

Barbara RUSINEK
Agnieszka STOBIECKA
Krystyna OBTUŁOWICZ

Alergia na tytan i implanty

Zakład Alergologii Klinicznej
i Środowiskowej, Collegium Medicum
Uniwersytet Jagielloński
Kierownik:
Prof. dr hab. Krystyna Obtulowicz

Słowa kluczowe:

- tytan
- implant
- alergia

Key words:

- titanium
- implant
- allergy

Własności tytanu spowodowały, że znalazł on zastosowanie w implantach używanych w ortopedii, stomatologii, kardiologii i chirurgii naczyniowej. Jednakże od 1966 r. pojawiły się opisy przypadków sugerujące uboczne reakcje po przeszczepach tytanowych. W większości przypadków są to metalozy lub przetoki. Czasami mają postać wyprysków, rumieni, świądu i inne w rejonie przeszczepu sugerując odczyn alergiczny. Dodatni test skórny płatkowy potwierdza jedynie w 20% przypadków alergię kontaktową. Zasadniczym problemem opisywanych zjawisk jest brak standaryzowanych metod do diagnostyki alergii na tytan. Potwierdzenie alergii w tych przypadkach wymaga także wykluczenia reakcji podrażnieniowych i toksycznych, infekcyjnych reakcji autoimmunizacji. Alergia na implant tytanowy w świetle danych klinicznych wydaje się być narastającym lecz na razie rzadkim problemem.

Titanium allergy and implants

The traits of titanium caused that it is one of the most important composites of implants used in orthopedics, stomatology, cardiosurgery and vein surgery. However, since 1966 case reports suggesting side effects to titans implants have been published. In most cases they are described as metalosis or fistulas. Sometimes they have a form of eczema, skin rash, itching and others in the area of implant suggesting the allergic reaction. Titanium patch test confirmed contact allergy only in 20% of cases. The main problem to describe these phenomena is the lack of standardized methods of titanium allergy diagnostics. The confirmation of allergy in all these cases requires also exclusion of irritants or toxic reactions, infection or autoimmunity reaction. The allergy to titanium in the light of clinical data seems to be increasing, but as yet a rare problem.

Tytan jest metalem lekkim, o dużej wytrzymałości mechanicznej. Jest odporny na korozję i dobrze tolerowany w środowisku tkankowym. Spełnia zatem wymagania stawiane nowoczesnym biomateriałom metalowym wykorzystywanym w medycynie jako regenerujący obcy przeszczep. Ponadto tytan (TiO_2 - E 171) jako nietoksyczna substancja wybielająca, dająca połysk (*a pearling agent*) stosowana w przemyśle spożywczym, kosmetycznym, farbami, w pastach do zębów, gumach dożucia, plastikowych torbach, wyrobach metalowych, wyrobach biżuteryjnych nietoksyczny. Dzięki dobrej osseointegracji i biotolerancji tytan i jego stopy wykorzystywane są do produkcji endoprotez stawów, zewnętrznych stabilizatorów i sztucznych kończyn oraz innych metalowych elementów (płyty, śruby, gwoździe, klamry, spinki) stosowanych w ortopedii, ortodontacji (implanty zębowe, mosty dentystyczne) i kardiologii (sztuczne zastawki, rozruszniki) chirurgii naczyniowej (stenty naczyniowe) a także w chirurgii ogólnej.

Stopy niklowo-tytanowe (Nitinol) posiadające pamięć kształtu (po dostarczeniu energii wracające do uprzednio zapamiętanego kształtu) wykorzystywane są jako łuki ortodontyczne, stenty przywracające drożność naczyń krwionośnych, jelit, przewodów żółciowych i dróg moczowych i protezy naczyniowe. Implanty tytanowe są polecane jako bezpieczne zwłaszcza u uczulonych na Ni, Cr, Co, Pallad pod warunkiem, że nie zawierają uczulających metali.

Metale a wśród nich tytan są chętnie wykorzystywane do budowy implantów mających funkcję „konstrukcji nośnej” ze względu na większą wytrzymałość mechaniczną niż inne materiały (tworzywa szkliste, ceramika) nawet tworzące z kością wiązania chemiczne (bioaktywne). Najczęściej stosowanymi stopami w ortopedii są stal nierdzewna [zawierająca nikiel, chrom, molibden], stopy kobaltowe (kobalt, chrom, molibden) i stop tytanowy (tytan, aluminium). Te same rodzaje stopów mogą różnić się między sobą składem chemicznym [1].

Metale należą jednak do substancji często uczulających kontaktowo (10-15% populacji) [2]. Najczęściej uczulają nikiel, chrom, kobalt, rzadziej molibden, aluminium, pallad, miedź, złoto. Tytan dzięki doskonałej biotolerancji [3,4] do chwili obecnej bardzo rzadko wywoływał reakcje nadwrażliwości. Istnieje kilka doniesień o alergicznym kontaktowym zapaleniu skóry [5,6], zaburzeniach gojenia rany z reakcją ziarniniakową i jałowym wyciekaniem po wszczepieniu rozrusznika [7-10] czy implantu ortopedycznego [5] z tytanu sugerujących możliwość udziału w nich alergii na ten pierwiastek. Nadal niejasne jest czy alergia na metale w tym na tytan może być istotną przyczyną odrzucenia implantu [11]. Implanty tytanowe polecane są chorym uczulonym na nikiel, chrom czy kobalt.

Pierwszy opis alergii na implanty o pochodzi z roku 1966 [12] i dotyczy wyprysku w rejonie implantu (stop ze stali nierdzewnej i kobaltu). Cząstki implantu mogą indukować różne reakcje okolicznej tkanki żywej: metalozę [1], osteolizę, lokalne zapalenie ziarniniakowe lub włóknienie, jałowe przetoki, przerost dziąseł [13], pokrzywkę, *vasculitis*, wyprysk, lokalny świąd, rumienie [7] które mogą być przyczyną np destabilizacji implantu, utraty protezy, konieczności usunięcia implantu [14-16].

Odpowiedź organizmu na wszczepione ciało obce uzależniona jest od czynników ogólnoustrojowych (immunologicznych) i

Adres do korespondencji:

Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej
Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński
31-531 Kraków, ul. Śniadeckich 10
Tel./Fax: 12 423 11 22

lokalnych oraz własności implantu (skład, porowatość, skłonność do reakcji chemicznych w płynach ustrojowych, korozji, toksyczności poszczególnych metali wchodzących w skład stopu).

Reakcja ustroju na implant może być modyfikowana przez technikę zabiegu wszczepienia implantu i jego stabilność biomechaniczną, a także obecność bakterii nasilających stan zapalny i mogących wyzwać m.in. reakcje alergiczne. Implanty z czystego tytanu są bardzo dobrze tolerowane przez otaczające tkanki i z reguły nie indukują reakcji toksycznych i zapalnych [17].

Teoretycznie metal/stop w kontakcie z żywą tkanką może:

1. drażnić mechanicznie, chemicznie;
2. działać toksycznie [18,19] – reakcja na jony uwalniane w procesie, zużycia/tarcia;
3. oddziaływać na układ odporności/immunogenie powodując:
 - a. reakcje hiperergiczne: alergiczne lub autoimmunizację;
 - b. reakcje supresyjne: z rozwojem infekcji [np. na powierzchni implantu [2,20-22] lub neoproliferacji.

Reakcja uboczna ustroju na implant może pojawić się bezpośrednio lub po latach i zależy od:

1. stanu odporności ogólnej i lokalnej ustroju;
2. właściwości implantu (jego składu, reakcji korozji).

Warstwa tytanu – zwykle TiO_2 na powierzchni implantu odpowiada za jego biokompatybilność i oporność na korozję [23]. Z niej mogą się uwalniać raczej nierozpuszczalne tlenki (zwykle jako ciemne plamy wokół implantu powodujące przebarwienia określane jako metaloza – 1) – bez innych konsekwencji klinicznych [24,25] lub podtlenki – biologicznie inertne, a nie jony.

W przypadku alergii tytan i jego związki w kontakcie z tkanką uwalniając cząstki/jony, które jako hapteny teoretycznie mogą łączyć się z białkami tkanki mogą indukować IgE zależną alergię. Zjawisko to jednak do chwili obecnej nie zostało ani opisane ani potwierdzone.

Tytan jako związek małowcząsteczkowy natomiast może alergizować jako metal uwrażliwiając swoście limfocyty T (IV typ nadwrażliwości). Do indukcji tego zjawiska może dochodzić na różnych drogach:

1. jony metalu łączą się z białkami pozakomórkowymi, wnikają do komórki prezentującej antygen (APC) i są prezentowane w kontekście antygenów MHC II limfocytom Th (CD4+) via TCR.
2. jony metalu wnikają do wnętrza komórki APC łączą się z białkami wewnątrzkomórkowymi i po rozłożeniu w endosomach przedstawione są w kontekście MHC I limfocytom Tc (CD 8+) via TCR;
3. jony metalu aktywują limfocyty T łącząc się bezpośrednio z MHC komórki prezentującej antygen oraz TCR limfocyty T, podobnie jak to się dzieje w przypadku superantygenów [26-28].

Odczyny indukowane przez implant tytanowy to zwykle tzw. metaloza, jałowe przetoki, zmiany wypryskowe/pokrzywkowe, rumieniowo-obrzękowe, ziarninowe w rejonie implantu. Tytan w implantach wymienia się jednak także jako możliwą przyczynę z. przewlekłego zmęczenia (*chronic fatigue syndrome*), mialgie, *artralgie*, *vasculitis*, nadkażenie, włóknienie okołoprzebiegowe i odczyny podrażnieniowe przy implantacji [29].

U 20% osób z odczynami testem płatkowym można potwierdzić nadwrażliwość na składniki implantu [30].

Diagnostyka alergii na materiał implantu oparta jest na wywiadzie alergologicznym, ocenie morfologicznych zmian oraz testach płatkowych [2,11,31] z materiałem implantu i jego składnikami. Opisany w roku 2000 [5] test śródskórny z surowicą chorego inkubowaną z metalem implantu wymaga badań.

W diagnostyce alergii na implanty metalowe ważne jest aby znać dokładny skład stopu. Produkty deklarowane jako czysto tytanowe mogą bowiem zawierać niewielkie domieszki innych metali (nikiel, pallad) wynikające z procesu produkcji [32,33]. U chorych z alergią na nikiel nawet te niewielkie ilości (0,012-0,034%) mogą dawać objawy nadwrażliwości mylnie rozpoznawane jako alergja na tytan [32].

W badaniach klinicznych [34-37] także nadal pozostają: test transformacji blastycznej limfocytów (testu proliferacji limfocytów), test zahamowania migracji leukocytów. Modyfikacją testu transformacji dla oceny nadwrażliwości na metale jest *Melisa-test* (*Memory lymphocyte immunostimulation assay*) [34].

Dostępność materiału do testowania z którego wykonany jest implant może być ograniczona. Jak wspomniano wcześniej alergja na metal implantu może rozwijać się nie na sam implant lecz produkty jego rozpadu i korozji. Testowanie materiałem fabrycznie nowym może dawać wynik fałszywie ujemny ze względu na brak obecnych produktów korozji. Wyniki fałszywie dodatnie mogą być także efektem działania drażniącego.

Trwają prace nad udoskonaleniem metod *in vitro*, próbuje się stosować nowe – jak ocena wydzielania cytokin i chemokin, ekspresji markerów błonowych i genów co pozwoli zwiększyć ich wartość w diagnostyce nadwrażliwości opóźnionej wywołanej przez metale implantów. Być może test *Elispot* (*enzyme-linked immunospot*) dla którego opracowano protokoły detekcji swoistej odpowiedzi komórkowej na nikiel okaże się w tym przypadku bardziej przydatny [38].

Wyniki własnych badań [dane niepublikowane – 2003] wskazują, że na 10 przypadków podejrzanych o alergiczny odczyn na implant tytanowy (8 ortopedycznych z przetokami jałowymi/objawami metalozy i 2 ortodontyczne) jedynie w 2 przypadkach wykazano dodatni test płatkowy z tytanem. Cechy atopii (dodatni wywiad rodzinny, podwyższenie IgE w surowicy) wykazano jedynie u 2 osób.

Istotnych informacji dotyczących narastającego problemu dostarczają opisy przypadków odczynów na implanty. W latach 80-tych *Peters* i wsp. [6] opisali pacjenta, który miał wielokrotnie zakładany rozrusznik pokryty tytanem i następnie z powodu świądu, zaczerwienienia i obrzęku skóry otaczającej usuwany. Objawy pojawiały się kilka tygodni po wszczepieniu, a w testach płatkowych uzyskano ++ reakcję na cienkie płatki metalicznego tytanu na podłożu ze sztucznego potu. W testach wykazano również + reakcję na nikiel.

Verbov [8] doniósł o podobnym pacjencie, u którego zaburzone gojenie rany i jałowy miejscowy wyciek pojawiał się każdorazowo po 4 kolejnych implantacjach pokrytego tytanem rozrusznika. Testów płatkowych nie wykonano, a badanie histologiczne wykazało reakcję ziarniniakową.

Ziarniniakowe zapalenie skóry jako reakcję na pokryty tytanem rozrusznik opisali również *Brun* i *Hunziker* [9] i *Viraben* i inni [10]. Ci ostatni bezskutecznie wykonywali u pacjenta testy z dwutlenkiem tytanu oraz z kwadracikami z metalowych części rozrusznika. *Yamauchi* i wsp. [5] diagnozowali ziarniniakowe zapalenie skóry chorego z tytanowym rozrusznikiem podając mu śródskórnie w ramię surowicę autologiczną, która wcześniej inkubowana była z eluatem tytanowym, uzyskując reakcję pozytywną. Dodatkowo w badaniu *in vitro* z eluatem tytanu wykazano nadwrażliwość jego limfocytów.

Lalor i inni [11] opisali pięciu chorych po operacji rewizyjnej tytanowej protezy biodra, u których badanie usuniętej tkanki przy pomocy przeciwciał monoklonalnych wykazało nacieki makrofagów i limfocytów T (przy braku limfocytów B) sugerujący nadwrażliwość na tytan. Testy płatkowe z solami tytanu w różnych stężeniach (podtlenkiem, dwutlenkiem, salicylanem i taninianem) były negatywne u wszystkich badanych, chociaż u dwóch była dodatnia reakcja na maści zawierające ich mieszaninę.

Analiza dotychczasowych wyników badań i doświadczeń zwłaszcza ortopedii wskazuje na istotną rolę alergii na metale u odczynach na implanty [39].

Wnioski

1. Alergia na tytan zawarty w implantach nadal jest zjawiskiem rzadkim.
2. Mechanizm powstawania alergii na tytan/metale implantów nie jest w pełni poznany.
3. Brak jest odpowiednio wystandaryzowanych testów *in vivo* i *in vitro* w diagnostyce alergii na tytan
4. W obserwowanych odczynach istotny wydaje się mechanizm immunologiczny zależny od implantu, stanu biochemicznego okolicznej tkanki w rejonie implantu oraz stanu ogólnej odporności ustroju.

Piśmiennictwo

1. Dąbrowska D, Roszkiewicz J, Sosnowski G, Wójcik T. Alergia na metalowe wszczepy stosowane w ortopedii. *Post Dermatol Alergol* 2007; 24: 99-103.
2. Hallab N, Merritt K, Jacobs JJ. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. *J. Bone Joint Surg Am.* 2001; 83: 428-436.
3. Branemark PI, Adell R et al. Intraosseous anchorage of dental prostheses I.

- Experimental studies. *ScandJ Plast Reconstr Surg* 1969; 3: 81-100.
4. **Hanawa T.** Calcium phosphate naturally formed on titanium in electrolyte solution. *Biomaterials* 1991; 12: 767-774.
 5. **Yamauchi R, Morita A, Tsuji T.** Pacemaker dermatitis from titanium. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 52-53.
 6. **Peters MS, Schroeter AL et al.** Pacemaker contact sensitivity. *Contact Dermatitis* 1984; 11: 214-218.
 7. **Thomas P, Bandl WD et al.** Hypersensitivity to titanium osteosynthesis with impaired fracture healing, eczema, and T-cell hyperresponsiveness in vitro: case report and review of the literature. *Contact Dermatitis* 2006; 55: 199-202.
 8. **Verbov J.** Pacemaker contact sensitivity. *Contact Dermatitis* 1985; 12: 173.
 9. **Brun R, Hunziker N.** Pacemaker dermatitis. *Contact Dermatitis* 1980; 6: 212-213.
 10. **Viraben R, Boulingues S, Alba C.** Granulomatous dermatitis after implantation of a titanium containing pacemaker. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 437.
 11. **Lalor PA, Revell P et al.** Sensitivity to titanium: a cause to implant failure? *J Bone Joint Surg* 1991; 73: 26-29.
 12. **Foussereau J, Laugier P.** Allergic eczemas from metallic foreign body. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1966; 52: 220-225.
 13. **Mitchel L, Synnott SA, VanDercreek JA.** Tissue reaction involving an intraoral skin graft and CP titanium abutments: a clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1990; 5: 79-84.
 14. **Santavirta S, Xu JW et al.** Activation of periprosthetic connective tissue in aseptic loosening of total hip replacements. *Clin Orthop* 1998; 352: 16-24.
 15. **Nasser S, Campbell PA.** Cementless total joint arthroplasty prostheses with titanium - alloy articular surfaces. A human retrieval analysis. *Clin Orthop* 1990; 261: 171-185.
 16. **Hallah N et al.** *JBJS* 2001; 83: 428.
 17. **Pfeifer KM, Brenwald J, Buchler V et al.** Implants of pure titanium for internal fixation of the peripheral skeleton. *Injury* 1994; 25: 87-89.
 18. **Hildebrand HF, Hornez JC et al.** Biological response and biocompatibility. In: Helsen JA, Breme HJ (eds) *Metals as biomaterials*, John Wiley & Sons Ltd Chichester 1998, 265-290.
 19. **Elagli K et al.** Titanium induced enzyme activation on murine peritoneal macrophages in primary culture. *Biomaterials* 1995; 16: 1345-1351.
 20. **Elagli K et al.** In vitro effects of titanium powder on oral bacteria. *Biomaterials* 1992; 13: 25-27.
 21. **Buczyłko K, Szumlański A.** Wszczepienie osobie uczulonej implantu z domieszką niklu rodzi konsekwencje powikłań. *Puls Med* 2003; 6: 55.
 22. **Carlson A, Moller H.** Implantation of orthopaedic devices in patients with metal allergy. *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 62-56.
 23. **Zitter H, Plenck HJ.** The electrochemical behavior of metallic implant materials as an indicator of their biocompatibility. *J Biomed Mater Res* 1987; 21: 881-896.
 24. **Onodera K, Ooya K, Kawamura H.** Titanium lymph node pigmentation in the reconstruction plate system of a mandibular bone defect. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75: 495-497.
 25. **Jorgenson DS, Mayer MH et al.** Detection of titanium in human tissues after craniofacial surgery. *Plast Reconstr Surg* 1997; 99: 976-979.
 26. **Friedmann PC.** Contact sensitization and allergic contact dermatitis: immunobiological mechanism *Toxicol Lett* 2006; 162: 49-54.
 27. **Volmer J, Weltzien HU, Moulon C.** TCR reactivity in human nickel allergy indicates contacts with complementary- determining region 3, but excludes superantigen-like recognition. *J Immunol* 1999; 163: 2723-2731.
 28. **Czarnobilska E, Obtulowic K, Wsołek K, Piętowska J, Śpiewak R.** Mechanizmy alergii na nikiel. *Przegl Lek* 2007; 64: 502-505.
 29. **Holgers KM, Thompson P, Tjelström A.** Persistent irritation of the soft tissue around an osteointegrated titanium implant. *Scand Reconstr Hand* 1994; 28: 25-230.
 30. **Milavec-Puretić V, Orlić D, Marusić A.** Sensitivity to metals In 40 patients with failed hip endoprosthesis. *Arch Orthop Trauma Surg* 1998; 117: 383-386.
 31. **Wang JY, Wicklund BH et al.** Prosthetic metals impair immune response and cytokine release in vivo and in vitro. *J Orthop Res* 1997; 15: 688-699.
 32. **Schuh A, Thomas P, Kachler W et al.** Allergic potential of titanium implants. *Orthopade* 2005; 34: 327-333.
 33. **Suohonen R, Kanerva L.** Allergic contact dermatitis caused by palladium on titanium spectacle frames. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 244-245.
 34. **Valentine-Thon E, Schiwara HW.** Validity of MELISA for metal sensitivity testing. *Neuroendocrinol Lett* 2003; 24: 57-64.
 35. **Carando S, Cannas M et al.** The lymphatic transformation test (LTT) in the evaluation on intolerance in prosthetic implants Ital. *J Orthop Traumatol* 1985; 11: 475-481.
 36. **Koene RA.** The memory lymphocyte immunostimulation assay (MELISA) is useless for the detection of metal allergy. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149: 2090-2092.
 37. **Hallah N, Mikecz K, Jacobs JJ.** A triple assay technique for the evaluation of metal-induced, delayed- type hypersensitivity responses in patients with or receiving total joint arthroplasty *J Biomed Mater Res* 2000; 53: 480-489.
 38. **Śpiewak R, Moed H et al.** Allergic contact dermatitis to nickel: modified in vitro test protocols for better detection of allergen-specific response. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 63-69.
 39. **Gawkrödger DJ.** Metal sensitivities and orthopaedic implants revisited: the potential for metal allergy with the new metal-on-metal joint prostheses. *Br J Dermatol* 2003; 148: 1089-1093.