

Nowoczesna diagnostyka w stomatologii i protetyce

> Test nietolerancji tytanu

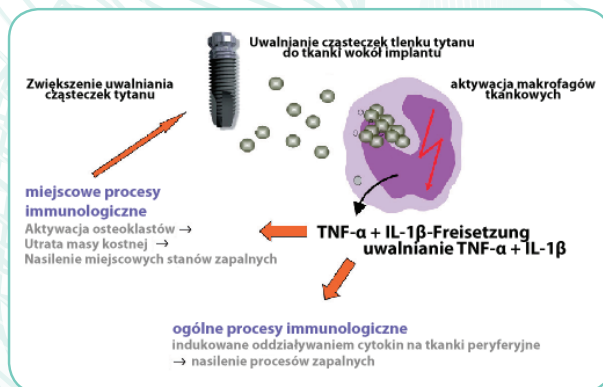
Test stymulacji tytanem

Nietolerancja tytanu to nie alergia.

W porównaniu do innych metali tytan posiada bardzo niski potencjał uczulający. Wynika to z tego, że ze względu na wysokie tendencje oksydacyjne tytanu uwalniane z implantu jony tytanu natychmiastowo ulegają utlenieniu. W przeciwieństwie do jonów metali utlenione cząsteczki tytanu nie są już w stanie modyfikować protein i tym samym oddziaływać jako alergen. Oznacza to, że nie działają one jako hapteny.

Nietolerancja tytanu jest skutkiem zwiększonej skłonności do stanów zapalnych.

Niewątpliwie jednak u wielu pacjentów w okolicach implantów dochodzi do niepożądanych reakcji zapalnych, które często mogą utrudniać integrację kostną implantu oraz prowadzić do zapalenia okołowszczepowego (periimplantitis). Najczęstszą przyczyną indywidualnej nietolerancji tytanu jest nadmierna reaktywność prozapalna makrofagów tkankowych. Te „komórki sprzątające” fagocytują cząsteczki tlenku tytanu, które są uwalniane przez implant (resztki cząsteczek). Wchłanianie cząsteczek tlenku tytanu aktywuje makrofagi. Te natomiast wydzielają cytokiny prozapalne, przede wszystkim TNF- α i interleukinę 1 (IL-1). Ilość wydzielanych cytokin ma decydujące znaczenie dla stopnia nasilenia reakcji zapalnej. Natężenie wydzielania cytokin zależy natomiast od wariantów genetycznych (polimorfizm) mediatorów prozapalnych (IL-1 i TNF- α) i przeciwzapalnych (antagonista receptora interleukiny 1 (IL-1RA)). Inaczej niż w przypadku innych metali limfocyty swoiste wobec tytanu nie odgrywają tutaj żadnej roli, co wyjaśnia negatywne wyniki testu LTT oraz testu płatkowego (patch test).



> TEST STYMULACJI TYTANEM BADA REAKCJĘ CYTOKIN PO KONTAKCIE Z TLENKIEM TYTANU

W tym celu opracowano test stymulacji tytanem i dokonano jego walidacji. Test ten bada, czy po kontakcie z cząsteczkami tytanu monocyty/makrofagi pacjenta wywołują nasiloną reakcję zapalną. Wskaźnikiem reakcji zapalnej jest silniejsze wydzielanie TNF- α i/lub IL-1. U pacjentów z pozytywnym wynikiem testu opóźniony lub zaburzony proces gojenia implantów może być spowodowany tym, że makrofagi w okolicy implantu hiperaktywnie reagują na uwalniane cząsteczki tytanu i początkowo wywołują zapalenie miejscowe, a w późniejszym stadium również zapalenie ogólne.

| Orzeczenie lekarskie | | | |
|--|-------------------|----------------------|---|
| Pacjent | Identyfikator Nr. | Nazwa, rodu, kultury | Institut für Medizinische Diagnostik Berlin Nobelinstraße 22, 13547 Berlin Tel. (030) 77601-100; Fax: (030) 77601-205 |
| Eintrag | 16.04.08 | Ausgang | 17.04.08 |
| Test stymulacji tytanem | | | Wartość normalna |
| TNF- α po stymulacji tytanem | | | 354 pg/ml < 20 |
| IL-1 β po stymulacji tytanem | | | 219 pg/ml < 15 |
| Orzeczenie: Stwierdzenie znacznej indukcji cytokin zapalnych TNF- α oraz IL-1 β po stymulacji komórek krwi pacjenta cząsteczkami tlenku tytanu. Orzeczenie to potwierdza podwyższoną reakcję zapalną organizmu pacjenta na tytan. | | | |

Ilustracja 2: Wzór orzeczenia: Test ten został wykonany przed planowanym zabiegiem implantacji. U pacjenta stwierdzone zostały predyspozycje do występowania silnej reakcji zapalnej po kontakcie z cząsteczkami tlenku tytanu.



CZY NADWRAŻLIWOŚĆ NA TYTAN JEST UWARUNKOWANA GENETYCZNIE?

Wszystko na to wskazuje. Badania pokazały, że test stymulacji tytanem wykazuje silną korelację z genetycznie uwarunkowaną skłonnością do stanów zapalnych.

W przypadku ok. 80% pacjentów, u których stwierdzono zapalenie III i IV stopnia (wysoki stopień nasilenia), test stymulacji tytanem wypadł pozytywnie, dlatego też osoby te postrzegane są jako osoby zagrożone. Natomiast w przypadku zapalenia 0 lub I stopnia wynik testu rzadko jest pozytywny. Ta silna zależność między stopniem zapalenia, a wynikiem testu potwierdza, że kluczowe cytokiny, jakimi są TNF- α oraz IL-1, pozostają w przyczynowym związku z reakcjami zapalnymi wywołanymi przez tytan. Jednak fakt, że zależność między stopniem nasilenia zapalenia, a wynikiem testu nie jest 100-procentowa, wskazuje na to, że przyczyną występowania stanów zapalnych mogą być dalsze, dotychczas nieznanne czynniki. Toteż przed zabiegiem implantacji oprócz testu stymulacji tytanem należy zawsze zbadać genetyczne uwarunkowania pacjenta do stanów zapalnych. Jednak określenie stopnia zapalenia może być szczególnie pomocne w celu wyjaśnienia granicznych wartości testu stymulacji tytanem.

| Orzeczenie lekarskie | | | |
|---|---------------|---|--|
| Pacjent | Tapezucht-Nr. | Geburtsdatum | Institut für Medizinische Diagnostik Neuhausener Str. 15947 Berlin (Steglitz) Tel. 77001-220 |
| | 2512233 | | |
| Eingang | 05.04.08 | Ausgang | 08.04.08 |
| Test na genetycznie uwarunkowaną skłonność do stanów zapalnych Polimorfizm cytokiny STOPIEN IV | | | |
| IL1 α | -889 | CT | |
| IL1 β | -1863 | CT | |
| IL1RN | -2918 | TC | |
| TNF α | -308 | AA | |
| Powyższa konstelacja genotypowa idzie w parze ze zwiększoną produkcją cytokin prozapalnych TNF- α oraz IL-1 przy jednoczesnym obniżeniu przeciwapalnego antagonisty receptora interleukiny 1 (IL-1RA). Tym samym | | | |
| GRAD 4 | | abzietibarner Aufkleber für die Patientenakte | |

Ilustracja 3: Wzór orzeczenia: Stwierdzenie konstelacji powiązanej z zapaleniem IV stopnia. Skłonność genetyczna do zapaleń III i IV stopnia stanowi niezależny czynnik ryzyka wystąpienia pierwotnego lub wtórnego aseptycznego zapalenia implantu, do którego może dojść po osadzeniu tytanowego implantu.



CO OZNACZA POZYTYWNY WYNIK TESTU STYMULACJI TYTANEM LUB ZAPALENIE III I IV STOPNIA?

Pozytywny wynik jednego z wyżej wymienionych testów świadczy o predyspozycji pacjenta do aseptycznego zapalenia implantu, które może się wiązać z wczesną lub późniejszą utratą implantu. Nie można tego jednak postawić na równi z alergią, w przypadku której należy zasadniczo unikać kontaktu z alergenem. Niektórzy autorzy wychodzą z założenia, że przy pozytywnym wyniku testu stymulacji tytanem ryzyko utraty implantu jest takie jak u mocnego palacza. Sam pozytywny wynik testu nie stanowi jeszcze zatem przeciwwskazania do zastosowania implantu zawierającego tytan. W takim wypadku należy jednak krytycznie rozważyć wszelkie alternatywy oraz intensywniej zastosować środki zapobiegawcze (profilaktyka, ostrożne umieszczenie implantu, unikanie implantacji natychmiastowej, leczenie miejscowe, środki przeciwzapalne, rzucenie palenia, unikanie wszelkiej stymulacji immunologicznej w ciągu pierwszych trzech tygodni po implantacji).



WYMAGANY MATERIAŁ BADAWCZY:

Test stymulacji tytanem:

10 ml krwi pobranej na heparynę.

Test na genetycznie uwarunkowaną skłonność do stanów zapalnych:

Wymaz z błony śluzowej jamy ustnej lub 2 ml krwi EDTA.

Czy przed zabiegiem implantacji bądź w przypadku podejrzenia nietolerancji tytanu należy dodatkowo przeprowadzić test transformacji limfocytów?

Uwrażliwienie na tytan o charakterze opóźnionym (typ IV) występuje niezmiernie rzadko, co jest związane ze wspomnianymi wcześniej skłonnościami oksydacyjnymi tytanu. Dlatego też test LTT wyraźnie nie dorównuje dwóm pozostałym testom. Jednak w pojedynczych przypadkach mamy do czynienia z nietolerancją tytanu, gdzie przede wszystkim w celach zapobiegawczych należałoby dodatkowo rozważyć przeprowadzenie testu LTT. W przypadku

alergii typu IV większą rolę odgrywają z pewnością metale zanieczyszczające. W niektórych tytanowych implantach zawarte są nieznaczne ilości niklu, wanadu lub aluminium. Dlatego też jako uzupełnienie testu stymulacji tytanem opracowany został profil screeningowy testu LTT, za pomocą którego oprócz tytanu badaniu dodatkowo poddawane są właśnie te metale.

Wzór orzeczenia – LTT tytan:

W przypadku pozytywnego wyniku badania na nikiel wskazane jest używanie wyłącznie implantów o wysokim stopniu czystości (IV stopień).

Materiał badawczy wymagany do testu LTT

20 ml krwi pobranej na heparynę lub 5 ml krwi pełnej. Próbkę do laboratorium należy przesłać w ciągu 24 godzin. próbki krwi należy przechowywać w temperaturze pokojowej.

