



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Scuola di Ingegneria
Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione
Dipartimento di Ingegneria Industriale

Corso di Laurea in Ingegneria Biomedica

Il problema della corrosione nella protesi all'anca

Relatore: Prof. Andrea Bagno

Laureanda: Gloria Turchetti

Data: 20 settembre 2022
A.A. 2021/2022

Firma laureando

Firma relatore

INDICE

Abstract	pagina 4
Introduzione	pagina 5
Capitolo 1: Protesi totale dell'anca	pagina 7
1.1 Protesi in titanio con testa in ceramica	pagina 8
1.1.1 Titanio e sue leghe	pagina 8
1.1.2 Biomateriali ceramici	pagina 9
1.2 Protesi in titanio con testa in polietilene	pagina 11
1.2.1 Le poliolefine	pagina 11
1.3 Protesi in cromo cobalto	pagina 12
1.3.1 Leghe a base di cobalto	pagina 12
Capitolo 2: Fenomeno della corrosione in ambiente biologico	pagina 14
2.1 Corrosione galvanica	pagina 14
2.2 Corrosione per erosione o sfregamento	pagina 15
2.3 Conseguenze della corrosione sull'organismo	pagina 16
2.3.1 Neurotossicità	pagina 18
2.3.2 Cardiomiopatie	pagina 19
Capitolo 3: Valutazione in vivo durante 10 anni	pagina 21
3.1 Visione dei fascicoli dei pazienti	pagina 22
3.1.1 Caso 1	pagina 22
3.1.2 Caso 2	pagina 22
3.1.3 Caso 3	pagina 23
3.1.4 Caso 4	pagina 23
3.1.5 Caso 5	pagina 24
3.1.6 Caso 6	pagina 24
3.1.7 Caso 7	pagina 25
3.1.8 Caso 8	pagina 25
3.1.9 Caso 9	pagina 26
3.1.10 Caso 10	pagina 26
3.1.11 Caso 11	pagina 27
3.1.12 Caso 12	pagina 27
3.1.13 Caso 13	pagina 28
3.1.14 Caso 14	pagina 28

3.1.15 Caso 15	pagina 28
3.1.16 Caso 16	pagina 29
3.1.17 Caso 17	pagina 29
3.1.18 Caso 18	pagina 30
3.2 Tabella di confronto dei dati dei pazienti	pagina 31
3.3 Confronto delle sintomatologie tra i casi	pagina 32
3.3.1 Neurotossicità	pagina 33
3.3.1.1 Neurotossicità uditiva	pagina 33
3.3.1.2 Neurotossicità oculare	pagina 34
3.3.2 Cardiotossicità	pagina 35
3.3.3 Tossicità tiroidea	pagina 36
3.3.4 Coesistenza della neuro-, cardio-, tiroideo- tossicità	pagina 36
Conclusione	pagina 38
Bibliografia	pagina 40
Ringraziamenti	pagina 41

ABSTRACT

Esistono diversi modelli di protesi d'anca, da quelli che rivestono solo la testa acetabolare a quelli che sostituiscono interamente la giunzione tra anca e femore. Le parti fisse della protesi sono generalmente realizzate con leghe di titanio (Ti6Al4V), in cromo/cobalto con tracce di molibdeno e nichel, o in acciaio inossidabile.

La coppa acetabolare e la testa femorale possono essere prodotte in cobalto/cromo, acciaio inossidabile, ceramica o polietilene che possono essere utilizzati in diverse combinazioni.

La corrosione di questa protesi può causare diversi problemi principalmente legati al rilascio di ioni metallici, che sono responsabili, ad esempio, di intossicazione da cobalto, fino a casi di avvelenamento quando le concentrazioni sono molto elevate.

Le principali problematiche riscontrate per l'avvelenamento da cobalto sono: neurotossicità, cardiotoxicità e tossicità tiroidea.

In particolare, è stato preso in considerazione uno studio nel quale 18 pazienti sono stati sotto osservazione per 10 anni dopo l'impianto della protesi: nella presente tesi, verranno esposte le diverse problematiche riscontrate per ogni paziente e i trattamenti applicati per ridurre le elevate concentrazioni di ioni cobalto nel sangue.

Le principali soluzioni per diminuire le concentrazioni di ioni cobalto e cromo nel sistema circolatorio sono: chelazione e rimozione della protesi. La chelazione è un trattamento ancora "sperimentale", poiché porta ad una diminuzione delle concentrazioni degli ioni metallici, ma non sufficiente per la guarigione del paziente. Il trattamento di chelazione comunque risulta un buon metodo per ridurre le concentrazioni di ioni cobalto nel sangue prima dell'impianto di una nuova protesi.

La rimozione della protesi resta il metodo più efficace e rapido: nei casi esaminati, i pazienti hanno ripreso molto rapidamente le loro funzioni fisiche regolari; i pazienti che hanno subito delle conseguenze più gravi hanno recuperato solo in parte le disabilità sviluppate (vista e udito) per l'intossicazione da cobalto.

Le protesi in cromo/cobalto della ASR™ non vengono più prodotte a causa dei numerosi casi di metallosi associati a questo tipo di protesi.

Le protesi utilizzate ora generalmente sono del tipo MoC (Metal on Ceramic), come ad esempio le protesi con asta femorale in titanio e testa femorale in ceramica, che garantiscono una buona resistenza all'usura e alla corrosione.

INTRODUZIONE

Esistono diversi modelli di protesi d'anca, da quelli che rivestono solo la testa acetabolare a quelli che sostituiscono interamente la giunzione tra anca e femore. Le parti fisse della protesi sono generalmente realizzate in lega di titanio (Ti6Al4V), in cromo/cobalto con tracce di molibdeno e nichel, o in acciaio inossidabile.

La coppa acetabolare e la testa femorale possono essere prodotte in lega cobalto/cromo, acciaio inossidabile, ceramica o polietilene: questi materiali possono essere utilizzati in diverse combinazioni.

Questo tipo di protesi, il cui utilizzo è notevolmente aumentato negli ultimi anni, è in genere composto da diverse parti, il cui assemblaggio può presentare diverse insidie poiché il rischio di difettosità, sommato tra tutte le componenti, è più alto.

Una protesi dell'anca su otto necessita di revisione dopo 10 anni a causa di complicazioni legate all'usura (nel 60% dei casi).

Nel 2011 è stato pubblicato uno studio dal titolo "Systemic toxicity related to metal hip prostheses" [1] che tratta delle complicazioni manifestate da diversi pazienti, tutti con caratteristiche di salute e con protesi impiantate differenti. Dalla lettura di questo lavoro è possibile evidenziare come i diversi materiali e i loro diversi accoppiamenti, possono causare conseguenze diverse portando all'usura precoce della protesi fino alla rottura e/o alla corrosione con rilascio di ioni metallici.

Il 10% delle protesi d'anca impiantate nel Regno Unito è di tipo metallo-metallo Metal-on-Metal, MoM) e più di 500.000 pazienti hanno ricevuto questo tipo di protesi dove la maggioranza è costituita da lega cromo/cobalto. Le protesi metallo-metallo sono delle protesi dove il cotile e la testina femorale sono entrambe di metallo. Questa tipologia al giorno d'oggi è meno utilizzata per evitare lo sfregamento diretto tra i due metalli. I dati rilevati in questo studio hanno portato alla luce una riduzione nell'utilizzo di protesi con questo tipo di accoppiamento: infatti, nel 2011 su 80.000 pazienti, un terzo aveva una protesi metallo-polietilene, un quinto ceramica-ceramica e solo un cinquantesimo metallo-metallo.

A causa dell'usura possono essere rilasciati frammenti metallici: generalmente le particelle più piccole entrano nel sistema circolatorio mentre quelle più grandi si depositano nei tessuti che circondano la protesi. Con la corrosione della protesi vengono liberati ioni metallici; gli ioni che vengono trasportati nel sangue sono molto pericolosi poiché possono colpire alcuni organi bersaglio, dove si accumulano, ed essere causa di gravi malattie. In particolare, la corrosione delle protesi in cromo/cobalto è una delle più dannose per l'organismo; la concentrazione degli

ioni cromo e cobalto può raggiungere livelli elevati con conseguenti effetti di citotossicità.

Le principali complicazioni che emergono dalla intossicazione da ioni metallici sono: neurotossicità, cardiotoxicità e tossicità tiroidea, queste sono le tre grandi classi in cui si possono riassumere le conseguenze della corrosione della protesi.

Per il trattamento dell'avvelenamento da cobalto ci sono principalmente due soluzioni: chelazione e/o rimozione della protesi. La rimozione della protesi è il metodo più invasivo, ma anche il più utilizzato poiché eliminando la protesi le concentrazioni di cobalto nel sangue crollano velocemente permettendo, generalmente, una rapida guarigione al paziente.

1. PROTESI TOTALE DELL'ANCA

Le moderne protesi d'anca sono tipicamente costituite da 4 elementi: uno stelo femorale metallico infisso nel canale midollare del femore, una testina sferica, un elemento acetabolare (in genere polimerico), e un supporto metallico dell'elemento acetabolare che lo vincola alle ossa del bacino.

La parte a forma di coppa che rappresenta la nuova cavità (Figura 1.1 B) e viene inserita nella cavità rimodellata è indicata con il nome di cotile. Questa componente è di solito in metallo o in combinazione di plastica e metallo.

Per facilitare la rotazione della testina femorale all'interno del cotile, viene interposto un inserto in materiale polimerico o in materiale ceramico (Figura 1.1 C).

La testa femorale, applicata allo stelo, viene inserita direttamente nel nuovo cotile (Figura 1.1 D). La testa femorale può esser di dimensioni diverse e viene realizzata in metallo, in ceramica o in materiale composito.

Lo stelo femorale (Figura 1.1 E) viene inserito nel canale midollare e sostiene la nuova articolazione dell'anca. Di solito è rivestito di materiale poroso per consentire una migliore osteointegrazione.

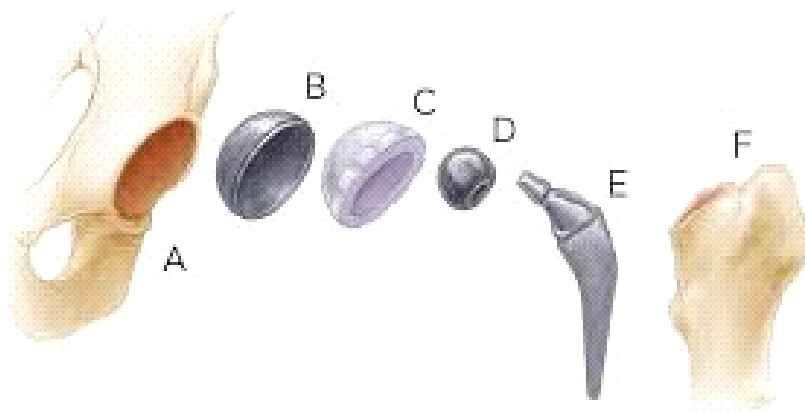


Figura 1.1 Componenti della protesi totale dell'anca: A, acetabolo; B cotile; C, inserto; D, testa acetabolare; E, stelo; F, testa del femore.

Sia nella forma che nella funzione la protesi riproduce esattamente le parti ossee asportate, per la scelta del tipo di protesi da applicare al paziente, si tiene in genere conto di diversi parametri, come ad esempio sesso, età, gravità dell'artrosi, obesità e sovrappeso o altro.

1.1 Protesi in titanio con testa in ceramica

Le protesi in titanio con testina in ceramica sono formate da stelo femorale in titanio con testina femorale in ceramica e testa acetabolare in titanio con inserti in ceramica. Questo tipo di protesi viene largamente utilizzata per le sue proprietà di durata nel tempo, grazie alle proprietà del titanio e la buona biocompatibilità degli inserti in ceramica. Le protesi in titanio sono le più usate in ambito ortopedico dal momento che garantiscono una elevata resistenza agli sforzi e in particolare a pressioni ripetute. Per quanto riguarda la testina in ceramica, la sua resistenza è notevolmente alta e le sue proprietà bioinerti e le ottime caratteristiche tribologiche migliorano lo scivolamento tra le parti a contatto della protesi garantendo così un'usura minore e di conseguenza una maggiore durata nel tempo.

Di seguito sono riportate le specifiche del titanio e dei materiali ceramici che spiegano in maniera dettagliata le caratteristiche della protesi.

1.1.1 Titanio e sue leghe

Il titanio esiste in due forme allotropiche (Figura 1.2): α -Ti con reticolo EC e β -Ti con reticolo CCC. È un metallo leggero e le sue proprietà di resistenza meccanica possono essere migliorate attraverso la formazione di leghe. Questo metallo possiede una buona biocompatibilità. Nella fabbricazione di protesi possono essere utilizzate quattro diverse qualità di titanio che differiscono per i contenuti di ossigeno, ferro e azoto; il contenuto d'ossigeno ha una grande influenza sulla duttilità e sulla resistenza del metallo [2].

Una lega del titanio ampiamente utilizzata in applicazioni biomediche è denominata Ti6Al4V e contiene circa il 6% di alluminio e il 4% di vanadio. Considerando la resistenza specifica risulta che la lega di titanio presenta valori migliori rispetto a qualsiasi altro materiale metallico usato per la fabbricazione di dispositivi protesici; tuttavia, il titanio ha una scarsa resistenza al taglio e tende a grippare quando è in contatto di scorrimento con se stesso o con altri metalli.

Questo metallo è molto reattivo alle alte temperature e l'ossigeno diffonde rapidamente al suo interno rendendolo fragile; pertanto, la fabbricazione delle protesi ad alta temperatura va realizzata in atmosfera inerte (ogni operazione di lavorazione o forgiatura a caldo deve essere condotta al di sotto di 925 °C) [2].

La superficie del titanio e delle leghe in titanio si presenta sotto forma di ossido in quanto il metallo esposto all'aria si ricopre spontaneamente di uno strato composto da TiO_2 , che passiva il materiale conferendogli una buona resistenza alla corrosione. L'analisi SEM delle superfici mostra che la superficie di ossido, ottenuta dalla passivazione chimica con miscele di acidi inorganici, è molto omogenea e che l'acido produce un aumento della rugosità che la rende

molto adatta a favorire la crescita diretta dell'osso. Lo strato superficiale di ossido non è generalmente stabile alle condizioni necessarie all'inserimento dell'impianto e può subire alterazioni che portano all'incorporazione di ioni fosfato e di proteine non specifiche che indeboliscono l'interazione metallo-tessuto. Per evitare questo inconveniente si ricorre alla derivatizzazione della superficie, con alchilsilani, rendendola impermeabile alle molecole organiche ed impedendone l'assorbimento [2].

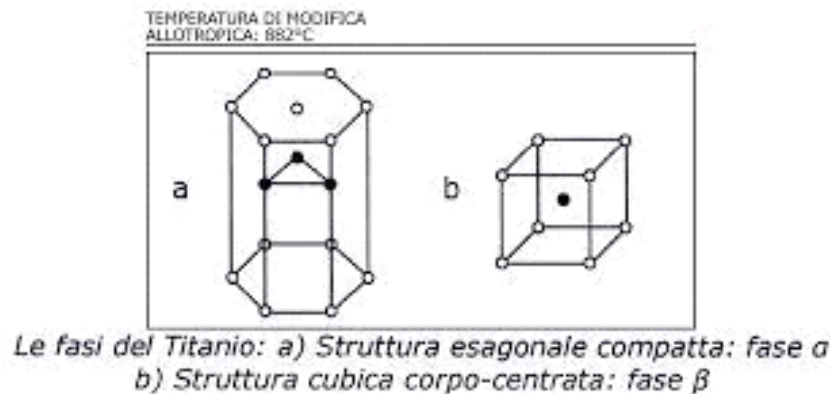


Figura 1.2 Forme allotropiche del titanio.

1.1.2 Biomateriali ceramici

I materiali ceramici sono generalmente composti inorganici refrattari che contengono elementi metallici e non metallici; tra di essi si annoverano ossidi di metalli (allumina (Al_2O_3), ossido di magnesio, e silice, carburi (carburo di titanio, di silicio e di boro), idruri, solfuri e seleniuri (seleniurio di rame).

I materiali ceramici tradizionali sono le ceramiche classiche, manufatti a base di argilla, mentre i materiali ceramici avanzati sono preparati per sinterizzazione di materiali inorganici non metallici (ossidi, siliciuri, carburi, ...). I materiali ceramici sono i più biocompatibili e hanno un modesto impatto sul sistema immunitario; infatti, possiedono una varietà di caratteristiche biochimiche e meccaniche come l'inerzia chimica verso fluidi biologici, alta resistenza alla compressione e ridotto coefficiente di attrito [2].

I materiali ceramici sono solitamente policristallini ma possono anche presentarsi come solidi amorfi o come monocristalli. Il legame chimico è di tipo misto ionico-covalente, nel quale la nuvola elettronica è addensata in corrispondenza dell'elemento più elettronegativo ciò conferisce un carattere parzialmente ionico al legame covalente al punto che i cristalli ionici possono essere considerati come casi limite di cristalli covalenti. La percentuale di carattere ionico del legame è importante in quanto influisce sulla struttura cristallina del materiale.

Generalmente i materiali ceramici sono composti di tipo A_mX_n , dove A è l'elemento metallico, X l'elemento non metallico e n e m sono numeri interi. Se le dimensioni ioniche sono vicine, la coordinazione è cubica e la struttura è cubica semplice; con il diminuire dei rapporti tra i raggi ionici, il solido assume una cella elementare cubica a facce centrate (CFC). In questo tipo di celle esistono due posizioni interstiziali: ottaedriche e tetraedriche. Tra i composti di tipo A_mX_n con m e n diversi, vi è l'allumina che possiede una struttura esagonale compatta (Figura 1.3). Le caratteristiche tipiche dei materiali ceramici sono la loro durezza, l'elevata temperatura di fusione e la bassa conducibilità termica. La durezza dei materiali ceramici determina un coefficiente di attrito estremamente basso e caratteristiche tribologiche migliori rispetto a quelle delle altre classi di materiali [2].

Tra i biomateriali ceramici più importanti ci sono l'ossido di alluminio, l'idrossiapatite, il beta-fosfato tricalcico (TCP), i vetri bioattivi e il carbonio pirolitico.

Le principali applicazioni biomediche si hanno nei settori ortopedico, maxillo-facciale, odontoiatrico, otorinolaringoiatrico e cardiovascolare. I materiali bioceramici possono essere suddivisi in tre categorie: ceramiche bioinerti, ceramiche bioattive e ceramiche riassorbibili; in particolare si vedranno le ceramiche bioinerti che sono le più utilizzate nella creazione di protesi ortopediche.

I materiali ceramici bioinerti più utilizzati nella pratica chirurgica sono quelli a base di corindone (ossido di alluminio) che viene impiegato nella fabbricazione di giunture articolari per protesi d'anca e per elementi protesici sostitutivi di elementi ossei in grado di sopportare carichi elevati. L'accoppiamento di elementi in materiale bioceramico presenta il notevole vantaggio di ridurre il coefficiente di attrito e di produrre residui facilmente eliminabili dall'organismo [2].

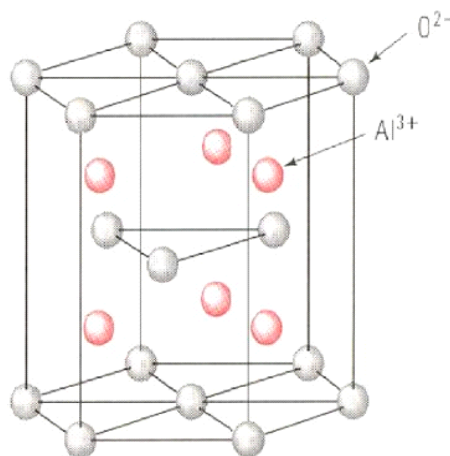


Figura 1.3 Struttura esagonale compatta dell'allumina.

Il più diffuso tra i materiali ceramici bioinerti è l'allumina poiché la sua caratteristica principale è la bassa concentrazione di silicio e di ossidi di metalli alcalini. Le fonti principali di allumina pura sono la bauxite e il corindone nativo. La comune allumina viene preparata per calcinazione dell'allumina triidrato ottenendo l'allumina calcinata che ha una struttura cristallina romboedrica. Affinché sia utilizzabile come biomateriale, l'allumina, secondo la ASTM deve possedere un livello di purezza del 99.5% e un contenuto in SiO_2 e ossidi metallici alcalini inferiore allo 0.1%. La resistenza meccanica dell'allumina policristallina dipende dalla porosità e dalle dimensioni dei grani. Solitamente minori sono le porosità e la dimensione dei grani, maggiore è la resistenza.

La lavorazione dell'allumina prevede uno stadio di formatura mediante pressatura isostatica di un impasto costituito da polvere di granulometria controllata e da una miscela di additivi contenenti come stabilizzante di fase SiO_2 e MgO e acido stearico come legante. Eseguita la pressatura, si procede ad una precottura a circa 1200°C , al termine della quale possono ancora essere eseguite delle lavorazioni meccaniche per fornire al manufatto la forma definitiva. Segue quindi la sinterizzazione completa del pezzo che viene effettuata a 1700°C in atmosfera molto secca di H_2 [2].

L'allumina, data la sua notevole resistenza all'abrasione e alla frizione, è adatta alla fabbricazione di protesi articolari, in particolare per la protesi dell'anca la si utilizza per realizzare sia la testa dello stelo femorale sia la coppa acetabolare.

1.2 Protesi in titanio con testa in polietilene

Le protesi in titanio e polietilene sono formate da stelo in titanio, testa acetabolare in ceramica, inserto del cotile in polietilene e cotile in titanio. L'inserto in polietilene viene molto utilizzato su pazienti giovani dal momento che possiede una notevole resistenza agli urti. Il principale problema con questo tipo di inserto è la sua durata nel tempo, poiché tende a deteriorarsi anticipatamente rispetto alle altre parti della protesi. Attualmente ci sono stati notevoli miglioramenti su questo materiale, tali da poter garantire una durata di almeno 10 anni. Di seguito sono elencate le principali caratteristiche e specifiche dei polimeri sintetici.

1.2.1 Le poliolefine

Le poliolefine sono polimeri di addizione ottenibili con elevata cristallinità, che conferisce loro ottime caratteristiche fisiche e meccaniche. Il polietilene cristallizza molto facilmente dal momento che i gruppi in catena laterale, essendo semplici atomi di idrogeno, permettono facilmente l'impaccamento delle catene nel reticolo.

Esistono diversi tipi di polietilene tra cui: low density (LDPE), high density (HDPE) e ultra high molecular weight (UHMWPE) [2].

Il polipropilene si ottiene per polimerizzazione del propilene in presenza di catalizzatori stereoselettivi di Natta-Ziegler o metalloceni. Esiste in tre forme: atattico, sindiotattico e isotattico. La principale differenza tra queste forme è che il polimero atattico è amorfo mentre i polimeri sindiotattico e isotattico sono cristallini poiché presentano i sostituenti metallici in posizioni regolari. Le proprietà del polipropilene dipendono dal grado di cristallinità e dal peso molecolare, ovvero più aumenta il contenuto di molecole isotattiche più aumentano il grado di cristallinità, la densità, la temperatura di rammollimento e la resistenza chimica. La presenza del gruppo metilico limita il movimento delle catene e l'indice di cristallinità raramente supera il 50-70% anche per un polimero quasi totalmente isotattico [2].

Le poliolefine vengono usate in modo estensivo per la fabbricazione di protesi ortopediche, soprattutto per superficie sottoposte a forti carichi (protesi d'anca e ginocchio). Il polietilene e il polipropilene possiedono un'ottima resistenza agli agenti ambientali e sono permeabili ai gas, entrambi hanno una buona biocompatibilità e vengono usati sia in forma compatta che porosa. I manufatti devono essere prodotti per sinterizzazione ad alta temperatura e pressione in quanto estrusione e fusione non danno buoni risultati [2].

1.3 Protesi in cromo cobalto

È una protesi detta di rivestimento che prevede inserti metallici che portano ad interazioni articolari metallo-metallo: in questo caso sia il cotile che la testina femorale sono realizzati in lega di cromo-cobalto. Queste protesi vengono utilizzate raramente, poiché a causa del contatto metallo-metallo può avvenire il rilascio di ioni metallici che si propagano, attraverso il sistema circolatorio, nel corpo che portano a gravi problemi di salute del paziente.

1.3.1 Leghe a base di cobalto

Le leghe a base di cobalto sono generalmente denominate leghe cobalto/cromo che vengono suddivise in quattro tipologie dall'ASTM (American Society of Testing and Materials); le due attualmente utilizzate sono: fondibile/colabile (cobalto/cromo/molibdeno) e forgiabile (cobalto/nichel/cromo/molibdeno). Entrambe le leghe mostrano eccellente resistenza alla corrosione e velocità di rilascio di ioni Ni praticamente uguale a quella dell'acciaio 316L (nonostante la quantità di nichel contenuta sia molto maggiore) [2].

La lega cobalto/cromo/molibdeno è particolarmente sensibile alla lavorazione a freddo; quindi, non possono essere utilizzate le normali procedure usate per altri metalli e viene utilizzato il metodo a cera persa [2].

Tra le leghe cobalto/cromo/nichel/molibdeno quella che contiene il 35% sia di cobalto che di nichel è una delle più promettenti, in particolare a motivo della sua resistenza alla corrosione salina, anche sotto sforzo. La lavorazione a freddo ne aumenta la resistenza in modo considerevole; tuttavia, ci sono notevoli difficoltà nel produrre impianti di dimensioni notevoli (come gli steli delle protesi articolari), quindi bisogna ricorrere alla forgiatura a caldo. Le superiori qualità di resistenza alla fatica di queste leghe lavorate a caldo, rendono i materiali particolarmente adatti alle applicazioni che richiedono lunga durata senza presentare fenomeni di frattura o fatica.

Le leghe cobalto/nichel/cromo/molibdeno non sono consigliate per le zone superficiali di contatto di protesi di giuntura a causa dello scarso potere di scorrimento che questo materiale presenta sia in contatto con sé stesso che con altri materiali [2].

Entrambe le leghe presentano le stesse proprietà di resistenza all'abrasione nonostante quelle in cromo/cobalto/molibdeno siano ottenute per fusione. L'aumento della resistenza è accompagnato da una diminuzione di duttilità.

2. FENOMENO DELLA CORROSIONE IN AMBIENTE BIOLOGICO

Per corrosione si intende quell'insieme di fenomeni chimici che portano all'alterazione di un materiale metallico e che determinano la degradazione delle sue caratteristiche chimiche e fisiche: alla base di questi fenomeni vi è sempre un processo di ossidazione del metallo.

Le origini della corrosione possono essere diverse: esse possono essere di natura chimica, determinate, ad esempio, dall'interazione di agenti chimici reattivi presenti nell'atmosfera (quali H_2SO_4 , H_2S , SO_2) con la superficie metallica; oppure possono essere dovute alla presenza di correnti elettriche vaganti che provocano processi elettrolitici nei quali le strutture metalliche fungono da elettrodi e l'acqua, con i sali in essa disciolti, costituisce l'elettrolita.

Si deve sottolineare che l'entità della corrosione dipende dal tipo di metallo considerato e che essa ha luogo tanto più difficilmente quanto più positivo è il potenziale di riduzione. Tuttavia, ci sono metalli con E^0 molto negativo come alluminio ($E^0_{Al^{3+}/Al} = -1.66$ V), zinco ($E^0_{Zn^{2+}/Zn} = -0.763$ V) e cromo ($E^0_{Cr^{3+}/Cr} = -0.74$ V) che sono molto più resistenti alla corrosione di altri, come il ferro ($E^0_{Fe^{2+}/Fe} = -0.44$ V), con il potenziale di riduzione maggiore. Questo diverso comportamento è dovuto al fenomeno della passivazione, che consiste nella formazione sulla superficie del metallo di un ossido che aderisce perfettamente, al contrario di quello del ferro, sulla superficie metallica e forma uno strato protettivo ed isolante, che impedisce il progredire dei processi elettrochimici.

La corrosione può provocare il rilascio di ioni metallici che possono causare effetti tossici sia sui tessuti circostanti che a livello sistemico [3].

2.1 Corrosione galvanica

Questo tipo di corrosione avviene quando due metalli, caratterizzati da potenziali elettrochimici diversi, sono posti in contatto elettrico tra loro. I due metalli formano una pila cortocircuitata dove il metallo più elettronegativo si comporta da anodo l'altro metallo da catodo; l'umidità dell'aria, in presenza di ossigeno disciolto, funge da elettrolita [3].

La corrosione galvanica può avere origine dalla presenza di inclusioni sulla superficie metallica e viene favorita da un ambiente acido; tuttavia, sono possibili reazioni catodiche sia acide che basiche, essendo queste favorite in ambiente biologico [2].

Le reazioni che avvengono durante il processo di corrosione sono tutte redox. Per convenzione, il verso della corrente elettrica è assunto opposto al flusso degli elettroni, per cui si ha circolazione di una corrente continua di intensità dalla zona catodica a quella anodica; la stessa corrente circola in verso opposto nell'elettrolita, trasportata dagli ioni disciolti.

I concetti che stanno alla base della corrosione per contatto galvanico di metalli possono essere estesi anche agli accoppiamenti di metalli e leghe con materiali tra loro differenti, quali ossidi e solfuri, purché dotati di conducibilità elettronica (per esempio magnetite, solfuri di rame e ferro, grafite). Generalmente le inclusioni sono più nobili del metallo e ne provocano la corrosione localizzata: un esempio tipico di corrosione galvanica è dato da materiale ferroso in contatto con impurezze di rame (Figura 2.1) [2].

La prevenzione o il contenimento della corrosione per contatto possono essere realizzati evitando il contatto tra materiali di nobiltà molto diversa o isolando tra loro, ove possibile, materiali metallici differenti. Anche l'impiego di rivestimenti protettivi o di inibitori può ridurre il rischio di corrosione per contatto.

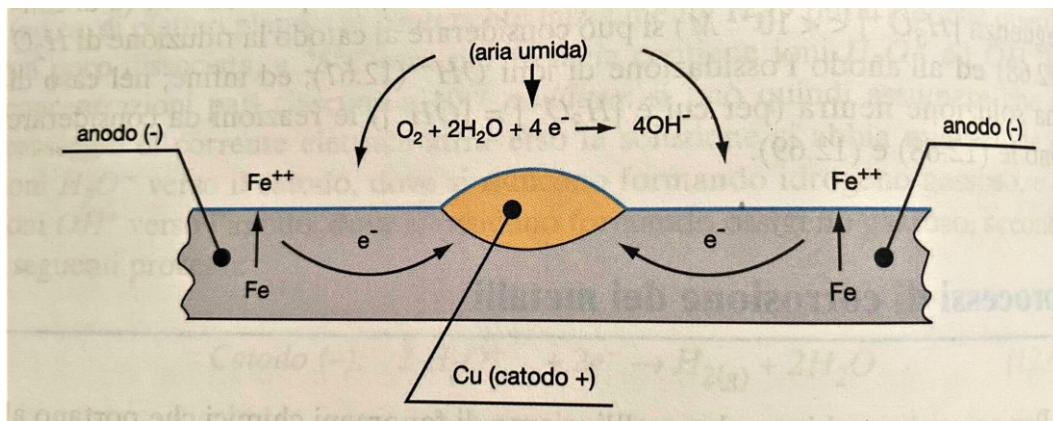


Figura 2.1 Rappresentazione del processo di corrosione galvanica del ferro per inclusione di rame.

2.2 Corrosione per erosione o sfregamento

In questo caso si ha la corrosione della superficie metallica e del film passivante; l'azione erosiva diventa più efficace con la presenza nel fluido corrosivo di particelle solide o bolle gassose [3]. Si ha corrosione per erosione quando il fluido corrosivo si muove velocemente rispetto alla superficie del materiale metallico. La velocità dell'attacco in questa forma di corrosione risulta ovviamente maggiore di quella che si ha quando il fluido è stagnante. Sono particolarmente suscettibili alla corrosione per erosione i materiali metallici che in condizione di quiete sono protetti attraverso la formazione di pellicole continue ed aderenti (ad esempio nella passività) e materiali metallici teneri e facili a subire danneggiamento meccanico (Al, Cu, Pb). La velocità del fluido può essere un parametro fortemente influente nella corrosione per erosione: la velocità di corrosione aumenta poco all'aumentare della velocità di flusso da 0,3 a 1,3 m/s, ma assume andamento distruttivo una volta superata la velocità critica compresa tra 1,3 e 9 m/s.

Tale fenomeno corrosivo è particolarmente attivo in condizioni di turbolenza e presenza di coppie galvaniche. Il comportamento dei materiali metallici alla corrosione per erosione dipende da composizione chimica, durezza e trattamenti subiti; dalla composizione chimica dipende la resistenza alla corrosione in genere ed a quella per erosione in particolare. I materiali metallici teneri sono particolarmente soggetti alla corrosione per erosione in quanto più suscettibili ad usura meccanica. L'indurimento legato alla formazione di una soluzione solida è accompagnato da un incremento della resistenza alla corrosione per erosione che peraltro è fortemente condizionata dalla natura e dalle proprietà dei film protettivi. Una pellicola continua, spessa, compatta, esente da difetti, tenace, aderente, che si forma facilmente e velocemente sulla superficie originaria e che allo stesso modo si ripristina quando viene danneggiata, dà le migliori garanzie di protezione contro la corrosione in genere e contro la corrosione per erosione in particolare.

Nel caso dello sfregamento, questo processo viene provocato dal moto relativo tra due superfici solide a contatto. Quindi in entrambi i casi si ha la rimozione continua del film passivante che rappresenta una forma di corrosione vera e propria del metallo [2]. Questi tipi di corrosione non sono di per sé processi elettrochimici, ma fenomeni che favoriscono la corrosione vera e propria del metallo.

2.3 Conseguenze della corrosione sull'organismo

La principale conseguenza della corrosione è la riduzione delle dimensioni strutturali della protesi che portano a dolori articolari e di conseguenza a complicazioni nel movimento. Un altro grave aspetto della corrosione della protesi si ha quando il cotile in ceramica viene totalmente usurato fino alla rottura (Figura 2.2) causata dallo sfregamento, che porta alla perdita di materiale all'interno dell'incavo della protesi portando alla creazione di materiale fibroso (metallosi) (Figura 2.3) che porterà ad una successiva operazione di rimozione e di sostituzione della protesi.

Altri problemi legati alla corrosione sono la perdita di ioni metallici e di particelle polimeriche che possono entrare nel sistema circolatorio portando conseguenze come fenomeni di sensibilizzazione e ipersensibilità, problemi cardiaci e ad altre complicazioni come problematiche neurologiche (auditive, oculari, ...), cardiache (cardiomiopatie), endocrine (ipotiroidismo), immuno-allergologiche, osteolisi e pseudo-tumori infiammatori. Queste problematiche sono state riscontrate, in particolare, nel caso di protesi in cromo-cobalto. Durante questo studio si osserveranno, in particolare, casi di tossicità neuro-oculare, cardiotoxicità e tossicità tiroidea; i ricercatori considerano questi sintomi come conseguenza

della corrosione poiché queste malattie sono o di tipo ereditario o dovute ad altre patologie (come ad esempio il diabete). I ricercatori hanno concluso che l'unica causa sia la corrosione della protesi in quanto i pazienti partecipanti alla ricerca non sono affetti da queste patologie (ereditarie o di altro tipo) [1].

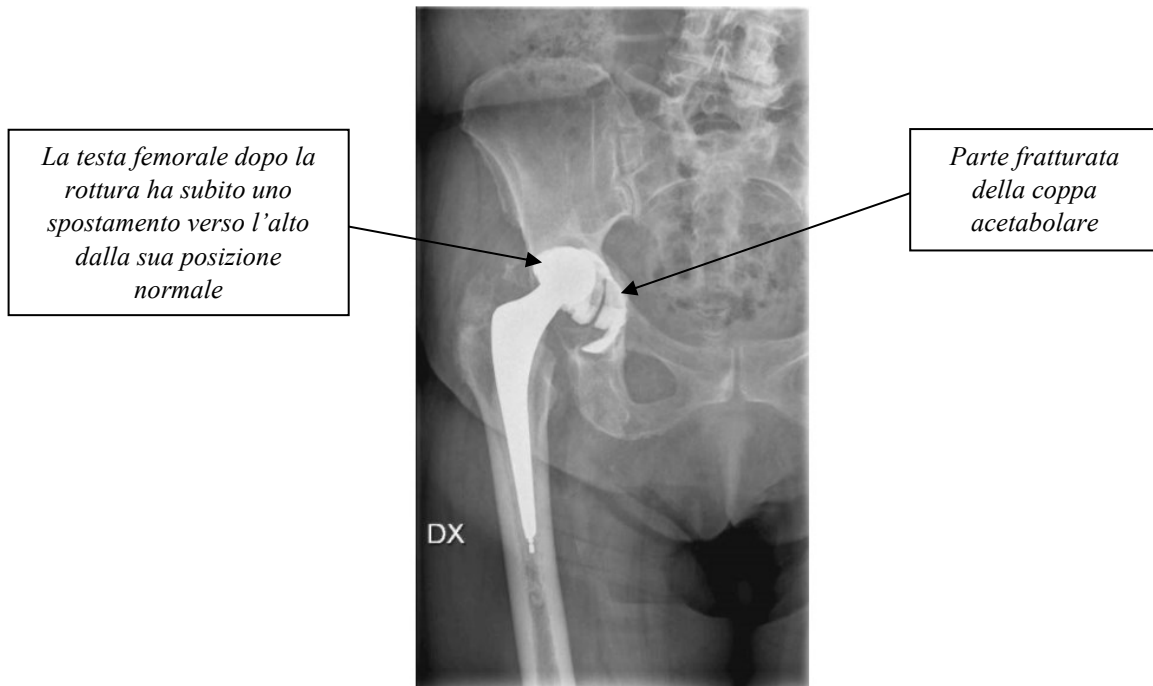


Figura 2.2 Rottura della componente acetabolare.

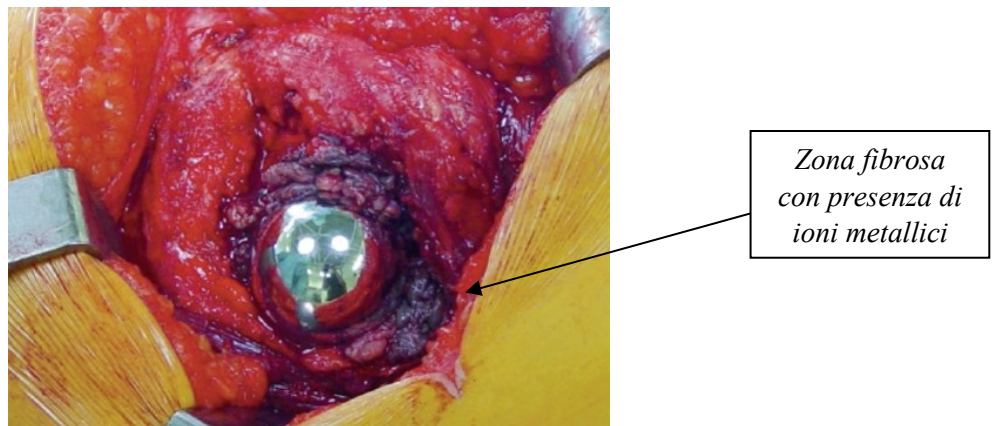


Figura 2.3 Metallosi attorno alla testa femorale.

2.3.1 *Neurotossicità*

La neurotossicità si manifesta come neuropatia periferica, ipoacusia neurosensoriale e declino cognitivo. La neuropatia periferica può essere determinata da vari motivi scatenanti: malattie come per esempio alcuni tumori ematologici, HIV, diabete e difterite, esposizione a sostanze tossiche o farmaci o, ancora, cause ereditarie; nel nostro caso le neuropatie sono dovute alle dosi eccessive di ioni di cobalto rilasciati dalla corrosione della protesi all'interno del sistema circolatorio. Con il termine di neuropatia iatrogena periferica si indica una neuropatia dovuta all'assunzione di molecole (es. ioni cobalto), i cui effetti collaterali comportano l'insorgenza di disturbi a carico del sistema nervoso periferico. I sintomi della neuropatia periferica possono assumere una notevole varietà di forme e di intensità. In generale, si dividono in tre gruppi: i sintomi motori, quelli sensitivi e quelli di tipo vegetativo.

I sintomi di tipo motorio possono essere molto vari: vanno dalla sensazione di impaccio nei movimenti più fini delle dita delle mani alla diminuzione di forza nelle gambe, alla sensazione di fatica nel compiere gesti come camminare o salire le scale. Nel caso in cui la difficoltà riguardi gli arti inferiori si possono sperimentare problemi nel mantenere la posizione eretta o nel camminare.

I segni e i sintomi di tipo sensitivo sono estremamente variegati; generalmente insorgono in modo lento, possono avere carattere sporadico e spesso vengono inizialmente sottovalutati. Meno frequentemente hanno caratteristiche di continuità e difficilmente mantengono la stessa intensità nell'arco della giornata. I sintomi sensitivi possono manifestarsi sotto forma di dolore più o meno intenso, bruciore, formicolii, torpore ed altro ancora.

I segni neurologici sono estremamente vari; possono infatti verificarsi alterazione dei riflessi, carenze di forza più o meno marcate, aumento, riduzione o assenza di risposta a stimoli sensitivi (rispettivamente iperestesia, ipoestesia o anestesia), allodinia (risposta anomala a stimoli che di norma non dovrebbero causare dolore) e iperalgesia (eccessiva risposta a stimoli dolorosi di entità lieve).

La gravità della neuropatia iatrogena è legata generalmente alla dose ed al tempo di esposizione alle sostanze tossiche. I sintomi possono manifestarsi anche mesi o anni dopo l'impianto della protesi, nella grande maggioranza dei casi (circa l'80%) la neuropatia periferica si risolve, parzialmente o del tutto, fra sei mesi ed un anno dopo la rimozione della protesi stessa. Una volta che il danno è bloccato, il nervo può rigenerarsi: il grado di recupero dipende da quanto severo era stato il danno. È estremamente importante una diagnosi precoce, che permetta un rapido inizio della terapia. Se il danno sviluppatosi non è ancora esteso, il tessuto può essere

completamente rigenerato; in caso di lesioni più gravi la neuropatia può diventare irreversibile [4].

2.3.2 *Cardiomiopatie*

Durante questo studio, le cardiomiopatie incontrate, sono state riconosciute come effetto dell'intossicazione da ioni cobalto a seguito della corrosione poiché nessuno dei soggetti che partecipavano alla ricerca era affetto da patologie che potessero spiegare la causa delle cardiomiopatie [1]. La cardiomiopatia è un termine generale che viene utilizzato per patologie che colpiscono il muscolo cardiaco, causando una riduzione della capacità di contrazione del cuore. La ridotta capacità di contrarsi influisce sulla capacità del cuore di pompare il sangue in tutto il corpo. Una persona colpita da cardiomiopatia non può guarire, ma, se trattata in maniera adeguata, può avere un'aspettativa di vita non diversa da quella di una persona non affetta da cardiomiopatia. In base alle modificazioni del muscolo cardiaco, una cardiomiopatia può essere classificata in dilatativa, ipertrofica, restrittiva o aritmogena (Figura 2.4).

La cardiomiopatia dilatativa è una malattia del muscolo cardiaco che colpisce principalmente il ventricolo sinistro che si dilata e non riesce a pompare il sangue nel corpo con la stessa forza di un cuore sano. È il tipo più comune di cardiomiopatia e può essere classificata in idiopatica (quando la causa è sconosciuta), genetica (dovuta ad un gene difettoso), virale e/o immunitaria, alcolica/tossica (questa forma, dovuta all'abuso di alcol, di droghe o di farmaci, o alla presenza di particelle estranee nel sistema, come gli ioni rilasciati durante la corrosione, può essere reversibile).

Nelle cardiomiopatie ipertrofiche il cuore si presenta con pareti ispessite; il ventricolo sinistro diviene meno elastico e ha quindi una ridotta capacità di accogliere il sangue proveniente dai polmoni. Il risultato è una riduzione della quantità di sangue pompata dal cuore verso i vari organi e tessuti del corpo. Si distingue una forma non ostruttiva e una forma ostruttiva in cui si ha anche un anormale movimento della valvola mitrale che ostacola in parte il flusso del sangue dal ventricolo all'aorta. Questa malattia è presente in 1 individuo su 500 della popolazione generale e ha nella maggioranza dei casi una causa genetica.

Nella cardiomiopatia restrittiva le pareti delle camere cardiache principali diventano rigide e non possono rilassarsi correttamente dopo la contrazione: ciò significa che il cuore non può riempirsi correttamente di sangue, causando una congestione con accumulo di liquidi nei polmoni, nelle gambe, nell'addome e in vari organi e una riduzione del flusso sanguigno dal cuore verso i vari distretti del corpo. In molti casi la causa è sconosciuta, sebbene a volte la condizione possa essere ereditata. La cardiomiopatia aritmogena (CA) è una malattia ereditaria

causata da un cambiamento (mutazione) in uno o più geni che formano le proteine che normalmente tengono insieme le cellule del muscolo cardiaco. Le cellule muscolari possono morire e il tessuto muscolare morto viene sostituito progressivamente da tessuto cicatriziale e grasso. Le pareti delle camere cardiache principali si assottigliano, la cavità ventricolare si dilata e il cuore non riesce a pompare il sangue in quantità sufficiente. Il ventricolo destro è quello più comunemente colpito. Si chiama aritmogena perché la complicanza più frequente è costituita dallo sviluppo di gravi alterazioni del battito cardiaco (aritmie cardiache) fino alla morte improvvisa [5].

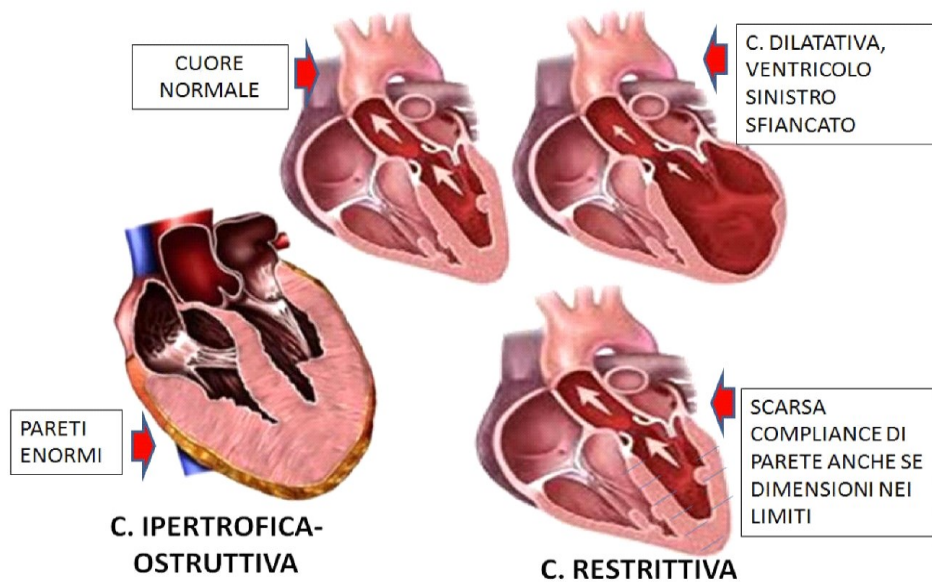


Figura 2.4 Esempi di cardiomiopatie.

3. VALUTAZIONE IN VIVO DURANTE DIECI ANNI

Esistono diversi modelli di protesi d'anca, da quelli che rivestono solo la testa acetabolare a quelli che sostituiscono interamente la giunzione tra anca e femore. Le parti fisse della protesi sono generalmente realizzate con leghe di titanio (Ti6Al4V), in cromo/cobalto con tracce di molibdeno e nichel, o in acciaio inossidabile.

La coppa acetabolare e la testa femorale possono essere prodotte in cobalto/cromo, acciaio inossidabile, ceramica o polietilene che possono essere utilizzati in diverse combinazioni.

Una protesi dell'anca su otto necessita di revisione dopo 10 anni a causa di complicazioni legate all'usura (60% dei casi). Generalmente nelle protesi metallo-polietilene e ceramica-polietilene la corrosione delle parti metalliche si è verificata nelle protesi con parti in polietilene, le protesi metallo-metallo e ceramica-ceramica risultano essere le più resistenti.

Il 10% delle protesi d'anca impiantate nel Regno Unito è di tipo metallo-metallo e più di 500.000 pazienti hanno ricevuto questo tipo di protesi dove la maggioranza è costituita da lega cromo/cobalto. I dati rilevati in questo studio hanno portato alla luce una riduzione nell'utilizzo delle protesi MoM (Metal-on-Metal): infatti, nel 2011 su 80.000 pazienti $\frac{1}{3}$ aveva una protesi metallo-polietilene, $\frac{1}{5}$ ceramica-ceramica e $\frac{1}{50}$ metallo-metallo.

Le particelle metalliche di ogni tipo e grandezza possono dissolversi nei liquidi corporei e rilasciare ioni metallici, nel caso del cobalto questi ioni sono bivalenti. Studi analitici su riceventi di protesi MoM di solito identificano solo il cromo trivalente tipicamente come fosfato di cromo. È difficile stabilire con certezza se il cromo rilasciato dagli impianti formi ioni di valenza superiore, poiché la riduzione a cromo trivalente avviene molto rapidamente nel sistema biologico e ciò è importante poiché il cromo esavalente è il più tossico.

Il metallo rilasciato dagli impianti può restare localizzato nella sede della giuntura o può entrare nel sistema circolatorio (Tabella 3.1).

La corrosione delle protesi in cromo/cobalto è una delle più dannose per l'organismo; la concentrazione degli ioni di cromo e cobalto nell'organismo può raggiungere livelli di citotossicità a causa delle dimensioni, forma e addensamento degli ioni metallici rilasciati dalla protesi. Livelli molto elevati di ioni di cromo e cobalto nell'organismo possono portare a tumore delle ossa e alla conseguente sostituzione della protesi.

I pazienti con un sistema immunitario più debole possono sviluppare una ipersensibilità al cobalto, questa porta ad una reazione allergica con infiammazione del tessuto che circonda la protesi. I tessuti infiammati, con l'aumentare delle concentrazioni di ioni metallici, mutano in

pseudo tumori che successivamente porteranno alla distruzione del tessuto. I casi di tumori maligni delle ossa o del muscolo sono molto rari nei pazienti con impianti ortopedici.

In questo capitolo sarà esposto il contenuto di un lavoro scientifico [1] nel quale vengono esposte le conseguenze dell'impianto di protesi all'anca su 18 pazienti con caratteristiche diverse (sesso, età, tipo di protesi, stato di salute) durante 10 anni di osservazioni. Generalmente tutti i pazienti hanno mostrato dei sintomi neuropatici ma con conseguenze diversificate.

Nella Tabella 3.1 sono riportati i valori medi delle concentrazioni di cromo e cobalto nei pazienti prima che venisse innestata la protesi e le concentrazioni controllate periodicamente durante i 10 anni dello studio.

Metalli rilasciati dagli impianti	Valori prima dell'impianto [µg/L]	Valori dopo 1 anno [µg/L]	Valori dopo 6 anni [µg/L]	Valori dopo 10 anni [µg/L]	Valori protesi difettose [µg/L]
Cobalto	<0.6	1.26	1.17	0.75	24000
Cromo	<2	2.41	1.11	0.95	263000

Tabella 3.1. Concentrazione di cromo e cobalto rilevati nel sangue di pazienti portatori di protesi d'anca.

3.1 Visione dei fascicoli dei pazienti

3.1.1 Caso 1

Una donna di 61anni ha sviluppato un profondo intorpidimento vicino al collo con evidenza di neuropatia demielinizzante centrale negli studi sulla conduzione nervosa 3 mesi dopo l'inserimento della protesi MoM; la concentrazione di cobalto nel sangue era di 254,3 µg/L.

La paziente è migliorata notevolmente, sia oggettivamente che soggettivamente, a seguito della revisione della protesi, quando la concentrazione del cobalto si è abbassata a 10 µg/L. Le concentrazioni di cromo prima e dopo la revisione erano 91 µg/L e 35 µg/L.

3.1.2 Caso 2

A un uomo di 52 anni è stata inserita una protesi MoP (Metal-on-Polyethylene) a seguito della rottura della protesi CoC (Ceramics-on-Ceramics). Sei mese dopo l'operazione il paziente ha mostrato sintomi di affaticamento, anoressia e perdita di 10 kg. Si è scoperto soffrire di ipotiroidismo e gli è stato prescritto un trattamento a base di tiroxina. Nonostante il trattamento per la cura dell'ipotiroidismo, il paziente non è migliorato, l'affaticamento è aumentato ed è insorto anche un ulteriore sintomo: la dispnea.

14 mesi dopo la prima revisione è stato ricoverato in ospedale con una prognosi di cardiomiopatia dilatativa, versamento pericardico e policitemia. Un ecocardiogramma ha rivelato una frazione di eiezione ventricolare sinistra del 30% con imminente tamponamento.

La pericardiocentesi ha drenato 500 mL del versamento, ma il paziente ha sviluppato uno shock cardiogeno che richiedeva un supporto inotropo con vasopressori e un palloncino intra-aortico. Dopo il ricovero il paziente ha sviluppato un'insufficienza epatica per cui ha ricevuto delle iniezioni intravenose di acetilcisteina.

La concentrazione di cobalto nel sangue era di 6,521 µg/L mentre quella di cromo era 23,6 µg/L. Un liquido nero denso con una concentrazione di cobalto di 33.713 µg/L è stato aspirato da una raccolta di tessuti molli sull'anca sinistra. Dopo tre giorni di chelazione (dimercaprol) non ci sono stati miglioramenti, però la concentrazione di cobalto nel sangue dopo due settimane dall'inizio del trattamento si era abbassata a 2,618 µg/L.

La protesi è stata rimossa in emergenza ma il paziente è morto a causa di un'insufficienza multiorgano. Dopo l'autopsia la testa femorale della protesi è stata analizzata al microscopio elettronico e si vedevano numerosi solchi corrispondenti ad un rilascio di 10 particelle metalliche di 2 µM di diametro. La concentrazione di cobalto nel tessuto cardiaco era di 3,85 µg/L (il range normale sarebbe di 0.1-0.4 µg/L).

3.1.3 *Caso 3*

Un paziente di 53 anni ha sviluppato un aumento della disabilità visiva, uditiva e parestesia due anni dopo la revisione della protesi con la sostituzione della testa metallica con una in ceramica. Nella revisione successiva si è visto che la coppa in ceramica si era fratturata e la testa acetabolare metallica era stata notevolmente consumata con evidente sviluppo di metallosi in tutta l'articolazione. L'oftalmologia post-operatoria ha rivelato atrofia ottica e retinopatia, la concentrazione sierica di cobalto era di 398 µg/L. Dopo 6 mesi è diminuita a mala pena di 1 µg/L quando però sono migliorate vista e udito e la parestesia si era completamente risolta. Dopo altri 6 mesi la concentrazione sierica di cobalto è notevolmente diminuita passando ad un valore di 56 µg/L.

3.1.4 *Caso 4*

Un anno dopo la sostituzione totale di una protesi d'anca MoM (ASR™ XL) un uomo di 49 anni si lamentava di: vista annebbiata, perdita della memoria, vertigini, perdita dell'udito, dolore all'inguine e affanno. Al tempo, la concentrazione sierica di cobalto era di 23 µg/L ed è rimasta invariata per 28 mesi dopo l'intervento di rimozione fatto per acutizzazione del dolore all'anca del paziente. Durante l'operazione il tessuto attorno alla protesi era evidentemente necrotico e c'era presenza di detriti metallici. Due giorni dopo l'intervento i livelli di concentrazione sierica del cromo erano a 11 µg/L. Tre mesi dopo il paziente non aveva più alcun sintomo.

3.1.5 *Caso 5*

Un chirurgo di 49 anni ha sviluppato disturbi cognitivi, comportamentali e dell'umore tre mesi dopo essere stato sottoposto a una sostituzione totale dell'anca (ASR™ XL). Dopo due anni, ha sofferto di dolore acuto all'anca, dispnea, acufene, perdita dell'udito ad alte frequenze e apnee notturne che richiedono l'utilizzo di una ventilazione continua a pressione positiva delle vie aeree. 29-30 mesi dopo la prima operazione ha sviluppato tremori, rapido declino cognitivo e incoordinazione. A 36 mesi si è presentata una atrofia ottica, a 38 è progredito il decadimento visivo fino alla sensazione del paziente di vedere "lampi" ai lati del campo visivo.

Le concentrazioni sieriche di cobalto erano tra 32 e 122 µg/L durante i 36 mesi dopo l'intervento; mentre le concentrazioni di cromo erano tra i 28 e 68 µg/L.

Un ecocardiogramma, dopo 42 mesi dall'operazione, ha mostrato una disfunzione diastolica (patologia mai riscontrata in ecocardiogrammi precedenti).

Dopo 43 mesi, la protesi MoM è stata sostituita con una protesi non-MoM e si è osservata una marcata metallosi durante l'intervento. Il fluido attorno alla protesi aveva una concentrazione di cobalto di 3.2 µg/L. Secondo quanto riferito, il dolore all'anca, l'affanno, la tolleranza all'esercizio, il tremore e l'udito sono migliorati nell'anno successivo alla seconda operazione. La disfunzione diastolica si era risolta come evidenziato da ecocardiogramma eseguito a 63 mesi. A 66 mesi l'umore, la cognizione e la tolleranza all'esercizio erano ulteriormente migliorati sebbene il paziente non si fosse completamente ripreso e persistessero sottili deficit del campo visivo.

3.1.6 *Caso 6*

Una donna di 58 anni ha subito un intervento di sostituzione della protesi, da una CoC ad una MoP, a seguito della frattura della testa acetabolare in ceramica.

Undici mesi dopo l'intervento la paziente si è presentata al dipartimento neurologico con diversi problemi di vista e d'udito, con una marcata neuropatia periferica sensomotoria. Lo studio della conduzione del sistema nervoso ha evidenziato una riduzione della sensibilità del nervo femorale.

I test acustici e visivi hanno dimostrato l'assenza bilaterale di risposte acustiche del tronco encefalico e una risposta visiva corticale irregolare. La risonanza magnetica celebrale ha mostrato iper-intensità dei nervi e dei tratti ottici. Recentemente ha iniziato anche un trattamento per l'ipotiroidismo.

Passati altri due mesi la paziente si è presentata praticamente cieca, sorda e su una sedia a rotelle. Sono stati misurati i livelli di concentrazione di metalli un anno dopo il primo intervento

e la paziente aveva una concentrazione di cobalto nel sangue pari a 549 µg/L e di cromo 54 µg/L. Sono aumentate anche le concentrazioni di metalli nel liquido cerebrospinale e anche nelle urine.

Non c'è stato alcun miglioramento clinico con EDTA (sodio calcio edetato), anzi si riteneva che le concentrazioni di cromo e cobalto nelle urine aumentassero dopo ogni dose. Sette mesi dopo l'intervento la paziente è stata sottoposta ad una artroplastica di resezione. C'era metalloso attorno alla protesi, notevole usura della testa metallica, e particelle di ceramica rotte incorporate nel componente in polietilene. La concentrazione di cobalto nel sangue si è dimezzata dopo la rimozione della protesi, il cromo invece ha subito solo una piccola riduzione della concentrazione.

Lo stato fisico della paziente è migliorato nettamente negli otto mesi successivi alla rimozione, anche se la vista è rimasta compromessa.

3.1.7 *Caso 7*

Una donna di 56 anni presentava ipotiroidismo, neuropatia sensoriale distale dolorosa, e ipoacusia neurosensoriale dopo due anni dalla sostituzione della coppa della testa femorale da una CoC a una MoP, poiché il componente ceramico si era rotto. Le concentrazioni di cobalto e cromo nel sangue erano maggiori di 400 µg/L e di 22 µg/L.

La protesi è stata rimossa. La testa acetabolare metallica era visibilmente usurata e presentava un fluido simile al 'catrame di carbone' attorno alla giuntura, coerente con l'usura di detriti ceramici residui. La concentrazione di cobalto nel sangue è scesa a 39 µg/L dopo due anni dalla seconda revisione (cromo: 19 µg/L), la neuropatia periferica e l'udito sono migliorati, mentre la tiroide è tornata ad una funzione regolare.

3.1.8 *Caso 8*

L'ipotiroidismo, sintomatico e biochimico, e una neuropatia periferica (latenza sensoriale distale e diminuzione della velocità di conduzione negli studi di conduzione nervosa) erano importanti caratteristiche di presentazione di un uomo di 57 anni che ha subito una revisione dei componenti portanti da una protesi CoP alla MoP, a causa di una frattura della testa in ceramica.

I sintomi di scarsa concentrazione e affaticamento sono iniziati tre mesi dopo la procedura, ha anche sviluppato mal di testa, convulsioni, perdita dell'udito, perdita di peso di 10 kg e una tachicardia persistente. L'ecocardiogramma ha mostrato una ridotta funzione sistolica e ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro con fibrosi interstiziale alla biopsia del miocardio.

Dopo altri 3 mesi, è stata intrapresa una seconda revisione. Sono stati trovati consistenti detriti ceramici della prima protesi in associazione con una massiccia usura della testa femorale in metallo e metallosi dei tessuti molli.

La concentrazione di cobalto nel sangue era di 625 µg/L subito dopo l'operazione, e scese a 34 µg/L 5 mesi dopo (concentrazioni di cromo corrispondenti rispettivamente di 81 µg/l e 13 µg/l). La funzione tiroidea è tornata alla normalità ma i sintomi neurologici sono persistiti nei successivi 4 anni.

3.1.9 *Caso 9*

Un uomo diabetico di 59 anni ha subito la revisione della protesi CoC dopo che il rivestimento ceramico della testa acetabolare si era fratturato. La protesi è stata sostituita con una del tipo MoP. Il paziente ha sviluppato parestesie distali di entrambe le gambe, 20 kg di perdita di peso e grave ipoacusia neurosensoriale bilaterale 14/16 mesi dopo.

Venti mesi dopo la procedura di revisione, il paziente ha richiesto un ulteriore intervento chirurgico per la lussazione dell'anca, inoltre il suo stato di salute era notevolmente degenerato presentando: versamento pericardico, cardiomegalia, ipotiroidismo subclinico, polineuropatia sensomotoria grave (all'esame clinico) e sordità persistente.

All'intervento di revisione è stata riscontrata un'erosione del 40% della testa metallica, insieme a metallosi grossolana. Le concentrazioni sieriche di cobalto e cromo erano rispettivamente di 506 µg/L e 14,3 µg/L. La chelazione con DMPS (acido 2,3-dimercapto-1-propansolfonico) 4-14 mg/kg/giorno è stata somministrata per 10 giorni nel primo mese post-operatorio ed è stata associata ad un apparente aumento dell'escrezione di cobalto nelle urine (stimata solo come concentrazioni di metalli nelle urine) da 138,6 µg/L (prima del trattamento) a 194 µg/L e 305 µg/L rispettivamente nei giorni 6 e 9 di chelazione. La concentrazione di cobalto nel sangue 2 settimane dopo l'inizio della chelazione era di 270 µg/L (concentrazione di cromo sierico 25,8 µg/L). La sintomatologia (non definita) è migliorata nei mesi successivi alla rimozione della protesi ma si è conservata una grave perdita dell'udito.

3.1.10 *Caso 10*

Un uomo di 65 anni è stato sottoposto a un intervento di revisione per sostituire la testa femorale in ceramica fratturata di una protesi CoC con una testa acetabolare in metallo, creando una giunzione CoM. Cinque anni dopo presentava una storia di un anno di diminuzione dell'acuità visiva e scarsa visione dei colori in associazione a malessere, cardiomiopatia, paralisi bulbare,

ipotiroidismo e assonopatia motoria attribuiti inizialmente a "tossicità da farmaci", ma successivamente ritenuti più probabilmente dovuti all'avvelenamento da cobalto sistemico.

Le concentrazioni di cobalto e cromo nel sangue (nove mesi dopo la presentazione) erano rispettivamente di 446,4 µg/L e 46 µg/L. Le indagini oftalmologiche hanno dimostrato un elettroretinogramma anormale nonostante le normali risposte visive evocate.

La protesi CoM è stata rimossa 10 mesi dopo il primo impianto, la concentrazione di cobalto è diminuita notevolmente e le funzionalità retinica, cardiaca e tiroidea sono migliorate anche se la visione dei colori non è tornata alla normalità. Non sono state forniti ulteriori sviluppi sulle concentrazioni dei metalli nel sangue.

3.1.11 *Caso 11*

Una donna di 39 anni era stata sottoposta a impianto di protesi d'anca MoM bilaterale sperimentale (marca ASR™), prima la sinistra e tre anni dopo la destra. La paziente si è presentata due anni dopo l'ultimo intervento con scotoma paracentrale nell'occhio sinistro e fastidio oculare bilaterale, oltre a nausea e sapore metallico; questi sintomi duravano da tre settimane. All'esame presentava "lesioni a chiazze" dell'epitelio pigmentato retinico e dei fotorecettori; l'esame è stato ripetuto sei mesi dopo e le condizioni della paziente erano rimaste stabili. La paziente non presentava problemi all'anca e la revisione ortopedica ha confermato il buon funzionamento delle protesi MoM senza necessità di intervento. Le funzioni cardiache e tiroidee erano normali. Le concentrazioni sieriche di cobalto e cromo erano rispettivamente di 44,7 µg/L e 30,9 µg/L che sono rimaste stabili.

3.1.12 *Caso 12*

Un uomo di 47 anni è stato sottoposto a protesi totale dell'anca, con protesi in CoP. 5 anni dopo è stato sottoposto a revisione della parte femorale della protesi a causa della frattura della testa in ceramica associata alla lussazione articolare; la protesi è stata sostituita con una MoP. Nonostante la revisione, il paziente si è ripresentato 9 mesi dopo con ipotiroidismo e neuropatia periferica senso-motoria (confermata istologicamente su biopsia del nervo surale) di causa sconosciuta.

Sei anni e mezzo dopo il primo intervento, le radiografie mostravano usura della testa metallica, elevata concentrazione di cobalto e cromo nel sangue e nelle urine, e un versamento pericardico asintomatico. I test cutanei per l'ipersensibilità ai metalli sono risultati negativi. Le concentrazioni sieriche di metalli sono diminuite sebbene siano rimaste al di sopra della norma. La protesi non è stata rimossa.

3.1.13 *Caso 13*

Sei anni dopo aver ricevuto una protesi di rivestimento dell'anca destra MoM (marca ASR™), un agricoltore di 75 anni ha presentato dispnea e costrizione toracica crescenti ed è stato riscontrato che aveva una cardiomiopatia dilatativa con una frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) del 21%.

Il paziente era obeso, aveva il diabete di tipo 2 e aveva una malattia coronarica limitata ed è stato curato medicalmente. I sintomi peggiorarono e 2 anni dopo le concentrazioni nel sangue di cobalto e cromo erano leggermente elevate: rispettivamente 13,6 µg/L e 4,1 µg/L.

La protesi è stata rimossa, i sintomi sono migliorati, la LVEF è aumentata al 45% e la concentrazione plasmatica di cobalto è scesa a 4,5 µg/L. Non sono state fornite informazioni sullo stato dei componenti metallici.

3.1.14 *Caso 14*

Una donna di 73 anni si è presentata per la revisione di una protesi totale d'anca MoM (marca ASR™ XL) che era stata inserita 5 anni prima. Si lamentava di declino cognitivo, perdita di memoria, depressione, anoressia, perdita di peso e sapore metallico (iniziato 7 mesi prima) a seguito di un episodio cerebrovascolare (vertigini, disorientamento, nausea, mal di testa e segni cerebellari), diagnosticato come ictus. Alla presentazione le concentrazioni sieriche di cobalto e cromo erano moderatamente elevate (24,2 µg/L e 12,5 µg/L). La protesi è stata modificata con un cuscinetto CoP.

Durante il secondo intervento si è riscontrata metallosi tissutale e le concentrazioni di cobalto e cromo nel fluido periarticolare erano rispettivamente di 249 µg/L e 11.300 µg/L. La concentrazione di cobalto nel liquido cerebrospinale raccolto durante l'intervento chirurgico era di 0,53 µg/L. Due mesi dopo l'intervento, il suo appetito, peso ed energia erano migliorati, il dolore all'anca e il sapore metallico si erano risolti e la concentrazione sierica di cobalto era scesa a 3,5 µg/L.

3.1.15 *Caso 15*

Un uomo di 60 anni, in buona forma fisica, ha sviluppato affaticamento muscolare, crampi, dispnea e declino cognitivo 3 anni dopo l'inserimento di una protesi totale d'anca MoM (marca SR™ XL). La sua concentrazione sierica di cobalto era di 10,9 µg/L, le concentrazioni nei mesi successivi sono rimaste più o meno costanti: tra 12,6 e 15,2 µg/l. La concentrazione sierica di cromo era di 4,6 µg/L.

La protesi è stata modificata con un cuscinetto CoP. Non ci sono state reazioni locali o detriti metallici durante il funzionamento. Due mesi dopo l'intervento, il dolore muscolare e i livelli di energia erano migliorati e la concentrazione sierica di cobalto era scesa a 2,5 µg/L.

3.1.16 *Caso 16*

Un uomo di 75 anni ha presentato dolore all'anca e debolezza 5 anni dopo aver subito un intervento chirurgico di revisione dell'anca per sostituire una protesi CoC con una protesi MoM a causa della frattura della testa in ceramica. La protesi MoM è stata ulteriormente cambiata con un'altra protesi CoC: durante l'intervento è stata riscontrata un'usura della testa metallica in associazione con metallosi tissutale locale. Le indagini preoperatorie includevano una concentrazione sierica di cobalto di 352,6 µg/L, una concentrazione sierica di cromo di 67,9 µg/L, funzionalità tiroidea ed elettromiografia normali e un ventricolo sinistro ipocinetico dilatato con frazione di eiezione del 32%.

Sei mesi dopo la seconda revisione, la concentrazione sierica di cobalto era scesa a 49,3 µg/L (cromo 51,7 µg/L), ma il paziente presentava ancora un'insufficienza cardiaca moderata. Quattordici mesi dopo la seconda revisione, la concentrazione sierica di cobalto era di 46,5 µg/L (cromo 77,1 µg/L). Il paziente ha quindi ha ricevuto un ciclo di 10 giorni di acetilcisteina per via endovenosa, che ha comportato un calo della concentrazione sierica di cobalto del 51% del valore di prechelazione. Successivamente sono stati somministrati altri due cicli di 7 giorni di acetilcisteina. Un anno dopo era asintomatico.

3.1.17 *Caso 17*

Una donna di 59 anni si è presentata con una storia di 2 settimane di tosse e dispnea da sforzo ed è stata clinicamente trovata in insufficienza cardiaca biventricolare con LVEF 25%, ipocinesia globale e un moderato versamento pericardico circonferenziale visibile con l'ecocardiografia. Aveva subito interventi di innesto di protesi d'anca MoM (ASR™) bilaterali, 4 anni prima all'anca destra e un anno dopo a quella sinistra.

La sua funzione cardiaca si è deteriorata, nonostante la terapia medica intensiva, e ciò ha richiesto l'impianto di un dispositivo di assistenza ventricolare (VAD) 11 mesi dopo l'inserimento della protesi. Dopo l'innesto, la paziente ha riportato un affaticamento progressivo che 10 mesi dopo ha rivelato la LVEF diminuita dal 60% al 46% nonostante nessuna evidenza di rigetto dell'innesto e normale angiografia coronarica.

Vista l'insufficienza cardiaca, la paziente è stata sottoposta ad un trapianto di cuore 14 mesi dopo il primo intervento.

Due mesi dopo il trapianto di cuore le è stato diagnosticato un ipotiroidismo positivo agli anticorpi della tireoglobulina (sebbene avesse ricevuto amiodarone per 2 mesi prima dell'intervento) che richiedeva un trattamento con tiroxina. La cataratta, probabilmente correlata alla terapia steroidea, è peggiorata nei mesi successivi.

Sette mesi dopo il trapianto di cuore le è stato consigliato di sottoporsi a imaging dell'anca. La risonanza magnetica ha mostrato raccolte di liquidi in entrambe le articolazioni dell'anca coerenti con la metallosi. Il cobalto sierico era di 374,3 µg/L, salendo a 398,6 µg/L un mese dopo. Il tessuto cardiaco rimosso dalla paziente durante il trapianto è stato analizzato con l'utilizzo di un microscopio elettronico che ha evidenziato forme mitocondriali anormali e depositi di ioni metallici coerenti con la cardiomiopatia da cobalto.

Le protesi d'anca sono state rimosse 11 e 13 mesi dopo il trapianto. Una marcata metallosi era evidente bilateralmente. La concentrazione sierica di cobalto è diminuita rapidamente a 11,8 µg/L 3 mesi dopo la rimozione di entrambe le protesi e la paziente è migliorata clinicamente, riportando di sentirsi “più forte ogni giorno” con aumento del LVEF del 58% dopo altri 2 mesi.

3.1.18 *Caso 18*

Un uomo di 55 anni presentava una storia di un anno di peggioramento dell'insufficienza cardiaca (LVEF 25%), ipotiroidismo e sordità progressiva e perdita della vista. Sei mesi prima della comparsa dei sintomi aveva ricevuto una protesi MoP per sostituire la protesi CoC fratturata che era stata in sede per 9 anni.

Alla luce della recente copertura mediatica della tossicità del cobalto da protesi d'anca, i medici curanti hanno misurato le concentrazioni di cobalto e cromo nel sangue, trovando entrambi i valori aumentati (cobalto 885 µg/L e cromo 49 µg/L); anche le concentrazioni di metalli nel prelievo delle urine (delle 24 ore) erano aumentate: cobalto 362 µg/L e cromo 2.717 µg/L (entrambi diverse centinaia di volte superiori ai valori di riferimento).

Una radiografia ha confermato la presenza di miosite ossificante attribuibile a detriti metallici. La gestione includeva la chelazione, la rimozione della protesi MoP, il posizionamento di una nuova protesi in ceramica e l'impianto di un defibrillatore cardioverter. La concentrazione di cobalto nel sangue, 14 mesi dopo la revisione, era di 86,1 µg/L; la funzione cardiaca era migliorata fino a una LVEF del 40% con però pochi cambiamenti nella vista e nell'udito.

3.2 Tabella di confronto dei dati dei pazienti

In Tabella 3.2 sono messi a confronto i dati relativi alle concentrazioni di cromo e cobalto nei 18 pazienti valutati nello studio, prima dell'eventuale rimozione della protesi e nel corso dei 10 anni successivi all'intervento di revisione. Nella tabella sono anche riportati i periodi dopo i quali i pazienti hanno iniziato a sviluppare i sintomi. Si può notare che la maggior parte delle protesi sono di tipo MoM e CoC.

Caso	Sesso	Età	Cromo dopo innesto protesi [µg/L]	Cobalto dopo innesto protesi [µg/L]	Cromo fine trattamento [µg/L]	Cobalto fine trattamento [µg/L]	Tipologia di protesi	Comparsa primi sintomi dopo innesto protesi
1	F	61	254,3	91	10	35	MoM	3 mesi
2	M	52	6,521	23,6	2,618	Nessun dato	CoC	6 mesi
3	M	53	398	56	1	12,2	CoC	2 anni
4	M	49	23	Nessun dato	11	Nessun dato	MoM	1 anno
5	M	49	32-122	28-63	7,5	1,2	MoM	3 mesi
6	F	58	54	549	~50	~270	CoC	11 mesi
7	F	56	22	>400	19	39	CoC	2 anni
8	M	57	81	625	13	34	CoP	3 mesi
9	M	59	14,3	506	25,8	270	CoC	14-16 mesi
10	M	65	46	446,4	Nessun dato	Nessun dato	CoC	5 anni
11	F	39	30,9	44,7	30,9	44,7	MoM	2 anni
12	M	47	Nessun dato	Nessun dato	Nessun dato	Nessun dato	CoP	5 anni
13	M	75	4,1	13,6	Nessun dato	4,5	MoM	6 anni
14	F	73	12,5	24,2	Nessun dato	3,5	MoM	5 anni
15	M	60	4,6	10,9	4,6	2,5	MoM	3 anni
16	M	75	67,9	352,6	77,1	46,5	MoM	5 anni
17	F	59	Nessun dato	374,3	Nessun dato	11,8	MoM	3 anni
18	M	55	49	885	Nessun dato	86,1	MoP	9 anni

Tabella 3.2. Valori delle concentrazioni di cromo e cobalto nei pazienti, prima e dopo l'intervento di revisione.

Il metodo comunemente usato per il trattamento delle elevate concentrazioni di ioni metallici è stato la rimozione della protesi: solo due pazienti non hanno subito la rimozione.

Nei casi 6, 9 e 18 è stata fatta la chelazione ma le concentrazioni di ioni cromo/cobalto sono rimaste elevate, in tutti e tre i casi dopo il trattamento è stata eseguita la rimozione e la sostituzione della protesi.

Il paziente 16 è stato sottoposto ad un trattamento con acetilcisteina che ha riportato i valori delle concentrazioni di cromo e cobalto ad una dose tollerabile dal corpo.

Il riscontro più lampante lo si trova tra le protesi dello stesso tipo e della stessa marca; i casi 4, 5, 11, 13, 14 e 17 hanno tutti lo stesso tipo di protesi (DePuy ASR™); in questo caso è facile notare come la comparsa dei primi sintomi dopo l'innesto vari da persona a persona in base all'età e alla storia medica dei pazienti.

La paziente con una sintomatologia più grave tra quelli con le protesi ASR™ è il caso 17; in questo caso gli ioni metallici sono entrati nel sistema sanguigno andando ad intaccare le funzioni cardiache che conseguentemente hanno portato ad una serie di altre problematiche.

Il paziente 2 è l'unico che non è stato curato a causa di una elevata concentrazione di ioni metallici nei tessuti attorno alla protesi, come si può notare anche dalla Tabella 3.2 le concentrazioni di cromo e cobalto nel sangue non erano elevate.

3.3 Confronto delle sintomatologie tra i casi

Nei casi clinici descritti nel precedente capitolo, si è visto come la corrosione della protesi abbia avuto effetti diversi a seconda del paziente e del tipo di protesi. Su 18 pazienti, 9 hanno ricevuto una protesi MoM, in particolare 7 della marca ASR™ (DePuy).

Raramente i pazienti esposti ad alte concentrazioni di cobalto dopo la frattura della protesi sviluppano danni neurologici, ipotiroidismo e/o cardiomiopatie, che possono anche non venire completamente risolte dopo la rimozione della protesi. I pazienti a cui si sono fratturati i componenti ceramici della protesi, e quelli con caratteristiche cliniche e radiologiche di infiammazione locale, sembrano i pazienti più a rischio di sviluppare effetti sistemici associati al cobalto.

Nei 9 casi rimanenti, i pazienti hanno iniziato a sviluppare dei sintomi dopo la rottura di una componente ceramica nella protesi che ha portato all'esposizione della componente metallica, che inevitabilmente ha determinato la scelta di revisione della protesi. La revisione era associata a detriti ceramici che causavano un'usura accelerata del componente metallico.

Nei 18 pazienti le caratteristiche dei sintomi rientravano in tre categorie principali: neurotossicità oculare (14 casi), cardiotossicità (11) e tossicità tiroidea (9). Anche la perdita di peso inspiegabile, poiché i pazienti risultavano tutti ipotiroidei, è un problema riscontrato da diversi pazienti, nei quali oltre alla perdita di peso si sono manifestati altri sintomi come anoressia o nausea.

In questi 18 casi, la tossicità sistemica si è manifestata per la prima volta mesi e spesso anche anni dopo il posizionamento della protesi. Il tempo medio del riscontro dei primi sintomi con le protesi MoM è di 19 mesi, mentre il tempo dalla prima procedura alla diagnosi di tossicità

sistemica correlata al cobalto è stato sostanzialmente più lungo, con una media di 6 anni in 17 pazienti.

Per le protesi CoC i pazienti hanno subito la revisione della protesi dopo la rottura del componente ceramico; il tempo medio per determinare gli elevati livelli di cobalto nel sangue è di 11,5 mesi.

3.3.1 *Neurotossicità*

Sono stati segnalati neuropatia periferica (8 casi), sordità neurosensoriale (7) deterioramento visivo (6 casi) e declino cognitivo (5 casi); tutti tranne il declino cognitivo sono stati precedentemente associati a intossicazione da cobalto. Sebbene il miglioramento della funzione cognitiva, dopo un intervento chirurgico di revisione, sia stato riportato da diversi pazienti, il declino cognitivo non poteva essere formalmente valutato in nessun paziente poiché ci possono essere diverse cause che influenzano questo evento quali età, conseguenze di un ictus e comorbilità come ansia e/o depressione.

La neuropatia periferica era puramente sensoriale in 4 pazienti, senso-motoria mista in 3 e motoria in 1. La diagnosi clinica è stata confermata su studi di conduzione nervosa e istologicamente su biopsia del nervo surale. La gravità dei sintomi variava da parestesie non specifiche: da profonda debolezza ad anestesia completa.

Tutti i pazienti con neuropatia periferica avevano concentrazioni di cobalto nel sangue superiori a 250 µg/L (> 400 µg/L in 7 casi). La neuropatia periferica sintomatica è una complicanza molto rara dell'avvelenamento da cobalto.

3.1.1.1 *Neurotossicità uditiva*

Studi sugli animali hanno dimostrato l'esaurimento delle cellule gangliari cocleari in risposta alla somministrazione endovenosa di cobalto.

La perdita dell'udito neurosensoriale è stata descritta in 7 casi e confermata dall'audiometria in 5 di questi. Tra questi pazienti, 2 sono portatori di protesi ASR™, uno aveva una perdita dell'udito ad alta frequenza e l'altro una perdita dell'udito non specificata; le loro concentrazioni sieriche di cobalto erano sostanzialmente inferiori rispetto a quelle con protesi in ceramica fallite. Le altre complicanze riportate in questi due casi erano prevalentemente soggettive: ansia, mal di testa, affaticamento, acufene, irritabilità, depressione e vertigini; è stato riportato che miglioravano con la diminuzione della concentrazione sierica di cobalto (rispettivamente da 122 a 14 µg/L e da 23 a 11 µg/L) dopo l'intervento di revisione.

Al contrario, i cinque pazienti con protesi d'anca in ceramica fallite contenenti metallo avevano concentrazioni di cobalto nel sangue notevolmente più elevate (intervallo: 398-885 µg/L) e una perdita dell'udito più grave in associazione con altri gravi disturbi sistemici noti per essere potenzialmente correlati all'avvelenamento da cobalto. La conferma audiometrica del miglioramento dell'udito dopo l'intervento di revisione è stata registrata in 2 casi.

Il paziente del caso 1 era l'unico in cui la tossicità sistemica è stata temporalmente associata ad un aumento delle concentrazioni di cobalto nel sangue con un miglioramento, soggettivo e oggettivo, e una riduzione delle concentrazioni di metalli nel sangue a seguito della revisione.

3.1.1.2 Neurotossicità oculare

Sono stati segnalati problemi visivi in quattro soggetti con protesi in ceramica precedentemente fallite, e in due casi con protesi ASR™. I quattro pazienti più gravemente colpiti erano quelli i cui effetti visivi seguivano l'impianto di una protesi contenente metallo dopo il fallimento della protesi con componenti ceramiche.

I pazienti si lamentavano di una compromissione della vista al punto da essere in grado di riconoscere solo contorni e colori, perdita quasi completa della vista e retinopatia tossica che si manifestava come acuità visiva significativamente ridotta insieme ad una visione dei colori molto scarsa; presentavano alte concentrazioni di cobalto nel sangue comprese tra 398 µg/L e 885 µg/L.

Le concentrazioni sieriche di cobalto erano molto più basse nei due casi di disabilità visiva verificatisi in soggetti con protesi ASR™. Uno di questi due pazienti lamentava visione offuscata unilaterale (attribuita a un modesto danno corio-retinico), sapore metallico e nausea, ma nessun'altra caratteristica sistemica, e aveva un picco di concentrazione sierica di cobalto di 44,7 µg/L; in questo paziente non è stato effettuato nessun tipo di intervento poiché le concentrazioni di cobalto nel sangue nei mesi successivi non erano peggiorate. L'altro paziente lamentava “lampi” localizzati nel campo visivo e sintomi prevalentemente psicosomatici. È stato riscontrato che aveva un “sottile” difetto del campo visivo e atrofia ottica, perdita dell'udito ad alta frequenza, disfunzione diastolica all'ecocardiogramma e una concentrazione di cobalto sierico di picco di 122 µg/L; gli effetti visivi sono rimasti “stabili” dopo la revisione.

3.3.2 *Cardiotossicità*

Undici pazienti, 7 con precedenti protesi in ceramica fratturate e 4 con protesi MoM (tutti ASR™), presentavano problematiche cardiache, tra cui dispnea da sforzo ed evidenza ecocardiografica di compromissione della funzione diastolica, disfunzione sistolica globale, cardiomiopatia dilatativa e versamento pericardico.

Le concentrazioni medie di cobalto nel sangue in questi gruppi erano 566 µg/L per i pazienti con protesi CoC e 73 µg/L per quelli con protesi MoM.

L'associazione tra malattie cardiache e tossicità da cobalto era incerta in 2 dei 4 casi MoM, e in un paziente con un'articolazione in ceramica precedentemente fallita e poi sostituita con una protesi MoM.

Il legame eziologico tra malattie cardiache e tossicità da cobalto era dubbio in uno dei casi ASR™ in cui erano assenti altre caratteristiche dell'avvelenamento da cobalto.

Quattro casi in particolare, dove tutte le protesi impiantate sono MoM (ASR™), vedono la presenza di diverse disfunzioni cardiache (li vediamo qui di seguito).

Il primo caso è di un paziente di 75 anni con diabete di tipo 2 e insufficienza renale “lieve” a cui era stata diagnosticata una cardiopatia ischemica e una cardiomiopatia dilatativa 6 anni dopo l’inserimento della protesi. La comorbilità in questo paziente rende difficile sapere cosa ha causato la sua malattia cardiaca; la LVEF è migliorata dal 21% prima della revisione, al 45% quattro settimane dopo la revisione, quando la concentrazione plasmatica di cobalto era scesa da 13,6 µg/L a 4,5 µg/L.

Un secondo caso di ASR™ con disfunzioni cardiache è stato quello di un uomo di 49 anni con una concentrazione di cobalto sierico di 23 µg/L prima della revisione, che ha riportato dispnea da sforzo un anno dopo l’impianto. La disfunzione diastolica è stata notata ecocardiograficamente 6 mesi dopo la revisione.

Nel terzo caso il paziente che mostrava cardiotossicità da cobalto era un uomo di 49 anni con un ecocardiogramma normale, prima dell'intervento, ma che ha sviluppato una disfunzione diastolica associata a dispnea da sforzo 42 mesi dopo. Venti mesi dopo la revisione, i sintomi e le anomalie ecocardiografiche si erano completamente risolte. Le concentrazioni di cobalto sierico prima e dopo la revisione erano nettamente diminuite.

Il quarto paziente era una donna di 59 anni che ha sviluppato insufficienza cardiaca, progredita rapidamente, a seguito di sostituzioni della protesi a entrambe le anche. L'ipocinesia ventricolare globale era accompagnata da un versamento pericardico con evidenza istologica di ipertrofia miocitaria e fibrosi interstiziale che hanno richiesto l'impianto di un dispositivo di assistenza ventricolare sinistra e il successivo trapianto di cuore. Nonostante nessuna evidenza

di rigetto del trapianto o malattia coronarica, ha sviluppato un'insufficienza cardiaca ricorrente che è migliorata solo dopo la rimozione di entrambe le protesi dell'anca. Il picco di concentrazione sierica di cobalto, 7 mesi dopo il trapianto cardiaco, era di 398,6 µg/L.

I pazienti con complicanze cardiache attribuite ad avvelenamento da cobalto a seguito di sostituzioni delle protesi CoC (per frattura della componente ceramica) con una MoM avevano concentrazioni di cobalto nel sangue considerevolmente più elevate.

La malattia cardiaca da "cobalto" può anche essere multifattoriale e in alcuni individui anche basse concentrazioni plasmatiche di cobalto possono predisporre a malattie cardiache. Tre dei quattro riceventi ASR™ qui esaminati avevano solo modeste concentrazioni di cobalto in circolo, l'esposizione cronica a bassi livelli di cobalto in pazienti con protesi ben funzionanti è stata associata a una lieve disfunzione miocardica, sebbene rimanga da stabilire una relazione dose-effetto.

3.3.3 Tossicità tiroidea

Nove pazienti presentavano coinvolgimento tiroideo manifestatosi come ipotiroidismo. Tutti tranne uno hanno ricevuto una protesi contenente metallo per sostituire un componente in ceramica fratturato e tutti hanno presentato altre disfunzioni sistemiche associate alla tossicità del cobalto. La concentrazione media di cobalto nel sangue era 528 µg/L.

La somministrazione di cobalto orale può causare una diminuzione reversibile dell'assorbimento di iodio da parte della tiroide, con conseguente sviluppo di gozzo e ipotiroidismo. Anche in questo caso si ha una netta separazione tra le protesi MoM e CoC: le concentrazioni di cobalto nel sangue sono nettamente maggiori nei pazienti che hanno sostituito la protesi in ceramica con parti metalliche (506 µg/L), rispetto ai pazienti che avevano una protesi MoM difettosa e sostituita con le stesse componenti (34,5 µg/L).

3.3.4 Coesistenza della neuro-, cardio-, tiroideo- tossicità

5 casi su 18 presentavano disturbi neurologici, tiroidei e manifestazioni cardiache.

Un uomo di 57 anni, in buona forma fisica, presentava funzione sistolica ventricolare sinistra moderatamente ridotta e fibrosi miocardica interstiziale alla biopsia, neuropatia periferica, convulsioni di nuova insorgenza, ipotiroidismo e perdita dell'udito (caso 8).

Cardiomegalia, versamento pericardico e ipertrofia ventricolare sinistra sono stati riportati in una donna diabetica, ipertesa, non-insulino dipendente, di 56 anni che presentava anche caratteristiche di neuropatia periferica, sordità neurosensoriale e ipotiroidismo subclinico (caso 7).

Pericardiomiopatia con parossistica fibrillazione atriale è stata descritta in un uomo diabetico di 65 anni che ha sviluppato anche ipotiroidismo, paralisi bulbare e retinopatia (caso 10).

Un uomo di 55 anni ha sviluppato una grave insufficienza cardiaca (LVEF 25%), ipotiroidismo ed era sordo e cieco (caso 18).

Un versamento pericardico è stato riportato in un uomo di 47 anni che presentava anche ipotiroidismo e neuropatia periferica (caso 12).

In tutti questi casi, tranne il caso 10, c'è come costante la sostituzione della protesi CoC con una MoP. Nel caso 10, la parte fratturata della protesi CoC viene sostituita con un componente metallico.

CONCLUSIONE

Le conseguenze della corrosione sono diverse, come si è visto nell'articolo citato in precedenza [1], le principali sono: neurotossicità, cardiotoxicità e tossicità tiroidea.

Oltre a queste conseguenze le protesi d'anca possono subire corrosione che porta alla rottura del cotile o alla fuoriuscita della protesi dalla sua sede.

Il principale metodo di recupero dell'articolazione dopo la corrosione dell'anca resta la rimozione della protesi e la sua sostituzione, questo vale per tutte le conseguenze elencate sopra.

Nel corso degli anni è stato apportato un significativo miglioramento nella selezione dei materiali e nella realizzazione delle protesi, che oggi possono vantare una maggiore durata e una minore invasività nell'intervento.

Le protesi di tipo metallo-metallo ora sono le meno utilizzate proprio per ovviare alle conseguenze portate dalla corrosione delle componenti metalliche: in particolare le protesi con stelo femorale in cromo/cobalto sono state sostituite da protesi con stelo in lega di titanio.

Il cotile, che costituisce la parte dell'impianto che viene inserita nel bacino, può essere in ceramica o polietilene, un materiale molto resistente all'usura da attrito.

Le parti in ceramica richiedono una revisione maggiore a causa della possibile difettosità del pezzo, che con l'usura può portare alla rottura della parte in ceramica con la eventuale liberazione di piccoli detriti ceramici nel tessuto che circonda la protesi portando alla formazione di tessuto fibroso. In questo caso la sostituzione della coppa in ceramica con una in metallo non ha mai portato a buoni risultati, anzi proprio a causa della presenza di detriti ceramici e del tessuto fibroso c'è stato un aumento elevato delle concentrazioni di ioni metallici nel sangue, che hanno portato a conseguenze gravi per i pazienti.

Così come ogni paziente richiede una specifica fase di riabilitazione dopo l'intervento, non è possibile progettare una protesi che si adatti a tutti i pazienti, né d'altra parte applicare le stesse terapie per la cura dell'intossicamento da ioni metallici.

Il problema principale delle protesi MoC (Metal on Ceramic) utilizzate ora (stelo femorale in lega di Titanio e cotile in ceramica), resta sempre il deterioramento del cotile in ceramica, che porta al contatto tra metalli e quindi alla liberazione di ioni metallici. Quando questo accade ora vengono utilizzate terapie chelanti: trattamento per la rimozione dei metalli tossici e per la prevenzione dei danni da loro provocato.

Il trattamento per chelazione diventerà un'ottima alternativa alla rimozione della protesi; l'unico limite, al momento, è che questo trattamento non permette di abbassare abbastanza le concentrazioni di ioni metallici nel sangue; nonostante ciò, si sta rivelando comunque un buon

rimedio prima di arrivare alla soluzione strema di revisione della protesi, poiché garantisce una diminuzione delle concentrazioni di ioni cobalto nel sangue che va ad aumentare le probabilità che la protesi causi meno problemi dopo la revisione.

BIBLIOGRAFIA

- [1] J. M. Wilkinson, R. E. Ferner, *Clinical Toxicology*, vol. 52, Systemic toxicity related to metal hip prostheses, 2014, 837-845
- [2] A. Bagno, C. Di Bello, Patron, *Biomateriali, dalla scienza dei materiali alle applicazioni cliniche*, 2016
- [3] R. A. Michelin, A. Munari, Wolters Kluwer e CEDAM, *Fondamenti di chimica (III edizione)*, 2016
- [4] M. Lagioia, IRCCS Humanitas research hospital, *Enciclopedia medica online, Neuropatia periferica*, 2019
- [5] Istituto superiore di sanità, *La salute dalla A alla Z, enciclopedia online, Cardiomiopatie*, 2020
- [6] P. Giordo, studio Kalimero, sito personale del dottore, *Terapia chelante*, 2018

RINGRAZIAMENTI

I miei più sentiti ringraziamenti vanno al Professore Andrea Bagno, per i consigli, il sostegno e la disponibilità datemi durante il processo di stesura della tesi e di preparazione della presentazione. Lo ringrazio anche per la rapidità con cui mi ha sempre risposto quando avevo qualche dubbio o difficoltà nella stesura del testo.

Ringrazio anche i miei genitori, Monica e Dante, per avermi permesso di seguire questo percorso universitario e avermi sempre spronata in tutto.

Ringrazio inoltre la mia cara amica Laura per essermi stata vicina sia durante la preparazione degli esami che durante questa ultima fase del mio percorso, come anche in altri ambiti della vita universitaria.