

ЛИХОРАДКА, АССОЦИИРОВАННАЯ С МЕТАЛЛОКОНСТРУКЦИЕЙ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В.Г. Потапенко¹, А.А. Карпушин², Е.Е. Леенман³, Н.А. Потихонова⁴, В.И. Мазуров³

¹Городская клиническая больница № 31, Санкт-Петербург, Россия

²Хирургическая клиника «На Сходне», Москва, Россия

³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

⁴Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург, Россия

Fever associated with metal device. Case report

V.G. Potapenko¹, A.A. Karpushin², E.E. Leenman³, N.A. Potikhonova⁴, V.I. Mazurov⁵

¹Municipal Clinical Hospital № 31, Saint-Petersburg, Russia

²Surgical hospital «Na shodne», Moscow, Russia

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

⁴Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Металлоконструкции могут быть причиной фебрильной лихорадки даже спустя много лет после установки. В статье приведено клиническое наблюдение ассоциации лихорадки с металлоконструкцией, установленной по поводу кифосколиоза. Пациентке в возрасте 27 лет установлена торакоабдоминальная металлоконструкция. Спустя 3 года появилась фебрильная лихорадка до 39°C, возобновилась боль по ходу позвоночника, также возникли и сохранялись в течение последующих 3 месяцев нейтрофильный лейкоцитоз до 16 тыс./мкл, тромбоцитоз до 620 тыс./мкл, повышение С-реактивного белка до 76 мг/л, СОЭ до 62 мм/ч, ферритина до 1615 нг/мл, гепатомегалия, шейная и паховая лимфаденопатия. Данных в пользу инфекции, коллагеноза, гемобластоза не выявлено. Короткий курс терапии метилпреднизолоном привел к временному улучшению общего самочувствия. Металлоконструкция была удалена. Лихорадка на следующий день после операции разрешилась. Тромбоцитоз, нейтрофильный лейкоцитоз, органомегалия и лимфаденопатия регрессировали позже.

Ключевые слова: лихорадка неясного генеза, металлоконструкция, непереносимость, воспаление, иммунная лихорадка.

Введение

Лихорадка неясного генеза требует широкого дифференциального поиска, при этом до 51% пациентов остаются диагностически неясными [1]. Одной из причин повышения температуры тела могут быть имплантированные металлические протезы или металлоконструкции. Известно, что в ранние сроки после оперативных вмешательств лихорадка нередко является следствием инфекци-

Abstract

Metal constructions can cause fever even after a few years post implantation. This paper describes a case of 27 year old female with a fever associated with titanium construction implanted for kyphoscoliosis. 3 years post-operatively she developed a fever (up to 39°C) and associated back pain. Examination revealed a hepatomegaly and lymphadenopathy (cervical and inguinal groups). Other investigations showed: neutrophilic leukocytosis ($16 \times 10^9/L$), thrombocytosis ($620 \times 10^9/L$), elevation of the C-reactive protein (76 ng/ml), ESR (62 mm/h) and ferritin (1615 ng/ml). There were no features of infection, connective tissue disease or hemoblastosis. A short course of therapy with methylprednisolone led to transient improvement. The metal device was surgically removed which caused an immediate elimination of fever and subsequent resolution of leukocytosis, thrombocytosis, lymphadenopathy and hepatomegaly.

Key words: fever of unknown origin, metal device, hypersensitivity, inflammation, immune fever.

онных осложнений [2]. Крайне редкой причиной может быть непереносимость металла.

Частота реакций гиперчувствительности к металлу варьирует в зависимости от пола пациентов и используемого металла. По данным проведенного в Восточной Европе исследования, до 20% населения при постановке кожных проб оказались гиперчувствительными, чаще к никелю и кобальту, при этом у женщин непереносимость встреча-

лась чаще, чем у мужчин [3]. Одним из наиболее инертных металлов оказался титан, однако и он может вызывать реакции гиперчувствительности. При коррозии частицы металла захватываются клетками иммунной системы, преимущественно макрофагами. В дальнейшем они могут транспортироваться в регионарные лимфоузлы, печень, селезенку, а выводятся из организма почками [4]. Вовлечение в процесс макрофагального звена может приводить к гиперактивации клеточного, а затем и гуморального звена иммунной системы [5–7].

В группе пациентов с протезированным тазобедренным суставом частота нежелательных явлений, связанных с непереносимостью металла, может достигать 1,2%. Время формирования реакции непереносимости металла варьирует в диапазоне от 2 месяцев до 2 лет и проявляется обычно в виде перипротезного синовита или локального воспаления [8]. Тяжелые системные воспалительные реакции у пациентов с металлическими протезами или аппаратами развиваются чрезвычайно редко, и публикации о них ограничиваются отдельными сообщениями. С целью попытки купирования воспалительной реакции используют короткие курсы глюкокортикоидов, однако в большинстве случаев протез приходится удалять [9–11].

Клиническое наблюдение

Пациентка, 1988 г.р., длительно страдающая сколиозом, обратилась к врачу в 2014 г. в связи с выраженной головной болью, дорсалгией, онемением и болью в нижних конечностях, формирующейся асимметрией спины. При обследовании было выявлено нарастание сколиотической деформации (рис. 1, 2).

В связи с болевым синдромом, связанным со сколиозом, 27.05.2014 г. проведена операция по установке корректирующей торакоабдоминальной титановой четырехпластинчатой металлоконструкции на протяжении с Th1 по L4.

После операции самочувствие улучшилось, боли уменьшились, пациентка вернулась к повседневной жизни.

Через 3 года, в ноябре 2017 г., после острой респираторной инфекции возобновилась боль по ходу позвоночника, сопровождающаяся фебрильной лихорадкой до 39°C (3–4 подъема в сутки) с потребностью в ежедневном приеме нестероидных противовоспалительных средств.

При физикальном обследовании определялась умеренная болезненность при пальпации межреберных промежутков в подлопаточной области справа. Признаков аллергических реакций со стороны кожи, слизистых и респираторного тракта не наблюдалось.

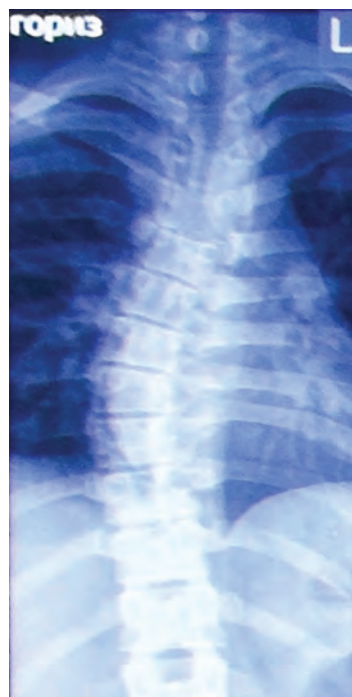


Рис. 1. Рентгенограмма грудного отдела позвоночника



Рис. 2. Сколиотическая деформация позвоночного столба

При обследовании были выявлены нейтрофильный лейкоцитоз с колебанием от 10 до 16,3 тыс./мкл, тромбоцитоз 557 до 619 тыс./мкл, нарастание анемии до 102 г/л с микроцитозом до 79 фЛ (в анамнезе полименорея), повышение С-реактивного белка от 24 до 76 мг/л, СОЭ от 46 до 62 мм/ч, ферритина с 30,4 до 1615 нг/мл, а также уровней гамма-глутамилтранспептидазы до 67 МЕ/л и щелочной фосфатазы до 109,4 МЕ/л.

По данным компьютерной томографии (КТ), у пациентки отмечалась гепатомегалия (краниокаудальный размер правой доли 22,4 см), шейная, абдоминальная и паховая лимфаденопатия до 29 мм. При повторной КТ позвоночника, грудной клетки, брюшной полости, малого таза, проведении бактериологических исследований крови; эхокардиографии, серологических тестов на наличие аутоиммунных заболеваний, вируса иммунодефицита

человека, цитомегаловируса и вируса Эпштейна – Барр, а также диагностических проб на наличие туберкулеза патологии выявить не удалось.

В связи с подозрением на гемобластоз были выполнены эксцизионная биопсия пахового лимфоузла и биопсия костного мозга.

По результатам цитологического и гистологического анализа с иммуногистохимическим исследованием костного мозга обнаружены умеренная трехростковая дисплазия, политипический плазмоцитоз, макрофагальная реакция с картиной гемофагоцитоза (рис 3).

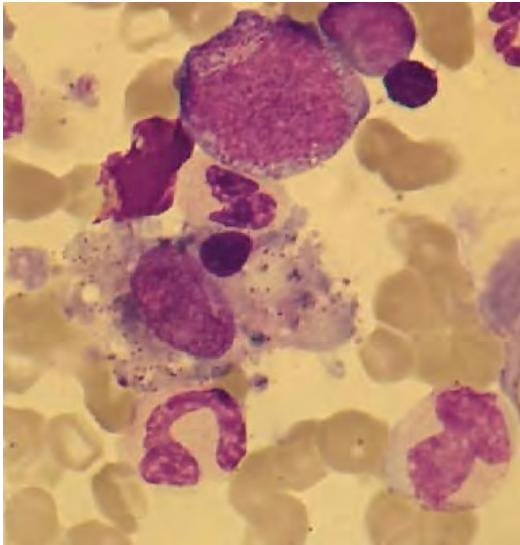


Рис. 3. Аспират костного мозга. Макрофаг, фагирующий клетки крови, тромбоциты и кристаллы пигмента. Окраска по Май-Грюнвальду – Романовскому, ув. $\times 1000$

При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании биоптата лимфоузла в расширенном паракортикальном слое обнаружены многочисленные гистиоциты, цитоплазма которых содержала гранулы черного цвета от мелких единичных до множественных, заполнявших всю цитоплазму. При исследовании в поляризационном микроскопе выявлено двойное преломление света пигментом. Пигментсодержащие гистиоциты формировали мелкие гранулемы.

В течение месяца пациентка получала эмпирическую антибактериальную терапию широкого спектра, которая оказалась неэффективной. На фоне лечения метилпреднизолоном в дозе 12 мг/сут в течение 10 дней было достигнуто временное уменьшение слабости, урежение лихорадки до одного раза в сутки, но жалобы быстро вернулись к прежнему уровню после отмены препарата.

С учетом сроков развития лихорадки, отсутствия очага инфекции и неэффективности антибактериальной терапии, улучшения самочувствия на фоне приема метилпреднизолона, а также мор-

фологических изменений в биоптатах костного мозга и лимфоузла (наличие пигмента в цитоплазме гистиоцитов) была диагностирована непереносимость металла как причина лихорадки и воспалительных изменений.

Через 4 месяца после появления лихорадки, 4.03.2018 г. металлоконструкция была удалена. На следующий день после операции температура тела нормализовалась.

По данным повторного анализа крови, выполненного через 2 недели после операции, количество лейкоцитов в крови пришло в норму. В течение последующих 3 месяцев наблюдалось снижение количества тромбоцитов до 529 тыс./мкл и повышение уровня гемоглобина до 114 г/л с сохранением микроцитоза до 77,3 фл. Скорость оседания эритроцитов достигла нормальных значений.

Компьютерная томография, выполненная через 6 месяцев после операции, показала уменьшение размеров лимфоузлов и печени.

Заключение

Лихорадка неясного генеза требует проведения широкой дифференциальной диагностики. Непереносимость металла является крайне редкой причиной лихорадки у пациентов с установленными металлическими конструкциями или аппаратами, т.к. в большинстве случаев она проявляется локальными реакциями. В доступной литературе имеются лишь единичные публикации, в которых описаны системные проявления непереносимости металлов, протекающие с лихорадкой, нейтрофильным лейкоцитозом и повышением маркеров воспаления.

В нашем наблюдении, наряду с выраженной системной воспалительной реакцией, у пациентки наблюдалась активация макрофагов костного мозга, фагоцитирующих эритроциты, тромбоциты и кристаллы пигмента, что в большей степени является характерным для гемофагоцитарного синдрома [12]. Наряду с этим, в биоптате лимфоузла у неё были выявлены множественные гистиоцитарные гранулемы. Следует отметить, что наши данные согласуются с результатами других исследователей, которые также отмечали активацию макрофагов и преимущественно гранулематозный тип воспаления при непереносимости металлов [5, 7, 13].

Применение глюкокортикостероидов оказалось недостаточно эффективным методом лечения [14]. Наиболее обоснованным видом терапии у пациентов с тяжелой непереносимостью металла, согласно отдельным сообщениям, в том числе и в нашем наблюдении, является удаление металлоконструкции, что сопровождается купированием лихорадочного синдрома и улучшением самочувствия, а также нормализацией лабораторных показателей.

Литература

1. Bleeker-Rovers, C.P. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol [Text] / C.P. Bleeker-Rovers [Text] // *Medicine*. — 2007. — Vol. 86(1). — P. 26-38.
2. Wolf, B.R. Adverse outcomes in hip arthroplasty: long-term trends [Text] / B.R. Wolf [Text] // *The Journal of bone and joint surgery. American volume*. — 2012. — Vol. 94(14). — P. e103.
3. Schäfer, T. Epidemiology of contact allergy in adults [Text] / T. Schäfer // *Allergy*. — 2001. — Vol. 56(12). — P. 1192-1196.
4. Lalor, P.A. Sensitivity to titanium. A cause of implant failure? [Text] / P.A. Lalor // *The Journal of bone and joint surgery. British volume*. — 1991. — Vol. 73(1). — P. 25-28.
5. Hallab, N.J. Chemokines associated with pathologic responses to orthopedic implant debris [Text] / N.J. Hallab, J. J. Jacobs // *Frontiers in endocrinology*. — 2017. — Vol. 8. — P. 5.
6. Nawaz, F. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: suspected association with titanium bioprosthesis [Text] / F. Nawaz, B.M. Wall // *The American journal of the medical sciences*. — 2007. — Vol. 334(3). — P. 215-218.
7. Hettige, S. Mortality after local allergic response to titanium cranioplasty [Text] / S. Hettige, J.S. Norris // *Acta neurochirurgica*. — 2012. — Vol. 154. — C. 1725-1726.
8. Sugano, N. Nationwide investigation into adverse tissue reactions to metal debris after metal-on-metal total hip arthroplasty in Japan [Text] / N. Sugano [et al.] // *Journal of Orthopaedic Science*. — 2014. — Vol. 19(1). — P. 85-89.
9. Thakur, R.R. Severe persistent synovitis after cobalt-chromium total knee arthroplasty requiring revision [Text] / R.R. Thakur [et al.] // *Orthopedics*. — 2013. — Vol. 36(4). — P. e520-e524.
10. Lachiewicz, P.F. Metal hypersensitivity and total knee arthroplasty [Text] / P.F. Lachiewicz [et al.] // *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. — 2016. — Vol. 24(2). — P. 106-112.
11. Mitchelson, A.J. Biomaterial hypersensitivity: is it real? Supportive evidence and approach considerations for metal allergic patients following total knee arthroplasty [Text] / A.J. Mitchelson [et al.] // *BioMed Research International*. — 2015. — Vol. 2015. — P. 137287.
12. Потихонова, Н.А. Клинико-морфоцитохимическая характеристика различных вариантов гистиоцитарных расстройств у детей: Первичная диагностика [Текст]: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.00.09 / Надежда Александровна Потихонова; / Санкт-Петербург. гос. педиатрическая мед. акад. — Санкт-Петербург, 1998. — 21 с.
13. Natu, S. Adverse reactions to metal debris: histopathological features of periprosthetic soft tissue reactions seen in association with failed metal on metal hip arthroplasties [Text] / S. Natu [et al.] // *Journal of clinical pathology*. — 2012. — Vol. 65(5). — P. 409-418.
14. Gao, X. Dermatitis associated with chromium following total knee arthroplasty [Text] / X. Gao [et al.] // *The Journal of Arthroplasty*. — 2011. — Vol. 26(4). — P. 665.

Авторский коллектив:

Потапенко Всеволод Геннадьевич — врач-гематолог отделения химиотерапии и онкогематологии Городской клинической больницы № 31, к.м.н.; тел.: +7-905-284-51-38, e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru

Карпушин Андрей Александрович — врач-хирург хирургической клиники «На Сходне», к.м.н.; тел.: 8(495)574-92-73, e-mail: atlas-kt@mail.ru

References

1. Bleeker-Rovers, C.P. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol [Text] / C.P. Bleeker-Rovers [Text] // *Medicine*. — 2007. — Vol. 86(1). — P. 26-38.
2. Wolf, B.R. Adverse outcomes in hip arthroplasty: long-term trends [Text] / B.R. Wolf [Text] // *The Journal of bone and joint surgery. American volume*. — 2012. — Vol. 94(14). — P. e103.
3. Schäfer, T. Epidemiology of contact allergy in adults [Text] / T. Schäfer // *Allergy*. — 2001. — Vol. 56(12). — P. 1192-1196.
4. Lalor, P.A. Sensitivity to titanium. A cause of implant failure? [Text] / P.A. Lalor // *The Journal of bone and joint surgery. British volume*. — 1991. — Vol. 73(1). — P. 25-28.
5. Hallab, N.J. Chemokines associated with pathologic responses to orthopedic implant debris [Text] / N.J. Hallab, J. J. Jacobs // *Frontiers in endocrinology*. — 2017. — Vol. 8. — P. 5.
6. Nawaz, F. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: suspected association with titanium bioprosthesis [Text] / F. Nawaz, B.M. Wall // *The American journal of the medical sciences*. — 2007. — Vol. 334(3). — P. 215-218.
7. Hettige, S. Mortality after local allergic response to titanium cranioplasty [Text] / S. Hettige, J.S. Norris // *Acta neurochirurgica*. — 2012. — Vol. 154. — C. 1725-1726.
8. Sugano, N. Nationwide investigation into adverse tissue reactions to metal debris after metal-on-metal total hip arthroplasty in Japan [Text] / N. Sugano [et al.] // *Journal of Orthopaedic Science*. — 2014. — Vol. 19(1). — P. 85-89.
9. Thakur, R.R. Severe persistent synovitis after cobalt-chromium total knee arthroplasty requiring revision [Text] / R.R. Thakur [et al.] // *Orthopedics*. — 2013. — Vol. 36(4). — P. e520-e524.
10. Lachiewicz, P.F. Metal hypersensitivity and total knee arthroplasty [Text] / P.F. Lachiewicz [et al.] // *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. — 2016. — Vol. 24(2). — P. 106-112.
11. Mitchelson, A.J. Biomaterial hypersensitivity: is it real? Supportive evidence and approach considerations for metal allergic patients following total knee arthroplasty [Text] / A.J. Mitchelson [et al.] // *BioMed Research International*. — 2015. — Vol. 2015. — P. 137287.
12. Potihonova, N.A. Kliniko-morfocitohimicheskaya karakteristika razlichnykh variantov gistiocitarnykh rasstrojstv u detej; Pervichnaya diagnostika [Tekst]: avtoreferat dis. ... kandidata medicinskih nauk: 14.00.09 / Nadezhda Aleksandrovna Potihonova; / Sankt-Peterburg. gos. pediatricheskaya med. akad. — Sankt-Peterburg, 1998. — 21 s.
13. Natu, S. Adverse reactions to metal debris: histopathological features of periprosthetic soft tissue reactions seen in association with failed metal on metal hip arthroplasties [Text] / S. Natu [et al.] // *Journal of clinical pathology*. — 2012. — Vol. 65(5). — P. 409-418.
14. Gao, X. Dermatitis associated with chromium following total knee arthroplasty [Text] / X. Gao [et al.] // *The Journal of Arthroplasty*. — 2011. — Vol. 26(4). — P. 665.

Леенман Елена Ефремовна — врач-патологоанатом патолого-анатомического отделения клинической молекулярной морфологии клиники им. Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)303-50-39, e-mail: eleenman@yandex.ru

Потихонова Надежда Александровна — заведующая клинико-диагностической лабораторией Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии; к.м.н.; тел.: 8(812)274-23-26, e-mail: potnad15lab@yandex.ru

Мазуров Вагим Иванович — главный научный консультант Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова; д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН; тел.: 8(812)303-50-00, e-mail: maz.nwgtmu@yandex.ru