

ROLE HYBRIDNÍCH ZOBRAZOVACÍCH METOD V DETEKCI SKRYTÉHO PYOGENNÍHO ZÁNĚTU MUSKULOSKELETÁLNÍHO APARÁTU U NEMOCNÝCH V SEPTICKÉM STAVU

A ROLE OF HYBRID IMAGING METHODS IN THE DETECTION OF OCCULT
PYOGENOUS MUSCULOSKELETAL INFLAMMATIONS IN PATIENTS
IN SEPTIC STATE

původní práce

Jiří Ferda¹
Eva Ferdová¹
Alexander Malán¹
Jan Záhlava¹
Jan Baxa¹
Martin Matějovič²
Boris Kreuzberg¹

¹Klinika zobrazovacích metod LF UK
a FN, Plzeň

²1. interní klinika LF UK a FN, Plzeň

Přijato: 15. 9. 2012.

Korespondenční adresa:

prim. doc. MUDr. Jiří Ferda, Ph.D.
Klinika zobrazovacích metod
LF UK a FN
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
e-mail: ferda@fnplzen.cz

Práce byla podpořena Programem
rozvoje Univerzity Karlovy
(projekt číslo P36).

SOUHRN

Ferda J, Ferdová E, Malán A, Záhlava J, Baxa J, Matějovič M, Kreuzberg B. Role hybridních zobrazovacích metod v detekci skrytého pyogenního zánětu muskuloskeletálního aparátu u nemocných v septickém stavu

Cíl. Zhodnotit možnosti hybridního zobrazení a frekvenci používaných výkonů v detekci okultního muskuloskeletálního pyogenního zánětu jako příčiny sepsse.

Metoda. Retrospektivně byly zhodnocena hybridní zobrazení indikovaná během 3 let k detekci příčiny septického stavu nejasného původu, vyšetření byla vyhledána mezi všemi provedenými ¹⁸F-FDG-PET/CT a SPECT/CT.

Výsledky. Bylo provedeno celkem 27 vyšetření ¹⁸F-FDG-PET/CT z indikace sepsse nejasného původu, kdy v šesti případech byla nalezena spondylodiscitida, pyogenní artritida ve třech případech, svalový absces ve dvou případech a infekce endoprotézy ve čtyřech případech. Muskuloskeletální příčina sepsse tvořila 55,5 % případů.

Bylo provedeno celkem 16 vyšetření SPECT/CT, kdy v deseti případech byly použity techneciem značené fragmenty myších protilátek a v šesti případech leukocyty značené ^{99m}Tc-HMPAO. Ve dvou případech byla prokázána akutní spondylodiscitida, v jednom případě chronická spondylitida a v jednom případě mnohočetné abscesy svalů původem v infekci endoprotézy. Muskuloskeletální příčina tvořila 25 % nálezů.

SUMMARY

Ferda J, Ferdová E, Malán A, Záhlava J, Baxa J, Matějovič M, Kreuzberg B. A role of hybrid imaging methods in the detection of occult pyogenous musculoskeletal inflammations in patients in septic state

Aim. To assess a role and frequency of indications of hybrid imaging methods in the detection of occult pyogenous musculoskeletal inflammation as a cause of the septic state of unknown origin.

Method. The retrospective evaluation of the hybrid imaging indicated due a sepsis of unknown origin during three years was performed. All procedures of ¹⁸F-FDG-PET/CT and the SPECT/CT using labeled leucocytes were enrolled into the assessment.

Results. 27 procedures of ¹⁸F-FDG-PET/CT were performed due to the searching of the cause in cases of the sepsis of unknown origin; the spondylodiscitis was found in 6 cases, pyogenous arthritis in 3 cases, muscular abscesses in 2 cases and 4 cases of pyogenous infection of implanted joint prosthesis. Muskuloskeletal inflammations formed 55,5% of all findings.

16 procedures of SPECT/CT were performed, 10 using ^{99m}Tc-labeled antigranulocyte antibodies, and 6 using ^{99m}Tc-HMPAO labeled leucocytes. In 2 cases, the acute spondylodiscitis was found, one case of chronic spondylitis and one case of soft tissue abscesses due to the infection of endoprosthesis were found. Muskuloskeletal inflammations formed 25% of all findings.

Závěr. Za dobu současného používání PET/CT a SPECT/CT v detekci okultních infekcí tvoří větší díl vyšetření pomocí ^{18}F -FDG-PET/CT, neboť nabízí vícečetné výhody před zobrazeními leukocytárními.

Klíčová slova: sepse, PET/CT, SPECT/CT, značené leukocyty, antileukocytární protilátka.

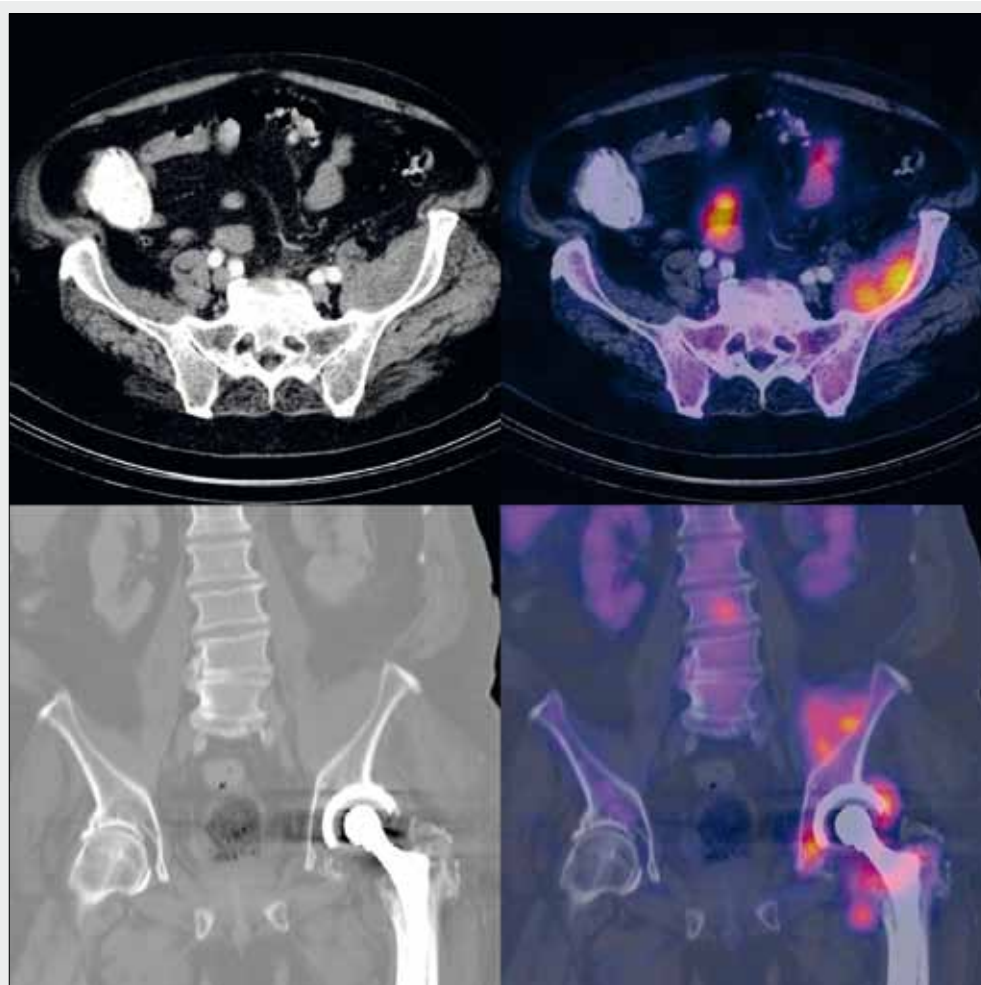
Conclusion. During the period of the parallel use of PET/CT and SPECT/CT in detection of occult infection, the majority of procedures were performed using ^{18}F -FDG-PET/CT, offering multiple advantages over leukocyte imaging.

Key words: sepsis, PET/CT, SPECT/CT, labeled leucocytes, antileukocytic antibody.

ÚVOD

Při léčbě septických stavů je kromě odhalení původce v konkrétním mikrobiálním agens důležité i nalezení fokální příčiny septikémie. Mezi příčinami fokálními tvoří nemalou část skryté nebo mitigované infekční procesy v muskuloskeletálním systému, jako jsou skryté spondylodiscitidy, artritidy, infekce endoprotéz kloubů nebo také abscesy v měkkých tkáních (1). Také při hledání prapříčiny bakteriální endokarditidy je důležité vyloučit pyogenní infekční proces skrytý dosavadnímu diagnostickému pátrání. Mezi důležité nástroje v diagnostickém algoritmu pátrání po sepsi nejasného původu patří v současnosti ultrasonografie, RTG snímek hrudníku

a provedení magnetické rezonance celé páteře. Vedle těchto uvedených zobrazovacích metod lze využívat i metody molekulárního zobrazení. Nejstarší zavedenou metodou zobrazení pyogenní infekce pomocí molekulárního zobrazení je scintigrafie s leukocyty označenými HMPAO, od introdukce pozitronové emisní tomografie do klinické praxe byly publikovány i četné studie využívající aplikace ^{18}F -fluorodeoxyglukózy k zobrazení nemocných s horečkami nejasného původu (1–4)). Se zavedením hybridního zobrazení je možné kombinovat výhody zobrazení na molekulární úrovni se zobrazením morfologickým pomocí výpočetní tomografie (CT).



◀ Obr. 1

Obr. 1. SPECT/CT s $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO značenými leukocyty – infekce endoprotézy kyčelního kloubu, abscess m. iliacus vlevo

Fig. 1. SPECT/CT with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO labeled leukocytes – infection of the hip endoprosthesis and abscess within the iliac muscle on the left

V práci hodnotíme naše vlastní tříleté zkušenosti s indikací PET/CT a SPECT/CT v detekci muskuloskeletálních infekčních procesů jako příčiny sepse nejasného původu při paralelním provozu obou hybridních systémů.

MATERIÁL A METODIKA

Byla provedena retrospektivní analýza indikací vyšetření ^{18}F -FDG-PET/CT a dále indikací scintigrafických vyšetření v průběhu 3 let paralelního využívání PET/CT a SPECT/CT se značenými leukocyty s ohledem na vyšetření u nemocných s probíhajícím septickým stavem nebo s indikací rekurentních septických stavů. Porovnány byly výsledky jednotlivých vyšetření ve skupině PET/CT a SPECT/CT se zastoupením jednotlivých nálezů.

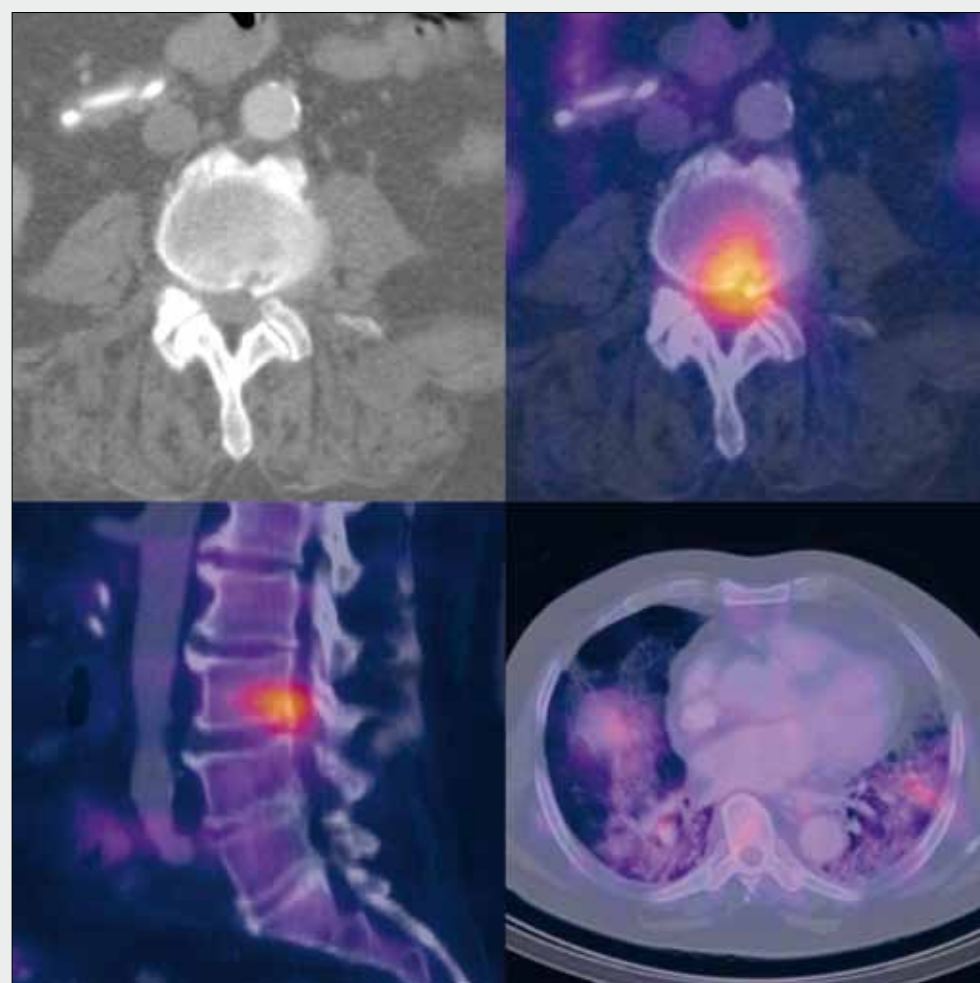
^{18}F -FDGPET/CT

Vyšetření byla prováděna na přístroji Biograph 16 (Siemens Healthcare, Erlangen, Německo). Po předchozí kontrole hladiny glykémie byla intravenózně aplikována ^{18}F -fluorodeoxyglukóza (^{18}F -FDG) v dávce 4 MBq/kg. Vlastní zobrazení bylo provedeno po 60 minutách akumulace. Jako první byla pořízena data pro CT se submilimetrovým rozlišením po intravenózní aplikaci kontrastní látky (Iomeron 350, Bracco Inc. Miláno, Itálie) v dávce 80 ml, průtokem 4 ml/s. Data byla rekonstruována algoritmem pro měkké tkáně a s vysokým

rozlišením denzitních rozhraní (HRCT). Po akvizici dat CT následovala akvizice dat PET v sedmi až devíti pozicích v kaudokraniálním směru skenování. Data byla rekonstruována včetně korekce atenuace, kdy pro korekci atenuace metodou Pittsburghského protokolu byla použita CT data rekonstruována v poli 700 mm a šíři vrstvy 5 mm.

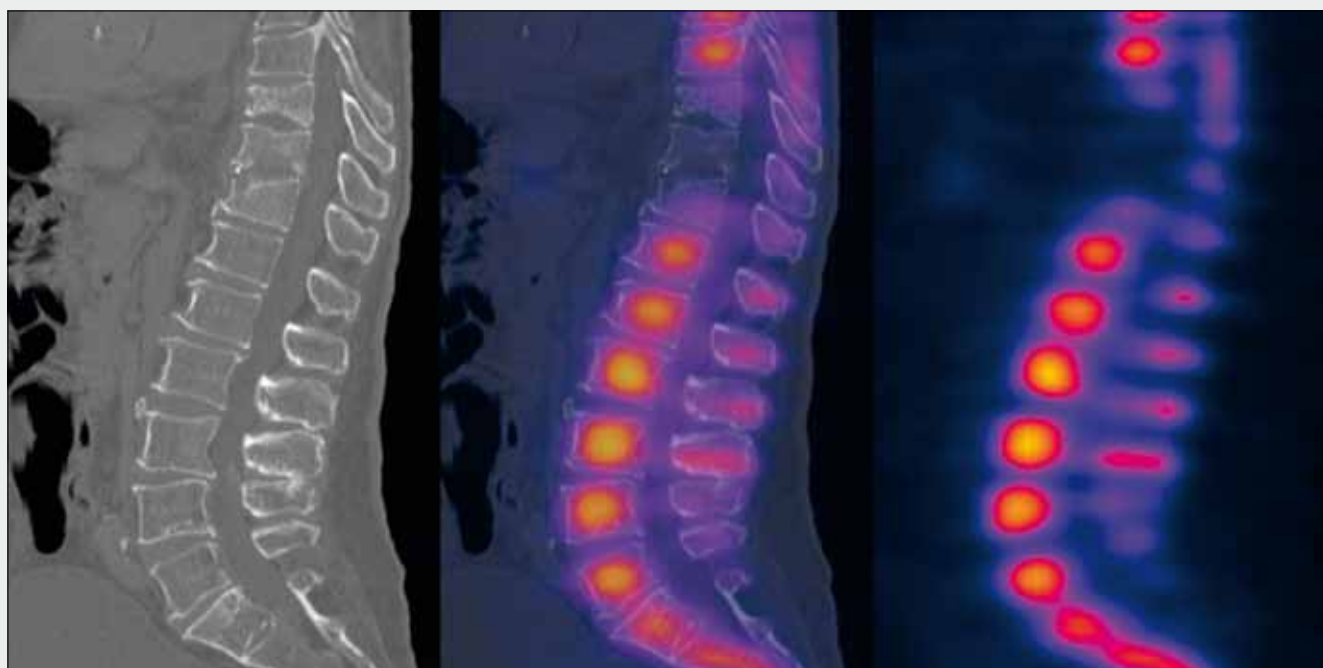
SPECT/CT s autologními leukocyty značenými $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO

U nemocných s leukocytózou byla nejprve odebrána nemocnému periferní krev, kdy následovalo *in vitro* označení leukocytárního supernatantu pomocí $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hexametylpropyleneamin-oxim). Po označení leukocytů byla provedena radiofarmaceutem kontrola poměru označených leukocytů a dále test jejich viability trypanovou modří. Po kontrole kvality označených leukocytů a přípravě finální resuspenze, byla resuspenze reinjektována nemocnému. První záznam proveden po 1 hodině, druhý do 6 hodin od aplikace značených leukocytů, šlo o celotělové planární záznamy použitím kolimátoru s vysokým rozlišením a s fotopeakem 140 kV. Dle vyhodnocení planárního záznamu byl doplněn ještě záznam SPECT v rozsahu břicha nebo celého trupu, který byl následován akvizicí CT pomocí kolimace $6 \times 2,5$ cm s rekonstrukcí obrazů s překrýváním o 50 % algoritmem pro měkké tkáně a skelet. Scintigrafický planární záznam, SPECT i CT byly provedeny pomocí hybridního systému Symbia T6



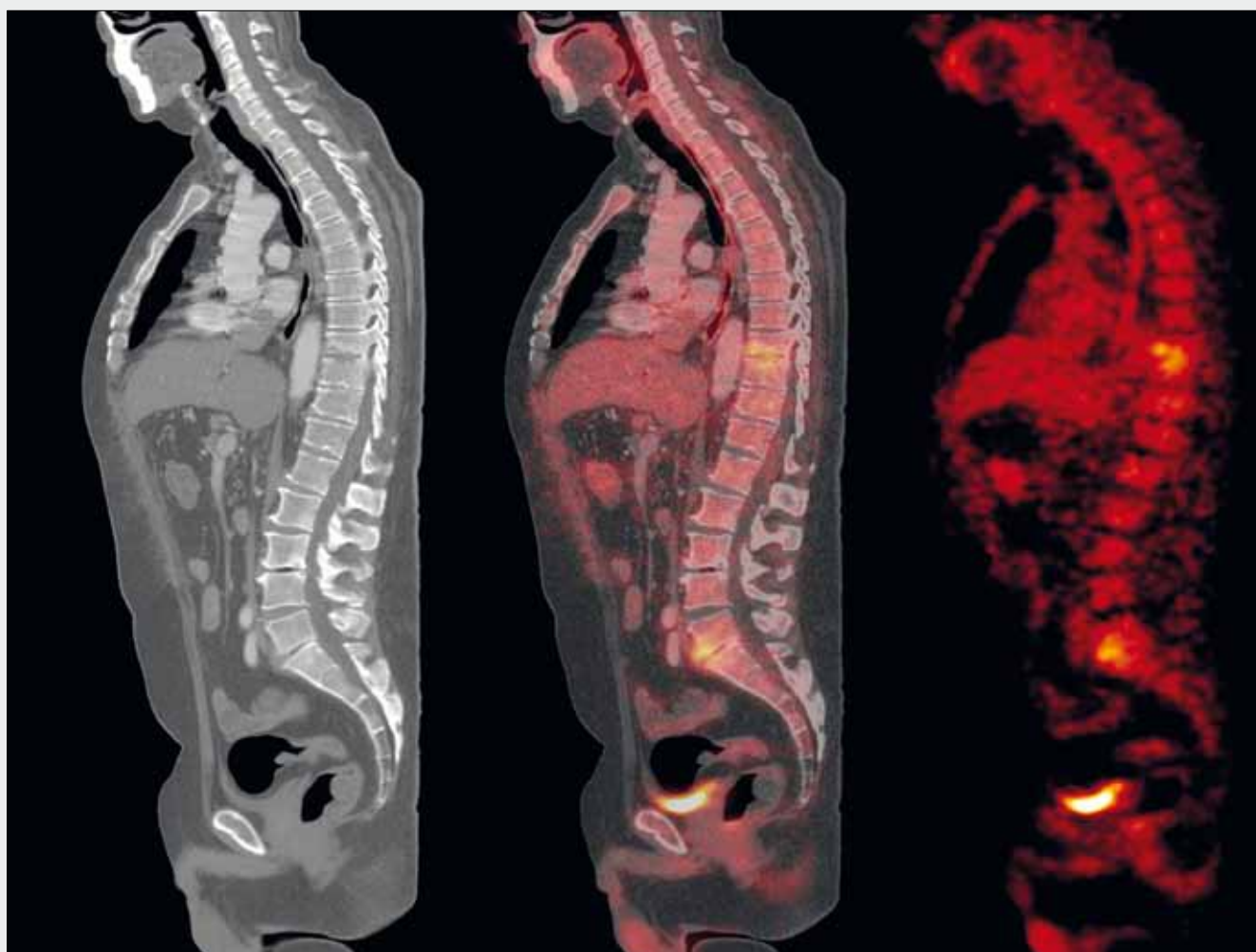
◀ Obr. 2

Obr. 2. SPECT/CT s $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO značenými leukocyty – spondylodiscitida a oboustranná bronchopneumonie (stejný nemocný jako na obr. 1)
Fig. 2. SPECT/CT with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO labeled leukocytes – spondylodiscitis and bilateral bronchopneumonia (the same patient as on Fig. 1)



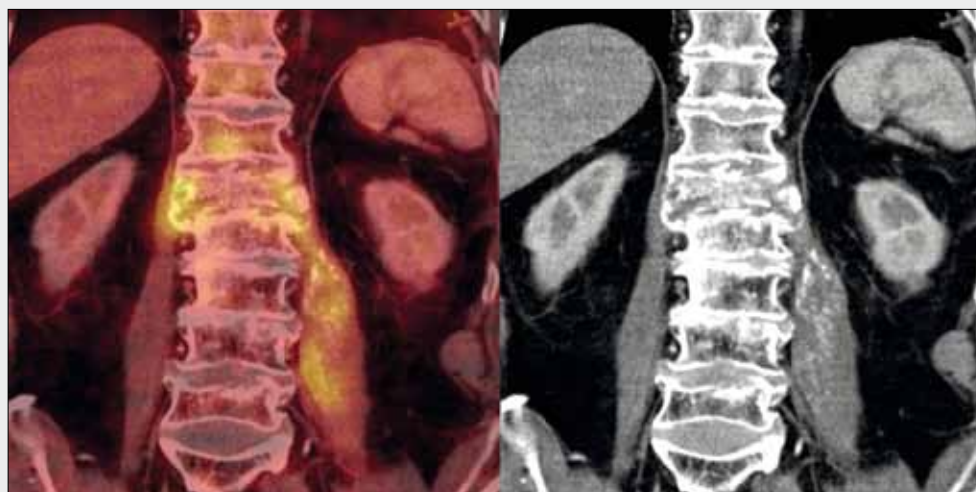
▲ Obr. 3

Obr. 3. SPECT/CT s ^{99m}Tc -značenými fragmenty myších protilátek – chronická spondylitida – útlum aktivity kostní dřeně
Fig. 3. SPECT/CT with ^{99m}Tc -labeled murine antileukocyte antibodies – chronic spondylitis with lack of bone marrow activity



▲ Obr. 4

Obr. 4. ^{18}F -FDG-PET/CT – spondylodiscitida na dvou etážích
Fig. 4. ^{18}F -FDG-PET/CT – spondylodiscitis on two levels



Obr. 5

Obr. 5. ^{18}F -FDG-PET/CT – tuberkulózní spondylodiscitida s abscesem v psoatu

Fig. 5. ^{18}F -FDG-PET/CT – tuberculous spondylodiscitis with the abscess in psoas muscle

(Siemens Healthcare, Erlangen, Německo). Kontrastní látka nebyla intravenózně aplikována.

SPECT/CT s $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -značenými fragmenty antigranulocytární protilátky

Vyšetření byla provedena po intravenózní aplikaci fragmentů murinní antigranulocytární protilátky značené $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (sulesomab označený techniciem, LeukoScan, Immunomedics GmbH, Darmstadt, Německo) v dávce doporučené výrobcem 900 ± 200 MBq. První záznam proveden po 1 hodině, druhý do 6 hodin od aplikace radiofarmaka. Byl zhotoven celotělový planární záznam použitím kolimátoru s vysokým rozlišením a s fotopeakem 140 kV. Dle vyhodnocení planárního záznamu byl doplněn ještě záznam SPECT v rozsahu břicha nebo celého trupu, který byl následován akvizicí CT pomocí kolimace $6 \times 2,5$ cm s rekonstrukcí obrazů s překrýváním o 50 %, rovněž byly použity rekonstrukce pro měkké tkáně i skelet. Scintigrafický planární záznam, SPECT i CT byly provedeny pomocí hybridního systému Symbia T6 (Siemens Healthcare, Erlangen, Německo). Kontrastní látka nebyla intravenózně aplikována.

VÝSLEDKY

Celkově bylo provedeno na našem pracovišti v rozsahu 3 let celkem 7956 vyšetření, kdy pouze 27 vyšetření ^{18}F -FDG-PET/CT bylo provedeno v indikaci současný nebo rekurentní septický stav s vysokou leukocytózou a vysokými hodnotami C-reaktivního proteinu. Jednalo se o 16 mužů a 11 žen v průměrném věku 53,2 let (rozpětí 26–78). Mezi 27 vyšetřeními byla v celkem patnácti případech shledány zánětlivé změny nalézající se v osovém či appendikulárním skeletu nebo ve svalové tkáni. Z muskuloskeletálních postižení byla přítomna v šesti případech spondylodiscitida (2krát na více etážích), pyogenní artritida 3krát včetně jednoho případu postižení intervertebrálního kloubu), infekce implantované endoprotézy ve čtyřech případech a absces svalu ve dvou případech. Mimo muskuloskeletální systém byla nalezeno 3krát postižení gastrointestinálního traktu, 2krát postižení plic, 1krát myokarditida s perikarditidou, 1krát bakteriální aortitida, 1krát infekce cévní protézy, 1krát infekce postpankreatické

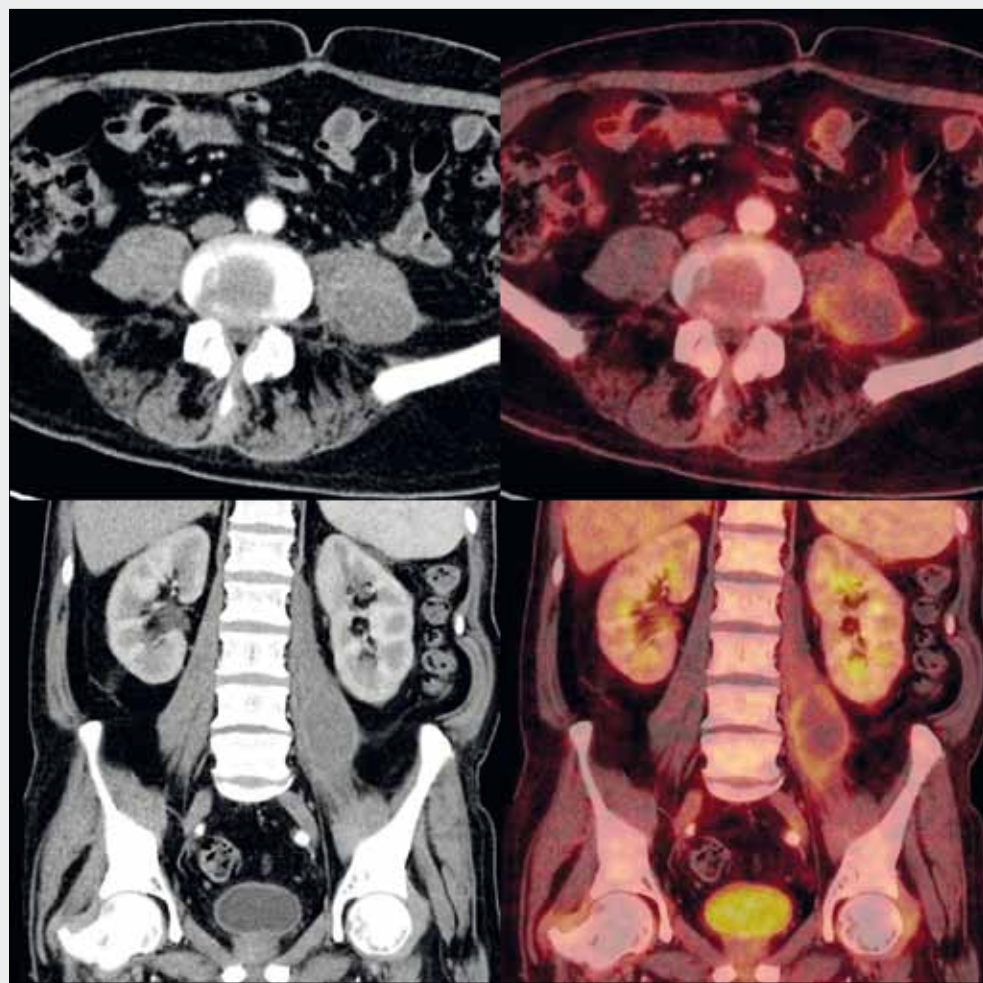
pseudocysty a ve třech případech byl nález negativní. Muskuloskeletální záněty byly odhaleny jako příčina sepse u celkem 55,5 % nemocných indikovaných k ^{18}F -FDG-PET/CT.

U zobrazení zánětů pomocí značených leukocytů nebo antigranulocytární protilátky tvořila tato pouhých 16 případů z celkem 10 734 provedených vyšetření. Pomocí značených leukocytů byly nalezeny dva případy spondylodiscitidy (jeden multifokální), jeden případ chronické spondylitidy a jeden případ mnohočetných abscesů svalů následkem infekce totální endoprotézy kyčelního kloubu. Z příčin mimo muskuloskeletální aparát byly nalezeny následující zánětlivá onemocnění: po jednom případě plicní infekce, pankreatitidy s infikovanou pseudocystou a aortitida. V celých devíti případech byl nález negativní. V dané skupině vyšetření pomocí SPECT/CT indikovaného z důvodu septického stavu byly příčiny v postižení muskuloskeletálního systému jen ve 25 % případů.

V období 3 let tvořila vyšetření ^{18}F -FDG-PET/CT celých 62,8 % provedených vyšetření na molekulární úrovni u nemocných se septickými stavy.

DISKUSE

Sepse je systémová odpověď organismu na přítomnost infekce. Je charakterizována celkovými příznaky, mezi něž patří horečka, eventuálně hypotermie, dále tachykardie, periferní vazodilatace, někdy změny vědomí a postupně dochází ke změnám hemodynamiky. Z laboratorních známek sepse jsou nejdůležitější leukocytóza nebo leukopenie laktátová acidóza elevace hladiny C-reaktivního proteinu (CRP) a prokalcitoninu (PCT). Při diagnostice původu sepse hrají roli hemokultura, pokud možno před zahájením antibiotické terapie. Významnou roli hrají i zobrazovací metody, v první linii je to prostý snímek plic a dále ultrasonografické vyšetření břicha. V další linii jsou používána výpočetní tomografie nebo magnetická rezonance. V případě podezření na postižení osového nebo appendikulárního skeletu nebo měkkých tkání je sice možné provést celotělové zobrazení magnetickou rezonancí nebo alespoň zobrazení celé páteře, ale vyšetření mohou být spojena s problémy intenzivní péče o nemocného během zobrazování, pokud je nemocný ve stavu, kdy je zapotřebí podpora životních funkcí. U většiny nemocných v sepsi se pomocí



Obr. 6

Obr. 6. ^{18}F -FDG-PET/CT – absces v psoatu
Fig. 6. ^{18}F -FDG-PET/CT – psoatic abscess

základního algoritmu vyšetřování dospěje k odhalení příčiny sepsy. Ovšem u nemocných, kde jde především o rekurentní, periodicky se objevující septické stavy, kdy není prokázána spolehlivě příčina, jsou vhodným doplněním základních zobrazení i zobrazení pomocí metod molekulárního zobrazování.

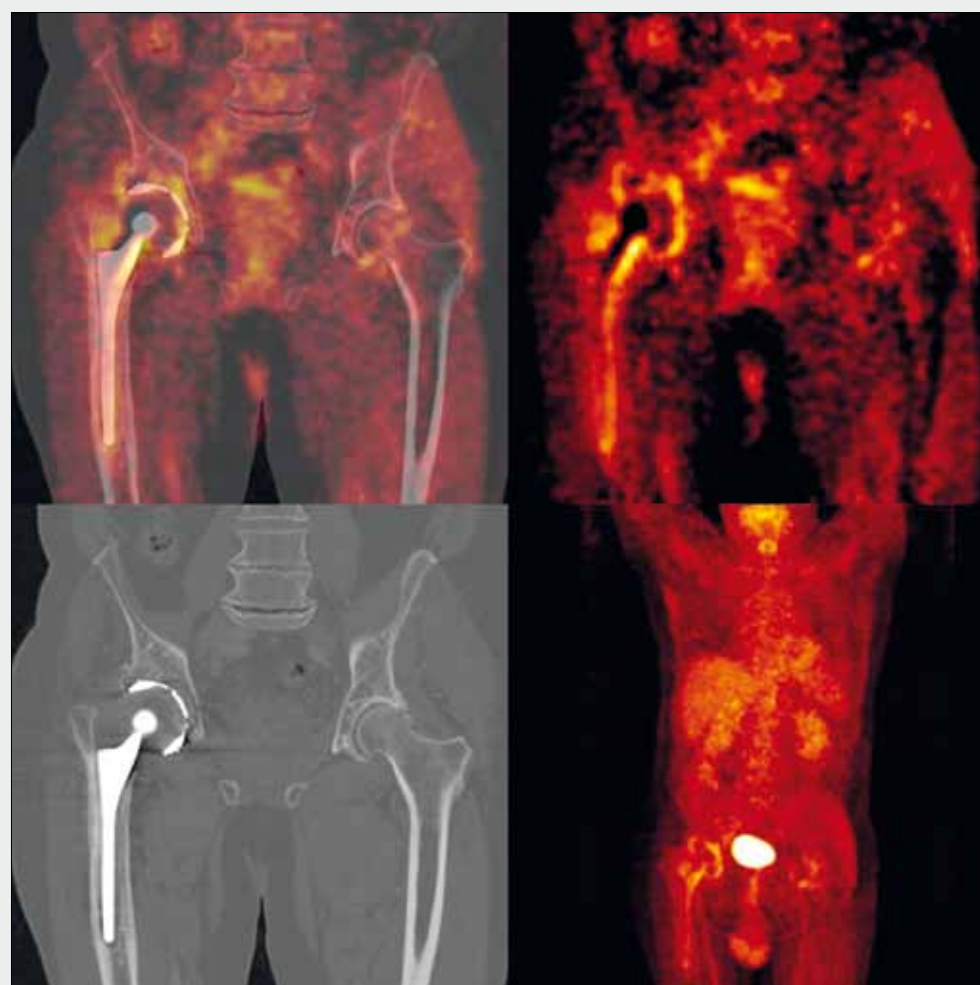
Naše vlastní zkušenosti ukazují, že téměř polovinu nemocných, kteří jsou vyšetřováni pro septické stavy, tvoří jedinci s pyogenní infekcí muskuloskeletálního aparátu. V naší podskupině nemocných indikovaných k ^{18}F -FDG-PET/CT dokonce muskuloskeletální záněty tvořili více než polovinu případů. U nemocných s predisponujícími faktory, jako je implantace totální kloubní endoprotézy, je možné cíleně na infekci kloubní náhrady usuzovat a cíleným ^{18}F -FDG-PET/CT nebo leukocytním skenem ji odhalit. Logisticky jednodušší provedení ^{18}F -FDG-PET/CT metodu zvyhodňuje před značením leukocytů pomocí $^{99\text{mTc}}$ -HMPAO, neboť odpadá odběr krve, manipulace s ní a reinfekce. Ve srovnání s imunoscintigrafií fragmenty murinní protilátky proti granulocytům je cena ^{18}F -FDG-PET/CT nižší. Společnou nevýhodou obou scintigrafických metod doplněných SPECT/CT je horší prostorové rozlišení a nutnost provádění dvojího záznamu v časně a pozdní fázi.

^{18}F -FDG-PET/CT u zánětlivých onemocnění je založeno na vysoké akumulaci ^{18}F -FDG jednak granulocyty, monocyty a lymfocyty, ale i dalšími vektory zánětu, jako jsou histiocytární elementy nebo fibroblasty, kdy za zvýšenou akumulaci ^{18}F -FDG v zánětlivém infiltrátu je spoluodpovědná populace leukocytů i lokální reakce tkáně (2–4). U muskuloskeletálních infekcí ne-

musí být akumulace radiofarmaka v infiltrátu nebo exsudátu příliš vysoká, avšak v diferenciální diagnostice, ale i v primární detekci postižení napomáhá hodnocení CT obrazu. V naší sestavě nemocných CT hrálo významnou úlohu při posuzování rozsahu postižení kostí, ale i při posuzování vztahu infiltrátu k okolním svalům, eventuálně k nitrobršním orgánům. Kalcifikace v oblasti infiltrátu napomáhají k odlišení chronicky probíhajících zánětů, především tuberkulózního zánětu. Relativně malý vliv má na akumulaci ^{18}F -FDG antibiotická terapie. Relativně vzácné jsou zmínky i o značení leukocytů pomocí ^{18}F -FDG (5).

$^{99\text{mTc}}$ -HMPAO značené leukocyty poskytují informaci také o chemotaxi a imunotaxi do oblasti zánětlivé infiltrace a exudace, problémy však mohou být u nemocných léčených již antibiotiky. Také potíže s označováním leukocytů nebo jejich viabilitou mohou ovlivnit výsledek zobrazení. Ve studiích se objevuje spolehlivost značených leukocytů od 50 do 62 % u horečky nejasného původu, avšak data mohou být alterována výskytem neinfekčních zánětů, u nichž je metoda často negativní z důvodu absence podílu neutrofilů v patogenetickém procesu. Ovšem aktivní migrace leukocytů zaznamenaná dle jejich zvýšené akumulace ve fokálním zánětu ukazuje jasně na bakteriální původ infekce a umožňuje ji odlišit od aseptických postižení (5–8). Z důvodu neselektivního účinku ^{18}F -FDG není možné sterilní zánětlivé postižení nebo autoimunitní postižení či například resorbující se hematoma spolehlivě odlišit.

Imunoscintigrafie s $^{99\text{mTc}}$ označenými fragmenty myší protilátky proti granulocytům se váží jednak na zralé neutrofilní



Obr. 7

Obr. 7. ^{18}F -FDG-PET/CT – infekce kyčelní endoprotézy, z resektátu vykultivován *Staphylococcus epidermididis*

Fig. 7. ^{18}F -FDG-PET/CT – infected endoprosthesis of the hip, from removed material cultivated *Staphylococcus epidermididis*

leukocyty, ale i na myelocyty a promyelocyty, tedy prekursorů neutrofilních leukocytů (9). Výsledkem je také vysoká akumulace radiofarmaka v kostní dřeni. U zánětlivých postižení typu spondylodiscitidy může pozadí akumulace v kostní dřeni maskovat některé projevy spondylitidy nebo spondylodiscitidy. Naopak chronické záněty kostní tkáně s projevy fibrotizace mohou být odlišeny z důvodu útlumu akumulace radiofarmaka v postižené části skeletu. Ve studiích bylo ukázáno, že u infekcí bakteriálních je ložisko zánětu objeveno v 59 % (1).

ZÁVĚR

Metody molekulárního zobrazení při detekci zdroje septických stavů relativně často odhalují skryté muskuloskeletální pyogenní záněty. Jako nejperspektivnější se v současnosti jeví provádění ^{18}F -FDG-PET/CT z důvodu výborného prostorového rozlišení a v naší nemocnici dobré dostupnosti metody. Metody značení leukocytů nebo imunoscintigrafie protilátkami proti leukocytům nepřinášejí podstatnější výhody.

LITERATURA

1. Bleeker-Rovers CP, van der Meer JWM, Oyen WJG. Fever of unknown origin. *Semin Nucl Med* 2009; 39: 81–87.
2. Kim YJ, Kim SI, Hong KW, Kang MW. Diagnostic value of ^{18}F -FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin. *Intern Med J* 2012; 42(7): 834–837.
3. Qiu L, Chen Y. The role of (^{18}F) -FDG PET or PET/CT in the detection of fever of unknown origin. *Eur J Radiol* 2012; 81(11): 3524–3529.
4. Crouzet J, Boudousq V, Lechiche C, et al. Place of (^{18}F) -FDG-PET with computed tomography in the diagnostic algorithm of patients with fever of unknown origin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31(8): 1727–1733.
5. Rini JN, Bhargava KK, Tronco GG, et al. PET with FDG-labeled leukocytes versus scintigraphy with ^{111}In -oxine-labeled leukocytes for detection of infection. *Radiology* 2006; 238(3): 978–987.
6. Schmidt KG, Rasmussen JW, Sorensen PG, et al. Indium-111-granulocyte scintigraphy in the evaluation of patients with fever of undetermined origin. *Scand J Infect Dis* 1987; 19: 339–345.
7. Schell-Frederick U, Fruhling J, van den Auwera P, et al. ^{111}In -oxine labeled leukocytes in the diagnosis of localized infection in patients with neoplastic disease. *Cancer* 1984; 54: 817–824.
8. Dumarey N. Imaging with FDG labeled leukocytes: is it clinically useful? *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 53(1): 89–94. Review.
9. Hughes DK. Nuclear medicine and infection detection: the relative effectiveness of imaging with ^{111}In -oxine-, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-, and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -stannous fluoride colloid-labeled leukocytes and with ^{67}Ga -citrate. *J Nucl Med Technol* 2003; 31(4): 196–201.