat MRI-löydökset prospektiivisesti mukautetulla Norwich-luokituksella (11). Normaali löydös leikatussa lonkassa luokiteltiin A-luokkaan. Luokkaa B (epänormaali, mutta ei metallireaktioon viittaava) käytettiin, jos MRI:ssä nähtiin ohutseinäinen runsassignaalinen bursa tai muu epänormaali niveleen

liittyvä löydös. Luokkaa C käytettiin tyypillisille metallireaktiolöydöksille (paksuseinäinen runsassignaalin nestetäyteinen tai kiinteä muutos). Luokka C2 jaettiin alaluokkiin C2a and C2b. Luokkaa C2a käytettiin kuten Andersonin artikkelissa, mutta jos MRI:ssä nähtiin lihasatrofiaa tai luuydinödeemaa, käytettiin luokka C2b. Jos muutos ulottui syvään lihasfaskian läpi, käytettiin luokkaa C3.

Lisäksi MRI-kuvat luokiteltiin jälkikäteen Hartin ja kollegoiden systeemiin perustuvalla luokituksella (12). Luokkaan 0 päätyivät normaalit kuvantamislöydökset. Luokassa 1 olivat ohutseinäiset nestetäyteiset pseudotuumorit. Tutkimuksessamme luokka 1 jaettiin edelleen luokkiin 1a, joka oli litteä nesteinen pseudotuumori, sekä 1b, jota käytettiin paksummista nestetäyteisistä pseudotuumoreista. Kuten Hartin luokituksessakin, 2a luokka edusti nesteisiä pseudotuumoreita, joiden seinämät olivat paksut tai epäsäännölliset ja 2b pseudotuumoreita, joiden sisällä oli nesteen lisäksi kiinteämpiä muutoksia. Luokkaan 3 asetettiin kiinteät pseudotuumorit.

Arvioidaksemme MRI:n herkkyyttä ja tarkkuutta pseudotuumorien havaitsemisessa jaoimme lonkat MRI-löydösten perusteella kahteen ryhmään. Norwich-luokituksessa A- ja B- löydökset olivat negatiivisia ja kaikki C-löydökset positiivisia pseudotuumorilöydöksiä. Hartin luokituksessa luokkaa 0 käsiteltiin negatiivisena löydöksenä ja luokat 1-3 olivat positiivisia. Pyrimme myös tutkimaan ajan vaikutusta herkkyyteen ja tarkkuuteen jakamalla löydökset kolmeen ryhmään MRI:n ja uusintaleikkauksen välisen ajan mukaan, ja laskemalla herkkyydet ja tarkkuudet näille ryhmille.

2.5 Eettiset näkökulmat

Jokaiselta tutkimukseen osallistuvalla potilaalla on pyydetty kirjallinen suostumus tietojen käyttämiseen tieteellistä tutkimusta varten. Tutkimukselle on saatu Pirkanmaan sairaanhoitopiirin eettisen toimikunnan lupa (R1106).

2.6 Tilastollinen analyysi

Normaalijakautuneille muuttujille määritimme keskiarvot ja vaihteluvälit. Vinosti jakautuneille muuttujille määritimme mediaanit sekä alimman ja ylimmän neljänneksen välisen etäisyyden (IQR, interquartile range). χ^2 -testiä käytettiin kategoristen muuttujien välisen yhteyden tutkimisessa sekä Mann-Whitneyn U -testiä ja Kruskal-Wallis-testiä ryhmien välisiä eroja arvioitaessa. P:n arvoa < 0,05 pidettiin tilastollisesti merkitseväenä.

3. TULOKSET

Keski-ikä uusintaleikkauksessa oli 62 vuotta (vaihteluväli, 34-82 vuotta). Potilaista 44 (35 %) oli miehiä ja 80 (65 %) naisia. 42 (34 %) potilaalla oli molemminpuolinen tekonivel. Näistä 31 (74 %) potilaalla oli molemminpuolinen ASR, seitsemällä (17 %) toisella puolella jokin muu metalli- metalli-, kolmella (7 %) keraami-keraami- ja yhdellä (2 %) metalli-polyetyyleeni-tekonivel toisella puolella. Kolmelta mieheltä ja viideltä naiselta poistettiin molemmilta puolilta ASR-tekonivel. Keskimääräinen aika tekonivelen laitoin ja uusintaleikkauksen välillä oli 4,6 vuotta (vaihteluväli, 1,6-7,7 vuotta). Naisilla leikkausindikaationa oli useammin kohonneet veren ionipitoisuudet (naisilla 81 %, miehillä 55 %, $p = 0,002$), mutta muuten indikaatiot olivat samanlaisia molemmilla sukupuolilla.

Taulukko 1. Uusintaleikkausta edeltävät löydökset pseudotuumorityyppien mukaan (IQR= alimman ja ylimmän neljänneksen välinen etäisyys)

	n	Positiivinen MRI (Norwich)	Positiivinen MRI (Hart)	Mediaani Co/ppb (IQR)	Mediaani Cr/ppb (IQR)	OHS (IQR)
Vain kapselin sisäisiä muutoksia	41	2 (5 %)	5 (12 %)	22.7 (11.4 - 50.4)	10.6 (3.4 - 17.1)	38 (31 - 46)
Nestetäytteinen pseudotuumori	66	35 (53 %)	47 (71 %)	14.2 (7.1 - 27.0)	6.9 (2.7 - 14.2)	38 (28 - 44)
Sekamuotoinen pseudotuumori	15	10 (66 %)	12 (80 %)	8.9 (2.5 - 10.7)	2.9 (2.3 - 5.1)	38 (29 - 46)
Nekroottinen pseudotuumori	9	8 (89 %)	8 (89 %)	10.2 (9.0 - 43.0)	3.1 (2.1 - 13.2)	40 (27 - 44)

Kaikissa lonkissa oli metallireaktioon sopivia löydöksiä. Pseudotuumoreita oli 90 (68 %) lonkassa. Yhdeksän (10 %) näistä oli nekroottisia, 66 (73 %) nestetäytteisiä ja 15 (17 %) sekamuotoisia. 25 (28 %) lonkassa oli vain posteriorinen, 41 (46 %) vain anterolateraalinen ja 24 (27 %) lonkassa sekä anterolateraalinen että posteriorinen pseudotuumori. Pseudotuumoreista 36 (40 %) oli miehissä ja 54 (60 %) naisissa. Sukupuolten välillä ei ollut eroa pseudotuumorityypeissä ($p = 0,461$).

Nivelkapselin nekroosia oli 31 (23 %) lonkassa, synoviittia 97 (73 %) lonkassa ja neljässä (3 %) ainoa kapselinsisäinen löydös oli metalloosi. Metalloosia oli yhteensä 128 (97 %) lonkassa. Kapselinekroosia esiintyi useammin lonkissa, joissa oli nekroottinen pseudotuumori, verrattuna lonkkiin, joissa pseudotuumori oli nesteinen tai sekamuotoinen tai sitä ei ollut ($p < 0,001$). Osteolyysia oli 55 (42 %) lonkassa. Kokotekoniveliin liittyi useammin kapselinekroosia kuin

pinnoitteisiin, kun taas pinnoitetut lonkat olivat alttiimpia osteolyysille. Pseudotuumorien määrässä ei ollut eroa kokotekonivelten ja pinnoitteiden välillä (taulukko 2).

Taulukko 2. Muutosten osuudet kokotekonivel- ja pinnoitelonkissa

	n	Pseudotuumori	Kapselinekroosi	Osteolyysi
ASR XL THR	98	65 (66 %)	28 (29 %)	36 (37 %)
ASR HR	34	23 (67 %)	3 (9 %)	20 (59 %)
		p = 0,524	p = 0,019	p = 0,028

Mediaaniaika MRI:n ja revision välillä oli 5 kuukautta (IQR, 3-10 kuukautta). Norwich-luokitusta käyttäen normaaleja löydöksiä (A) oli 56 (42 %), epätyypillisiä ilman metallireaktioon viittaavia muutoksia (B) 19 (14 %) ja 57 (43 %) lonkassa havaittiin pseudotuumori (C). Hartin luokituksella 60 lonkkaa luokiteltiin normaaleiksi (0) ja 28 luokan 1, 32 luokan 2 sekä kaksi luokan 3 pseudotuumoreiksi. Tarkempi jakauma on esitetty taulukoissa 3 ja 4.

Taulukko 3. MRI- ja leikkauslöydökset: Norwich-luokitus

		Vain kapselin sisäinen	Nesteinen pseudotuumori	Sekamuotoinen pseudotuumori	Nekroottinen pseudotuumori	Yhteensä
MRI-löydös	A	37	15	3	1	56
	B	3	14	2	0	19
	C1	1	6	1	0	8
	C2a	1	27	7	6	41
	C2b	0	4	2	2	8
	Yhteensä	42	66	15	9	132

Taulukko 4. MRI- ja leikkauslöydökset: Hartin luokitus

		Vain kapselin sisäinen	Nesteinen pseudotuumori	Sekamuotoinen pseudotuumori	Nekroottinen pseudotuumori	Yhteensä
MRI-löydös	0	37	19	3	1	60
	1a	2	7	1	0	10
	1b	1	14	3	0	18
	2a	0	13	2	1	16
	2b	2	12	6	6	26
	3	0	1	0	1	2
	Yhteensä	42	66	15	9	132

90 pseudotuumorista 55 (61 %) havaittiin MRI:llä, kun kuvat luokiteltiin Norwich-luokituksen mukaan. MRI:llä löytymättömistä 35 pseudotuumorista 29 (82 %) oli nestetäytteisiä, viisi (17 %) sekamuotoisia ja yksi (3 %) nekroottinen. Kahdessa MRI-kuvassa näkyi 5 cm kokoinen nesteinen pseudotuumori, jota ei kuitenkaan uusintaleikkauksessa löytynyt. MRI:n herkkyys pseudotuumorien

havaitsemisessa oli 61 % ja tarkkuus 95 % ja sen positiivinen ennustearvo (PPV) oli 96 % sekä negatiivinen ennustearvo (NPV) 53 %. Kun magneettikuvat luokiteltiin Hartin luokituksen mukaan, oli herkkyys 74 %, tarkkuus 89 %, PPV 93 % ja NPV 62 %. Ajan vaikutuksen tutkimiseksi kohortti jaettiin kolmeen osaan siten, että yhdessä ryhmässä oli lonkat joiden MRI:n ja uusintaleikkauksen välinen aika oli alle 4 kuukautta, toisessa ne, joilla tuo aika oli 4 - 8 kuukautta ja kolmannessa ne, joilla MRI:n ja uusintaleikkauksen välinen aika oli yli 8 kuukautta. MRI:n herkkyys ja tarkkuus määritettiin näille ryhmille (taulukko 6). Kapselin sisäisiä muutoksia ja osteolyysisiä ei voitu arvioida MRI:llä implanttien tuottaman häiriön vuoksi.

Taulukko 5. MRI- ja revisiolöydösten ristiintaulukointi

	<i>n</i>	Norwich		Hart ym.	
		Positiivinen	Negatiivinen	Positiivinen	Negatiivinen
Pseudotuumori	90	55	35	67	23
Vain kapselinsisäiset muutokset	42	2	40	5	37
Total	132	57	75	72	60

Taulukko 6. Ajan vaikutus MRI:n herkkyyteen ja tarkkuuteen

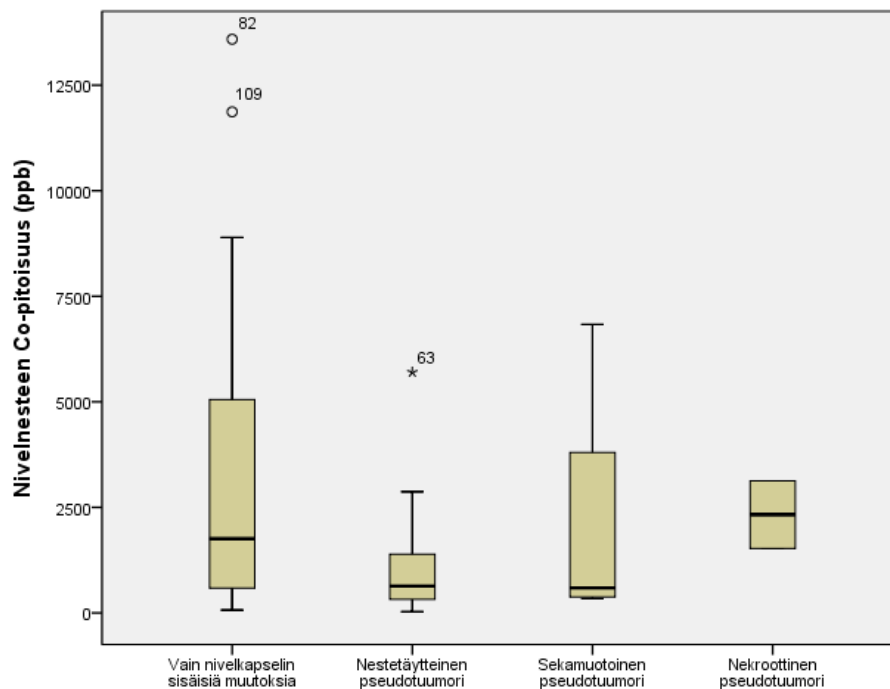
	<i>n</i>	Norwich		Hart ym.	
		Herkkyys	Tarkkuus	Herkkyys	Tarkkuus
Koko kohortti	132	61 %	95 %	74 %	89 %
< 4 kk	47	71 %	77 %	87 %	67 %
4-8 kk	44	69 %	100 %	80 %	88 %
8 kk	41	19 %	100 %	31 %	96 %

Koko veren metalli-ionimittausten ja uusintaleikkausten välisen ajan mediaani oli 5 kuukautta (IQR, 3-7 kk). Mediaani Co-taso oli 13,8 ppb (IQR, 8,4 – 33,6 ppb) ja Cr-taso 6,3 ppb (IQR, 2,8 – 14,8 ppb). Veren Co- ja Cr-tasot olivat merkittävästi korkeampia potilailla, joilla oli osteolyysisiä, verrattuna potilaisiin, joilla sitä ei ollut (Co, 27,0 vs. 12,0, $p = 0,001$; Cr, 13,0 vs. 4,7, $p = 0,001$). Potilailla, joilla oli vain nivelkapselin sisäisiä muutoksia, oli korkeammat metalli-ionitasot kuin potilailla, joilla oli pseudotuumoreita ($p = 0,019$ koboltille ja $p = 0,035$ kromille, taulukko 1). Veren metalli-ionitasojen ja kapselinsisäisten muutosten asteella ei ollut yhteyttä ($p = 0,959$ koboltille ja $p = 0,310$ kromille).

Kohortin 18 (15 %) potilaalla sekä veren Co- että Cr- tasot olivat Hartin ja kollegoiden suositteleman 5 ppb:n rajan alapuolella (6). Viidellä (26 %) näistä oli molemminpuolinen metalli-

metalli-tekoniivel. Kolmella oli ainoastaan nivelkapselin sisäisiä muutoksia, yhdellätoista nesteinen pseudotuumori ja neljällä sekamuotoinen pseudotuumori. Nivelen sisäisesti yhdessä lonkassa oli vain metallivärjäystä, 15 lonkassa nivelkapselin tulehdus ja kahdessa kapselinekroosia.

Nivelnesteeseen mediaani Co- ja Cr-pitoisuudet olivat 905,0 ppb (IQR, 337,0 - 2154,0 ppb) ja 1020,5 ppb (IQR, 316,8 - 4779,5 ppb). Molempien ionien pitoisuudet nivelnesteessä olivat suuremmat ASR XL –kokotekoniivelissä verrattuna pinnoitteisiin (Co, 1136,0 vs. 273,0, $p = 0,037$; Cr, 1267,5 vs. 133,0, $p = 0,031$). Lonkissa, joissa oli nekroottinen pseudotuumori, nivelnesteeseen Co-pitoisuudet olivat merkittävästi korkeammat kuin niissä, joissa pseudotuumoria ei ollut tai pseudotuumori oli nesteinen tai sekamuotoinen ($p = 0,027$, kuva 5). Cr-tasoissa ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa eri pseudotuumorityyppien välillä ($p = 0,207$). Myöskään eriasteisten nivelekapselimuutosten ($p = 0,544$ koboltille ja $p = 0,895$ kromille) tai osteolyyttisten ja ei-osteolyyttisten ($p = 0,268$ koboltille ja $p = 0,484$ kromille) lonkkien välillä ei ollut eroa nivelnesteeseen metalli-ionipitoisuuksissa



Kuva 5. Nivelnesteeseen Co-pitoisuus pseudotuumorityypin mukaan

Keskimääräinen aika OHS-lomakkeen täytön ja uusintaleikkauksen välillä oli 9,5 kuukautta (13 päivää – 24 kuukautta). Mediaani OHS oli 38 (IQR, 29 - 45). OHS ei riippunut pseudotuumorityypistä, kapselinsisäisten muutosten asteesta eikä osteolyysistä ($p = 0,546$ pseudotuumoreille, $p = 0,686$ kapselinsisäisille muutoksille ja $p = 0,575$ osteolyysille). Erinomaiset OHS-pisteet (>41 pistettä) oli 48 (39 %) potilaalla. Seitsemällätoista näistä oli vain nivelkapselinsisäisiä muutoksia, 21 lonkassa oli nesteinen pseudotuumori, seitsemässä

sekamuotoinen pseudotuumori ja kolmessa nekroottinen pseudotuumori. Erinomaiset pisteet saaneista potilaista kahdella oli nivelensisäisesti vain metallivärjäystä, 36 tapauksessa nivelkalvon tulehdus ja kahdessatoista kapselinekroosia. Osteolyysiä oli 21 lonkassa. Neljällä (3 %) potilaalla oli sekä alhaiset veren ionit, että erinomainen OHS-tulos.

4. POHDINTA

Metallireaktion vuoksi leikatuista 132 metalli-metalli-lonkista yhdeksästäkymmenestä (68 %) löytyi pseudotuumori. Lopuissa 42 lonkassa oli vain nivelkapselin sisäisiä metallireaktiolöydöksiä. Lisäksi 97 prosentissa oli kapselinekroosia tai nivelkalvon tulehdus. Vain 61 % tai 74 % (riippuen MRI-luokituksesta) pseudotuumoreista havaittiin MRI:llä. Suurin osa huomaamatta jääneistä pseudotuumoreista oli nestetäytteisiä. MRI:n herkkyyden huomattiin laskevan merkittävästi MRI:n ja uusintaleikkauksen välisen ajan kasvaessa. Tämän perusteella on todennäköistä, että osa pseudotuumoreista on kehittynyt vasta magneetikuvantamisen jälkeen. Joka tapauksessa vaikuttaa siltä, että negatiivinen MRI-löydös ei varmuudella sulje pois pseudotuumorin olemassa oloa. Ongelmallista on myös MRI:n kyvyttömyys tunnistaa kapselinsisäisiä muutoksia tekonivelen aiheuttaman häiriön vuoksi. Uutta MRI- tai UÄ-tutkimusta tulisikin harkita potilailla, jotka ovat oireisia tai joiden metalli-ionitasot ovat kohonneet, vaikka aiempi MRI olisi negatiivinen. Ultraääni voisi tuoda lisäarvoa erityisesti kapselinsisäisten muutosten tunnistamisessa.

Nivelnesteiden metalli-ionipitoisuudet olivat tutkimuksessamme samaa luokkaa kuin Davla ym. ovat aiemmin julkaisseet (13). Nivelnesteiden Co-pitoisuus oli merkittävästi korkeampi lonkissa, joissa oli nekroottinen pseudotuumori verrattuna muun tyyppisiin muutoksiin. Nivelnesteiden metalli-ionimittausta voisi mahdollisesti käyttää pseudotuumorin tyyppin arvioimiseen potilailla, joilla MRI:ssä havaitaan pseudotuumori. Tutkimuksessamme mitattiin nivelnesteiden metalli-ionipitoisuus 68 potilaalta, joten suuremman populaation tutkimus nivelnesteiden ionipitoisuuksien merkityksestä on tarpeen.

Yksi tutkimuksemme heikkouksista on metallireaktion luokittelun epätarkkuus. Löydökset luokiteltiin jälkikäteen viiden ortopedin kuvausten perusteella, eikä systemaattista luokittelua käytetty. Tieto metallireaktioista on lisääntynyt ja on mahdollista, että joitain löydöksiä on myöhemmin leikattujen potilaiden kohdalla kuvailtu tarkemmin tai eri termejä käyttäen. Tämä taas on voinut vaikuttaa siihen, mihin luokkaan löydös päätyy. Lisäksi jokaisesta potilaasta oli vain yksi

magneettikuva, ionimittaus ja oirekyselylomake, joten kudokset ajallinen kehitys jää epäselväksi.

Kahdessa uusintaleikkauksessa MRI:ssä nähtyä pseudotuumoria ei löytynyt. MRI:ssä molemmat näistä pseudotuumoreista olivat 5 cm halkaisijaltaan ja nestetäytteisiä. Veren koboltti-pitoisuudet potilailla olivat 6,2 ja 3,7 ppb, kromin vastaavat 3,6 ja 1,9 ppb sekä OHS 46 ja 44. Molemmissa lonkissa oli nivelkapselin tulehdusta, mutta ei osteolyysiä. Kahdessa muussa posteriorisessa nesteisessä pseudotuumorissa nesteen määrä kuvattiin huomattavasti pienemmäksi kuin MRI:n perusteella oli odotettavissa. MRI:ssä näkymättömät ja leikkauksessa varmistetut, sekä MRI:ssä näkyneet, mutta leikkauksessa löytymättä jääneet pseudotuumorit viittaavat nesteisten muutosten koon vaihteluun ajan myötä. Metallireaktion kehityksen selvittämiseksi tarvittaisiinkin kattavampi pitkittäistutkimus.

Veren Co- ja Cr-pitoisuuksia on aiemmin verrattu MRI:hin sekä oireisiin ja näissä tutkimuksessa kirjoittajat ovat pitäneet ionimittauksia epäluotettavana, jos niitä käytetään ainoana tutkimuksena (6,14,15). Tutkimuksessamme osteolyysistä kärsivillä potilailla oli korkeammat veren ionipitoisuudet kuin osteolyysittömällä potilailla, ja potilailla, joilla ei ollut pseudotuumoreita, ionipitoisuudet olivat korkeammat kuin pseudotuumoripotilailla. On todennäköistä, että tulokset pitävät sisällään valikoitumisharhaa, sillä pseudotuumorittomissa lonkissa kohonneet ionipitoisuudet olivat leikkausindikaationa useammin kuin muissa. Kuitenkin kaikilla potilailla oli metallireaktiolöydöksiä, ja silti 15 prosentilla metalli-ionitasot olivat alle Hartin ym. ehdottaman 5 ppb rajan, mikä kertoo veren metalli-ionimittausten puutteista metallireaktioiden tunnistamisessa.

Tutkimuksessamme uusintaleikkauksissa todennettujen löydösten ja potilaiden leikkausta edeltävän oireilun ei havaittu riippuvan toisistaan. Kolmanneksella metallireaktiodiagnoosin saaneista potilaista oli erinomaiset OHS-pisteet. Oireettomuus ei siis sulje pois kudokset olemassa oloa, mikä on havaittu myös aiemmin julkaistuissa tutkimuksissa (7, 15). On kuitenkin huomattava, että 86 prosentilla potilaistamme oli leikkausta edeltävää oireilua (kuva 1). Oireet kuten lonkan narina, epämiellyttävät tuntemukset tai paineen tunne eivät välttämättä aiheuta huonoja pisteitä toimintakykyä mittaavissa lomakkeissa, mutta voivat silti olla merkki lonkan nivel metallireaktiosta. Metallimetalli-tekonivelpotilaita tutkittaessa onkin tärkeää huomioida kaikki potilaan oireet, eikä keskittyä vain lomakkeiden pistemääriin.

5. JOHTOPÄÄTÖKSET

Vaikka veren metalli-ionimittaukset, oirekyselylomakkeet ja MRI eivät ole kovin herkkiä tutkimuksia, ovat ne yhdessä käytettyinä tärkeitä tutkimuksia metallireaktioiden diagnostiikassa. Hartin luokituksen käyttöä tulisi suosia MRI-löydösten luokittelussa, sillä se on herkempi nesteestetäytteisten pseudotuumorien havaitsemisessa ja erottelee nesteiset ja kiinteät muutokset toisistaan. Nivelnesteeseen metalli-ionimittauksien käyttöä pseudotuumorien vaikeusasteen määrittämisessä tulisi tutkia tarkemmin.

6. KIRJALLISUUSVIITTEET

- (1) Kwon YM, Glyn-Jones S, Simpson DJ, Kamali A, McLardy-Smith P, Gill HS, ym. Analysis of wear of retrieved metal-on-metal hip resurfacing implants revised due to pseudotumours. *Journal of Bone & Joint Surgery - British Volume* 2010 Mar;92(3):356-361.
- (2) Pandit H, Glyn-Jones S, McLardy-Smith P, Gundle R, Whitwell D, Gibbons CL, ym. Pseudotumours associated with metal-on-metal hip resurfacings. *Journal of Bone & Joint Surgery - British Volume* 2008 Jul;90(7):847-851.
- (3) Langton DJ, Jameson SS, Joyce TJ, Gandhi JN, Sidaginamale R, Mereddy P, ym. Accelerating failure rate of the ASR total hip replacement. *Journal of Bone & Joint Surgery - British Volume* 2011 Aug;93(8):1011-1016.
- (4) Langton DJ, Joyce TJ, Jameson SS, Lord J, Van Orsouw M, Holland JP, ym. Adverse reaction to metal debris following hip resurfacing: the influence of component type, orientation and volumetric wear. *Journal of Bone & Joint Surgery - British Volume* 2011 Feb;93(2):164-171.
- (5) Olsen RV, Munk PL, Lee MJ, Janzen DL, MacKay AL, Xiang QS, ym. Metal artifact reduction sequence: early clinical applications. *Radiographics* 2000 May-Jun;20(3):699-712.
- (6) Hart AJ, Sabah SA, Bandi AS, Maggiore P, Tarassoli P, Sampson B, ym. Sensitivity and specificity of blood cobalt and chromium metal ions for predicting failure of metal-on-metal hip replacement. *Journal of Bone & Joint Surgery - British Volume* 2011 Oct;93(10):1308-1313.
- (7) Wynn-Jones H, Macnair R, Wimhurst J, Chirodian N, Derbyshire B, Toms A, ym. Silent soft tissue pathology is common with a modern metal-on-metal hip arthroplasty. *Acta Orthopaedica* 2011 Jun;82(3):301-307.

- (8) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Medical device alert: all metal-on-metal (MoM) hip replacements (MDA/2010/033). <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dts-bs/documents/medicaldevicealert/con079162.pdf> (date last accessed 16 September 2012).
- (9) Dawson J, Fitzpatrick R, Carr A, Murray D. Questionnaire on the perceptions of patients about total hip replacement. *Journal of Bone & Joint Surgery - British Volume* 1996 Mar;78(2):185-190.
- (10) Murray DW, Fitzpatrick R, Rogers K, Pandit H, Beard DJ, Carr AJ, ym. The use of the Oxford hip and knee scores. *J Bone Joint Surg Br* 2007 Aug;89(8):1010-1014.
- (11) Anderson H, Toms AP, Cahir JG, Goodwin RW, Wimhurst J, Nolan JF. Grading the severity of soft tissue changes associated with metal-on-metal hip replacements: reliability of an MR grading system. *Skeletal Radiol* 2011 Mar;40(3):303-307.
- (12) Hart AJ, Satchithananda K, Liddle AD, Sabah SA, McRobbie D, Henckel J, ym. Pseudotumors in association with well-functioning metal-on-metal hip prostheses: a case-control study using three-dimensional computed tomography and magnetic resonance imaging. *J Bone Joint Surg Am* 2012 Feb 15;94(4):317-325.
- (13) Davda K, Lali FV, Sampson B, Skinner JA, Hart AJ. An analysis of metal ion levels in the joint fluid of symptomatic patients with metal-on-metal hip replacements. *J Bone Joint Surg Br* 2011 Jun;93(6):738-745.
- (14) Malek IA, King A, Sharma H, Malek S, Lyons K, Jones S, ym. The sensitivity, specificity and predictive values of raised plasma metal ion levels in the diagnosis of adverse reaction to metal debris in symptomatic patients with a metal-on-metal arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg Br* 2012 Aug;94(8):1045-1050.
- (15) Macnair RD, Wynn-Jones H, Wimhurst JA, Toms A, Cahir J. Metal Ion Levels Not Sufficient as a Screening Measure for Adverse Reactions in Metal-on-Metal Hip Arthroplasties. *J Arthroplasty* 2012 Jul 6.