

Veren ja nivelnesteen tulehdusmerkkiaineet infektion ja metallireaktion erotusdiagnostiikassa ja metallireaktion vaikeusasteen arvioinnissa

Jaakko Lassila, Olli Lainiala, Antti Eskelinen

Tekonivelsairaala Coxa

Cobalt (Co) and chromium (Cr) induced adverse reactions to metal debris (ARMD) are common phenomena in metal-on-metal (MoM) hip arthroplasty. In this study we investigated the correlation of blood and synovial fluid inflammatory markers with macro- and microscopic findings in ARMD, patients' symptoms, and synovial fluid and blood Co and Cr levels in a cohort of 196 MoM patients revised for ARMD at our institution. No significant correlation was found with any of the tested parameters. Over 90 % of the inflammatory markers were at normal range. In conclusion, inflammatory markers do not seem to have diagnostic value in evaluating the severity of ARMD. Instead, they are useful in differential diagnostics between prosthetic joint infection and ARMD.

Tekonivelinfektioita arvioidaan esiintyvän lonkan tekonivelleikkauksen jälkeen noin 1–2 prosentissa tapauksista (1). Tekonivelinfektioiden diagnoosi perustuu anamneesiin, potilaan kliiniseen tutkimiseen, laboratoriotutkimuksiin ja nivelnesteanalysiin. Valtaosalla potilaista on kuumetta sekä arkuutta ja liikerajoitusta tulehtuneessa nivelessä (2–6). Diagnostiikassa voidaan käyttää laboratorio-, histologisia ja kuvantamistutkimuksia sekä serologisia määrittämiä (2,5,6). Laboratoriotutkimuksista tärkeimmät ovat CRP ja lasko. Nivelnesteen merkittävästi kohonnut leukosyyttien määrä viittaa infektiin ja positiivinen bakteeriviljely varmistaa infektion (2,6). Tyypillisimpiä diagnostisia ongelmia ovat muun muassa vaihteleva oirekuva ja tutkimusten riittämätön herkkyys ja tarkkuus. Käytökelpoisimmat työkalut tällä hetkellä ovat CRP ja preoperatiiviset nivelnestepunktiot (3,6,7), mutta niiden herkkyys vaihtelee kirjallisuudessa 11–100 % välillä ja tarkkuus vastaavasti 78–100 % välillä (7).

Uutena erotusdiagnostisena ongelmana on tuotu esille metalli-metalli-tekoniveliin liittyvät metallireaktiot, joiden on useissa eri artikkeleissa raportoitu aiheuttavan CRP:n ja laskon nousua (10–15). Metalliliukupintaisten tekoniveliä asennus aloitettiin

2000-luvun alussa ja tähän mennessä niitä on asennettu noin miljoona kappaletta maailmanlaajuisesti (8). Metallimetalli-tekoniveliin on viime vuosina havaittu liittyvän liiallisesta kulumisesta johtuvaa veren koboltti- (Co) ja kromi- (Cr) ionipitoisuuksien nousua ja ionien suurentuneisiin pitoisuuksiin on osoitettu liittyvän pseudotuumoreiksi nimettyjä nivelkapselin ulkoisia pehmytkudosreaktioita, nekroosia, nivelkalvon tulehdusta ja osteolyysiä. Tyypillisimpiä oireita ovat kipu reidessä ja pakaraseudussa, turvotuksen tunne ja kirvely sekä tuntemus lonkan sijoiltaan menosta ja tekonivelen ääntely (3,4,5,9). Kliinisessä työssä on havaittu, että metallireaktioon liittyvät oireet voivat johtaa ajatukset bakteerinfektioon vaikka taudinaiheuttajaa ei nivelnesteestä löydy (10).

Metallireaktion hoito on uusintaleikkaus, jossa metallinen liukupari vaihdetaan metalli-polyetyyleeniin, keraami-keraamiin tai keraami-polyetyyleeniin.

Tässä retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa kuvaamme CRP:n, laskon sekä veren ja nivelnesteen valkosolujen tasot metallireaktion vuoksi uusintaleikatuihin metalli-metalli-lonkissa. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää 1) korreloivatko kerätyt tulehdusmarkerit ja solulaskenta muiden löydösten ja

metallireaktion vakavuuden kanssa ja 2) onko niistä apua tekonivelinfektion ja metallireaktion erotusdiagnostiikassa.

Aineisto ja menetelmät

Ison-Britannian lääkintäviranomaiset (MHRA, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) julkaisivat syyskuussa 2010 tiedotteen, jossa suositeltiin kaikkien Articular Surface replacement (ASR, Depuy orthopaedics, Warsaw, IN) potilaiden seurannan aloittamista. Tuolloin Tekonivelsairaala Coxassa käynnistettiin seurantaohjelma, joka sisälsi kaikkien ASR-MoM-tekonivelten kuvantamisen magneetilla, potilaiden veren Co- ja Cr-mittaukset, sekä Oxford Hip Score (OHS) -oirekyselyn, jossa kartoitetaan potilaan tilanne kahdentoista toimintakykyä kartoittavan kysymyksen avulla, joista jokainen arvioidaan asteikolla 0–4.

Tekonivelsairaala Coxassa lonkan ASR- tekoniveäliä asennettiin 200–2010 välisenä aikana 888 potilaalle (1037 lonkkaa). Huhtikuuhun 2013 mennessä Tekonivelsairaala Coxassa uusintaleikkaukseen oli joutunut 196 potilasta (212 ASR-lonkkaa). Uusintaleikkaukset tehtiin posteriorisella avauksella ja metalli-metalli-liukupinnat vaihdettiin keraami-keraamiin, keraami-muoviin tai metalli-muoviin. Uusintaleikkaukset suoritti Coxan viisi kokenutta tekonivelkirurgia. Uusintaleikkauksessa otettiin lonkista rutiinimaisesti nivelkalvonäytteet sekä näytteet poistetuista pseudotuumoreista, mitkä on analysoitu histopatologisesti. Lisäksi leikkauksertomuksista on kerätty makroskooppiset löydökset. Lonkkien yhteydessä olleet pseudotuumorit luokiteltiin leikkaavan ortopedin kuvauksen perusteella nesteisiksi, kiinteiksi tai sekamuotoiksi. Ohutseinäiset nestetäytteiset pseudotuumorit luokiteltiin nestemäisiksi. Vain vähän tai ei lainkaan nestettä sisältävät pseudotuumorit luokiteltiin kiinteiksi. Sekamuotoisiksi luokiteltiin pääasiassa nestetäytteiset pseudotuumorit, joiden seinämät olivat paksuuntuneet ja/tai jotka sisälsivät myös kiinteitä osia. Nivelkalvon muutokset luokiteltiin nekroottiseksi tai lievemmäksi synoviitiksi. Lisäksi mahdollinen osteolyyysi huomioitiin. Tätä tutkimusta varten kaikista potilaista kerättiin Tamlab -tietokannasta viimeisimmät uusintaleikkausta edeltäneet CRP, Leuk, La, B-Diffi, nivelnesteeseen valkosoluerittely ja metalli-ionitasot. Mukaan otettiin korkeintaan 6 kuukautta ennen uusintaleikkausta mitatut arvot.

Tilastolliset analyysit

Tilastolliset analyysit tehtiin IBM SPSS 20 ohjelmalla. Normaalijakautuneille muuttujille ilmoitetaan keskiarvot ja vaihteluväli, epänormaalisti jakautuneille mediaani ja vaihteluväli. Tilastollisesti merkityksellisiä eroja eri ryhmien välillä jatkuviissa muuttujissa tarkasteltiin Mann-Whitney U-testillä sekä Kruskal-Wallis testillä. Korrelaatiota arvioitiin Pearsonin korrelaatiokertoimella. P:n arvoa alle 0,05 pidettiin tilastollisesti merkitsevänä.

Eettiset näkökulmat

Jokaiselta tutkimukseen osallistuneelta potilaalta on pyydetty kirjallinen suostumus potilastietojen käytämisestä tutkimustarkoitukseen. Tutkimusta varten saatiin lupa Tampereen yliopistollisen sairaalan erityisvastuualueen alueelliselta eettiseltä toimikunnalta (R11006).

Tulokset

Potilaista miehiä on 74 ja naisia 121, Potilaiden keski-ikä on 62,5 (vaihteluväli 19–112) vuotta. Primääri-leikkauksen ja uusintaleikkauksen välinen aika oli keskimäärin 4,7 (vaihteluväli 1,0–8,5) vuotta. Laboratoriokokeiden toimipaikkakohtaiset viitearvot sekä jakauma normaalien ja poikkeavien arvojen välillä on esitetty taulukoissa 1 ja 2.

Kerätyistä laboratoriokokeista CRP oli viitealueella 94,7 %:lla (n=206), La 100 %:lla (n=7), Leuk (leukosyytit) 88,7 %:lla (n=203). Veren valkosolujen erittelylaskennassa (n=103) viitealueella olevien osuus neutrofileistä (neutr) 94,1 %, lymfosyyteistä (Lymf) 80,4 %, monosyyteistä (monos) 93,1 %, eosinofileistä (eos) 96,1 %, basofileistä (baso) 98,0 %.

Nivelnesteepunktiot otettiin 210 potilaalta. Näistä 128 näytteessä oli tarpeeksi soluja valkosolujen laskentaan (Sy-leuk) ja 18 näytteessä myös valkosolujen erittelylaskentaan. Infektion poissulkemisen viiterajana pidimme Sy-leuk arvoa 1700E6/l ja granulosityttien osuutta alle 65 % (16-19). Kaikista näytteistä (n=210) viiterajat ylittäviä arvoja nivelnesteeseen leukosyyteisissä oli 4,8 % (n=10) ja granulosityteisissä 3,3 % (n=7). Potilaita joilla oli Sy-leuk sekä Sy-gran poikkeavat oli vain 1,4 % (n=3).

Tulehdusarvoissa ei ollut eroja pseudotuumoriluokkien, nivelen sisäisten muutosten tai osteolyyysin mukaan analysoiduissa ryhmissä (p-arvot välillä 0,07–

0,88). Tulehdusarvot eivät korreloineet nivelnesteen Co- tai Cr-ionipitoisuuden, tai potilaan oirekuvan (OHS pisteet) kanssa (korrelaatiokertoimet välillä 0,023–0,623, p-arvot välillä 0,226–0,311).

Pohdinta

Aikaisemmissa tutkimuksissa on raportoitu metallireaktioihin liittyvistä korkeista tulehdusarvoista ja näi-

den on katsottu vaikeuttavan tekonivelinfektioiden erotusdiagnoosiikkaa (3,5,6,10). Tutkimuksessamme metallireaktioiden vuoksi uudelleen leikatuilla potilailla ei esiintynyt leikkausta edeltävissä mittauksissa bakteeritulehdukseen viittaavia CRP, La, Leuk tai B-Diffi- arvoja. Tuloksiamme perusteella suurimmassa osassa metallireaktioita tulehdusparametrit ovat siis normaalit. Aiempien julkaisujen usein koholla olleet CRP ja La selittyvät mahdollisesti julkaisuharhalla,

Taulukko 1: Laboratorioarvojen viitearvot ja jakautuminen metallireaktion vuoksi uusintaleikatuilla potilailla

	Tulehdusmarkkeri	Viitearvo	Laboratoriotutkimusten määrä	viiterajoissa		alle viitearvon		yli viitearvon	
				n	%	n	%	n	%
	CRP	0-10 E9/l	206	195	94,7%	0	0,00%	11	5,30%
	Leukosyytit	3.4-8.2 E9/l	203	180	88,7%	0	0,00%	23	11,30%
	Lasko	0-30	7	7	100,00%	0	0,00%	0	0,00%
B-DIFFI	Neutrofiilit	1.6-6.7 E9/l	101	99	98,0%	0	0,00%	2	2,00%
	Eosinofiilit	0.03-0.44 E9/l	101	99	98,0%	0	0,00%	2	2,00%
	Basofiilit	0-0.10 E9/l	101	100	99,0%	0	0,00%	1	1,00%
	Monosyytit	0.2-0.8 E9/l	101	94	93,0%	0	0,00%	7	7,00%
	Lymfosyytit	1.3-3.6 E9/l	101	81	80,2%	20	19,80%	0	0,00%
Sy-Diffi	Sy-Solut*	0-1700 E6/l	210	200	95,2%	0	0,00%	10	4,80%
	Granulosyytit*	0-65%	18	11	61,00%	0	0,00%	7	39,00%

*Granulosyyttiosuus pystytään määrittämään ainoastaan niistä näytteistä missä valkosolumäärä on riittävän suuri

Taulukko 2: Kerättyjen laboratorioarvojen keskiarvot mediaanit ja persentilijakauma

		Leukosyytit	CRP	Lasko	Sy-solut	Sy-Gran	Sy-Lymf	Sy-muutosol
n	Näytteitä	203	206	7	128	18	18	18
	Ei näytettä	9	6	205	84	194	194	194
	Keskiarvo	6,5	2,9	12,3	657	40,7	52,5	7,1
	Mediaani	6,3	1,9	8,0	360	41,0	49,0	6,5
	Minimi	3,5	0,0	2,0	3	1,0	12,0	0,0
	Maksimi	12,5	45,1	26,0	5960	88,0	98,0	19,0
	25	5,4	0,0	5,0	153	4,5	20,8	2,5
Persenttiilit	50	6,3	1,9	8,0	360	41,0	49,0	6,5
	75	7,4	3,4	24,0	765	74,8	84,3	11,0

sillä aiempia laajoja tutkimuksia tulehdusarvoista metalli-metalli-tekonivelen saaneilla potilailla ei ole tietojemme mukaan julkaistu.

Huolimatta siitä, että aikaisemmissa tapausselektuksissa on raportoitu reilusti koholla olevia tulehdusarvoja, pidämme luotettavina omia tuloksiamme kohonneiden tulehdusarvojen liittymisestä metallireaktioon vain harvoin. Otanta on suuri ja tutkimuksessa ovat mukana kaikki Tekonivelsairaala Coxassa metallireaktioepäilyn vuoksi uusintaleikatut ASR-potilaat. Tutkimuksen heikkoutena voidaan pitää sen retrospektiivistä luonnetta, minkä vuoksi systemaattista tulehdusarvojen mittausta juuri ennen uusintaleikkausta ei suoritettu. Osalta potilaista puuttui leikkausta edeltäviä tulehdusarvoja, ja myös laboratoriotulosten ja revisioleikkauksen välinen aika vaihteli. Tutkimukseen otettiin mukaan ne arvot jotka oli otettu korkeintaan 6 kuukautta ennen revisiota. 84,2 prosentissa tapauksista laboratoriotulosten ja revisioleikkauksen välinen aika oli alle 1kk ja loput alle 3kk ennen revisiota, joten tulehdusarvojen voidaan olettaa vastaavan uusintaleikkauksenaikaista tilannetta.

Jokaiselta potilaalta kerättiin vain viimeisimmät uusintaleikkausta edeltäneet tulehdusarvot. Metallireaktiopotilaiden tulehdusarvojen kehittyminen pitkällä aikavälillä on siis edelleen epäselvää. Mahdollisia selittäviä tekijöitä yksittäisille kohonneille tulehdusarvoille ovat tulehdusarvopiikit oireisimpina aikoina, jotka sitten normalisoituvat pitkällä aikavälillä (10,11). Merkittävästi koholla olevien tulehdusarvojen puuttumisen takia erilaisten kudosreaktiotyyppien välistä vertailua voidaan pitää epäluotettavana.

	B-diffi Liuskat	Eos	Baso	Monos	Lymf
	103	102	102	102	102
	109	110	110	110	110
	3,76	0,21	0,04	0,55	1,82
	3,53	0,19	0,03	0,52	1,78
	1,40	0,01	0,00	0,20	0,93
	10,74	1,34	1,04	1,19	3,10
	2,80	0,12	0,02	0,44	1,38
	3,53	0,19	0,03	0,52	1,78
	4,47	0,26	0,04	0,66	2,16

Tämän tutkimuksen perusteella koholla olevat tulehdusarvot yhdistettyinä potilaan oirekuvaan ja löydöksiin ilman muita infektiotokuksia viittaisi ensisijaisesti tekonivelinfektiin. Metallireaktioihin liittyvissä pehmytkudosreaktioissa suurimmalla osalla potilaista tulehdusarvot, punktionäytteet ja valkosoluerittely ovat viiterajoissa tai ainoastaan marginaalisesti poikkeavia eivätkä poikkeavat arvot liity mihinkään tiettyyn pehmytkudosreaktiotyyppiin tai kohonneisiin veren Cr- ja Co-ionipitoisuuksiin. Metall-metalli-lonkkien pehmytkudosreaktioiden diagnostiikan tärkeimmät menetelmät ovat edelleen Co- ja Cr-ionimääritykset verestä ja nivelnesteestä, magneettikuvaus, ultraäänitutkimukset sekä potilaan kliinisen kuvan seuranta (5,6,11,13,15)

Nivelnesteeseen valkosoluerittelyssä infektiin viittaavina arvoina pidimme leukosyyteissä >1700 E6 ja granulosityttien osuutta yli 65 % (16-18). Tämän lisäksi luotettavina infektiin poissulkututkimuksina on pidetty CRP:n arvoa alle 10, Leuk alle 8,2 ja La alle 30, nämä tulokset sulkevat pois infektiin lähes 100 % varmuudella (19). Tässä tutkimuksessa havaittiin että metallireaktioissa tulehdukseen viittaavalla alueella oli vain yksittäisiä tapauksia ja näistäkin suurin osa vain marginaalisesti koholla. Poikkeavat laboratorioarvot olivat myös hajaantuneet tasaisesti eri potilaiden kesken.

Johtopäätökset

CRP, Leuk, B-Diffi, La ja Sy-Diffi ovat metallireaktioissa yleensä viitealueella, niitä voidaan todennäköisesti käyttää metallireaktion ja tekonivelinfektiin erotusdiagnostiikassa. Tämän asian varmistaminen vaatii kuitenkin vielä jatkotutkimuksia, joissa vertailuryhmänä käytetään tekonivelinfektiin vuoksi uusintaleikatut potilaita. Tulehdusarvot eivät myöskään korreloi metallireaktion vakavuuden, pehmytkudosreaktiotyyppin tai potilaan oirekuvan kanssa, eikä niillä ole kliinistä merkitystä näitä ennustettaessa.

Kirjallisuus:

1. Hamilton H, Jamieson J: Deep infection in total hip arthroplasty, Can J Surg. 2008 April; 51(2): 111-117.
2. Kiviranta I ja Järvinen M: Ortopedia. Helsinki: Kandidaattikustannus Oy 2012.
3. Wyles CC, Larson DR, Houdek MT, Sierra RJ, Trousdale RT: Utility of Synovial Fluid Aspirations in Failed Metal-On-Metal Total Hip Arthroplasty. J Arthroplasty. 2013; 28: 818-823.
4. Rajpura A, Porter ML, Gambhir, AK, Freemont AJ, Board TN: Clinical Experience of Revision of Metal on Metal Hip

- Arthroplasty for Aseptic Lymphocyte Dominated Vasculitis Associated Lesions (ALVAL). *Hip International*. 2011; 21(1):43-51.
5. Lombardi AV Jr, Barrack RL, Berend KR, Cuckler JM, Jacobs JJ, Mont MA, et al: Algorithmic Approach to Diagnosis and management of metal-on-metal arthroplasty, *J Bone Joint Surg Br*. 2012;94-B, Suppl A:14-18.
6. Henderson RA, Lachiewicz PF: Instructional review: HIP Groin pain after replacement of the hip aetiology, evaluation and treatment, *J Bone Joint Surg Br*. 2012;94-B:145-151.
7. Jämsen E, Pajamäki J, Halonen P, Moilanen T, Puolakka T, Lehto MUK: Mitä tehdä, kun epäilee polven tekonivelen infektiota? *Suom Lääkäril*. 2005;60(42):4245-4249.
8. Pandit H, Gill HS, Murray DW: Metal-on-metal hips. *Maturitas [verkkolehti]* 2012;73:175-176.
9. Langton DJ, Joyce TJ, Jameson SS, Lord J, Van Orsouw M, Holland JP, 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-B(2):164-171.
10. Galbraith JG, Butier JS, Browne TJ, Uicachy D, Harty JA: Infection or metal hypersensitivity? The diagnostic challenge of failure in metal-on-metal bearings. *Acta Orthop Belg*. 2011;77:145-151.
11. Eswaremoorthy V, Moonot P, Kalairajah Y, Biant LC, Field RE: The Metasul metal-on-metal articulation in primary total hip replacement Clinical and Radiological results at ten years. *J Bone Joint Surg Br*. 2008;90-B:1278-1283.
12. Peacock A, Say J, Lawrence T: Reactive synovitis following hip resurfacing: a case presentation. *Hip International*. 2008; 18(3):224-227.
13. Mabileau G, Kwon YM, Pandit H, Murray DW, Sabokbar A: Metal-on-metal hip resurfacing arthroplasty A review of periprosthetic biological reactions, *Acta Orthop*. 2008;79(6):734-747.
14. Althuisen MN, V Hooff ML, vd Berg-v Erp SH, V Limbeek J, Nijhof MW: Early failures in large head metal-on-metal total hip arthroplasty, *Hip International*. 2012; 22(6):641-647.
15. Langton DJ et al: The clinical implications of elevated blood metal ion concentrations in asymptomatic patients with MoM hip resurfacings: a cohort study, *BMJ Open*. 2013; 3(3).
16. Rasouli MR, Zmistowski B, Parvizi J: Diagnosis of periprosthetic joint infection, *Current Orthopaedic Practice*. 2013;24(1).
17. T rampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, Mandrekar J, Steckelberg JM, Patel R: Synovial Fluid Leukocyte Count and Differential for the Diagnosis of Prosthetic Knee Infection. *Am J Med*. 2004;117.
18. Dinneen A, Guyot A, Clements J, Bradley N: Synovial fluid white cell and differential count in the diagnosis or exclusion of prosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Br*. 2013;95-B(4):554-557.
19. Schinsky MF, Della Valle CJ, Sporer SM, Paprosky WG: Perioperative Testing for Joint Infection in Patients Undergoing Revision Total Hip Arthroplasty, *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90-A:1869-1875.