

Стручни и научни радови

Касне хроничне инфекције у алоартропластичној хирургији – приказ случаја

З. Јовановић,¹ М. Илић,² Б. Ристић,³ З. Грујовић⁴

Late Chronic Infection in Alothroplastic Surgery – a Case Report

Z. Jovanović, M. Ilić, B. Ristić, Z. Grujović

Сажетак. Алоартропластичне процедуре значајно побољшавају квалитет живота, међутим, дубоке инфекције у ортопедској хирургији представљају озбиљну, а некада и фаталну компликацију која не компромитује само функционални резултат и погоршава починено здравствено стање, већ може угрозити живот болесника.

Циљ овог рада јесте сагледавање патогенезе касних хроничних инфекција костију по имплантацији, односно сложених интеракција између микроорганизама, имплантата и домаћина.

У раду је приказан случај болеснице код које је после нешто више од две године од имплантације појавиле ендотелне кука испуњена перипротетичка инфекција. Болесница је примљена у Центар за ортопедију и трауматологију Клиничког центра Крагујевац са болом, сецернањем, црвенилом и едематозом у пределу десног кука, као и улкусом на поколеници. На рендгенограму десног кука лусација протезе и перипротетична остеолиза. Интраоперативне културе остале су стерилне.

За успешности алоартропластичних процедура од великог је значаја разумевање мо-

Summary. While successful total joint replacement offers dramatic and lasting improvement in the quality of life, deep infection is the most feared complication of this procedure as it threatens the function of the joint, the preservation of the limb, and occasionally even the life of the patient.

The pathogenesis of late chronic infection and interaction between the microorganisms, the implants and the host have been recognized in this article.

This article is a case report of a 75-year-old woman who underwent a right total hip replacement procedure and developed a late periprosthetic infection (more than 24 months after surgery). This woman with persistent joint pain, effusion, erythema and warmth at the implant site, as well as ulcer on the lower leg hospitalised at Centre for Orthopaedic surgery and Traumatology. Laboratory studies revealed an erythrocyte sedimentation rate of 110mm/hr, and normal white blood-cell count, with a normal differential. Radiographs of the hip revealed loosening of the prosthetic components and osteolysis. Cultures from joint aspiration and tissue specimen in the course of the operation was sterile.

¹ Доц. др Зорица Јовановић, Медицински факултет, Крагујевац.

² Проф. др Милена Илић, Медицински факултет, Крагујевац.

³ Доц. др Бранко Ристић, Центар за ортопедију и трауматологију, Клинички центар Крагујевац.

⁴ Асс. др Зоран Грујовић, Центар за ортопедију и трауматологију, Клинички центар Крагујевац.

̄ућих ком̄ликација њих процедура и механизма настајанка.

Кључне речи: касна хронична инфекција, алоартропластичне процедуре кука, њајоде-неза, фактори ризика.

Увод

Имплантирана страна тела веома су пријемчива за пиогене инфекције и представљају значајан проблем у модерној медицини. Последњих деценија повећава се број имплантата у ортопедској хирургији. Инфекција је једна од најчешћих, а некада и фаталних компликација имплантације, која не компромитује само функционални резултат, већ може угрозити живот болесника.¹

Касне хроничне инфекције у ортопедској хирургији јављају се месец дана,² односно шест месеци³ по имплантацији. *Trampuzova* класификација перипротетичких инфекција⁴, поред раних (до три месеца) и касних (после 24 месеца), уводи и појам продужених инфекција које се јављају између три и 24 месеца по имплантацији. Продужене инфекције у већини случајева узроковане су интраоперативном контаминацијом, сојевима бактерија мање вируленције, за разлику од касних које су, углавном, последица хематогене дисеминације бактерија из удаљених фокуса.

Најчешћи узрочници инфекција јесу коагулаза-позитивни стафилокок (*Staphylococcus aureus*), коагулаза-негативни стафилокок (*Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus haemolyticus*) и грам-негативни бацили. Грозница, бол и дисфункција зглоба могу бити једини симптоми и знаци инфекције.

Патогенеза овог облика инфекција веома је комплексна и укључује интеракцију између микроорганизама, имплантата и домаћина. Данас се са сигурношћу зна да примарну улогу у патогенези има стварање слузи и адхеренција бактерија на површину имплантата, односно формирање биофилма. Егзистенција бактерија у биофилму чини микроорганизме резистентнијим на дејство анти-

The success of a total joint arthroplasty is contingent on a clear understanding of the potential complications of the procedure.

Key words: late chronic, infection, hip aloarthroplasty, pathogenesis, risk factors.

биотика, као и специфичних и неспецифичних одбрамбених механизма домаћина.⁴

Биокомпатибилност материјала не месту имплантације укључује сложене интеракције ћелија и ткива са биоматеријалима. Ћелија-ћелија и ћелија-полимер интеракција покреће ослобађање медијатора као што су хемотаксични фактори и фактори раста и изазива инфламаторну реакцију на месту имплантата.⁵

Биоматеријал имплантата, оштећено ткиво и кост изузетно су осетљиви на инфекцију, јер микроорганизми показују афинитет за инертни биоматеријал или оштећене ћелије и ткива. Овај облик инфекције резистентан је на антибиотике и веома често захтева одстрањење протезе и оштећеног ткива.

Ризик за настајање инфекције после алоартропластичних процедура повећава се код болесника са реуматоидним артритисом, *diabetes mellitusom*, улкусима на кожи, компромитованим имуним системом, као и код болесника на имunosупресивној терапији. Ризик од инфекције повећава се са годинама, гојазношћу, честим уринарним инфекцијама, хипокалијемијом, малнутрицијом, пушењем. Доказано је да су дубоке инфекције чешће код претходних хируршких интервенција на истом зглобу, као и код велике запремине имплантационог материјала, односно великих ендопротеза.⁶ Бактеријемија је фактор ризика за хематогене инфекције код алоартропластичних процедура на зглобовима. Дуго трајање операције (више од 2,5 сата) повећава могућност настајања инфекције.

Истраживања у *in vivo* и *in vitro* условима показала су да метали од којих су направљени имплантати (титанијум, кобалт и хром) узокују поремећаје хуморалног и целуларног имунитета⁷, као неспецифичних одбрамбених механизма⁸, што би могло бити од великог

утицаја на развој касних инфекција на месту имплантиране ендопротезе.

Приказ случаја

Болесница, стара 75 година, примљена је у Центар за ортопедију и трауматологију Клиничког центра у Крагујевцу ради лечења гнојног процеса у пределу десног кука.

На пријему, болесница је афебрилна: у пределу десног кука видљиво сецернирање жућкасног бистрог садржаја из оперативног реза, локално повишена температура и црвенило. Први симптоми испољени су четири дана пре пријема у болницу.

У личној анамнези болесница наводи податак за операцију десног кука (*Implantatio endoprothesis totalis coxae lat. dex.*) која је пре две и по године обављена у једној ортопедској болници. Болесница даје податак да је после три месеца од операције осетила болове у оперисаном куку. Отежано се кретала (уз коришћење помагала) и храмала. Тегобе су се повремено погоршавале. У том периоду спроведено је симптоматско лечење и рехабилитациони третман.

Нешто више од две године по операцији дошло је до луксације уграђене ендопротезе, због чега је болесница први пут хоспитализована у Центру за ортопедију и трауматологију (*Dg: Luxatio endoprothesis totalis coxae lat. dex.; Varices cruris bill.; Ulcus crurus lat. dex.*). Тада је на пријему констатовано скраћење десне ноге, палпаторна болна осетљивост у десној препони, ограничени и болни покрети у куку, без промена на кожи и сецернације у пределу оперативног реза. Констатована улкусна рана (5 cm x 3 cm) у пределу доње трећине десне потколенице (треба истаћи да приликом примарне операције није било промена на кожи). После ортопедске репозиције луксирани ендопротезе, преведена на одељење пластичне хирургије ради лечења улкуса на потколеници.

По санирању улкуса на потколеници, поново примљена на одељење ортопедије са знацима сецернирања у пределу оперативног реза. У терапију је уведен Ceftriaxon. Микро-

биолошки налаз бриса ране у пределу десног кука негативан. Биолошко-биохемијски синдром запаљенске реакције: брзина таложења еритроцита 110 mm/1h, а затим 86 mm/1h, док је број леукоцита био нормалан (до $6,1 \times 10^9/l$), а у леукоцитарној формули доминирали су неутрофилни леукоцити. Број еритроцита и количина хемоглобина били су смањени. Фибриноген, позитивни реактант акутне фазе запаљења, незнатно увећан (4,1g/l).

Рендгенограм десног кука (*слика 1*) показивао је перипротетичке остеолитичне промене.

У другој недељи хоспитализације имплантациони материјал и цемент извађени (*Extirpatio endoprothesis totalis coxae lat. dex.*). Интраоперативно узети узорци (брисеви) остали су стерилни. Примењена интензивна антибиотска терапија (*Vankomicin* и *Fifampicin*), као и



Слика 1. Рендгенограм кука – перипротетичка инфекција, остеолитичне промене. Секвестрација, периостеална реакција и склероза бутне кости.

перфузиона дренажа са антибиотцима у трајању од три недеље.

Болесница оптуштена кући у добром општем стању, афебрилна. Локално, у пределу десне ноге дошло до смиривања запаљенског процеса.

У наредном периоду, када опште здравствено стање болеснице то буде дозвољавало, планирана је поновна уградња ендопротезе кука.

Дискусија

Основно питање код касних дубоких инфекција у ортопедији јесте да ли је инфекција изазвана уградњом протезе или су за настајање инфекције одговорни други фактори. С обзиром на дуг асимптоматски период између имплантације протезе и испољавања инфекције (више од две године), мало је вероватно да је коштана инфекција изазвана директном инокулацијом бактерија приликом примарне операције (под условом да су бактерије ниске вируленције и патогености). Објашњење за негативне интраоперативне културе јесте дуготрајна преоперативна примена антибиотика широког спектра у циљу лечења улкуса на потколеници.

Подаци из литературе показују да касне хроничне инфекције најчешће настају хематогеним путем из удаљених фокуса инфекције одакле бактерије доспевају у кост са имплантираним металом и цементом, што представља погодан терен за инфекцију. Бактерије се причвршћују за коштани матрикс и ортопедске имплантате преко прецептора за фибронектин и друге структурне протеине. *In vitro* студије⁹ показале су да се резистенција бактерија на антибиотике повећава после адхеренције за *polymethylmethacrylat* (PMMA).

Дуго време између имплантације метала и појаве коштане инфекције могло би се објаснити интернализацијом бактерија у остеобласте.¹⁰ Остеобласти који садрже бактерије секретују цитокине (IL-1, IL-2 и IL-18) који су одговорни за локални инфламаторни одговор као и остеолизу.¹¹ Присуство орто-

педских имплантата такође узрокује и дефект локалних полиморфонуклеарних леукоцита, са смањеном способношћу да убију и одстране бактерије.

У току инфекције бактерије идукују локалну деструкцију костију (остеолизу). Физиолошко ремоделирање костију представља координисану интеракцију између остеобласта и остеокласта. Цитокини (као што су IL-1, IL-6, IL-11 и TNF) које стварају локалне инфламаторне и коштане ћелије одликују се снажном остеолитичком активношћу. Неке компоненте бактерија делују директно или индиректно као фактори модулације костију. Присуство метаболита арахидонске киселине (као што је PGE₂), који је јак агонист остеокласта, смањује број бактерија потребних за инфекцију.¹²

Трећи могући пут којим бактерије доспевају у кост јесте директно ширење из околних жаришта инфекције (као што је улкус потколенице исте ноге код ове болеснице).

Неспецифични маркери акутне инфламације указивали су на присуство жаришта инфекције у приказаном случају.

Познато је да хируршка интервенција слаби отпорност организма и чини га подложнијим инфекцији. Ортопедски болесници после хируршких интервенција као што је хемиартропластика показују значајан стресни одговор¹³ праћен неспецифичном реакцијом организма, односно општим адаптационим синдромом. Повећано лучење глукокортикоида из коре надбубрежне жлезде изазива и атрофију лимфног ткива и испољава цитотоксично дејство на Т и Б лимфоците са смањеном производњом имуноглобулина. Имплантирана ендопротеза окружена је имуно некомпететном, фиброинфламаторном зоном, у којој је повећана осетљивост на инфекцију због стимулације макрофага, што је праћено ослобађањем супероксидног радикала и цитокина. Ова зона се на радиографији препознаје као остеолиза. Производња реактивних облика кисеоника, исцрпљивање макрофага и континуирано оштећење ткива око ендопротезе могу довести до асептичног разлабављења протезе. Међутим, хематогено

расејавање у подручје имуно некомпететне, фиброинфламаторне зоне доводи до перипротетичке инфекције.¹⁴ Како је код приказане болеснице дошло до луксације ендопротезе, могуће је да је перипротетичка инфекција одговорна за њено разлабављење.

Закључак

Патогенеза касних коштаних инфекција по хемиартропластици представља комплексну интеракцију између имплантата, микроорганизама и домаћина. Овај облик инфекције резистентан је на антибиотике и веома често захтева одстрањење протезе.

Резултати приказани у овом раду показују да су фактори ризика од несумљивог значаја, али не представљају и неопходан предуслов за настанак касних коштаних инфекција. Присуство фактора ризика у великој мери одређује ток, терапијски приступ и исход перипротетичких инфекција.

Литература

1. Zimmerli W, Lew D, Waldvogel F. Pathogenesis of foreign body infection. *J Clin Invest* 1984; 73: 1191-1200.
2. Tsukayama DT, Goldberg VM, Kyle RK. Diagnosis and management of infection after total knee arthroplasty. *JBJS* 2003;85:S75-S80.
3. Norden C, Nelson JD, Marder JT, Calandra GB. Evaluation of new anti-infective for the treatment of infections of prosthetic hip joints. *Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin Infect Dis* 1992;Suppl 1:S177-181.
4. Trampuz A, Zimmerli W. Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly* 2005;135: 243-251.
5. Zaitz NP, Miller KM, Anderson JM. In vitro and in vivo interactions of cells with biomaterials. *Biomaterials* 1988; 1:5-13.
6. Bengtson S, Blomgren G, Knutson K, Wigren A, Lidgren L. Hematogenous infection after knee arthroplasty. *Acta Orthop Scand* 1987;58(5):529-534.
7. Wang JY, Wicklund BH, Gustilo RB, Tsukayama DT. Prosthetic metals impair murine immune response and cytokine release in vivo and in vitro. *J Orthop Res* 1997;15(5): 688-699.
8. Pascual A, Tsukayama DT, Wicklund BH, Bechtold JE, Merritt K, Peterson PK, et al. The effect of stainless steel, cobalt-chromium, titanium alloy, and titanium on the respiratory burst activity of human polymorphonuclear leukocytes. *Clin Orthop Relat Res* 1992;280:281-288.
9. Arizono T, Oga M, Sugioka Y. Increased resistance of bacteria after adherence to polymethylmethacrylate. An in vitro study. *Acta Orthop Scand* 1992;63(6):661-664.
10. Bosse MJ, Gruber HE, Ramp WK. Internalization of bacteria by osteoblasts in a petiene with recurrent, long-term osteomyelitis. *JBJS* 2005;87:1343-1347.
11. Ciampolini J, Harding KG. Pathophysiology of chronic bacterial osteomyelitis. Why do antibiotics fail so often? *Postgrad Med J* 2000;76:479-483.
12. Bost KL, Ramp WK, Nicholson NC, Bento JL, Marriott I, Hudson MC. Staphylococcus aureus infection of mouse or human osteoblasts induces high levels of interleukin-6 and interleukin-12 production. *J Infect Dis* 1999; 180(6):1912-1920.
13. Leopold SS, Casnellie MT, Warme WJ, Colonel L, Dougherty PJ, Colonel L, et al. Endogenous cortisol production in response to knee arthroscopy and total knee arthroplasty. *JBJS* 2003;85:2163-2167.
14. Hanssen AD, Osmon DR, Nelson CL. Instructional course lectures, the American Academy of Orthopaedic surgeons-prevention of deep periprosthetic joint infection. *JBJS* 1996;78:458-471.