Skostnienia okołostawowe po dwuetapowym leczeniu infekcji endoprotezy stawu kolanowego u chorej na reumatoidalne zapalenie stawów

Heterotopic ossifications after two-stage septic revision knee arthroplasty in a rheumatoid arthritis patient

Robert Wróblewski¹, Ines Pokrzywnicka-Gajek^{1,2}, Jacek Kowalczewski^{1,2}

¹SPSK im. prof. Adama Grucy w Otwocku, CMKP w Warszawie

²Klinika Ortopedii i Chorób Zapalnych Narządu Ruchu CMKP w Warszawie

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, infekcja, protezoplastyka całkowita kolana, skostnienia okołostawowe.

Key words: rheumatoid arthritis, infection, total knee arthroplasty, heterotopic ossifications.

Streszczenie

Autorzy przedstawili przypadek 68-letniej kobiety, chorej na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), która z powodu infekcji endoprotezy stawu kolanowego była leczona dwuetapowo: spacerem cementowym i realoplastyką stawu kolanowego. Z materiału śródoperacyjnego wyhodowano *Staphylococcus aureus*. Na radiogramach wykonanych w 3 miesiące po implantacji spaceru na przedniej powierzchni kości udowej uwidoczniły się skostnienia okołostawowe. Po wygojeniu infekcji i unormowaniu się wskaźników zapalenia (białko C-reaktywne, interleukiny 6 i OB) wykonano reimplantację. Skostnienia spowodowały istotne ograniczenie ruchomości stawu. Jest to pierwszy w praktyce klinicznej autorów przypadek chorej na RZS, u której wystąpiły masywne skostnienia okołostawowe po totalnej plastyce kolana (TPK). Realoplastyka TPK, szczególnie poprzedzona bakteryjnym zapaleniem *S. aureus*, jest obciążona zwiększonym ryzykiem powstania skostnień okołostawowych.

Wstęp

Kostnienie heterotopowe lub skostnienia okołostawowe (SO) to proces osteogenezy w tkankach miękkich w miejscach, w których fizjologicznie nie występuje. Występowanie skostnień okołostawowych (SO) po totalnej plastyce stawów biodrowych (TPB) jest oceniane na ok. 53% [1–4]. Po totalnej plastyce kolana (TPK) skostnienia okołostawowe występują rzadziej, średnio u ok. 15% chorych [1–8]. Po realo-

Summary

We present a case of a 68-year-old woman suffering from rheumatoid arthritis (RA). Due to infection of a knee prosthesis, two-stage treatment was performed: cement spacer, and revision arthroplasty. *Staphylococcus aureus* was identified from the operative samples. Radiograms carried out 3 months after the spacer implantation showed ossifications on the anterior cortex of the femur. Revision arthroplasty was performed after normalization of CRP, IL-6 and ESR. Ossifications caused significant limitation of ROM of the knee. It is the first case of an RA patient who presented massive heterotopic ossifications after an infection of a total knee arthroplasty (TKA) in our clinical practice. Revision arthroplasty of the knee, particularly of an *S. aureus* infection, caused a higher risk of heterotopic ossifications.

plastyce stawu kolanowego Barrack i wsp. opisują wzrost częstości występowania SO do 56%, a po operacjach rewizyjnych z powodu infekcji do 76% [1]. Podczas tworzenia się SO w pierwszych tygodniach po zabiegu TPK mogą pojawić się obrzęk, bolesność, znaczne ograniczenie zakresu ruchu – objawy podobne do występujących we wczesnej infekcji stawu. Wskaźniki zapalenia, takie jak białko C-reaktywne (*C-reactive protein* – CRP) i odczyn Biernackiego (OB), są jednak prawidłowe [2, 4], a po kilku tygodniach w bada-

Adres do korespondencji:

lek. Robert Wróblewski, SPSPK im. prof. Adama Grucy w Otwocku, ul. Konarskiego 13, 05-400 Otwock, e-mail: wrob.erlox@gmail.com

Praca wpłynęła: 11.04.2013 r.

niach radiologicznych obserwuje się powstanie skostnień [5]. Najczęstszym ich umiejscowieniem jest przednia powierzchnia nasady dalszej kości udowej [4, 5]. Patogeneza skostnień nie została dotąd jednoznacznie wyjaśniona.

W artykule przedstawiono przypadek chorej na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), u której w czasie dwuetapowej realoplastyki stawu kolanowego z powodu infekcji doszło do skostnień okołostawowych w stopniu 3B wg klasyfikacji Harwina [9].

Opis przypadku

Kobieta, lat 68, chora na RZS, po lewostronnej TPK wykonanej w styczniu 2012 r. w innym ośrodku, zgłosiła się do Kliniki Ortopedii i Chorób Zapalnych Narządu Ruchu CMKP w Otwocku w lutym 2012 r. z powodu silnego bólu i ograniczenia ruchomości operowanego stawu. W wywiadzie chora zgłaszała ponadto: nadciśnienie tętnicze, niedomykalność zastawki trójdzielnej, kamicy pęcherzyka żółciowego, niedosłuch obustronny, osteoporozę. Chora przewlekłe przyjmowała kwas alendronowy, sole wapnia, witaminę D₃, metoprolol, preparat skojarzony peryndoprylu i amlodypiny, indapamid, chlorek potasu, simwastatynę, doraźnie propafenon oraz z powodu RZS metyloprednizolon w dawce 4–8 mg/dobę (w miesiącach wrzesień–listopad 2011 r.).

W dniu przyjęcia do Kliniki chora była w stanie ogólnym dobrym, wydolna krążeniowo i oddechowo. W badaniu przedmiotowym stwierdzono: silny ból podczas obmacywania operowanego stawu, zgięcie 30° i przykurcz zgięciowy 15°. W badaniach laboratoryjnych: OB – 20 mm po 1 godz., CRP – 9,8 mg/l. W czasie hospitalizacji wykonano zabieg manipulacji kolana lewego w znieczuleniu ogólnym, uzyskując zgięcie 90°.

W marcu 2012 r. chora została przyjęta na Oddział Zapa-
leń Kości i Stawów Kliniki Ortopedii CMKP z dolegliwościami podobnymi do poprzednich, odczynem zapalnym stawu i ponownym ograniczeniem jego ruchomości (zgięcie 30°, przykurcz zgięciowy 15°) (ryc. 1).

Wyniki wykonanych badań: OB – 10 mm/h, CRP – 15,6 mg/l. Podjęto decyzję o dwuetapowym leczeniu stawu. Usunięto endoprotezę i implantowano spacer. Z pobranego śródoperacyjnie materiału wyhodowano szczep *Staphylococcus aureus* MSSA (metycylinowrażliwy). W badaniu histopatologicznym stwierdzono fragmenty kości, błony maziowej i tkanki łącznej z odczynową proliferacją tworzącą się ziarniny. Wdrożono leczenie antybiotykami: cefotaksymem 2 g/dobę i amikacyną 1 g/dobę przez 5 dni, a następnie zgodnie z antybiogramem klindamycyną, początkowo 4 razy 0,3 g/dobę, a następnie 3 razy 0,3 g/dobę przez 6 tygodni.

W kwietniu 2012 r. chora ponownie została przyjęta do Kliniki z powodu narastającego ograniczenia ruchu w operowanym stawie. Wykonano redresję, uzyskując zgięcie 75°. Chora była leczona ćwiczeniami czynno-biernymi, na szynie CPM (ciągły bierny ruch; *continuous passive motion*) i krioterapią. Z powodu nasilenia RZS od maja 2012 r. wdrożono leczenie prednizonem w dawce 15–10–5 mg/dobę. W lipcu 2012 r., po unormowaniu się wskaźników zapalenia (CRP – 7,2 mg/l, OB – 15 mm/h), chora ponownie została przyjęta do Kliniki w celu wykonania realoplastyki.

Przed zabiegiem chirurgicznym zakres ruchu w stawie kolanowym wynosił: zgięcie 30°, wyprost –10°. Wykonane badania RTG wykazały tworzące się SO na przedniej powierzchni części dalszej kości udowej (ryc. 2). Usunięto spacer i implantowano endoprotezę DA 360. Rutynowo od dnia zabiegu zastosowano leczenie antybiotykiem przez 6 tygodni (amoksycylina z kwasem klawulanowym 2 razy 1 g). Przebieg śród- i pooperacyjny nie był powikłany.

W związku z obecnością SO chora otrzymywała w okresie pooperacyjnym indometacynę w dawce 75 mg/dobę, którą odstawiono z powodu istotnego wzrostu ciśnienia tętniczego. Z uwagi na słabe postępy w usprawnianiu stawu, przy braku zaburzeń neurologicznych, wykonano badanie ultrasonograficzne (USG) w poszukiwaniu ewentualnych innych niż SO czynników ograniczających zakres ruchu stawu. Stwierdzono: błonę maziową bez cech patologicznych; czynność głowy prostej mięśnia czworogłowego

Ryc. 1. Obraz RTG stawu kolanowego lewego AP (a) i boczne (b) – po pierwotnej TPK.

Fig. 1. Plain X-ray of the left knee AP view (a) and lateral view (b) – primary TKA.

Ryc. 2. Obraz RTG stawu kolanowego lewego AP (a) i boczne (b) – przed usunięciem spacera (skostnienia w początkowym stadium – 2. stopień wg klasyfikacji Harwina).

Fig. 2. Plain X-ray of the left knee AP view (a), lateral view (b) – before spacer removal (ossifications being formed – grade 2 in Harwin classification).

była widoczna do połowy uda; poniżej śladowy ruch, a sam aparat więzadłowy nie wykazywał ruchu. Ciągłość aparatu wyprostnego była zachowana. Na przełomie sierpnia i września 2012 r. chora była usprawniana na Oddziale Rehabilitacji. Stosowano ćwiczenia czynno-bierne oraz krioterapię. Uzyskano poprawę ruchomości: zgięcie czynne 60°, wyprost pełny. W czasie kontrolnego badania w warunkach ambulatoryjnych we wrześniu 2012 r. stwierdzono narastanie ograniczenia ruchomości stawu (zgięcie 45°, wyprost 0°), ponadto staw był prawidłowo ucieplony, suchy, ze słabo ruchomą rzepką. W kontrolnych badaniach RTG wykonanych we wrześniu i październiku 2012 r. stwierdzono masywne skostnienia okołostawowe na przedniej powierzchni dalszego końca kości udowej w stopniu 3B wg

klasyfikacji Harwina (znaczna progresja w stosunku do zmian RTG stwierdzonych trzy miesiące wcześniej, tj. w lipcu 2012 r.) (ryc. 3).

W okresie obserwacji ambulatoryjnej od września 2012 r. do lutego 2013 r. podjęto próbę leczenia farmakologicznego SO celekoksybem w dawce 200 mg/dobę i kolchicyną 1 mg/dobę. Leki odstawiono z powodu wzrostu ciśnienia tętniczego i objawów dyspeptycznych. Ograniczenie zakresu ruchu utrzymuje się do dzisiaj (zgięcie 60°, wyprost pełny). Pacjentka była następnie leczona sulfasalazyną w dawce 2 g/dobę. Z uwagi na ogólny stan chorej, ryzyko nawrotu infekcji i brak zgody chorej na leczenie operacyjne odstąpiono od chirurgicznego usunięcia SO z następczym naświetlaniem promieniami RTG.

Ryc. 3. Obraz RTG stawu kolanowego lewego AP (a) i boczne (b) – obraz po 3 miesiącach od operacji rewizyjnej (widoczne uformowane skostnienia – 3B wg klasyfikacji Harwina).

Fig. 3. Plain X-ray of the left knee AP view (a), lateral view (b) X-ray 3 months after revision arthroplasty (fully formed ossifications – grade 3B in Harwin classification).

Dyskusja

W 1692 r. Patin opisał postępujące kostniejące zapalenie mięśni (*fibrodysplasia ossificans progressiva* – FOP) u młodych chorych [10]. W 1918 r. Dejenire i Ceillier opisali zjawisko skostnień okołostawowych u żołnierzy, którzy doznali urazów kręgosłupa podczas działań I wojny światowej [11], a w 1973 r. Freeman i wsp. opisali powstawanie skostnień po pierwotnej TPK [12]. Przykłady te mogą świadczyć o tym, że proces heterotopowego kostnienia jest zjawiskiem bardzo złożonym, a jego regulacja zachodzi na kilku poziomach – ogólnoustrojowym, układowym czy miejscowym. Stwierdzono, że częstsze występowanie skostnień okołostawowych występuje w ZZSK, w chorobie Pageta, rozlanym idiopatycznym kostnieniu szkieletowym (*diffuse idiopathic skeletal hyperostosis* – DISH), artropatii przerostowej, w kwardri- czy paraplegii po urazach ośrodkowego układu nerwowego [13, 14]. Rader i wsp. wykazują, że RZS nie jest czynnikiem wywołującym SO [4].

Wśród pierwotnych przyczyn SO wymienia się czynnik genetyczny, neurogeny i pourazowy, w tym brutalną technikę operacyjną, pozostawianie fragmentów kości, krwaki i pooperacyjne manipulacje operowanego stawu [1, 14, 15]. Schemat uwzględniający związek wspomnianej wielopoziomowości zachodzących zjawisk, a także różnych czynników wyzwalających SO przedstawili Pape i wsp. [16]. Hipoksja, zmiana pH tkanek, zmiany aktywności układu współczulnego, przedłużające się unieruchomienie, zaburzenia równowagi między parathormonem i kalcytoniną oraz rola prostaglandyny E_2 (PGE_2) i hiperkalcemii, wymieniane są w pracach innych autorów jako czynniki nieswoiste biorące udział w wielu różnych procesach związanych m.in. z SO [16, 17].

Dzięki postępowi w dziedzinie biologii molekularnej coraz więcej wiadomo na temat czynników transkrypcyjnych swoistych dla procesu kościotworzenia. Podział i różnicowanie komórek progenitorowych są regulowane przez wiele szlaków. Podkreśla się, że kluczowymi czynnikami biorącymi udział w aktywacji swoistych genów dla osteogenezy są: białko RUNX2, a w późnych etapach różnicowania preosteoblastów w komórki dojrzałe – białko Osterix [18, 19]. Produkty genów homeotycznych Hoxa10, Dlx i Wnt, uważane dotychczas za biorące udział w embriogenezie, również odgrywają rolę w różnicowaniu linii osteogennej [20]. Białkom morfogenetycznym kości (BMP2, BMP4, BMP7) przypisuje się rolę osteoindukcyjną, ponieważ są one kluczowymi czynnikami regulowania, różnicowania i formowania mezenchymalnych komórek macierzystych w komórki osteogenne [20, 21]. Zależność między tymi i wieloma innymi czynnikami biorącymi udział w osteogenezie nie jest do końca wyjaśniona. Można jednak zauważyć, że skostnienia okołostawowe są wywoływane przez fałszywy sygnał, wpływający na błąd-

nie zapoczątkowaną kaskadę reakcji doprowadzających do stopniowego włączania kolejnych genów, regulatorów transkrypcji i uwalniania czynników wzrostu kości.

U opisanej 68-letniej chorej SO (w stopniu 2. wg klasyfikacji Harwina) stwierdzono pod koniec pierwszego etapu leczenia, tj. po implantacji spaceru wykonanej z powodu infekcji *S. aureus* [9]. Zakażenia ziarniakami stanowią ponad 50% wszystkich zakażeń okołoperacyjnych [22]. W pracy Barracka i wsp. liczba SO korelowała z liczbą wykonywanych realoplastyk z powodu infekcji [1].

Dokładny wpływ zakażenia *S. aureus* na indukcję zjawiska SO do końca nie jest poznany. Zakażenie *S. aureus* może oddziaływać na remodeling kości poprzez zwiększenie ekspresji RANKL, kluczowego białka działającego przez receptor RANK w procesie resorpcji kości i hamowaniu proliferacji [23]. Innym czynnikiem odpowiedzialnym za zjadliwość *S. aureus* jest białko A (*Staphylococcal protein A* – SpA), które wiąże się bezpośrednio z osteoblastem. Ta interakcja hamuje proliferację i mineralizację kości oraz indukuje apoptozę osteoblastów [23].

W przytoczonym przypadku skostnienia stwierdzono na radiogramach wykonanych po zakończeniu leczenia infekcji, a przed usunięciem spaceru i ponowną aloplastyką. Wydaje się, że obecność zakażenia istotnie zwiększa ryzyko powstania SO po TPK [1]. Wyjaśnienie tych zjawisk wymaga dalszych badań i obserwacji. W profilaktyce SO w infekcji TPK proponuje się stosowanie takiej samej profilaktyki, jak w przypadkach profilaktyki SO po TPB [24]. W SO po TPB stosowany jest nieselektywny NLPZ (indometacyna w dawce 75 mg) przez 6 tygodni i/lub radioterapia w dawce 7–8 Gy w pierwszej dobie po operacji [24]. Indometacyna hamuje wytwarzanie cyklooksygenazy i prostaglandyn (szczególnie PGE_2), upośledzając różnicowanie komórek progenitorowych. Radioterapia w wymienionej dawce charakteryzuje się optymalną skutecznością hamowania szybko dzielących się komórek progenitorowych przy minimalizowaniu działań niepożądanych, takich jak: upośledzenie wgajania beczementowych implantów czy ryzyko procesu nowotworowego [3, 25]. Nieselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i radioterapia pomimo zalet są obarczone ryzykiem powikłań, dlatego są prowadzone prace nad innymi bezpieczniejszymi środkami, takimi jak: inhibitor BMP (Noggin), pulsacyjne pole elektromagnetyczne (PEMF), wymiatacze wolnych rodników czy agonista receptora retinoidowego (*retinoic acid receptor- γ* – RAR- γ) [3, 25, 26].

Leczenie zachowawcze lub operacyjne powstałych już skostnień należy rozważać tylko w postaci objawowej choroby (czyli w przypadku wystąpienia bólu i ograniczenia ruchomości stawów). Leczenie zachowawcze polega na intensywnej fizyko- i kinezyterapii w czasie powstawania skostnień. Leczenie operacyjne polega na usunięciu dojrzałych SO z następczą profilaktyką. Skostnienia mogą

powstawać w ciągu 3–6 miesięcy po operacji [3]. Zaleca się zwrócenie uwagi na wytworzenie się włóknistych otoczek wokół skostnień, których powstanie ułatwia ostateczne usunięcie SO i minimalizuje urazy otaczających tkanek [13].

Podsumowanie

Realoplastyka TPK, szczególnie poprzedzona bakteriowym zapaleniem *S. aureus*, jest obarczona zwiększonym ryzykiem powstania skostnień okołostawowych. Oprócz dokładnego płukania rany, oczyszczania z fragmentów kości i uszkodzonych tkanek, mogących stanowić fałszywy sygnał kościotworzenia, szczególną uwagę należy zwrócić na uszkodzenia przedniej korówki kości udowej – wcięcie czy masywne odłuszczenie okostnej z tej okolicy. W tych przypadkach powinno się zastosować profilaktykę skostnień okołostawowych. Precyzyjna technika operacyjna, jak również profilaktyka SO w grupie pacjentów zwiększonego ryzyka, może istotnie skrócić czas leczenia i mieć duże znaczenie w postępowaniu zmierzającym do powrotu do sprawności chorego. Praca kierowana jest do specjalistów ortopedów i reumatologów, którzy w związku ze zwiększającą się liczbą pierwotnych i rewizyjnych TPK mogą mieć coraz częściej do czynienia z podobnymi powikłaniami i trudnościami w usprawnianiu chorych po operacjach.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Barrack RL, Brumfield CS, Rorabeck CH, et al. Heterotopic ossification after revision total knee arthroplasty. Clin Orthop Relat Res 2002; 404: 208-213.
2. Hasegawa M, Ohashi T, Uchida A. Heterotopic ossification around distal femur after total knee arthroplasty. Arch Orthop Trauma Surg 2002; 122: 274-278.
3. Board TN, Karva A, Board RE, et al. The prophylaxis and treatment of heterotopic ossification following lower limb arthroplasty. J Bone Joint Surg 2007; 89: 434-440.
4. Rader CP, Barthel T, Haase M, et al. Heterotopic ossification after total knee arthroplasty. 54/615 cases after 1-6 years' follow-up. Acta Orthop Scand 1997; 68: 46-50.
5. Sterner T, Saxler G, Bardner B. Limited range of motion caused by heterotopic ossifications in primary total knee arthroplasty: a retrospective study of 27/191 cases. Archiv Orthop Trauma Surg 2005; 125: 188-192.
6. Dalury DF, Jiranek WA. The incidence of heterotopic ossification after total knee arthroplasty. J Arthroplasty 2004; 19: 447-452.
7. Iorio R, Healy WL. Heterotopic ossification after hip and knee arthroplasty: risk factors, prevention, and treatment. J Am Acad Orthop Surg 2002; 10: 409-416.
8. Freedman EL, Freedman DM. Heterotopic ossification following total knee arthroplasty requiring surgical excision. Am J Orthop 1996; 25: 559-561.
9. Harwin SF, Stein AJ, Stern RE, et al. Heterotopic ossification following primary total knee arthroplasty. J Arthroplasty 1993; 8: 113-116.
10. Connor IM, Evans CC, Evans DAP. Cardiopulmonary function in fibrodysplasia ossificans progressiva. Thorax 1981; 36: 419-423.
11. Dejerne A, Ceillier A. Para-osteo-artropathies des paraplegiques par lesion medullaire: etude clinique et radiographique. Ann Med 1918; 5: 497.
12. Freeman PA. Walldius arthroplasty: a review of 80 cases. Clin Orthop Relat Res 1996; 94: 85-91.
13. Chao ST, Suh JH, Joyce MJ. Treatment of heterotopic ossification. Orthopedics 2007; 30: 457-464.
14. Bossche LV, Vanderstraeten G. Heterotopic ossification: a review. J Rehabil Med 2005; 37: 129-136.
15. McCarthy EF, Sundaram M. Heterotopic ossification: a review. Skeletal Radiol 2005; 34: 609-619.
16. Pape HC, Marsh S, Morley JR, et al. Current concepts in the development of heterotopic ossification. J Bone Joint Surg 2004; 86: 783-787.
17. Shehab D, Elgazzar AH, Collier BD. Heterotopic Ossification. J Nucl Med 2002; 43: 346-353.
18. Marie PJ. Transcription factors controlling osteoblastogenesis. Arch Biochem Biophys 2008; 473: 98-105.
19. Baek WY, Lee MA, Jung JW, et al. Positive regulation of adult bone formation by osteoblast-specific transcription factor osterix. J Bone Miner Res 2009; 24: 1055-1065.
20. Witkowska-Zimny M, Wróbel E, Przybylski J. Najważniejsze czynniki transkrypcyjne procesu osteoblastogenezy. Postępy Biologii Komórki 2009; 4: 695-705.
21. Osyczka AM, Leboy PS. Bone morphogenic protein regulation of early osteoblast genes in human marrow stromal cells is mediated by extracellular signal-regulated kinase and phosphatidylinositol 3-kinase signaling. Endocrinology 2005; 146: 3428-3437.
22. Rorabeck CH. Session IV. Salvage of the infected total knee replacement. Infection: the problem. Clin Orthop Res 2002; 404: 113-115.
23. Widaa A, Claro T, Foster TJ, et al. Staphylococcus aureus protein A plays a critical role in mediating bone destruction and bone loss in osteomyelitis. PLoS One 2012; 7: e40586.
24. Hsu JE, Keenan MA. Current review of Heterotopic Ossification. UPOJ 2010; 20: 126-130.
25. Baird EO, Kang QK. Prophylaxis of heterotopic ossification-an updated review. J Orthop Surg Res 2009; 4: 12.
26. Shimono K, Tung WE, Macolino C, et al. Potent inhibition of heterotopic ossification by nuclear retinoic acid receptor-γ agonist. Nat Med 2011; 17: 454-460.