

•病例报告•

胫骨平台骨折术后对钛合金钢板内固定植入物过敏 1 例

徐在强,许超,詹建东,於秀玲

(浙江中医药大学附属第二医院,浙江 杭州 310005)

关键词 胫骨骨折; 内固定器; 过敏反应

DOI:10.3969/j.issn.1003-0034.2014.12.018

Allergic to titanium plate fixation implants after operation of tibial plateau fracture: a case report XU Zai-qiang, XU Chao, ZHAN Jian-dong, and YU Xiu-ling. The Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 310005, Zhejiang, China

KEYWORDS Tibial fractures; Internal fixators; Anaphylaxis

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2014, 27(12): 1047-1049 www.zggszz.com

患者,女,56岁,因右胫骨平台骨折术后半年于2014年3月14日前来复查。该患者于2013年6月27日因摔伤致右膝部肿痛伴活动障碍3d入院,体格检查:右膝关节肿胀,皮肤完整呈青紫色,右膝部疼痛明显,活动障碍,右膝内外侧副韧带应力试验阴性,右下肢末梢血循环感觉良好。X线片示右胫骨平台骨折,关节面塌陷。入院诊断:右胫骨平台骨折。入院后1周硬膜外麻醉下行右胫骨平台骨折切开复位内固定术,沿右胫骨平台外侧入路切口,置入国产奥斯迈钛合金4孔钢板1块及6枚螺钉。术后第2天,患者右小腿出现凹陷性水肿,予第3代头孢、常规消毒;术后10d切口处红肿疼痛,挤压红肿处,可见暗红色血性液体,考虑为感染,拆除3枚皮钉。予异帕米星与头霉素类药物,查血常规+超敏CRP:NE%75.5%,WBC $9.4\times 10^9/L$,CRP 74.0 mg/L;ESR 96 mm/h;血培养5d无细菌生长;仍考虑感染、存在内植物过敏可能,继续予异帕米星与头霉素类药物。术后半个月切口局部红肿较前减退,敷料出现少量淡黄色渗液,停异帕米星,继续予头霉素类药物、常规消毒并给以渗出液培养及药敏。其他培养及药敏:金黄色葡萄球菌(MRSA)头孢西丁筛选阳性,改头孢菌素类药物与氧氟沙星类药物联合用药。术后3周切口轻微红肿,敷料处少量淡黄色渗液,停氧氟沙星类药物,继续予头霉素类药物,庆大霉素160万U外敷创面,予分泌物药敏培养。分泌物培养加药敏显示:培养2d无细菌生长;培养未检测到真菌,考虑感染得到控制,予庆大霉素80万U外敷创面。术后1个月切口敷料仍有少量淡黄色渗液,改乳酸依沙吡啶溶液浸泡纱布外敷。术后7周创口愈合,继续乳酸依沙吡啶溶液浸泡纱布外敷,患者出院,嘱创口出现渗液需及时复诊。出院后3个月原切口下端出现1cm皮肤破溃,少量淡黄色渗液,于当地医院就诊(未到本院复查),诊断创口感染,口服抗炎药物治疗长达20余日,创口渗液减少。

2014年1月,患者首次来我院复查,查体见:手术切口下端出现1cm皮肤破溃,轻微淡黄色渗液,无按压痛,右膝关节及右下肢活动良好。了解病情后建议住院治疗及继续抗炎

药物治疗(患者拒绝住院治疗)。2014年3月14日再次来我院复查,可见小腿前侧出现大片红肿,红斑已接近右膝关节,葱皮样皮肤脱落,无按压痛,切口下端出现1cm皮肤破溃,有少量淡黄色液体渗出,以右胫骨平台骨折内固定滞留;右侧胫骨内固定排斥反应(金属过敏)入院。入院查体:右胫骨平台外侧10cm直行手术瘢痕,切口下端出现1cm皮肤破溃,少量淡黄色液体渗出,小腿前侧出现红肿,无按压痛,葱皮样皮肤脱落,右小腿肿胀明显,右下肢末梢血循环感觉良好。X线片示右胫骨近端骨折术后(图1)。皮肤科检查予血常规(五分类)+全血CRP、免疫球蛋白E及相关体格检查,结果示:全血CRP 1.0 mg/L,WBC $6.7\times 10^9/L$,免疫球蛋白E 32.76 IU/L(正常值0~100 IU/L)。入院诊断:①皮炎;②内固定钢板过敏考虑。

入院后第5天硬膜外麻醉下行去除右胫骨骨折内固定装置术。术中可见内固定周围较多软组织赘生物,呈鼻涕样,取出鼻涕样软组织赘生物做病理检查。术后予第3代头孢菌素类药物连用1周,每隔2d乳酸依沙吡啶溶液浸泡纱布外敷。术后X线片示:右侧胫骨骨折内固定拆除术后,断端对位对线良好,周围软组织未见明显肿胀。术后1周皮肤脱落、皮肤破溃有渗出液等症状逐步缓解(图2)。病理检查示:右膝关节炎性肉芽组织,滑膜细胞增生,少许坏死组织(图3)。术后半个月改青霉素类药物,连用1周,乳酸依沙吡啶溶液浸泡纱布外敷。术后3周拆线,皮肤已愈合,无渗出,右小腿红肿逐渐消退。患者出院后随访1月余,无皮肤红肿破溃、渗出液等,但遗留明显色素沉着(图4)。

讨论

金属过敏研究进展:钛合金具有良好的理化性能、生物相容性和抗腐蚀性,钛合金内固定物置入人体后的过敏反应国内外均少见报道。金属过敏(metal allergy)由T细胞介导的迟发型超敏反应(delayed type hypersensitivity, DTH)^[2],是以单核细胞侵入性组织损伤为主的炎症反应和以细胞变性坏死为主要特征的IV型超敏反应。研究表明,金属置入物致敏是普遍存在的,在普通人群中的致敏率10%~15%,其所产生的临床影响一直存在争议^[1]。关于金属过敏最早可以追溯到20世纪60年代,Foussereau等^[2]第1次报道了体内置入金属后会产生

通讯作者:许超 E-mail:docxuchao@126.com

Corresponding author: XU Chao E-mail: docxuchao@126.com

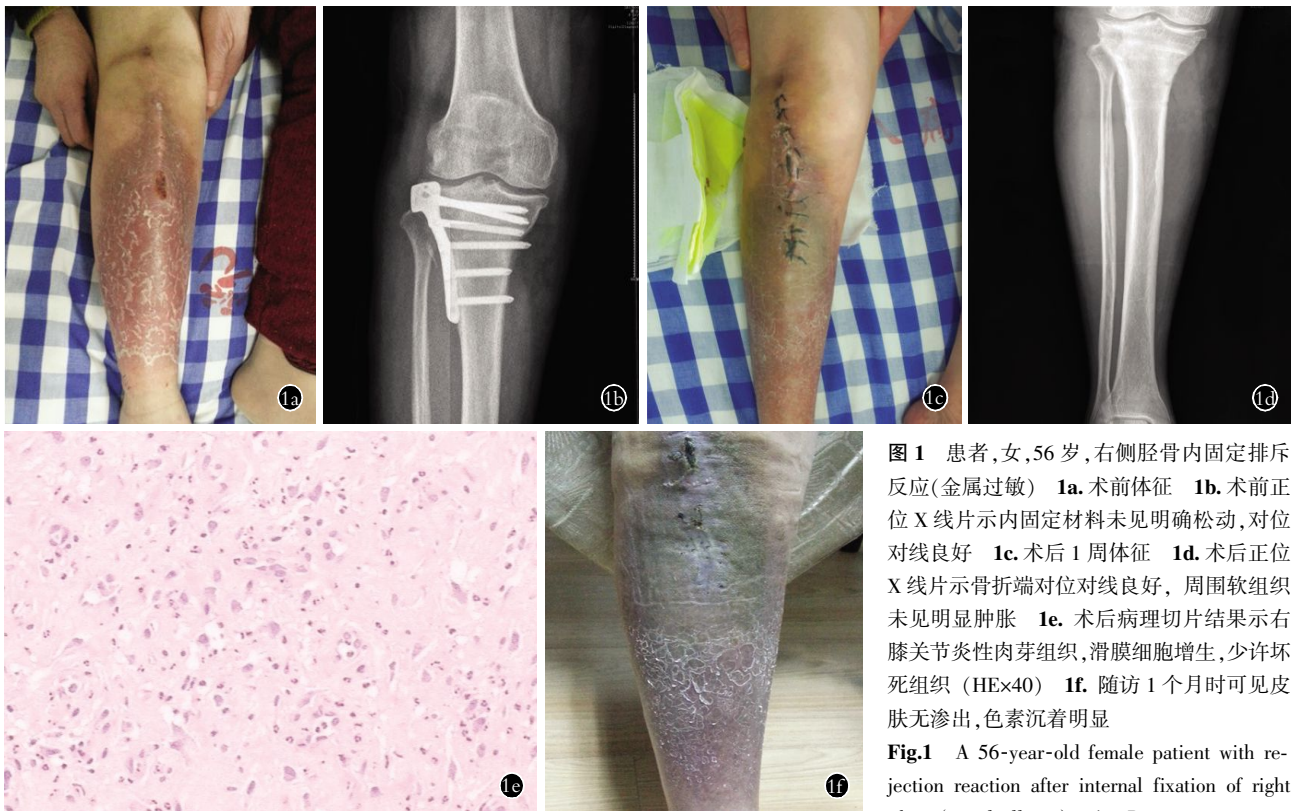


图 1 患者,女,56 岁,右侧胫骨内固定排斥反应(金属过敏) 1a. 术前体征 1b. 术前正位 X 线片示内固定材料未见明确松动,对位对线良好 1c. 术后 1 周体征 1d. 术后正位 X 线片示骨折端对位对线良好,周围软组织未见明显肿胀 1e. 术后病理切片结果示右膝关节炎性肉芽组织,滑膜细胞增生,少许坏死组织(HE×40) 1f. 随访 1 个月时可见皮肤无渗出,色素沉着明显

1b. Preoperative AP X-ray showed no loose of internal fixation, fracture line was well 1c. Signs at 1 week after operation 1d. Postoperative AP X-ray showed fracture line was good, and no obvious swelling of soft tissue 1e. Postoperative pathological section could seen inflammatory granulation tissue of right knee, synovial cell was hyperplasia and a few necrotic tissue(HE×40) 1f. No exudation, and pigmentation was obvious at 1 month of following-up

生湿疹样皮炎合并症。此后,有许多报道证实湿疹样皮炎是最常见的过敏反应。Evans 等^[3]第 1 次报道了全髋关节置换术后金属过敏反应导致骨坏死和假体松动,引起一系列的学术争论。Matter 等^[4]研究表明纯钛因有突出的生物相容性,故对金属过敏的患者,使用纯钛作为首选的置入材料,在临床上已得到了证实。此后由于临床中对钛金属的广泛应用,有关钛金属过敏的报道亦相继出现,而国内骨科钛金属内固定材料置入术后过敏病例少有报道。

钛合金过敏临床表现及诊断:钛和金属过敏的主要临床表现为骨坏死、假体松动等;皮肤合并症包括湿疹样皮炎、荨麻疹、脉管炎、多形性红斑,其中皮损主要表现为糜烂。本例患者术后切口反复出现红肿疼痛、淡黄色渗液等表现,考虑感染。通过血常规+超敏 CRP、血培养示及分泌物培养加药敏检查,仅金黄色葡萄球菌(MRSA)呈阳性,予头孢、左氧氟沙星及异帕米星抗感染联合用药,结合庆大霉素、乳酸依沙吡啶溶液浸泡纱布外敷后切口得到控制,但临床症状持续多日,仍考虑钛合金内固定钢板过敏可能。出院后患者未予重视,未能及时复查,患处再发出现红肿、异常渗出液,但无疼痛。抗感染治疗效果不佳,白细胞、免疫球蛋白 E 等相关检查无异常,加之患者全身无其他不适,既往无过敏史及皮肤科诊断皮炎等临床适应证,排除感染,诊断为钛合金金属过敏。

目前,比较认可的金属过敏诊断标准是国际接触性皮炎研究所纳入的标准,符合以下标准均为金属过敏^[5]:①有明确持续金属接触史;②临床诊断为接触性皮炎反复发生的

亚急性或慢性湿疹样皮炎;③对 14 种金属抗原蛋白阳性排除标准;④在 2 周内用皮质类固醇或 72 h 内用抗组胺药物者;⑤单纯非金属抗原斑贴试验阳性。

Bruze 等^[6]研究表明金属过敏反应必须具备以下 2 点才能发生:①置入材料必须有致敏原释放;②必须有抗原递呈细胞和其他的免疫细胞介导变态反应。黄群等^[7]认为细菌培养阳性、白细胞计数显著升高,可基本明确为感染。当细菌培养为阴性,病理组织学检查发现假体周围组织坏死、纤维蛋白渗出及有淋巴细胞、巨噬细胞浸润等特征时,再结合 IV 型变态反应相关指标的升高可基本诊断为金属过敏反应。李伟等^[8]认为金属内固定术后切口不愈合延迟愈合或愈合后又形成窦道或包块、无明显全身反应,局部肿痛和植入物松动,应用抗生素无效、细菌培养为阴性、病理检查为异物性肉芽组织者,均应考虑金属内固定材料过敏反应的可能。

钛合金内固定材料过敏,临床少见,对其进行鉴别诊断至关重要。结合本例患者病情,应与伤口感染、脂肪液化相鉴别:①伤口感染主要表现为局部红肿热痛等症状,同时会出现伤口有脓性分泌物等情况。②脂肪液化多发生在术后 5~7 d,大部分患者除切口有较多渗液外,无其他自觉症状;部分患者常规检查切口时发现敷料上有黄色渗液,按压切口皮下有较多渗液;切口愈合不良,皮下组织游离,渗液中可见飘浮的脂肪滴;切口无红肿及压痛,切口边缘及皮下组织无坏死征象;渗出液涂片镜检可见大量脂肪滴,连续 3 次培养无细菌生长。

金属过敏相关机制研究:目前,认为金属过敏反应是与局部迟发型过敏反应相关,是无菌淋巴细胞血管炎相关的病变。早在 20 世纪 90 年代,皮肤病学研究表明,金属过敏反应一般是由于金属先形成金属盐作为半抗原,然后再与体内蛋白(往往是皮肤)结合成完全抗原,最后产生过敏反应。近几年有学者提出了关节假体磨损的金属颗粒或释放的金属离子均可以激活免疫系统,诱导迟发型过敏反应。Hallab 等^[9]证实了金对金关节置换术后金属离子激活免疫系统,诱导迟发型过敏反应。目前尚无金属过敏的相关流行病学调查报告。

尽管钛合金目前无明确的发病机制,但因其具有良好的理化性能及生物相容性和抗腐蚀性的特性,依旧在关节假体置换、牙科、心脏支架领域得到广泛应用。Cousen 等^[10]提到因钛金属临床应用中过敏率较低,对其他金属所产生的过敏,可以用钛金属替代。自 20 世纪 90 年代,一代金属对金属(metal-on-metal, MOM)假体因具有优越的抗磨损性能及较好的疗效,被广泛应用临床。Pandit 等^[11]首次报道了 MOM 全髋关节置换术后严重的软组织反应-炎性假瘤。钛合金在牙科领域的应用也较广泛,近年来,牙科金属植入过敏及植入失败相继发生,除了与口腔疾病、医源性因素等影响之外,是否与钛金属反应有关仍然是一个有争议的问题。

有文献^[12]报道,合金过敏多于单纯金属过敏,这可能与合金金属可引起复合反应有关。纯钛是一种高活化性过渡金属,可促细胞释放胃蛋白酶、白细胞素和肿瘤坏死因子诱发炎症,局部巨噬细胞被激活后,溶酶体酶释放到细胞外基质,酸性水解酶使细胞组织自溶,加重炎症。钛合金成分中含有 91%的钛,5%的铝,3.9%钒和 0.1%的镍^[13]。Thienpont 等^[14]提到钛金属是一种较罕见的过敏原,不同的制造商其金属内固定材料也不尽相同,对术后金属过敏有较大差异。相对于镍、钴、铬这 3 种最常见的过敏金属离子,钛金属具有良好的理化性能及生物相容性和抗腐蚀性的特性。

钛合金过敏的治疗方法与预防:对临床中钛合金过敏所产生的影响,积极有效的方法是解决钛合金过敏的重要途径。金属斑贴试验、白细胞移动抑制试验及淋巴细胞转化试验是 3 种常用的测试方法,但都不是现今国内骨创伤手术前的普查项目,往往是变态反应发生后为寻找病因再行上述检查。斑贴试验一直被认为是测试过敏反应的金标准,此法简单、方便、应用最早也最广泛。2011 年丹麦一项回顾性研究发现,22 506 例斑贴试验中,铬过敏率 2.7%,钴过敏率 3.8%,镍过敏率 10.4%,且铬钴的过敏常常伴有镍的过敏^[15]。Schalock 等^[16]发现斑贴试验是对金属置入物过敏最好的试验途径。而白细胞移动抑制试验与淋巴细胞转化试验均属于体外试验, Hallab 等^[13]认为 LTT 更适合于金属过敏测试,斑贴试验对深层组织的过敏反应和有效性有待进一步研究。该试验虽然操作程序较复杂,但较斑贴试验更加可靠。除上述试验外,对钛合金过敏预防是最好的方法。术前详细询问病史,简单的金属过敏测试,术后积极消除变应原、抗过敏、预防感染。

综上所述,因本病临床较为少见,早期症状又不典型,后期伤口破溃时,易被误认为伤口感染、脂肪液化、异物存留或是一般性组织坏死,从而延误治疗。因此,有效而准确的临床鉴别对术后恢复至关重要。除此之外,出现症状,未予重视、未及时进行处理也是造成延误治疗的重要因素。

参考文献

- [1] Basko-Plluska JL, Thyssen JP, Schalock PC. Cutaneous and systemic hypersensitivity reactions to metallic implants[J]. *Dermatitis* 2011, 22(2):65-79.
- [2] Foussereau J, Laugier P. Allergic eczemas from metallic foreign bodies[J]. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc*, 1966, 52(2):220-225.
- [3] Evans EM, Freeman MA, Miller AJ, et al. Metal sensitivity as a cause of bone necrosis and loosening of the prosthesis in total joint replacement[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 1974, 56(4):626-642.
- [4] Matter P, Burch HB. Clinical experience with titanium implants, especially with the limited contact dynamic compression plate system[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 1990, 109(6):311-313.
- [5] 杨洪, 李锦, 钟敏. 变应性金属皮炎 86 例斑贴试验结果分析[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2007, 21(5):290-291.
Yang H, Li J, Zhong M. 86 cases of allergic dermatitis metal patch test results[J]. *Zhongguo Pi Fu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2007, 21(5):290-291. Chinese.
- [6] Bruze M. Thoughts on implants and contact allergy[J]. *Arch Dermatol*, 2008, 144(8):1042-1044.
- [7] 黄群, 董启榕, 陈明, 等. 金属对金属全髋关节置换术后金属过敏反应的研究进展[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2013, 11(15):999-1002.
Huang Q, Dong QR, Chen M, et al. Advances in metal allergic reactions after metal-on-metal hip replacement[J]. *Zhonghua Chuang Shang Gu Ke Za Zhi*, 2013, 11(15):15-11. Chinese.
- [8] 李伟, 牛玉贤, 张建强. 骨科金属内固定材料过敏反应九例报告[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2009, 24(8):764-765.
Li W, Niu YX, Zhang JQ. Orthopedic metallic fixation material reported nine cases of anaphylaxis[J]. *Zhongguo Gu Yu Guan Jie Sun Shang Za Zhi*, 2009, 24(8):764-765. Chinese.
- [9] Hallab NJ, Jacobs JJ. Biologic effects of implant debris[J]. *Bull Nyu Hosp Jt Dis*, 2009, 67(2):182-188.
- [10] Cousen PJ, Gawkrödger DJ. Metal allergy and second-generation metal-on-metal arthroplasties[J]. *Contact Dermatitis*, 2012, 66(2):55-62.
- [11] Pandit H, Glyn-Jones S, McLardy-Smith P, et al. Pseudotumors associated with metal-on-metal hip resurfacings[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2008, 90(7):847-851.
- [12] Yang CC, Tu ME, Wu YH. Allergic contact dermatitis from incesse[J]. *Contact Dermatitis*, 2009, 61(3):185-186.
- [13] Hallab N, Merritt K, Jacobs JJ. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2011, 83(3):428-436.
- [14] Thienpont E, Berger Y. No allergic reaction after TKA in a chrome-cobalt nickel-sensitive patient: case report and review of the literature[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2013, 21(3):636-640.
- [15] Frigerio E, Pigatto PD, Guai G, et al. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants: a prospective study[J]. *Contact Dermatitis*, 2011, 64(5):273-279.
- [16] Schalock PC, Thyssen JP. Metal hypersensitivity reactions to implants: opinions and practices of patch testing dermatologists[J]. *Dermatitis*, 2013, 24(6):313-320.

(收稿日期:2014-06-11 本文编辑:李宜)