

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

**DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE BIOMEDICHE
PROGETTO N. 1
BIOTECNOLOGIE MEDICHE**

Ciclo 25

Settore Concorsuale di afferenza: 06F4

Settore Scientifico disciplinare: MD 33

TITOLO TESI

**VALUTAZIONE DEL RILASCIO IONICO IN PAZIENTI
PORTATORI DI PROTESI DI RIVESTIMENTO D'ANCA
BHR: CONFRONTO A LUNGO TERMINE CON
ARTROPLASTICA TOTALE D'ANCA METALLO-METALLO**

Presentata da: DEIANIRA LUCIANI

Coordinatore Dottorato

Prof. LUCIO COCCO

Relatore

Prof. SANDRO GIANNINI

Esame finale anno 2013

VALUTAZIONE DEL RILASCIO IONICO IN PAZIENTI PORTATORI
DI PROTESI DI RIVESTIMENTO D'ANCA BHR: CONFRONTO A
LUNGO TERMINE CON ARTROPLASTICA TOTALE D'ANCA
METALLO-METALLO

ABSTRACT

Lo scopo di questo studio è stato quello di determinare se a lungo termine le concentrazioni sieriche di ioni nei pazienti con protesi di rivestimento d'anca metallo-metallo (MOM-HR, metal-on-metal hip resurfacing) fossero differenti da quelle valutate nei pazienti con protesi totale d'anca metallo-metallo e testa del diametro di 28 mm (MOM-THA, metal-on-metal total hip arthroplasty); inoltre è stato valutato se le concentrazioni ioniche fossero al di sopra dei valori di riferimento e se fosse possibile stabilire l'esistenza di una relazione tra sesso e concentrazioni di ioni con riferimento al tipo di impianto.

Il gruppo MOM-HR era costituito da 25 pazienti mentre il gruppo MOM-THA era di 16 pazienti. Per poter ricavare i valori di riferimento sono stati reclutati 48 donatori sani. La misurazione delle concentrazioni degli ioni cobalto (Co), cromo (Cr), nickel (Ni) e molibdeno (Mo) è stata effettuata utilizzando la spettrofotometria ad assorbimento atomico su fornace di grafite.

A parte il Ni, le concentrazioni di ioni nei pazienti con MOM-HR erano più elevate rispetto ai controlli. Il rilascio di ioni Cr e Co nei pazienti con MOM-HR è risultato superiore rispetto ai soggetti con MOM-THA. Da un'analisi basata sul sesso, è emerso che nelle femmine con MOM-HR i livelli di ioni Cr e Co sono risultati significativamente aumentati rispetto alle femmine con MOM-THA.

Indipendentemente dal tipo di impianto, gli accoppiamenti metallo-metallo (MOM) producono concentrazioni di ioni metallici significativamente più alte a follow-up a lungo termine rispetto a quelle osservate nei soggetti sani. Un fattore che deve essere attentamente considerato nella scelta dell'impianto, e in particolar modo nei soggetti giovani, è il cospicuo rilascio di ioni Cr e Co nella popolazione femminile con MOM-HR.

Parole chiave: anca, protesi, metallo-metallo, rivestimento, ioni metallici

INTRODUZIONE

Nell'ultimo decennio l'uso di accoppiamenti articolari MOM è aumentato perché, ipoteticamente, presentano una ridotta usura e una minore osteolisi rispetto ai rivestimenti standard di metallo-polietilene [1-4]. In particolare, la MOM-HR offre una soluzione adatta per pazienti giovani e attivi perché consente la preservazione del patrimonio osseo del femore, l'assenza di stress shielding [5], l'ottenimento di migliori risultati funzionali, percentuali più basse di dislocazione [6-8] e la ripresa di attività sportive [9].

Tuttavia, rimangono preoccupazioni riguardanti l'usura e la corrosione delle superfici protesiche e il conseguente aumento dei livelli di ioni metallici [10]. Gli effetti potenziali di una esposizione cronica ad elevati livelli di ioni metallici includono: tossicità locale dei tessuti, infiammazione, reazioni dei tessuti molli [11,12], perdita ossea, alterazione della funzione renale, modulazione immunitaria, ipersensibilità, danni cromosomici, effetti teratogeni e malignità [13-15].

Al fine di stabilire livelli accettabili di sicurezza e determinare l'implicazione di elevati livelli di ioni, sarà necessario raccogliere ed analizzare i dati per lunghi periodi di tempo [16].

In studi precedenti, la valutazione dei livelli di Cr, Co, e Mo in pazienti trattati con MOM-HR o MOM-THA hanno mostrato livelli sierici più elevati di Cr e Co in entrambi i gruppi rispetto ai controlli, ma non sono state rilevate differenze per ogni tipo di impianto a 2 anni e 5 anni di follow-up [17,18]. Tuttavia, alcuni studi clinici sono in contraddizione con questi risultati e mostrano nel corso del tempo una tendenza all'aumento dei livelli di ioni metallici nel sangue o nelle sue frazioni [19].

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare se, a follow-up a lungo termine, si rilevassero differenze nelle concentrazioni sieriche di Cr, Co e Mo tra i pazienti con MOM-HR e quelli con MOM-THA con teste da 28 mm Metasul. I livelli sierici di Cr, Co, Mo e Ni nei soggetti con MOM-HR sono stati confrontati con i valori di riferimento ottenuti da una popolazione di soggetti sani. È stato inoltre valutato se, così come è stato dimostrato nel medio termine, a lungo termine sia ancora presente una relazione tra sesso e livelli di ioni metallici, in base al tipo di impianto utilizzato. Infine, nel gruppo MOM-HR è stata anche valutata la possibile correlazione tra il rilascio di ioni e altri fattori, quali Harris Hip Score (HHS) [20], University of California Los

Angeles activity scale (scala UCLA) [21], presenza di impianto unilaterale/bilaterale, lunghezza del follow-up e dimensione dell'impianto.

MATERIALI E METODI

Composizione dell'impianto e progettazione clinica

Per questo studio sono stati reclutati due gruppi di pazienti (Tabella 1). I pazienti sono stati confrontati in base all'età, come verificato applicando il Mann-Whitney U test ($p=0,98$), e al sesso, come valutato mediante il Test Esatto di Fisher ($p=0,17$). La patologia primaria non è stata considerata una variabile potenzialmente confondente.

Il gruppo MOM-HR era composto da 25 pazienti impiantati con Birmingham Hip Resurfacing (Smith and Nephew, Memphis, TN, Stati Uniti d'America), valutati con un follow-up medio di 96 mesi. I pazienti MOM-HR sono stati confrontati con un gruppo MOM-THA costituito da 16 pazienti che avevano Metasul[®]MOM-28-mm THA (Zimmer, Warsaw, IN, USA), valutati con un follow-up medio di 106 mesi [22].

L'impianto MOM-HR è stato costruito su un calco, in lega di Co-Cr ad alto contenuto di carburi. Sono state utilizzate teste di diametro medio di $48,9 \text{ mm} \pm 1,0 \text{ mm}$ (media \pm errore standard: $51,12 \text{ mm} \pm 0,99 \text{ mm}$ e $44,5 \text{ mm} \pm 1,3 \text{ mm}$ in maschi e femmine, rispettivamente). Il diametro medio della componente acetabolare utilizzata era di $55,7 \text{ mm} \pm 0,86 \text{ mm}$ (media \pm errore standard); quest'ultima non è stata cementata, mentre la componente femorale è stata cementata.

La componente acetabolare della MOM-THA era costituita da un guscio in lega di titanio con un inserto in polietilene rinforzato con un rivestimento in lega di Co-Cr (Protasul-21[®]WF) e testa femorale di 28 mm di diametro in lega di Co-Cr. La testa è stata montata su uno stelo femorale in lega di titanio. Sia le componenti acetabolari che le femorali non sono state cementate. Tutti gli impianti sono rimasti *in situ* durante il corso dello studio.

Per ottenere i range di riferimento sono stati utilizzati 48 donatori di sangue sani (37 maschi e 11 femmine, $42 \text{ anni} \pm 2 \text{ anni}$, range 20-71 anni) che non effettuavano terapia e che non avevano impianti metallici.

Prima dell'arruolamento, abbiamo escluso i soggetti con infezione, tumore maligno e segni radiografici di scollamento, osteolisi, componente acetabolare con angolo d'inclinazione superiore a 55° [23] e esposizione ambientale o professionale ad agenti chimici. Due soggetti di sesso

femminile, una con segni radiologici di mobilitazione dell'impianto, e un'altra con un angolo di inclinazione della componente acetabolare di 60° , non corrispondevano ai criteri di inclusione e, pertanto, sono state escluse dall'analisi statistica, tuttavia esse sono state oggetto di valutazione nella discussione.

I pazienti sono stati interrogati riguardo prescrizioni farmacologiche, assunzione di alcool, fumo, esposizione professionale cronica a sostanze pericolose. Sono stati considerati fattori di esclusione l'assunzione di farmaci, prescritti o meno, contenenti ioni metallici, così come l'insufficienza renale. I criteri utilizzati per l'intervista sono stati secondo un preciso protocollo [24]. Attraverso la University of California Los Angeles activity scale UCLA sono state raccolte ulteriori informazioni sullo stile di vita dei pazienti ed il loro livello di attività fisica. I pazienti sono stati accoppiati per età e valore di UCLA, come verificato applicando il Mann-Whitney U test, oltre che per sesso, come valutato con il Fisher Exact test.

Alla visita di follow-up è stato valutato l'HHS e sono state effettuate le radiografie dell'anca trattata. Venivano anche valutati la dimensione dell'impianto, l'angolo di inclinazione della componente acetabolare e l'indice di massa corporea (BMI).

Il Comitato Etico Istituzionale per la Ricerca Umana ha approvato lo studio e i soggetti hanno firmato il modulo di consenso informato formulato per l'inclusione allo studio. Per determinare la dimensione del campione è stata eseguita una power analysis. Per calcolare le dimensioni del campione necessario, sono stati presi come riferimento i risultati dello studio precedente relativi al gruppo MOM-HR a 5 anni di follow-up paragonati a quelli relativi ai controlli, tenendo conto del fatto che era stata trovata una differenza significativa tra i due gruppi. Abbiamo usato le medie e la deviazione standard di entrambi i gruppi e trovato che un campione di 12 soggetti per ciascun gruppo forniva una potenza del 95% per il test del Cr e una potenza dell'80% per il test del Co. Ne conseguiva che lo studio risultava non sottodimensionato.

Tabella 1. Profilo dei pazienti

Variabili	Gruppo A MOM-HR	Gruppo B MOM-28-mm THA
Sesso		
Maschi	16	8
Femmine	9	8
Età (anni)		
Media \pm errore standard della media (mediana)	54 \pm 2 (55) 26-73	54 \pm 1 (54) 47-63
Range		
Diagnosi		
Osteoartrite	18	6
Displasia congenital dell'anca	4	5
Artrite reumatoide	1	—
Trauma	—	4
Necrosi	—	1
Tuberculosi	1	—
Epifisiolisi	1	—
Follow-up (mesi)		
Media \pm errore standard della media (mediana)	105 \pm 2 (102) 96-132	121 \pm 2 (118) 106-136
Range		
Indice di massa corporea		
Media \pm errore standard della media (mediana)	26 \pm 1 (25) 17-45	—
Range		
Livello di attività		
Media \pm errore standard della media (mediana)	7.1 \pm 0.4 (7) 3-10	6.5 \pm 0.3 (6.0) 5-9
Range		
Angolo di inclinazione acetabolare		
Media \pm errore standard della media (mediana)	45.3 \pm 0.8 (45) 35-55	—
Range		
Harris hip score		
Media \pm errore standard della media (mediana)	94.1 \pm 1.8 (98) 68.7-100	96 \pm 2 (100) 80-100
Range		

Analisi degli ioni metallici

Gli ioni Cr, Co, Ni e Mo sono stati misurati nel siero. I campioni di sangue sono stati prelevati dalle vene antecubitali di soggetti a digiuno utilizzando una cannula in plastica monouso endovenosa. Il sangue è stato raccolto in provette prive di metallo (Becton Dickinson and Co, Meylan, Francia). Per evitare la contaminazione dall'ago sono stati scartati i primi 5 ml di sangue aspirato. Il siero è stato separato per centrifugazione a 400 x g per 10 minuti a 4° C. La quantità ionica è stata misurata utilizzando uno spettrofotometro ad assorbimento atomico su fornace di grafite dotato di correzione con doppio fondo Deuterio/Zeeman (ThermoFisher ICE4000, Cambridge, UK). Per evitare la contaminazione ambientale e del campione è stata utilizzata una sala dedicata fornita di una efficace aspirazione dei fumi e di un sistema per il monitoraggio della temperatura. Per la preparazione della soluzione è stata riservata una zona con un tavolo pulito. Ogni strumento utilizzato dal momento del campionamento fino all'analisi dei dati è stato considerato come una fonte potenziale di contaminazione, ed è stato impiegato solo dopo immersione in HNO₃ al 2% in acqua distillata e deionizzata due volte, seguito da risciacquo accurato in acqua distillata e deionizzata due volte. Ogni strumento è stato poi verificato con un test di filtraggio all'acido nitrico per assicurarsi che non contenesse quantità rilevabili di tracce di elementi. La taratura è stata eseguita applicando lo Standard Addition Method e utilizzando soluzioni standard certificate a tre concentrazioni per ciascun elemento (NIST). L'accuratezza e la precisione dei metodi sono stati confermati utilizzando siero umano SRM 1598 NIST e i valori UTAK[®] di normale e alto range di tracce di elementi. Scartando i livelli di ioni con una deviazione standard relativa superiore al 10% è stato confermato il test di ripetibilità. Tutti i risultati sono stati espressi come nanogrammi per millilitro (ng/mL - equivalente a microgrammi per litro e a parti per miliardo). La sensibilità del metodo è stata stabilita in base ai limiti di rilevazione per la matrice del campione, vale a dire, 0.06 ng/mL per il Cr, 0.08 ng/mL per il Co, 1.1 ng/mL per il Ni e 0.83 ng/mL per il Mo. Tutti i livelli di ioni al di sotto dei livelli di rilevamento sono stati adattati al limite di rilevazione.

Dati statistici

I valori sono stati riportati come mediana e intervallo interquartile. Le differenze tra i tre gruppi in relazione al rilascio di ioni sono state testate utilizzando il Kruskal-Wallis test e il Mann Whitney U test, a seconda del numero di variabili esaminate.

Il Mann Whitney U test è stato applicato anche per rilevare l'associazione fra rilascio ionico e presenza di protesi unilaterale o bilaterale nei due gruppi di pazienti con MOM-HR o MOM-THA.

Inoltre, è stata eseguita una stratificazione per sesso dei gruppi impiantati e un confronto tra i sottogruppi di femmine, nonché dei maschi, utilizzando il Mann Whitney U test, calcolato secondo l'Exact test per piccoli campioni.

Anche nel gruppo del rivestimento, utilizzando il coefficiente r di Spearman, è stata calcolata la correlazione tra i valori degli ioni e altri parametri, quali i valori delle scale UCLA e HHS, le dimensioni dell'impianto, l'angolo di inclinazione della componente acetabolare e la durata del follow-up.

Per analizzare i risultati è stato utilizzato il sistema software di statistica StatView (versione 5.01.0, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) e il livello di significatività è stato fissato al valore di $p < 0.05$. Per eseguire il Mann-Whitney U test è stato utilizzato il MedCalc®v11.5.1 software (Broekstraat 52, 9030 Mariakerke, Belgio), calcolato in base all'Exact test per piccoli campioni.

RISULTATI

Sono stati identificati livelli di Cr, Co e Mo significativamente differenti fra i gruppi ($p < 0.0001$, Kruskal-Wallis test). Nei pazienti del gruppo MOM-HR sono stati trovati livelli significativamente più alti di Cr ($p < 0.0001$, Kruskal-Wallis test) in confronto al gruppo MOM-THA. Sono stati inoltre rilevati livelli aumentati di Co e Mo, anche se la differenza non è risultata significativa ($p = 0.06$ e $p = 0.24$ rispettivamente). La concentrazione sierica di Cr, Co e Mo era più alta nei pazienti del gruppo MOM-HR rispetto ai soggetti di controllo, mentre i livelli di Ni erano simili (Tabella 2).

L'associazione tra tipo di impianto e la presenza di protesi monolaterale o bilaterale non ha mostrato alcuna influenza significativa sui livelli ionici. Di conseguenza i pazienti non sono stati ulteriormente suddivisi.

I pazienti di ciascun gruppo sono stati suddivisi in base al sesso ed è stato applicato il Mann Whitney U test, calcolato secondo l'Exact test per piccoli campioni. Si è rilevato un rilascio di Cr e Co più alto nelle femmine del gruppo MOM-HR ($p = 0.004$ e $p = 0.03$, rispettivamente) paragonate a quelle del gruppo MOM-THA. Al contrario non si sono rilevate differenze significative fra i maschi del gruppo MOM-HR e quelli del gruppo MOM-THA (Tabella 3).

Applicando il Mann Whitney U test, si è evidenziata una differenza significativa ($p = 0.01$) fra i due gruppi per ciò che riguarda l'HHS; tuttavia essa non si correla con la concentrazione di ioni, come dimostrato applicando l'r test di Spearman. La scala UCLA non ha rilevato alcuna differenza significativa ($p = 0.16$) fra i gruppi.

Tabella 2. Valori Ionici Espressi in Nanogrammi per Millilitro (mediana e range interquartile), nei rivestimenti d'anca metallo-metallo (MOM-HR), nelle protesi totali d'anca metallo-metallo (MOM-THA) e nei soggetti sani (controlli).

Ioni	MOM-HR	MOM-THA ¹⁸	Controlli	Valore p*	Valore p [†]
Cromo	1.30	0.81	0.26	< 0.001	0.002
	0.91-2.29	0.54-1.1	0.07-0.36		
Cobalto	0.82	0.58	0.24	< 0.001	0.06
	0.60-1.13	0.51-0.76	0.14-0.36		
Nickel	0.36	— [§]	0.48	0.07	—
	0.24-0.43		0.33-0.74		
Molibdeno	0.83	0.83	0.83	0.002	0.24
	0.83-0.84	0.83-0.94	0.83-0.83		

*Gruppo MOM-HR verso Controlli; [†]Gruppo MOM-HR verso MOM-THA; [§]non sono stati disponibili quantità sufficienti di siero per il test del nickel nei pazienti MOM-THA.

Tabella 3. Valori Ionici Espressi in Nanogrammi per Millilitro (mediana e range interquartile), nei rivestimenti d'anca metallo-metallo (MOM-HR) e nelle protesi totali d'anca metallo-metallo di 28mm (MOM-THA), divisi per sesso.

Cromo	Maschi		Valore p	Femmine		Valore p
	MOM-HR	MOM-THA		MOM-HR	MOM-THA	
Mediana	1.12	0.88	0.20	2.06	0.69	0.004
Range Interquartile	0.83-1.74	0.52-1.26		1.29-3.19	0.54-0.90	
<i>Cobalto</i>						
Mediana	0.72	0.64	0.62	0.93	0.53	0.03
Range Interquartile	0.55-0.93	0.52-0.80		0.78-1.73	0.50-0.69	
<i>Molibdeno</i>						
Mediana	0.83	0.88	0.84	0.83	0.83	0.14
Range Interquartile	0.83-0.83	0.83-1.64		0.83-0.89	0.83-0.83	

DISCUSSIONE

Il crescente utilizzo di MOM-HR ha portato a preoccupazioni riguardo gli aumentati livelli sierici di ioni metallici, in particolare a lungo termine. Diversi autori hanno valutato i livelli di ioni al follow-up di medio termine, tuttavia, non si trattava di studi comparativi di MOM-HR rispetto MOM-THA [18,25-27] (Tabella 4). Dalla ricerca bibliografica sembrerebbe che solo deSouza e al. [28] hanno riportato livelli sierici di Cr e Co nei pazienti con MOM-HR per un periodo di 10 anni. Tuttavia, solo pochi pazienti erano disponibili per l'analisi a lungo termine e non hanno effettuato un confronto con impianti MOM-THA.

Questo studio dimostra che, a 8-10 anni di follow-up, le concentrazioni sieriche di Cr e Co nei soggetti MOM-HR erano superiori a quelle dei pazienti MOM-THA. Inoltre, è stata osservata una relazione tra sesso e livelli di ioni nel siero. Questo risultato ha dimostrato che a follow-up a lungo termine le femmine con MOM-HR mantengono ancora livelli di Cr significativamente più elevati rispetto alle femmine con MOM-THA, come era già stato osservato al follow-up a medio termine [18]. Il sesso femminile deve essere considerato come un fattore di rischio potenziale, che svolge un ruolo attivo nell'aumento dei livelli di ioni metallici dopo impianto di MOM-HR. In accordo con Vendittoli et al. [23] gli elevati livelli di ioni nelle femmine possono essere secondari a differenze nel metabolismo di ioni metallici, come ad esempio diverse massa corporea magra, concentrazione cellulare o extracellulare, o escrezione renale. Un'altra possibile spiegazione per la differenza relativa al sesso osservata potrebbe essere l'anatomia dell'anca diversa tra i sessi [29]. Inoltre il ridotto rapporto testa/collo dopo HR, che è più comune nelle donne, e che può portare a impingement e caricamento sul bordo, è stato affrontato come una possibile causa di usura e di formazione di pseudotumore [30].

Permangono preoccupazioni per il fatto che dopo 8-10 anni rimangono concentrazioni di Cr e Co ancora da 7 a 10 volte superiori a quelle riscontrate nei soggetti sani. L'interpretazione clinica degli elevati livelli di ioni è impegnativa; non esistono parametri di sicurezza o livelli di sicurezza ben definiti per gli ioni metallici nel siero dei pazienti che hanno ricevuto un impianto MOM; gli studi che riportano danni locali o sistemici causati da aumento di ioni metallici sono scarsi e non c'è evidenza di una correlazione tra le concentrazioni di ioni e l'esposizione [31-35]. È difficile

applicare standards di sicurezza occupazionale alla situazione clinica di pazienti con un impianto *in situ* e non si possono dedurre specifiche conclusioni [13]. Per dimostrare una associazione causa/effetto tra i rivestimenti MOM e qualsiasi potenziale rischio sarà necessario valutare un numero significativo di pazienti e, in definitiva, richiederebbe l'ottenimento di informazioni dai registri delle artroprotesi, e una loro correlazione con quelli di altre malattie o con quelli di mortalità.

Tuttavia, tutti i pazienti di questo studio avevano livelli di Co e Cr che erano all'interno del range occupazionale. In accordo con deSouza [28], l'assenza di effetti sistemici di tossicità da metalli a questi livelli suggerisce che i valori di riferimento dovrebbero essere rivisti alla luce del vasto uso di protesi metalliche nella pratica ortopedica.

D'altro canto, come riportato da De Smet e al. [36], livelli sierici di Cr > 17 µg/L (ng/mL) e livelli sierici di ioni Co > 19 µg/L (ng/mL) sono fortemente associati a metallosi e devono essere considerati come un indice di mobilizzazione dell'impianto o malfunzionamento, pertanto dovrebbe essere considerata la revisione chirurgica.

In questo contesto, sono state studiate 2 pazienti di sesso femminile in cui c'è stato un forte aumento delle concentrazioni di ioni nel corso del tempo. La prima paziente aveva un angolo di inclinazione acetabolare di 60°, un livello di Cr pari a 28,03 ng/mL e di Co di 32,24 ng/mL. La seconda paziente aveva un grave restringimento del collo superiore al 35% del diametro del collo femorale [30] e osteolisi intorno alla componente acetabolare. In questo caso sono stati misurati i seguenti valori ionici: Cr 62.7 ng/mL e Co 75.18 ng/mL. Entrambe le pazienti sono in attesa di eseguire intervento chirurgico di revisione.

È ben noto che l'orientamento della componente acetabolare in termini di inclinazione e versione influisce sui livelli di ioni metallici [37]. In questo studio non è stata trovata alcuna correlazione tra l'orientamento acetabolare e i livelli di ioni metallici. Questa affermazione potrebbe essere spiegata tenendo in considerazione che sono stati esclusi pazienti con componenti acetabolari molto inclinate (angolo di inclinazione > 55°) che, come riportato da De Haan e al. [38], possono provocare un aumento dei livelli sierici di ioni Co e Cr.

Analogamente ai risultati riportati da De Haan [38] non è stata riscontrata nessuna correlazione tra i livelli di ioni metallici e il livello di attività. Anche se non è stata osservata una

correlazione tra i punteggi funzionali e il livello di ioni metallici, l'HHS nel gruppo MOM-HR è stato inferiore a quello del gruppo MOM-THA. Questo risultato ha confermato quelli di Desy e al. [39] che hanno registrato un incremento dei livelli di ioni metallici a 37 mesi di follow-up in pazienti con punteggi funzionali più bassi. A differenza del gruppo di Desy, con questo studio non è stata dimostrata una associazione tra diametro di impianto più piccolo e livello di ioni metallici.

Non è stata trovata nessuna correlazione tra la durata del follow-up e il rilascio di ioni metallici. In uno studio prospettico deSouza e al. [28] hanno riferito che, dopo un periodo di assestamento iniziale, per 5 anni i livelli di ioni metallici si abbassano o rimangono costanti, e possono gradualmente aumentare di nuovo fino a 10 anni. Nei pazienti MOM-HR di questo studio, ad un tempo minimo di follow-up di 8 anni (media 8.7), è stato trovato un elevato livello di ioni metallici, confermando così questi risultati.

Questo studio presenta dei limiti. In primo luogo, non è stato possibile effettuare uno studio longitudinale in quanto solo 17 pazienti, che erano stati studiati sia a breve che a medio termine, avrebbero potuto essere valutati a lungo termine. Pertanto, per lo studio in corso, sono stati reclutati pazienti aggiuntivi che erano stati trattati con questo tipo di protesi. Come conseguenza, questo studio è di tipo trasversale anziché longitudinale. In secondo luogo, sono stati analizzati i pazienti in base al sesso, creando due piccole popolazioni. Per studiare queste piccole sottopopolazioni è stato usato un test statistico per piccoli campioni.

Il significato clinico di un elevato livello di ioni metallici a lungo termine in pazienti con rivestimenti MOM è ancora sconosciuto; per questo motivo vi è una crescente necessità di valutare le complicanze e la sopravvivenza di questi impianti. Infine sono stati osservati elevati livelli di ioni metallici in femmine MOM-HR. Questo ritrovamento merita una primaria considerazione soprattutto quando si presentano in consulenza giovani donne.

Tabella 4. Confronto in Letteratura dei livelli di ioni metallici nei pazienti con protesi MOM a follow-up di medio/lungo termine.

Autori	Analisi	Impianto	Tipo di studio	Tempo	Campioni e Valori Ionici
Clarke e al. ²⁵	ICP-MS	BHR Cormet 2000 Ultima	Retrospettivo	7-56 mesi (mediana 16)	Siero, mediana dei valori, nmol/L BHR/Cormet, 2000; Co: 38, Cr: 53 Ultima, Co: 22, Cr: 19
Daniel e al. ²⁶	ICP-MS	BHR	Prospettico	Pre- operatorio 1, 2, 4, 6 anni	Sangue intero, media dei valori, ng/mL 1 anno, Co: 1.26; Cr: 2.41 4 anni, Co: 1.21; Cr: 1.12 6 anni, Co: 1.17; Cr: 1.11
Moroni e al. ¹⁸	GFAAS	BHR, Metasul (28 mm)	Retrospettivo	2 e 5 anni	Siero, media dei valori, ng/mL 2 anni Metasul, Co: 1.3; Cr: 1.8 BHR Co: 1.2; Cr: 2.2 5 anni, Metasul, Co: 1.4; Cr: 1.9 BHR Co: 1.1; Cr: 2.3
DeSouze e al. ²⁸	GFAAS	Corin, Cirences ter,	Prospettico	Pre- operatorio, 6,12,18 mesi 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 anni	Siero, media dei valori, nmol/L 8 anni, Co: 102.9; Cr: 102.4 9 anni, Co: 81.8; Cr: 99.3 10 anni, Co: 86.5; Cr: 116.4
Autori correnti	GFAAS	BHR, Metasul (28 mm)	Retrospettivo	9 anni	Siero, media dei valori, ng/mL Metasul, Co: 0.69; Cr: 0.89 BHR Co: 0.98; Cr: 1.94

Fattori di conversione Co: ng/mL = nmol/ml*0.059 Cr: ng/mL = nmol/ml*0.052

BIBLIOGRAFIA

1. Anissian HL, Stark A, Good V, Dahlstrand H, Clarke IC. The wear pattern in metal-on-metal hip prostheses. *J Biomed Mater Res* 2001;58:673-8.
2. Doorn PF, Mirra JM, Campbell PA, Amstutz HC. Tissue reaction to metal on metal total hip prostheses. *Clin Orthop Relat Res* 1996;329:187-205.
3. Jazrawi LM, Kummer FJ, DiCesare PE. Alternative bearing surfaces for total joint arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg* 1998;6:198-203.
4. Silva M, Heisel C, Schmalzried TP. Metal-on-metal total hip replacement. *Clin Orthop Relat Res* 2005;430:53-61.
5. Bedigrew KM, Ruh EL, Zhang Q, Clohisy JC, Barrack RL, Nunley RM. When to release patients to high impact activities after hip resurfacing. *Clin Orthop Relat Res* 2012;470:299-306.
6. McMinn D, Treacy R, Lin K, Pynsent P. Metal on metal surface replacement of the hip: experience of the McMinn prosthesis. *Clin Orthop* 1996;329(Suppl):89–98.
7. Hing C, Back D, Shimmin A. Hip resurfacing: indications, results, and conclusions. *Instr Course Lect* 2007;56:171-8.
8. Amstutz HC, Le Duff MJ. Background of metal-on-metal resurfacing. *Proc Inst Mech Eng H* 2006;220:85-94.
9. Fisher NE, Killampalli VV, Kundra RK, Jagodzinski NA, Mathur K, Reading AD. Sporting and phisycal activity following hip resurfacing. *Int Orthop* 2011;35:977-80.
10. Jacobs JJ, Urban RM, Hallab NJ, Skipor AK, Fischer A, Wimmer MA. Metal-on-metal bearing surfaces. *J Am Acad Orthop Surg* 2009;17:69-76.
11. Boardman DR, Middleton FR, Kavanagh TG. A benign psoas mass following metal-on-metal resurfacing of the hip. *J Bone Joint Surg [Br]* 2006;88-B:402-4.
12. Pandit H, Vlychou M, Whitwell D, Crook D, Luqmani R, Ostlere S, et al. Necrotic granulomatous pseudotumours in bilateral resurfacing hip arthroplasties: evidence for a type IV immune response. *Virchows Arch* 2008;453:529-34.
13. MacDonald SJ. Can a safe level for metal ions in patients with metal-on-metal total hip arthroplasties be determined? *J Arthroplasty* 2004;19(Suppl 3):71-7.

14. Huk OL, Catelas I, Mwale F, et al. Induction of apoptosis and necrosis by metal ions in vitro. *J Arthroplasty* 2004;19(Suppl 3):84-7.
15. Ladon D, Doherty A, Newson R, et al. Changes in metal levels and chromosome aberrations in the peripheral blood of patients after metal-on-metal hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2004;19(Suppl 3):78-83.
16. Jacobs M, Gorab R, Mattingly D, Trick L, Southworth C. Three- to six-year results with the ultima metal-on-metal hip articulation for primary total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2004;19(Suppl 2):48-53.
17. Moroni A, Savarino L, Cadossi M, Baldini N, Giannini S. Does ion release differ between hip resurfacing and metal-on-metal THA? *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:700-7.
18. Moroni A, Savarino L, Hoque M, Cadossi M, Baldini N. Do ion levels in hip resurfacing differ from metal-on-metal THA at midterm? *Clin Orthop Relat Res* 2011;469:180-7.
19. Schaffer AW, Pilger A, Engelhardt C, Zweymuller K, Ruediger HW. Increased blood cobalt and chromium after total hip replacement. *Clin Toxicol* 1999;37:839-44.
20. 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 and Joint Surg [Am]* 1969;51-A:737-55.
21. Amstutz HC, Thomas BJ, Jinnah R, et al.. Treatment of primary osteoarthritis of the hip. A comparison of total joint and surface replacement arthroplasty. *J Bone Joint Surg [Am]* 1984;66-A:228-41.
22. Savarino L, Padovani G, Ferretti M, Greco M, Cenni E, Perrone G, et al. Serum ion levels after ceramic-on-ceramic and metal-on-metal total hip arthroplasty: 8-year minimum follow-up. *J Orthop Res* 2008;26(12):1569-76.
23. Vendittoli PA, Mottard S, Roy AG, Dupont C, Lavigne M. Chromium and cobalt ion release following the Durom high carbon content, forged metal-on-metal surface replacement of the hip. *J Bone Joint Surg [Br]* 2007;89-B:441-8.
24. Savarino L, Granchi D, Ciapetti G, Cenni E, Nardi Pantoli A, Rotini R, et al. Ion release in patients with metal-on-metal hip bearings in total joint replacement: A comparison with metal-on-polyethylene bearings. *J Biomed Mater Res* 2002;63:467-74.

25. Clarke MT, Lee PT, Arora A, Villar RN. Levels of metal ions after small- and large-diameter metal-on-metal hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg [Br]* 2003;85-B:913-7.
26. Daniel J, Ziaee H, Pradhan C, McMinn DJ. Six-year results of a prospective study of metal ion levels in young patients with metal-on-metal hip resurfacings. *J Bone Joint Surg [Br]* 2009;91:176-9.
27. Smolders JM, Hol A, Rijnberg WJ, van Susante JL. Metal ion levels and functional results after either resurfacing hip arthroplasty or conventional metal-on-metal hip arthroplasty. *Acta Orthop* 2011;82:559-66.
28. deSouza RM, Parsons NR, Oni T, Dalton P, Costa M, Krikler S. Metal ion levels following resurfacing arthroplasty of the hip: serial results over a ten-year period. *J Bone Joint Surg [Br]* 2010;92-B:1642-7.
29. Traina F, De Clerico M, Biondi F, Pilla F, Tassinari E, Toni A. Sex differences in hip morphology: is stem modularity effective for total hip replacement?. *J Bone Joint Surg [Am]* 2009;91-A(Suppl 6):121-8.
30. Hing CB, Young DA, Dalziel RE, Bailey M, Back DL, Shimmin AJ. Narrowing of the neck in resurfacing arthroplasty of the hip. A radiological study. *J Bone Joint Surg [Br]* 2007;89-B:1019-24.
31. Granchi D, Savarino L, Ciapetti G, Cenni E, Rotini R, Mieti M, et al. Immunological changes in patients with total joint replacement following idiopathic osteoarthritis of the hip. *J Bone Joint Surg [Br]* 2003;85-B:758-64.
32. Savarino L, Stea S, Granchi D, Visentin M, Ciapetti G, Donati ME, et al. Sister chromatid exchanges and ion release in patients wearing fracture fixation devices. *J Biomed Mater Res* 2000;50:21-6.
33. Urban RM, Tomlinson MJ, Hall DJ, Jacobs JJ. Accumulation in liver and spleen of metal particles generated at nonbearing surfaces in hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2004;19(Suppl 3):94-101.
34. Hallab NJ, Caicedo M, Finnegan A, Jacobs JJ. Th1 type lymphocyte reactivity to metals in patients with total hip arthroplasty. *J Orthop Surg Res* 2008;3:6.

35. Hallab N, Merritt K, Jacobs JJ. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. *J Bone Joint Surg [Am]* 2001;83-A:428-36.
36. De Smet K, De Haan R, Calistri A, Campbell PA, Ebramzadeh E, Pattyn C, et al. Metal ion measurement as a diagnostic tool to identify problems with metal-on-metal hip resurfacing. *J Bone Joint Surg [Am]* 2008;90-A:202-8.
37. Hart AJ, Skinner JA, Henckel J, Sampson B, Gordon F. Insufficient Acetabular Version Increases Blood Metal Ion Levels after Metal-on-metal Hip Resurfacing. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469:2590-97.
38. De Haan R, Pattyn C, Gill HS, Murray DW, Campbell PA, De Smet K. Correlation between inclination of the acetabular component and metal ion levels in metal-on-metal hip resurfacing replacement. *J Bone Joint Surg [Br]* 2008;90-B:1291-7.
39. Desy MD, Bergeron SG, Petit A, Huk OL, Antoniou J. Surgical Variables Influence Metal Ion Levels After Hip Resurfacing. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469:1635-41.

Ringraziamenti

Questa ricerca è stata in parte sostenuta dal Ministero Italiano dell'Assistenza alla Salute,
Supporto Finanziario per la Ricerca Scientifica "5 per mille" 2009.