

Tecniche diagnostiche per lo studio delle infezioni/flogosi

21

M. Sollini, B. Dell'Anno, E. Lazzeri

Indice dei contenuti

- 21.1** Introduzione
 - 21.2** Approcci metodologici alla patologia flogistica acuta
 - 21.3** Principali applicazioni cliniche
 - 21.4** Patologia flogistica cronica
- Letture consigliate

21.1 Introduzione

La risposta dell'organismo verso la colonizzazione di un tessuto corporeo da parte di un germe patogeno determina l'inizio di un processo fisiopatologico chiamato infezione. L'agente patogeno può essere rappresentato da batteri, virus, funghi, o protozoi. A seconda dello specifico meccanismo fisiopatologico, l'infezione è classificata in acuta, cronica, e cronica con riacutizzazione. L'infezione acuta è caratterizzata dalla presenza di essudato, nel quale le cellule infiltranti sono rappresentate prevalentemente da polimorfonucleati; nell'infezione cronica le cellule infiltranti sono invece costituite da linfociti, monociti e macrofagi, con associata proliferazione di vasi sanguigni, fibrosi e necrosi. Le risposte cellulari e vascolari sono mediate da agenti chimici liberati, attivati, o prodotti in risposta allo stimolo infiammatorio.

Nel processo infettivo acuto si verifica un aumento di flusso ematico e di permeabilità vascolare, con conseguente trasudazione di proteine plasmatiche (inclusi fattori del complemento e anticorpi) e di leucociti nel tessuto infetto. I leucociti migrano attivamente nella sede di infezione (chemiotassi) dapprima aderendo all'endotelio vascolare, fuoriuscendo poi dal vaso per accumularsi in corrispondenza del tessuto infetto, dove sono attivati come parte di un complesso processo finalizzato alla morte/eliminazione del microrganismo infettivo. I leucociti attivati possono determinare

il rilascio di metaboliti tossici e di proteasi, che inducono un certo grado di danno tessutale; nel focolaio flogistico acuto sono inoltre presenti alcune citochine (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10).

Nel processo flogistico cronico la reazione persistente allo stimolo lesivo determina un infiltrato infiammatorio costituito prevalentemente da macrofagi, linfociti, e plasmacellule. Sono inoltre presenti alcune citochine diverse da quelle della fase acuta (IL-2, IL-4, IL-5, IL-9, IL-12, IL-13, IL-14) e l'attivazione persistente dei macrofagi, tipica della fase cronica, determina la liberazione di molecole biologicamente attive (ad esempio, proteine, componenti del complemento, proteasi, metaboliti attivi dell'ossigeno, citochine) che inducono a loro volta un danno tessutale. Il tentativo di guarigione innescato dal processo cronico comporta la proliferazione dei vasi sanguigni (angiogenesi), la deposizione di collagene, e la proliferazione dei fibroblasti, con conseguente sostituzione fibrosa del tessuto danneggiato.

21.2

Approcci metodologici alla patologia flogistica acuta

Con riferimento alle differenti popolazioni cellulari e molecolari che caratterizzano il processo infettivo acuto, sono stati individuati radiofarmaci in grado di marcare molte delle componenti presenti in questa patologia.

21.2.1

Leucociti

21.2.1.1

Scintigrafia con leucociti autologhi marcati *in vitro*

La scintigrafia con leucociti autologhi marcati trova impiego nello studio della sede e dell'estensione di processi flogistici acuti, nel valutare il grado di attività di malattia, e nella stima della risposta alla terapia antibiotica.

L'indagine scintigrafica prevede l'esecuzione di un prelievo ematico, eseguito a digiuno da vena periferica; successivamente, i globuli bianchi sono separati dalle altre cellule ematiche con processi di sedimentazione e centrifugazioni differenziate, o tramite tecnica del doppio gradiente. Attraverso centrifugazione differenziata si ottiene una popolazione cellulare mista contenente anche una piccola percentuale di linfociti e globuli rossi; con la tecnica del doppio gradiente si ottiene, invece, una popolazione cellulare costituita prevalentemente da granulociti. La marcatura *in vitro* può essere effettuata con ^{111}In -ossina, ^{111}In -tropolonato, o con $^{99\text{Tc}}$ -HMPAO. I leucociti così marcati sono re-infusi e si acquisiscono le immagini scintigrafiche in fase precoce e tardiva, con modalità planare e/o SPECT (quando disponibile, SPECT/TC).

Affinché le cellule radiomarcate possano assolvere al loro compito è necessario che:

- i leucociti marcati si comportino, una volta re-iniettati, esattamente come i nativi; pertanto, il processo di isolamento e marcatura non deve danneggiarli, né deve variane le capacità funzionali e la sopravvivenza;

- il radionuclide usato abbia un'energia adeguata al rilevamento da parte della gamma-camera e un'emivita sufficientemente lunga da consentire il completamento dell'esame, ma non tanto lunga da esporre il paziente e la popolazione a una dose di radiazioni ingiustificatamente elevata;
- il legame cellule-radiofarmaco rimanga stabile per tutta la durata dell'esame, evitando così una ridotta sensibilità dell'analisi e un'elevata attività aspecifica nei distretti corporei che potrebbe interferire con la valutazione delle immagini.

La maggior parte dei radionuclidi utilizzati per le marcature cellulari è costituita da elementi metallici che non possono essere incorporati nelle cellule come sali inorganici. È possibile ottenere questa incorporazione mediante complessi formati da un sale metallico (ad esempio, ^{111}In -citrato) e da un agente chelante (ad esempio, ossina), che per le loro caratteristiche di lipofilità possono passare facilmente la membrana plasmatica e penetrare nella cellula per diffusione passiva. La maniera più semplice per marcare le cellule sarebbe quella di utilizzare un radiofarmaco che, iniettato in circolo al paziente, fosse in grado di marcare unicamente e selettivamente le cellule d'interesse, prima di essere metabolizzato ed escreto. Tuttavia, i complessi lipofili impiegati per la marcatura non sono selettivi, ma diffondono in ogni tipo di cellula; l'iniezione diretta nel paziente o l'aggiunta a un campione di sangue intero si tradurrebbe quindi soprattutto nella marcatura dei globuli rossi, data la loro spiccata preponderanza numerica rispetto agli altri elementi figurati del sangue. Questo è il motivo per cui la tecnica prevede una fase preliminare di isolamento cellulare, seguita dal processo di marcatura.

Captazione *in vivo* nei distretti di fisiologica distribuzione dei leucociti

La biodistribuzione *in vivo* dei leucociti marcati, rilevata scintigraficamente, è indice della loro integrità funzionale, dato che fisiologicamente essi si localizzano in sede polmonare, epatica, splenica e midollare. Un'acquisizione scintigrafica mirata del torace entro 30 minuti dal momento dell'iniezione, con visualizzazione dei campi polmonari, fornisce una conferma preliminare dell'integrità funzionale delle cellule e consente di standardizzare il processo (tramite la definizione di curve attività/tempo). La captazione polmonare corrisponde normalmente a circa il 10% delle cellule somministrate, valore che riflette la frazione percentuale di cellule che sono state attivate (e che quindi aderiscono all'endotelio) durante il processo di separazione e marcatura. Poiché i leucociti attivati non migrano dalla circolazione generale ai siti di infezione, questa quota di cellule marcate attivate deve essere idealmente quanto più bassa possibile; pertanto, una diffusa e intensa visualizzazione precoce del parenchima polmonare (primo letto endoteliale incontrato dopo re-iniezione e.v. dei leucociti marcati) è indice di eccessiva attivazione *in vitro* e, quindi, di bassa qualità della preparazione cellulare ai fini della localizzazione scintigrafica di focolaio di infezione. La presenza di aree con focale iperaccumulo precoce di radioattività in ambito polmonare è invece dovuta a una microaggregazione con conseguente cattura endoteliale. La radioattività polmonare osservata nelle acquisizioni precoci si riduce normalmente fino a scomparire quasi completamente entro 90 minuti dalla re-iniezione delle cellule marcate, mentre contemporaneamente si assiste a un aumento dell'attività epatica. La persistenza della captazione in ambito polmonare oltre 4 ore dalla re-iniezione è indicativa di una patologia polmonare. Il tempo di *washout* polmonare è simile per i diversi

sistemi di marcatura dei leucociti (^{99m}Tc -HMPAO o ^{111}In -Ossina), mentre il fattore discriminante è costituito dal tipo di popolazione, cioè leucociti misti (con *washout* completo in circa 30 minuti) o granulociti (con *washout* completo in 5 minuti, seguito da rapido aumento dell'attività splenica per il processo di fisiologica marginazione). I leucociti si distribuiscono rapidamente anche a livello epatico (entro i 15 minuti), sia per il processo di marginazione delle cellule marcate vitali, sia per la rimozione delle cellule danneggiate o dei frammenti cellulari, con considerevole aumento dell'attività di captazione. La *clearance* leucocitaria avviene in sede splenica a partire da 40 minuti dopo re-iniezione della preparazione, e la riduzione dell'attività è proporzionale all'importanza dei focolai settici presenti. Solitamente, l'attività splenica è più intensa di quella epatica; infatti, dopo 4 ore dalla re-iniezione dei leucociti il 19% dell'attività si localizza a livello della milza e il 12% nel fegato. L'alterazione del rapporto di captazione fegato/milza è indice di un maggior sequestro da parte del fegato, ulteriore espressione della presenza di un maggior numero di cellule danneggiate. Pertanto, si raccomanda di acquisire un'immagine planare dell'addome a 2-4 ore, per verificare che il rapporto di captazione fegato/milza sia mantenuto. Col passare del tempo l'attività di *pool* ematico tende a ridursi, fino a essere minima o assente dopo 24 ore dalla re-iniezione dei leucociti. La persistenza di elevata attività di *pool* ematico nelle acquisizioni a 24 ore è indice indiretto della contaminazione dei leucociti marcati con eritrociti e/piastrine.

Gli svantaggi della scintigrafia con leucociti autologhi marcati sono rappresentati da:

- necessità di adeguate apparecchiature (lavorazione in condizioni di sterilità e apirogenicità, cappa a flusso laminare, centrifuga ecc.) per ridurre il rischio biologico sia al paziente che agli operatori;
- necessità di qualificazione e addestramento del personale coinvolto nel processo di separazione/marcatura dei leucociti.

La scintigrafia con leucociti marcati con ^{111}In è preferibile nello studio di infezioni addominali, perché il ^{99m}Tc -HMPAO è escreto fisiologicamente nell'intestino a partire dalla 2^a ora dopo l'iniezione endovenosa. Se si utilizza ^{111}In , le acquisizioni scintigrafiche (*total body* e planari della regione d'interesse), sono effettuate dopo 4 e 24 ore dalla re-infusione della preparazione (naturalmente dopo acquisizione precoce a 30 minuti sul torace), con matrice 128×128, tempo di acquisizione 10-15 minuti/vista, collimatore per le medie energie, con picchi di acquisizione a 170 Kev e 240 Kev con finestra del 20%. Nel caso si usi il ^{99m}Tc , le immagini (*total body* e planari della regione d'interesse) sono acquisite dopo 30 minuti e 6 ore dalla re-iniezione dei leucociti marcati con matrice 128×128, tempo di acquisizione 10 minuti/vista per l'acquisizione precoce e 15 minuti/vista per quella tardiva, con collimatore *high resolution* per le basse energie, picco energetico a 140 Kev con finestra del 20%. Per lo studio di processi infettivi a localizzazione addominale, l'acquisizione tardiva è effettuata a circa 2 ore dalla re-iniezione dei leucociti marcati, mentre in alcuni casi selezionati (ad esempio, endocardite, osteomielite), può essere necessaria una terza acquisizione scintigrafica a 24 ore.

Esistono situazioni in cui bisogna completare la scintigrafia con leucociti marcati con uno studio con radiocolloidi marcati con ^{99m}Tc , un radiofarmaco che visualizza in modo preferenziale il sistema reticolo-endoteliale e quindi il fegato, la milza, e il midollo osseo. Questa integrazione è di norma riservata alle situazioni in cui al termine dell'indagine con leucociti marcati sussiste il dubbio interpretativo di un'area di ipercaptazione legata non

alla presenza di infezione, bensì a isole di midollo osseo (che normalmente captano i leucociti marcati). La dimostrazione di una concomitante ipercaptazione, sia alla scintigrafia con leucociti marcati sia alla scintigrafia con radiocolloidi, è indicativa di captazione aspecifica da parte del midollo osseo; al contrario, un'ipercaptazione alla scintigrafia con leucociti marcati senza associata captazione dei radiocolloidi depone per la presenza di coinvolgimento infettivo del distretto sede di iperaccumulo.

21.2.1.2

Scintigrafia con leucociti marcati *in vivo*

Sono stati sviluppati anticorpi monoclonali diretti verso i granulociti, utilizzabili per la marcatura *in vivo* di questa popolazione leucocitaria. Tale tecnica è stata concepita per superare gli svantaggi derivanti dalle operazioni di separazione/marcatura dei leucociti *in vitro*. Marcati con ^{99m}Tc , questi anticorpi monoclonali sono diretti contro alcune glicoproteine di superficie, e si legano quindi ai granulociti neutrofili e alle cellule mielocitiche del midollo osseo. Sono stati sviluppati e studiati diversi anticorpi di origine murina (ad esempio, NCA-95 IgG, NCA-90 Fab', anti SSEA-1 IgM), il cui uso clinico mostra però caratteristiche di biodistribuzione *in vivo* diverse da quelle dei leucociti autologhi marcati. Infatti, oltre che tramite il loro legame con i granulociti, gli anticorpi marcati si accumulano nel sito d'infezione principalmente per meccanismi non specifici legati all'aumentata permeabilità vascolare, mentre il legame specifico anticorpo-granulocita contribuisce alla ritenzione di radioattività nel sito di infezione. Le immagini ottenute con questi radiofarmaci permettono una buona visualizzazione delle infezioni periferiche dell'apparato locomotore; meno soddisfacenti sono invece i risultati ottenuti per lo studio di sepsi localizzate a livello del rachide o del bacino, come pure dell'addome e delle protesi vascolari. Inoltre, dato che si tratta di proteine di origine murina, questi radiofarmaci possono stimolare nel paziente la produzione di anticorpi umani antimurini (HAMA), con possibile comparsa di reazioni allergiche e/o produzione di immunocomplessi (e conseguente inattivazione dell'anticorpo usato a scopo diagnostico) in occasione di successive somministrazioni. Lo sviluppo di frammenti anticorpali, anziché di IgG intere, ha notevolmente ridotto i tempi di *clearance* e, quindi, anche il possibile sviluppo di HAMA, determinando così una maggiore possibilità di impiego nella pratica clinica. Gli anticorpi più usati sono rappresentati dal Leukoscan (Immunomedics GmbH, Darmstadt) e dal Granuloscint (Cis bio International, Parigi). Grazie alle sue piccole dimensioni, il ^{99m}Tc -Fab' (Leukoscan) presenta una *clearance* piuttosto rapida e una maggiore maneggevolezza; le immagini scintigrafiche sono acquisite in fase precoce (entro 6 ore dall'iniezione e.v.) e in fase tardiva (24 ore dopo l'iniezione e.v.). Nel caso in cui si utilizzi invece il prodotto ^{99m}Tc -IgG (Granuloscint), le immagini scintigrafiche sono acquisite dopo 6 e 24 ore dalla somministrazione del radiofarmaco. Un altro promettente radiofarmaco utile nella valutazione di bambini con segni/sintomi di appendicite acuta in virtù del suo legame selettivo al recettore CD-15 espresso dai granulociti neutrofili, è costituito da un anticorpo (IgM) marcato con ^{99m}Tc (non più disponibile tuttavia in commercio). Le acquisizioni scintigrafiche (*total body* e planari della regione d'interesse) sono effettuate dopo 4 e 24 ore dall'infusione del radiofarmaco, utilizzando i parametri comunemente impiegati per radiofarmaci marcati con ^{99m}Tc .

21.2.2

Proteine (lattoferrina) e siderofori batterici

21.2.2.1

Scintigrafia con ^{67}Ga -citrato

Il ^{67}Ga -citrato è un radiofarmaco ampiamente utilizzato in passato per lo studio dei processi infiammatori-infettivi. Lo ione $^{67}\text{Ga}^{++}$ è un analogo dello ione ferroso e a pH fisiologico si lega alla transferrina. Nonostante il meccanismo di accumulo del tracciante a livello del sito d'infezione non sia stato ancora del tutto chiarito, sembra che la sua localizzazione sia dovuta a un processo di diapedesi che coinvolge un fenomeno di diffusione passiva legato all'aumentata permeabilità capillare. Nello spazio intercellulare, il $^{67}\text{Ga}^{++}$ troverebbe poi la lattoferrina, prodotta dai granulociti (e anche dal tessuto tumorale) e i siderofori prodotti dai batteri, per i quali sembra avere maggiore affinità di legame rispetto alla transferrina. Per tale ragione, la scintigrafia con ^{67}Ga -citrato è stata impiegata per lo studio di differenti patologie come i linfomi, le patologie interstiziali polmonari (ad esempio, sarcoidosi), le flogosi acute ("marcatura" dei granulociti) e croniche ("marcatura" dei linfociti). Attualmente questa metodica è impiegata per valutare lo stato di attività di processi infiammatori-infettivi interstiziali polmonari (ad esempio, polmonite da *P. Carinii*, infezione tubercolare), in casi selezionati di febbre di natura da determinare, e per lo studio di alcuni processi di osteomielite cronica (soprattutto a localizzazione vertebrale). La via di eliminazione principale del ^{67}Ga -citrato è quella intestinale, per cui questo radiofarmaco non trova indicazione nello studio dei processi infiammatori-infettivi addominali.

Gli svantaggi della scintigrafia con ^{67}Ga -citrato sono rappresentati da:

- meccanismo aspecifico di localizzazione nella sede d'infezione, con visualizzazione fisiologica delle ghiandole lacrimali e mammarie (legata nel secondo caso all'elevata produzione di lattoferrine);
- scarsa specificità di patologia, con tendenza ad accumularsi anche nei tessuti neoplastici e nelle aree di rimodellamento osseo;
- elevata dose equivalente al paziente;
- relativa lentezza di localizzazione a livello dei siti d'infezione, con lunghi tempi di attesa per l'acquisizione delle immagini scintigrafiche (48-72 ore dall'iniezione del radioisotopo);
- metabolismo epatico, con eliminazione per via intestinale e "fisiologica" attività epatica e intestinale;
- scarsa qualità delle immagini per la presenza di elevata attività di fondo (oltre che per l'energia gamma non ottimale per la visualizzazione con la gamma-camera).

L'attività del radioisotopo da somministrare è di 185 MBq per via endovenosa. Le immagini scintigrafiche sono acquisite dopo 6, 24, e 48 ore, utilizzando collimatori per medie o alte energie, con picchi energetici a 185 e 296 Kev, con finestra del 20%. Nelle immagini planari (matrice 128×128, zoom 1,33) è raccomandato acquisire fino a 2 milioni di conti; 1 milione di conti con modalità SPECT (matrice 128×128, zoom 1,33; 360°; almeno 20 secondi per ogni vista). Come per altre indagini diagnostiche tipicamente a bassa definizione, la fusione di immagini realizzabile con apparecchiatura ibrida SPECT/TC migliora la possibilità di localizzare correttamente in senso anatomico-topografico eventuali aree di ipercaptazione, aumentando quindi la specificità della metodica.

21.2.3

Ipermetabolismo cellulare

21.2.3.1

PET con [¹⁸F]FDG

Il [¹⁸F]FDG può essere impiegato nella diagnostica PET dei processi flogistico-infettivi. Il meccanismo di accumulo del radiofarmaco è legato all'iperemia associata al processo flogistico acuto e al fatto che le cellule infiammatorie richiamate nel sito d'infezione presentano un elevato metabolismo e, quindi, un aumentato consumo di glucosio rispetto ai tessuti sani circostanti. Questa metodica, per l'elevata sensibilità diagnostica, può risultare di grande utilità nello studio di casi di febbre di origine sconosciuta e di processi infettivi del rachide.

21.2.4

Batteri

21.2.4.1

Scintigrafia con ^{99m}Tc-Ciprofloxacina

La ciprofloxacina è un antibiotico di sintesi (della classe dei fluorochinolonicici) con attività battericida, che blocca la replicazione batterica legandosi alla DNA-girasi e alla topoisomerasi. I vantaggi di utilizzare questo farmaco marcato con ^{99m}Tc nello studio delle sepsi sarebbero dovuti al suo meccanismo d'azione, che dovrebbe consentire la distinzione tra processi infiammatori e processi infettivi (l'ipotesi di base è infatti che interagisca solamente con batteri in fase di attiva proliferazione). Tuttavia, la ciprofloxacina marcata potrebbe essere richiamata anche nel sito di flogosi asettica e un'eventuale concomitante terapia antibiotica potrebbe ridurre l'attività replicativa batterica, diminuendo così notevolmente la sensibilità della metodica.

21.2.5

Target potenziali ancora in fase sperimentale

21.2.5.1

Scintigrafia con ¹¹¹In-Biotina

La vitamina H (Biotina) è un fattore di crescita batterica. La biotina marcata è quindi in grado di accumularsi nel sito d'infezione dove siano presenti batteri in crescita biotino-dipendente. La biotina, coniugata con il chelante DTPA, può essere direttamente marcata con ¹¹¹In mediante incubazione a temperatura ambiente per 15 minuti. Si utilizza in via ancora sperimentale, specialmente per lo studio della patologia flogistica vertebrale (spondilodiscite).

21.2.5.2

Scintigrafia con liposomi

I liposomi utilizzati per questo tipo di scintigrafia sono microsfele, costituite da un doppio strato lipidico che circonda un *core* acquoso, “stabilizzate” da un rivestimento idrofilico (ad esempio, poli-etilene-glicolico). I liposomi marcati con ^{99m}Tc -HMPAO o con ^{111}In -ossina sono stati utilizzati con buoni risultati nello studio dei processi flogistici acuti dell'apparato muscolo-scheletrico e dell'addome, senza trovare tuttavia applicazione diffusa nella pratica clinica.

21.2.5.3

Scintigrafia con Anticorpi monoclonali anti E-selectina

La E-selectina è una molecola di adesione prodotta dalle cellule endoteliali attivate dal processo infiammatorio-infettivo che, legandosi con i leucociti, ne favorisce la diapedesi. Sono stati sviluppati frammenti anticorpali F(ab')_2 di origine murina diretti verso la E-selectina per lo studio delle artriti e delle malattie infiammatorie intestinali. Il nuovo tracciante necessita comunque di ulteriori valutazioni per stabilire il suo effettivo ruolo diagnostico.

21.2.5.4

Scintigrafia con Ubiquidina 29-41

Il peptide sintetico Ubiquidina 29-41, analogo di quello umano, sembra avere un'alta specificità per i batteri. È stato marcato con ^{99m}Tc e utilizzato nel modello animale, con ottimi risultati nello studio di patologia infettiva dei tessuti molli.

21.3

Principali applicazioni cliniche

Riportiamo di seguito le principali patologie flogistiche in cui si utilizzano i radiofarmaci di flogosi decritti:

- malattie infiammatorie intestinali (morbo di Crohn, rettocolite ulcerosa);
- infezioni dell'apparato muscolo-scheletrico (artrite, osteomielite, infezione di protesi ortopediche, spondilodiscite, piede diabetico);
- infezioni di protesi vascolari;
- endocardite;
- infezioni cerebrali;
- febbre di origine sconosciuta (FUO).

21.3.1

Malattie infiammatorie intestinali

21.3.1.1

Morbo di Crohn

Si tratta di una malattia infiammatoria transmurale aspecifica, che colpisce più frequentemente la parte distale dell'ileo e il colon, ma che può localizzarsi in qualsiasi porzione del tratto gastro-intestinale e associarsi a manifestazioni sistemiche. La malattia è caratterizzata inizialmente da infiltrato infiammatorio (prevalentemente neutrofilo) a livello della parete intestinale, con formazione di ascessi. La diffusione transmurale dell'infiammazione causa linfedema e ispessimento della parete intestinale, che può evolvere in una fibrosi estesa; il mesentere è ispessito, edematoso e talvolta fibroso.

Oltre alla presenza di sintomi collegati con la patologia intestinale (diarrea, dolore addominale crampiforme), si associano spesso calo ponderale, febbre e manifestazioni sistemiche (non tutte contemporaneamente), come poliartrite migrante, sacroileite, spondilite anchilosante, dita a bacchetta di tamburo, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, episclerite, uveite, calcolosi renale, idronefrosi, infezioni genito-urinarie, colangite sclerosante primitiva, alterazioni del metabolismo dell'acido urico, ed episodi trombo-embolici.

Per quanto riguarda la diagnosi, la sintomatologia clinica e le alterazioni degli esami di laboratorio sono spesso aspecifici e possono risultare anche negativi in alcune fasi della malattia. L'esame radiologico del tenue permette di visualizzare il ridotto calibro delle anse ("segno della corda"), l'irregolarità del profilo mucoso, l'aspetto a "ciottolato", come pure eventuali stenosi, restringimenti e fistolizzazioni. L'esofago-gastro-duodenoscopia è indicata soltanto nel sospetto di interessamento dei tratti prossimali dell'intestino. La colonscopia permette l'esecuzione di prelievi biotipici essenziali per la diagnosi. Mentre la TC può essere particolarmente utile per determinare la presenza di complicanze extramurali (in particolare gli ascessi, con un'accuratezza diagnostica del 73,9%), la scintigrafia con indicatori positivi di flogosi/infezione (con accuratezza 85-98%) permette di ottenere informazioni aggiuntive in relazione allo stato di attività della malattia (Fig. 21.1) e di esplorare la presenza di altre manifestazioni flogistiche concomitanti eventualmente presenti in sede extra-addominale.

21.3.1.2

Retocolite ulcerosa

Malattia ulcero-infiammatoria cronica del colon, limitata alla mucosa e alla sottomucosa, che si estende in senso caudo-craniale e può associarsi a manifestazioni sistemiche. La malattia è caratterizzata da lesioni continue con progressiva infiltrazione della lamina propria da parte di plasmacellule, eosinofili, linfociti, mastcellule e leucociti polimorfonucleati; in fase avanzata si sviluppano ascessi nelle cripte, necrosi dell'epitelio e ulcerazione della mucosa. Nella fasi di attività della malattia la mucosa appare iperemica e friabile e possono formarsi lesioni ulcerose che rimangono limitate alla mucosa e alla sottomucosa. La malattia è caratterizzata da un andamento remittente a carattere recidivante, in cui gli episodi di diarrea e dolore addominale sono separati da interval-

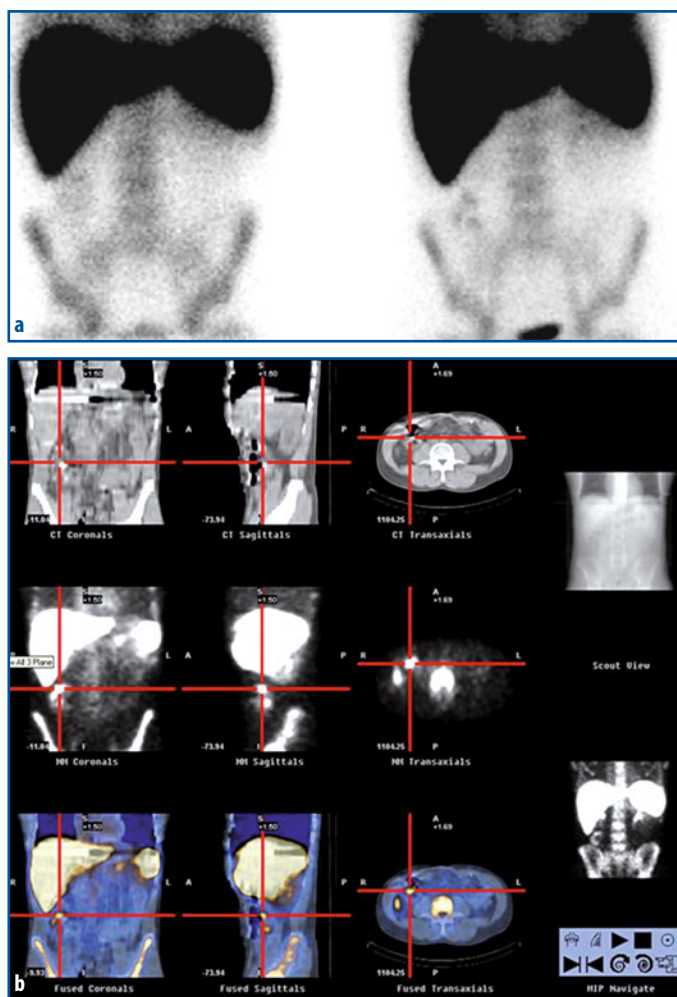


Fig. 21.1 a, b Scintigrafia con leucociti autologhi marcati con ^{99m}Tc -HMPAO in paziente con sospetto Morbo di Crohn. **a** L'acquisizione planare dell'addome in proiezione anteriore evidenzia area di iperaccumulo leucocitario in corrispondenza del quadrante addominale inferiore destro. **b** L'acquisizione SPECT/TC localizza la sede dell'iperaccumulo leucocitario in corrispondenza dell'ileo terminale

li asintomatici (mesi/anni). Le manifestazioni extra-addominali più frequenti sono poliartrite migrante, sacroileite, spondilite anchilosante, eritema nodoso, episclerite, uveite anteriore, pioderma gangrenoso, steatosi epatica, epatite autoimmune, colangite sclerosante primitiva (5%), e cirrosi.

La sintomatologia clinica e le alterazioni degli esami di laboratorio sono aspecifici, e possono essere negativi in alcune fasi della malattia. L'esame radiologico diretto in ortostatismo può essere utile nel sospetto di colite tossica/megacolon tossico (distensione del colon con multipli livelli idroaerei). La retto-sigmoido-colonscopia permette di eseguire prelievi biotipici (utili sia per la diagnosi che per il follow-up). La TC può essere particolarmente utile per determinare la presenza di manifestazioni extra-addominali. La scintigrafia con leucociti autologhi marcati fornisce informazioni aggiuntive sullo stato di attività della malattia e consente di identificare la presenza di altre manifestazioni flogistiche concomitanti eventualmente presenti in sede extra-addominale (Tabella 21.1).

Tabella 21.1 Protocollo e tecniche d'esame per le malattie infiammatorie intestinali

Indicazioni	<ul style="list-style-type: none"> – Localizzazione ed estensione della malattia – Valutazione del grado di attività di malattia – Diagnosi differenziale tra morbo di Crohn e rettocolite ulcerosa – Diagnosi differenziale tra malattia infiammatoria intestinale cronica e coliti aspecifiche o colon irritabile – Valutazione delle complicanze di malattia.
Preparazione del paziente	Digiuno da almeno 6 ore prima dell'esecuzione del prelievo ematico.
Precauzioni	Alcuni farmaci (cefalosporine, azatioprina, prednisolone, ciclofosfamide, nifedipina, sulfasalazina, ferro ed eparina) riducono la chemiotassi dei leucociti e, quindi, anche la sensibilità della metodica.
Documentazione richiesta	Quesito diagnostico e anamnesi (in particolare interventi chirurgici pregressi, come resezioni intestinali), valutazione clinica dell'attività di malattia (ad esempio, <i>Crohn Disease Activity Index</i>), esami di laboratorio con indici di flogosi, indagini strumentali già eseguite dal paziente (in particolare esami endoscopici, TC, RM).
Radiofarmaci e attività	<p>^{99m}Tc-HMPAO-leucociti misti autologhi (o granulociti puri):</p> <ul style="list-style-type: none"> – adulto: 370-555 MBq; – bambino: attività adeguata al peso corporeo (dose minima 185 MBq). <p>Per la scintigrafia con ¹¹¹In-ossina-leucociti misti autologhi (o granulociti puri): 10-18,5 MBq per il bambino e 20-40 MBq per l'adulto.</p>
Tecnica scintigrafica	<p>^{99m}Tc-HMPAO-leucociti: immagini <i>total body</i> e planari dell'addome in proiezione anteriore e posteriore a 0,5, 1, e 2, due ore dopo re-iniezione della preparazione cellulare. In caso di sospetta localizzazione rettale/anale: acquisizioni planari in proiezione pelvica ottenute con il paziente seduto sul collimatore (valutazione più accurata). Acquisizione SPECT utile a 2 ore. Nei pazienti con Morbo di Crohn e sospetta localizzazione esofagea della malattia: acquisizione del torace in proiezione anteriore.</p> <p>¹¹¹In-ossina-leucociti: immagini <i>total body</i> e planari dell'addome in proiezione anteriore, posteriore, e pelvica dopo 1 e 4 ore dalla re-iniezione, utilizzando un collimatore per medie energie.</p>
Elaborazione	Elaborazione classica delle immagini SPECT, quando acquisite.
Analisi	<p>Descrizione delle aree di captazione patologica delle cellule marcate nei quadranti della regione addominale, descrivendo il tratto d'intestino coinvolto con valutazione del grado di captazione dei leucociti marcati in ogni segmento, confrontando il grado di attività con quella dell'ala iliaca e del fegato:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 negativo + captazione inferiore a quella dell'ala iliaca ++ captazione uguale a quella dell'ala iliaca +++ captazione superiore a quella dell'ala iliaca, ma inferiore a quella epatica ++++ captazione superiore a quella epatica. <p>La valutazione del grado di positività è di norma effettuata nelle immagini a 2-3 ore. Fistole e ascessi possono essere visualizzati solo nelle acquisizioni tardive.</p>
Possibili cause di errore	Iniezioni fuori vena, errori nel processo di separazione/marcatura dei leucociti, artefatti dovuti alla presenza di accumulo addominale aspecifico di complessi idrofili secondari del ^{99m} Tc, particolarmente a carico del cieco e del colon ascendente (non compaiono prima di 3 ore dall'iniezione del radiofarmaco).

21.3.2 Infezioni dell'apparato muscolo-scheletrico

21.3.2.1 Artrite infettiva

Infiammazione dell'articolazione conseguente a infezione batterica, fungina, o virale dei tessuti sinoviali o periarticolari. Abitualmente è monoarticolare (80% dei casi); le forme poliarticolari si verificano di solito in pazienti con artrite cronica o con protesi articolari. La diffusione dei microrganismi al tessuto sinoviale può avvenire per batteriemia, per penetrazione diretta dall'esterno (morsi, chirurgia, traumi penetranti), o per contiguità da focolai infettivi vicini (osteomielite, ascessi dei tessuti molli, ferita infetta). I germi si moltiplicano nel liquido e nel tessuto sinoviale di rivestimento; i polimorfonucleati migrano nell'articolazione, fagocitano i germi infettanti e determinano il rilascio di enzimi lisosomiali in sede intra-articolare con conseguente danno alla sinovia, ai legamenti e alla cartilagine. Nelle infezioni croniche la membrana sinoviale può proliferare (formando un panno) ed erodere la cartilagine articolare e l'osso subcondrale.

L'artrite batterica acuta insorge rapidamente (ore/giorni) con dolore articolare progressivo (moderato/grave) peggiorato dal movimento, dolorabilità, segni locali d'infiammazione (spesso è presente versamento sieroso/purulento) e limitazione funzionale; la febbre può essere assente o bassa (50%). Le infezioni delle protesi articolari che si verificano entro 1 anno dall'intervento chirurgico di impianto sono associate solitamente a una storia di infezione post-operatoria della ferita chirurgica, che inizialmente sembra risolversi, ma che in realtà persiste fino alla comparsa della sintomatologia.

La diagnosi clinica non è difficile quando le manifestazioni infiammatorie articolari sono contemporanee o in vicinanza di un manifesto episodio infettivo; quando invece l'infezione sia sconosciuta o pauci-sintomatica, la diagnosi può essere difficile. In circa la metà dei casi si ha leucocitosi e aumento degli indici di flogosi. L'esame del liquido sinoviale dell'articolazione tumefatta di solito rivela leucocitosi (>20 000-100 000/μL), con prevalenza di polimorfonucleati nelle forme acute. L'emocoltura è positiva nel 60-75% dei casi durante la prima settimana; la coltura di liquido articolare nelle tenosinoviti in fase precoce è talvolta negativa, mentre è frequentemente positiva nell'artrite franca purulenta. L'esame radiologico in fase precoce rileva tumefazione dei tessuti molli e i segni del versamento articolare, mentre dopo 10-14 giorni compaiono il restringimento dello spazio articolare (segno della distruzione articolare), erosioni, o *foci* di osteomielite subcondrale. Nell'artrite batterica cronica, lo spazio articolare è conservato più a lungo e si verificano erosioni marginali e sclerosi ossea. La scintigrafia ossea con difosfonati presenta un'accuratezza del 77% (vasospasmo, ascessi e trombosi vascolare possono infatti alterare l'aumentata captazione causata dall'infezione). La scintigrafia con leucociti marcati, è molto più sensibile nelle infezioni acute che in quelle croniche, mostrando iperaccumulo dell'indicatore in corrispondenza del liquido sinoviale purulento (Fig. 21.2, Tabella 21.2).

Fig. 21.2 Scintigrafia con leucociti autologhi marcati con ^{99m}Tc -HMPAO in paziente con sospetta artrite settica del ginocchio destro. Le immagini statiche planari precoci (*in alto*) e tardive (*al centro*) nelle due proiezioni anteriore e posteriore e in proiezione laterale (*in basso*) evidenziano iperaccumulo dei leucociti marcati in corrispondenza della cavità articolare del ginocchio destro

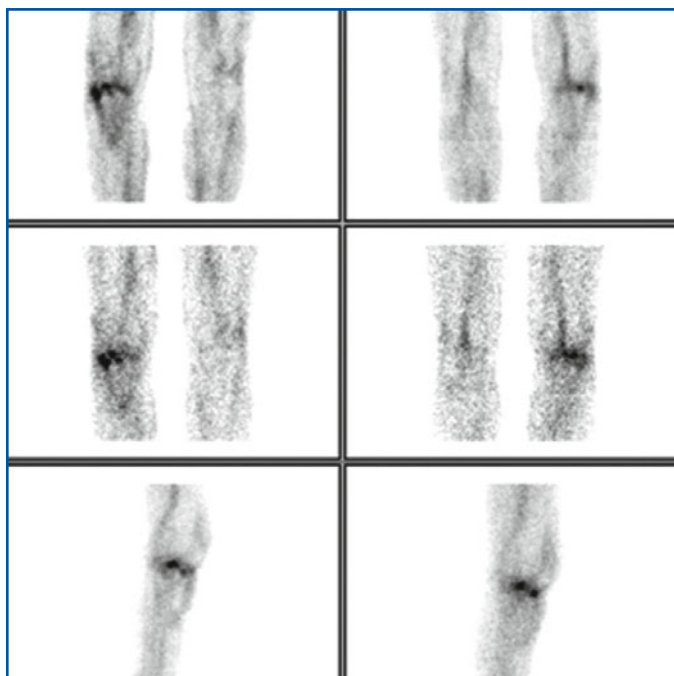


Tabella 21.2 Protocollo e tecniche d'esame per artrite infettiva. Riprodotta ed elaborata con autorizzazione AIMN

Indicazioni	^{99m}Tc -HMPAO-/ ^{111}In -ossina-leucociti: <ul style="list-style-type: none"> – Sospetto di infezione di protesi d'anca o ginocchio pre-reimpianto – Valutazione di infezione di protesi d'anca o ginocchio dopo trattamento antibiotico (previo adeguato periodo di sospensione della terapia antibiotica) ^{99m}Tc -difosfonati: <ul style="list-style-type: none"> – Sospetto di mobilizzazione di protesi dolorose d'anca e ginocchio ^{67}Ga -citrato: <ul style="list-style-type: none"> – Valutazione di infezioni dell'osso centrale (cranio, rachide, gabbia toracica, bacino).
Preparazione del paziente	Diggiuno da almeno 6 ore prima dell'esecuzione del prelievo ematico e adeguata pulizia della ferita (se esiste un tramite fistoloso) prima di acquisire le immagini nel caso di scintigrafia con i leucociti marcati. Adeguata idratazione nel caso di scintigrafia con difosfonati.
Precauzioni	Alcuni farmaci (cefalosporine, azatioprina, prednisolone, ciclofosamide, nifedipina, sulfasalazina, ferro ed eparina) riducono la chemiotassi dei leucociti e quindi anche la sensibilità della metodica. Sospendere, quando possibile, la terapia antibiotica almeno 1 settimana prima dell'esame con i leucociti marcati e almeno 4 giorni prima dell'esame con anticorpi anti-granulociti. Gli steroidi riducono la captazione, i chemioterapici aumentano la ritenzione renale, e gli estrogeni (accumulo a livello mammario) alterano la distribuzione dei difosfonati.
Documentazione richiesta	Quesito diagnostico e anamnesi (in particolare interventi chirurgici ortopedici pregressi e terapia farmacologica in atto), esame obiettivo (valutazione di eventuali sintomi funzionali), esami di laboratorio, indagini strumentali (in particolare Rx, TC, RM) già eseguite dal paziente.

(cont. →)

(cont.)

Radiofarmaci e attività	^{99m} Tc-HMPAO-leucociti (o granulociti puri): 370-550 MBq ¹¹¹ In-ossina-leucociti (o granulociti puri): 20-40 MBq ^{99m} Tc-difosfonati: 700-1110 MBq ⁶⁷ Ga-citrato: 185 MBq
Tecnica scintigrafica	^{99m} Tc-HMPAO-leucociti: acquisizione di immagini planari (proiezioni anteriore e laterale, con matrice 256×256) 60 min, 3-5 e 20 ore (500 Kcount) dopo l'iniezione del radiofarmaco. Utile esame tomografico. ¹¹¹ In-ossina-leucociti: acquisizione di immagini planari (proiezioni anteriore e laterale), con matrice 256×256, 24 ore dopo l'iniezione del radiofarmaco. Utile esame tomografico. ^{99m} Tc-difosfonati: scintigrafia trifasica: <ol style="list-style-type: none"> 1. Fase angiografica: acquisizione dinamica sulla sede d'interesse di 60 frame (0,5 sec/frame). 2. Fase di <i>blood pool</i>: acquisizione di immagini planari di 3-5 minuti, con matrice min 128×128, entro 10 minuti dalla somministrazione del radiofarmaco. 3. Fase metabolica ossea: acquisizione di immagini planari mirate e <i>total body</i> (proiezioni anteriore e laterale) con matrice minima 128×128, 2-3 ore dopo l'iniezione del radiofarmaco. ⁶⁷ Ga-citrato: acquisizione di immagini planari con matrice 256×256, 24 e 72 ore (500 Kcount) dopo l'iniezione del radiofarmaco. È consigliabile prolungare le osservazioni fino alla 24 ^a ora, soprattutto nelle infezioni croniche. Per la valutazione delle infezioni localizzate allo scheletro assiale e per quelle ossee croniche o secondarie si consiglia almeno un'acquisizione con doppio isotopo, 3 ore dopo somministrazione di ^{99m} Tc-MDP (370 MBq).
Elaborazione	^{99m} Tc-difosfonati: elaborazione dell'acquisizione dinamica, definizione delle ROI per la costruzione delle curve attività/tempo. ^{99m} Tc-HMPAO-leucociti: elaborazione classica delle immagini SPECT, quando acquisite. ¹¹¹ In-ossina-leucociti: elaborazione classica delle immagini SPECT quando acquisite. ⁶⁷ Ga-citrato: nessuna elaborazione.
Analisi	^{99m} Tc-difosfonati: analisi e confronto delle curve attività/tempo; analisi visiva delle aree di ipercaptazione. ^{99m} Tc-HMPAO-leucociti: analisi visiva con valutazione delle differenze di captazione tra le immagini precoci e tardive (dopo normalizzazione, applicando eventualmente all'immagine tardiva un filtro di <i>smoothing</i> spaziale a 9 punti moderato), tenuto conto della fisiologica distribuzione del radiofarmaco. Le aree in cui la radioattività aumenta nel tempo rispetto all'area di midollo osseo presa come riferimento o che si modificano sostanzialmente di forma, sono infette. Se si rileva un accumulo nei tessuti molli che non si modifica sostanzialmente nel tempo rispetto all'attività vascolare, si tratta verosimilmente di una flogosi asettica (intervento troppo recente). ¹¹¹ In-ossina-leucociti: analisi visiva con valutazione delle differenze di captazione tra le immagini precoci e tardive, tenuto conto della fisiologica distribuzione del radiofarmaco. ⁶⁷ Ga-citrato: analisi visiva e valutazione delle differenze di captazione tra le immagini precoci e tardive. Confrontare le immagini del ⁶⁷ Ga con quelle del tracciante osteotropo (^{99m} Tc-difosfonato); se nella zona di interesse è più intenso l'accumulo del tracciante di flogosi rispetto all'osso sano, si parla di infezione, mentre nel caso sia più intenso l'accumulo del tracciante osteotropo, ci si riferisce a una frattura (non consolidata).
Possibili cause di errore	Iniezioni fuori vena, interferenza farmacologica, errori nel processo di separazione/marcatura dei leucociti, falsi negativi nelle infezioni croniche (aree fredde nel 30-75% dei casi delle infezioni scheletriche assiali).

21.3.2.2

Osteomielite

L'osteomielite (che consiste nell'infiammazione e distruzione ossea causata da batteri, micobatteri, virus, parassiti, e funghi) può rappresentare la complicità di un'infezione sistemica oppure essere la manifestazione di un processo infettivo che si localizza primitivamente in corrispondenza dell'osso. La via di trasmissione più frequente è quella ematogena, ma gli agenti infettanti possono anche penetrare direttamente dall'esterno (fratture esposte, chirurgia ortopedica, traumi penetranti), o per contiguità da tessuti infetti (ad esempio, infezione di una protesi articolare).

La proliferazione dei batteri nell'osso determina una reazione infiammatoria acuta che porta velocemente alla necrosi (in circa 48 ore). Il rimodellamento dell'osso normale, infatti, è alterato dal potere osteolitico delle citochine prodotte dalla reazione infiammatoria. I batteri e il processo infiammatorio si diffondono fino al periostio, dove formano ascessi; la rottura del periostio può determinare la formazione di una fistola che drena spontaneamente attraverso la cute. Il coinvolgimento del periostio compromette ulteriormente il flusso ematico nelle regioni colpite; la lesione suppurativa e l'ischemia sono responsabili della necrosi ossea segmentaria (sequestro), con conseguente reazione infiammatoria che aumenta il riassorbimento osseo e induce lo sviluppo di tessuto fibroso e osso reattivo, che si deposita a rivestire il segmento necrotico (involucro).

Dal punto di vista clinico, i pazienti con osteomielite acuta presentano solitamente dolore (moderato/intenso), febbre, leucocitosi, alterazione degli indici di flogosi. Sono spesso presenti i segni locali d'infezione/infiammazione (arrossamento, calore, tumefazione e dolorabilità). La presenza di dolore osseo localizzato, febbre, e malessere suggeriscono un'osteomielite. Le prime alterazioni (osteonecrosi, tumefazione, scollamento periostale, riduzione in altezza del corpo vertebrale o appiattimento dello spazio discale intervertebrale adiacente) sono evidenti all'esame Rx standard dopo 3-4 settimane dall'esordio. La TC può definire con maggiore risoluzione dell'esame planare le anomalie ossee ed evidenziare l'eventuale formazione di ascessi paravertebrali. La RM è estremamente sensibile, dato che può rilevare la malattia negli stadi iniziali prima che siano radiologicamente evidenti le alterazioni ossee (accuratezza 88,7%). L'ecografia è utile nello studio di ascessi periossei e di raccolte liquide. La biopsia ossea con ago o durante intervento di toilette chirurgica dell'ascesso permettono l'esame colturale con un'accuratezza 88,4%, mentre la coltura del drenaggio dalle fistole non è affidabile per la diagnosi eziologica di un'osteomielite sottostante, a causa delle frequente contaminazione con popolazioni batteriche sulla superficie cutanea. La scintigrafia con leucociti autologhi marcati (o con altro indicatore di infezione) permette di identificare la presenza di un focolaio settico osseo attivo (accuratezza 89%) (Figg. 21.3 e 21.4) e, soprattutto con l'ausilio dell'acquisizione SPECT/TC, la sua estensione, sia in ambito osseo sia verso i tessuti molli adiacenti (Tabella 21.3).

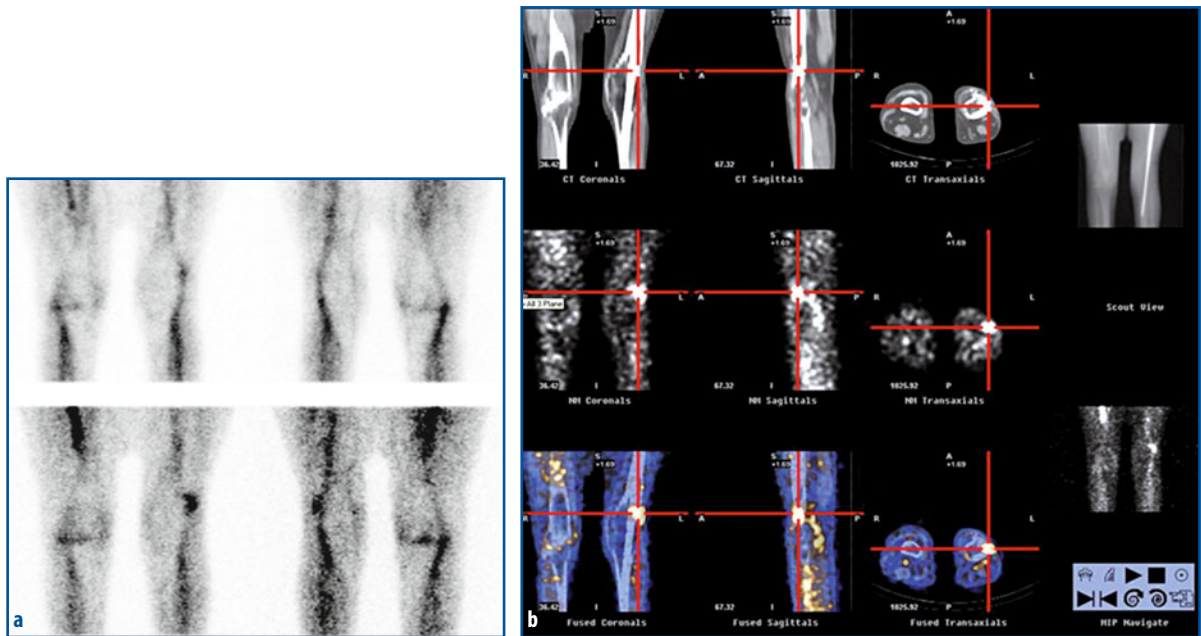


Fig. 21.3 a, b Scintigrafia con leucociti autologhi marcati con ^{99m}Tc -HMPAO in paziente portatore di esteso mezzo di sintesi (impiantato dopo frattura di femore) con sospetta infezione del ginocchio sinistro. **a** Acquisizione planare precoce nelle due proiezioni anteriore e posteriore (*in alto*) e tardiva (*in basso*) delle ginocchia: si evidenzia un'area di iperaccumulo leucocitario in corrispondenza della regione supero-laterale del ginocchio sinistro. **b** Acquisizione SPECT/TC: precisa localizzazione della sede di iperaccumulo leucocitario in sede corticale laterale femorale sinistra contigua al mezzo di sintesi femoro-tibiale

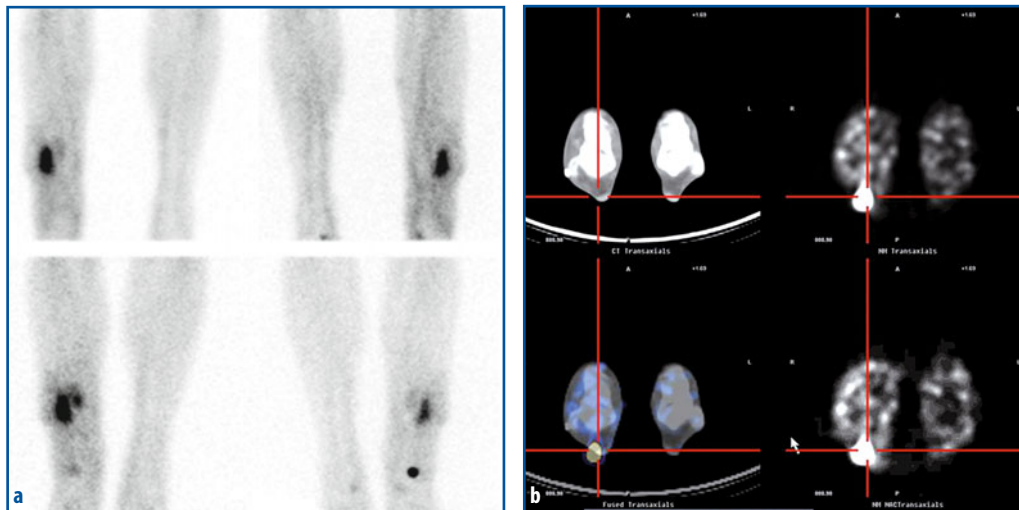


Fig. 21.4 a, b Scintigrafia con leucociti autologhi marcati con ^{99m}Tc -HMPAO in paziente con sospetta osteomielite tibiale destra. **a** Acquisizione planare precoce nelle due proiezioni anteriore e posteriore (*in alto*) e tardiva (*in basso*) delle gambe: si evidenziano due aree di iperaccumulo leucocitario (la maggiore in corrispondenza del terzo inferiore della diafisi tibiale e la minore presso la metafisi distale tibiale di destra). **b** Acquisizione SPECT/TC: precisa localizzazione delle sedi di iperaccumulo leucocitario, rispettivamente in sede diafisaria tibiale (terzo distale) e in corrispondenza del tendine di Achille

Tabella 21.3 Protocollo e tecniche d'esame per osteomielite. Riprodotta ed elaborata con autorizzazione AIMN

Indicazioni	^{99m} Tc-HMPAO-/ ¹¹¹ In-ossina-leucociti: <ul style="list-style-type: none"> – Osteomieliti subacute e croniche – Artriti settiche – Fratture post-traumatiche e pseudoartrosi dell'osso periferico – Infezioni dei tessuti molli (esclusi fegato, milza e rene) ^{99m} Tc-difosfonati: <ul style="list-style-type: none"> – Osteomielite acuta – Screening dell'osteomielite ematogena in età pediatrica (spesso multifocale) ^{99m} Tc-MoAb-antigranulociti <ul style="list-style-type: none"> – Osteomieliti subacute/croniche periferiche.
Preparazione del paziente	<p>Digiuno da almeno 6 ore prima dell'esecuzione del prelievo ematico e adeguata pulizia della ferita, se esiste un tramite fistoloso, prima di acquisire le immagini nel caso di scintigrafia con i leucociti marcati.</p> <p>Adeguata idratazione nel caso di scintigrafia con difosfonati.</p>
Precauzioni	<p>Alcuni farmaci (cefalosporine, azatioprina, prednisolone, ciclofosfamide, nifedipina, sulfasalazina, ferro ed eparina) riducono la funzionalità dei leucociti e, quindi, anche la sensibilità della metodica. Sospendere, quando possibile, la terapia antibiotica almeno 1 settimana prima dell'esame con i leucociti marcati e almeno 4 giorni prima dell'esame con anticorpi anti-granulociti.</p> <p>Gli steroidi riducono la captazione, i chemioterapici aumentano la ritenzione renale, e gli estrogeni (accumulo a livello mammario) alterano la distribuzione dei difosfonati.</p>
Documentazione richiesta	<p>Quesito diagnostico e anamnesi (in particolare interventi chirurgici ortopedici pregressi e terapia farmacologica in atto), esame obiettivo, esami di laboratorio, indagini strumentali (in particolare Rx, TC, RM) pregresse eseguite dal paziente.</p>
Radiofarmaci e attività	^{99m} Tc-HMPAO-leucociti (o granulociti puri): 370-555 MBq ¹¹¹ In-ossina-leucociti (o granulociti puri): 20-40 MBq ^{99m} Tc-difosfonati: 700-1110 MBq ^{99m} Tc-MoAb-antigranulociti: 500-700 MBq.
Tecnica scintigrafica	^{99m} Tc-HMPAO-leucociti: acquisizione di immagini planari (proiezioni anteriore e laterale, con matrice 256×256), 45-60 minuti, 3-5 e 20 ore (500 <i>Kcount</i> in prima giornata) dopo l'iniezione del radiofarmaco. Utile esame tomografico. ¹¹¹ In-ossina-leucociti: acquisizione di immagini planari (proiezioni anteriore e laterale, con matrice 256×256), 4 e 24 ore dopo l'iniezione del radiofarmaco. Utile esame tomografico. ^{99m} Tc-difosfonati: Studio trifasico: <ol style="list-style-type: none"> 1. Fase angiografica: acquisizione dinamica sulla sede d'interesse di 60 <i>frame</i> (0,5 <i>sec/frame</i>). 2. Fase di <i>blood pool</i>: acquisizione di immagini planari di 3-5 min, con matrice minima di 128×128, entro 10 minuti dalla somministrazione del radiofarmaco. 3. Fase metabolica ossea: acquisizione di immagini planari mirate e <i>total body</i> (proiezioni anteriore e laterale, con matrice minima di 128×128), 2 ore dopo l'iniezione del radiofarmaco. ^{99m} Tc-MoAb-antigranulociti: acquisizione di immagini planari (proiezioni anteriore e laterale, con matrice 256×256), 1, 6 e 24 ore (500 <i>Kcount</i> in prima giornata) dopo l'iniezione del radiofarmaco. È consigliabile prolungare le osservazioni fino alla 24 ^a ora, soprattutto nelle infezioni croniche.
Elaborazione	^{99m} Tc-difosfonati: elaborazione dell'acquisizione dinamica, disegno di ROI per la costruzione delle curve attività/tempo. ^{99m} Tc-HMPAO-leucociti: elaborazione classica delle immagini SPECT quando eseguite. ¹¹¹ In-ossina-leucociti: elaborazione classica delle immagini SPECT quando eseguite. ^{99m} Tc-MoAb-antigranulociti: elaborazione classica delle immagini SPECT quando eseguite.

(cont. →)

(cont.)

Analisi	<p>^{99m}Tc-difosfonati: analisi e confronto delle curve attività/tempo. Analisi visiva delle aree di ipercaptazione.</p> <p>^{99m}Tc-HMPAO-leucociti: analisi visiva con valutazione delle differenze di captazione tra le immagini precoci e tardive (dopo normalizzazione applicando eventualmente all'immagine tardiva un filtro di <i>smoothing</i> spaziale a 9 punti moderato), tenuto conto della fisiologica distribuzione del radiofarmaco. Le aree in cui la radioattività aumenta nel tempo rispetto all'area di midollo osseo presa come riferimento o che si modificano sostanzialmente di forma, sono infette. Se si rileva un accumulo nei tessuti molli che non si modifica sostanzialmente nel tempo rispetto all'attività vascolare, si tratta verosimilmente di una flogosi asettica (intervento troppo recente).</p> <p>¹¹¹In-ossina-leucociti: analisi visiva con valutazione delle differenze di captazione tra le immagini precoci e tardive, tenuto conto della fisiologica distribuzione del radiofarmaco.</p> <p>^{99m}Tc-MoAb-antigranulociti: analisi visiva con valutazione delle differenze di captazione tra le immagini precoci e tardive.</p>
Possibili cause di errore	Iniezioni fuori vena, interferenza farmacologica, errori nel processo di separazione/marcatura dei leucociti, falsi negativi nelle infezioni croniche (aree fredde nel 30-75% dei casi delle infezioni scheletriche assiali).

21.3.2.3

Spondilodiscite

Infezione microbica del disco intervertebrale con interessamento dei piatti cartilaginei e/o dei corpi vertebrali. La via di trasmissione più frequente è quella ematogena, ma l'agente infettante può anche penetrare direttamente dall'esterno (traumi penetranti o interventi chirurgici). La maggior parte delle spondilodisciti post-chirurgiche inizia come discite (infezione primaria del nucleo polposo) e si trasforma successivamente in spondilodiscite (che può progredire fino a determinare una distruzione del corpo vertebrale). La localizzazione più frequente è quella lombare (50-60%), seguita dalla dorsale e da quella cervicale. Il microrganismo determina un focolaio iniziale che, superando il piatto cartilagineo, diffonde al metamero contiguo estendendosi in sede peri- e paravertebrale; il processo infettivo tende a infiltrare e distruggere la corticale, indebolendo la struttura dell'osso e predisponendolo a fratture patologiche.

Il sintomo più comune è il dolore (intenso, continuo, localizzato/irradiato, che non recede con il riposo, resistente agli analgesici) che può essere associato ad astenia, febbre, compromissione dello stato generale e deficit neurologici (compressione del midollo/nervi spinali e crolli vertebrali). Si associano aumento degli indici di flogosi, leucocitosi, modesta anemia.

La spondilodiscite presenta problemi diagnostici in fase precoce, poiché nelle fasi iniziali della malattia i sintomi e segni clinici sono sovrapponibili a quelli di altre patologie. L'emocultura e l'ago-biopsia (sensibilità del 75%) permettono talvolta l'individuazione del germe patogeno. I segni radiografici sono tardivi rispetto alla manifestazione clinica; la RM è attualmente l'esame di scelta, in quanto consente lo studio delle alterazioni morfologiche presenti (modeste nelle prime fasi di malattia) e la valutazione dell'estensione del processo infettivo. In caso di spondilodiscite post-chirurgica, la sensibilità e la specificità delle metodiche radiologiche si riducono ulteriormente per la pre-

senza di tessuto cicatriziale e/o reattivo post-intervento. In questi casi sono particolarmente utili la scintigrafia con ^{67}Ga -citrato (specificità dell'85,5%) (Fig. 21.5, relativa a una fase iniziale della malattia) e la PET con ^{18}F FDG (alta specificità) (Fig. 21.6). In caso di spondilodiscite, la scintigrafia con leucociti marcati può risultare di difficile interpretazione diagnostica. L'edema e l'infiltrazione leucocitaria sono infatti fenomeni

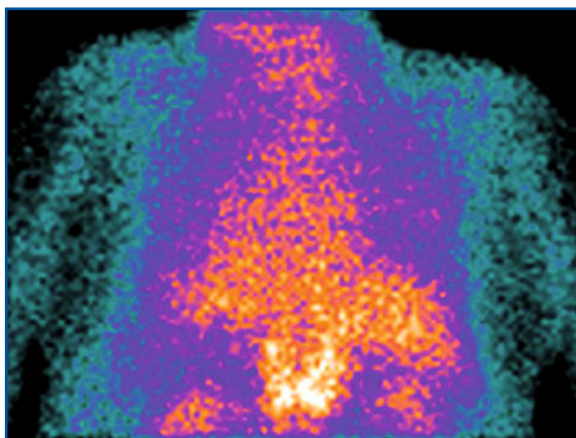


Fig. 21.5 Scintigrafia con ^{67}Ga -citrato in paziente con sospetta spondilodiscite dorsale. L'acquisizione planare a 24 ore del rachide dorsale in proiezione posteriore evidenzia iperaccumulo del radiofarmaco in corrispondenza di D12

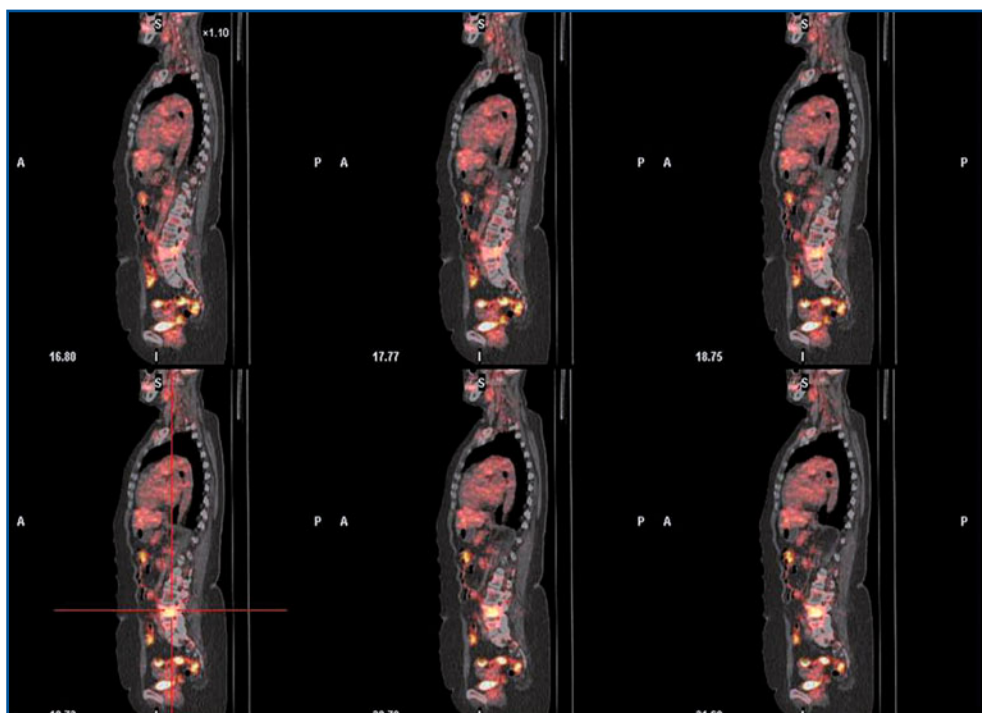


Fig. 21.6 PET/TC con ^{18}F FDG in paziente con sospetta spondilodiscite lombare. La sequenza di immagini di fusione PET/TC su diversi piani successivi in sezione sagittale evidenzia un iperaccumulo del radiofarmaco in corrispondenza di pressoché tutto il corpo vertebrale di L4

correlati all'inizio del processo flogistico, quando la scintigrafia con leucociti evidenzia un iperaccumulo nella regione vertebrale interessata; nella fase infiammatoria successiva, l'esame scintigrafico può invece rilevare un'area di ipocaptazione o una lacuna di captazione della stessa regione vertebrale, dovuta a processi di trombosi e ischemia locale (Fig. 21.7, Tabella 21.4).

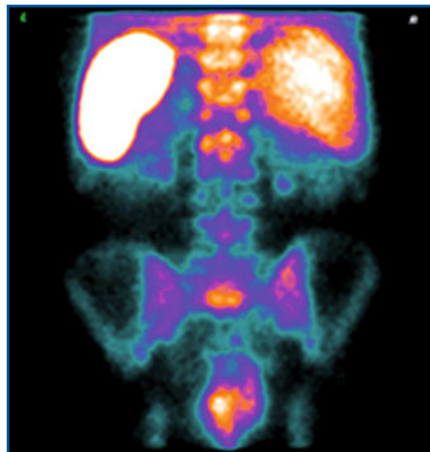


Fig.21.7 Scintigrafia con leucociti autologhi marcati con ^{99m}Tc -HMPAO in paziente con sospetta spondilodiscite a livello di L3-L5. L'immagine (acquisita in proiezione posteriore) rileva la fisiologica distribuzione dei leucociti nei corpi vertebrali non affetti, mentre l'interessamento vertebrale nei livelli L3-L4 è evidenziato da un difetto della fisiologica captazione a questo livello

Tabella 21.4 Protocollo e tecniche d'esame per spondilodiscite. Riprodotta ed elaborata con autorizzazione AIMN

Indicazioni	<ul style="list-style-type: none"> – Sospetta spondilodiscite post-chirurgica – Sospetta spondilodiscite con TC e/o RM negativa/dubbia e/o scintigrafia ossea positiva.
Preparazione del paziente	Digiuno da almeno 6 ore per l'esame PET.
Precauzioni	^{18}F FDG: Glicemia <180 mg/dL (inibizione competitiva della captazione del radiofarmaco da parte del D-glucosio).
Documentazione richiesta	Quesito diagnostico e anamnesi (in particolare interventi chirurgici pregressi), indagini strumentali (TC, RM) pregresse eseguite dal paziente.
Radiofarmaci e attività	^{18}F FDG: 370 MBq ^{67}Ga -cittrato: 185 MBq ^{99m}Tc -difosfonati: 700-1110 MBq
Tecnica scintigrafica	^{18}F FDG: acquisizione di immagini PET 1 ora dopo l'iniezione e.v. del radiofarmaco. ^{67}Ga -cittrato: acquisizione di immagini planari (nelle proiezioni più idonee) e SPECT del rachide a 6, 24 e 48 ore dall'iniezione e.v. del radiofarmaco. ^{99m}Tc -difosfonati: acquisizione <i>total body</i> + eventuale SPECT del rachide 2-3 ore dopo la somministrazione.
Elaborazione	Elaborazione delle immagini SPECT o PET.
Analisi	Analisi visiva con valutazione delle differenze di captazione nella zona d'interesse tra le immagini ottenute con ^{67}Ga -cittrato e quelle ottenute con ^{99m}Tc -difosfonati: <ul style="list-style-type: none"> – infezione: captazione ^{67}Ga-cittrato > captazione ^{99m}Tc-difosfonati; – lesione ossea non infettiva: captazione ^{67}Ga-cittrato < captazione ^{99m}Tc-difosfonati.
Possibili cause di errore	Presenza di placche metalliche o di esiti di laminectomia; neoplasie primitive o secondarie del rachide; spondiliti reattive.

21.3.2.4

Piede diabetico

Si tratta di una complicanza del diabete, rappresentata da infezione dei tessuti molli e ossei del piede, che riconosce come condizione predisponente più importante la polineuropatia diabetica; infatti, la denervazione sensoriale compromette la percezione dei traumi minori provocati da cause banali, e le alterazioni della sensibilità propriocettiva conducono ad anomalie di distribuzione del carico corporeo e, talvolta, allo sviluppo di un'artropatia di Charcot. Il rischio di infezioni da funghi e batteri è aumentato a causa della depressione dell'immunità cellulare provocata dall'iperglicemia acuta e dai deficit circolatori indotti dall'iperglicemia cronica. Molti casi di osteomielite del piede o della gamba nei diabetici iniziano come ulcere croniche perforanti. Queste possono cicatrizzare e recidivare ripetutamente nell'arco di lunghi periodi di tempo, perché i fattori che predispongono alla scarsa nutrizione tissutale e alle ridotte difese antimicrobiche rimangono immutati. Il processo iniziale porta alla formazione di lesioni interdigitali umide, rotture, fissurazioni e ulcerazioni che favoriscono l'invasione batterica secondaria, con conseguente propagazione per via diretta all'osso sottostante.

Nel paziente diabetico il meccanismo per cui il processo infettivo determina, nel sito interessato, un'iperemia reattiva (veicolo di cellule immunocompetenti ad azione macrofagica e battericida) è modificato per la concomitante presenza di arteriopatia (riduzione del flusso di sangue e di ossigeno) e di endotossine, prodotte dai germi, che provocano necrosi cellulare e trombosì vasale (ipoafflusso tissutale). La necrosi cellulare induce poi liberazione di enzimi lisosomiali, vasodilatazione locale, aumento della permeabilità vascolare ed edema, con conseguente compressione meccanica del microcircolo e ulteriore riduzione dell'afflusso ematico. Dal punto di vista anatomicopatologico, la lesione può essere distinta in: cellulite superficiale (interessamento del derma con secrezione modesta ed eritema perilesionale limitato), cellulite suppurativa (interessamento della cute e del sottocute con fascia muscolare indenne, associato a secrezione abbondante e purulenta e a vasto eritema perilesionale), fascite necrotizzante (infezione estesa alla fascia muscolare, con necrosi e colliquazione tissutale), cellulite necrotizzante (necrosi estesa al muscolo e ai tendini, con possibile interessamento delle strutture ossee), e gangrena.

I primi sintomi (ipo-iperestèsie, alterazioni della sensibilità e assenza del riflesso Achilleo) sono generalmente legati alla polineuropatia. L'ulcera neuropatica tende a localizzarsi nelle zone di maggior pressione (calcagno e teste metatarsali) e appare circondata da cute ipercheratosica (margini irregolari e mal definiti), a differenza di quella ischemica (che presenta margini definiti a stampo ed è circondata da cute sottile e atrofica). Il piede è rossastro, ha una temperatura aumentata, e può essere deforme. L'arteriopatia ostruttiva periferica, quando presente, è precoce e rapidamente progressiva. Colpisce prevalentemente le arterie di piccolo calibro bilateralmente (interessamento dei vasi sottopoplitei). Una caratteristica tipica è l'assenza, a causa della concomitante neuropatia sensitiva, della *claudicatio intermittens*.

La sintomatologia clinica e la comune diagnostica per immagini non sono in grado di distinguere con certezza l'osteomielite dalle lesioni dell'osteopatia diabetica o dalle malattie articolari neuropatiche che si verificano nella neuropatia periferica grave; la biopsia ossea rappresenta pertanto il *gold standard* per la diagnosi di osteomielite.

Tuttavia, non sempre tale procedura è eseguibile in pazienti che presentano una grave vasculopatia; inoltre, la sua accuratezza è bassa se il frammento bioptico è contaminato dai tessuti superficiali infetti. Numerose metodiche di imaging (ognuna con caratteristiche diagnostiche e fisiopatologiche diverse) sono oggi disponibili per lo studio delle diverse espressioni dell'infezione nel piede diabetico, e la scelta del singolo esame è condizionata dalla sede e dalla fase di attività della malattia. A causa del diverso momento fisiopatologico che caratterizza le manifestazioni cliniche del piede diabetico, la diagnosi di osteomielite della parte anteriore del piede (metatarso e falangi) è distinta da quella della porzione media e posteriore (tarso e tarso-metatarso). Mentre la RM rappresenta l'indagine radiologica più utilizzata nel sospetto di infezione del piede diabetico (sensibilità 78%, specificità 60%), la scintigrafia con leucociti marcati è in grado di differenziare, con le acquisizioni SPECT/TC, il coinvolgimento infettivo osseo da quello dei tessuti molli e consente, quindi, di formulare diagnosi di cellulite, di osteomielite e/o di cellulite e osteomielite (sensibilità 91%, specificità 67%) (Tabella 21.5).

Tabella 21.5 Protocollo e tecniche d'esame per piede diabetico. Riprodotta ed elaborata con autorizzazione AIMN

Indicazioni	<p>Avampiede:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Sospetta spondilodiscite con TC e/o RM negativa/dubbia e/o scintigrafia ossea positiva – Diagnosi/estensione dell'osteomielite – Valutazione della risposta alla terapia medica – Valutazione in caso di scintigrafia ossea positiva. <p>Medio e retro-piede:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Diagnosi/estensione dell'osteomielite.
Preparazione del paziente	<p>Digiuno da almeno 6 ore prima dell'esecuzione del prelievo ematico nel caso di scintigrafia con i leucociti marcati.</p> <p>Adegua idratazione nel caso di scintigrafia con difosfonati.</p>
Precauzioni	<p>Alcuni farmaci (cefalosporine, azatioprina, prednisolone, ciclofosfamide, nifedipina, sulfasalazina, ferro ed eparina) riducono la funzionalità dei leucociti e quindi anche la sensibilità della metodica.</p> <p>Gli steroidi riducono la captazione, i chemioterapici aumentano la ritenzione renale e gli estrogeni (accumulo a livello mammario) alterano la distribuzione dei difosfonati.</p>
Documentazione richiesta	<p>Quesito diagnostico e anamnesi (in particolare interventi chirurgici pregressi e terapia farmacologica in atto), esame obiettivo, esami di laboratorio, indagini strumentali pregresse eseguite dal paziente.</p>
Radiofarmaci e attività	<p>^{99m}Tc-HMPAO-leucociti: 370-555 MBq</p> <p>^{111}In-ossina-leucociti: 20-40 MBq</p> <p>^{99m}Tc-difosfonati: 700-1110 MBq</p> <p>^{99m}Tc-solfo colloidale: 300-370 MBq</p> <p>^{18}FFDG: 370 MBq.</p>

(cont. →)

(cont.)

Tecnica scintigrafica	<p>^{99m}Tc-HMPAO-leucociti: acquisizione di immagini planari (nelle proiezioni più opportune) di 5-10 min/proiezione, con matrice 256×256, 60 minuti e 3-5 ore dopo l'iniezione del radiofarmaco. Utile esame tomografico SPECT/TC.</p> <p>¹¹¹In-ossina-leucociti: acquisizione di immagini planari (nelle proiezioni più opportune) di 10-15 min/proiezione, con matrice 256×256, 3-5 e 20 ore dopo l'iniezione del radiofarmaco. Utile esame tomografico SPECT/TC.</p> <p>^{99m}Tc-difosfonati: Studio trifasico:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fase angiografica: acquisizione dinamica sul piede di 60 <i>frame</i> (0,5 <i>sec/frame</i>). 2. Fase di <i>blood pool</i>: acquisizione di immagini planari di 3-5 minuti, con matrice minima di 128×128, entro 10 minuti dalla somministrazione del radiofarmaco. 3. Fase metabolica ossea: acquisizione di immagini planari <i>total body</i> e mirate (300 <i>Kcounts</i> nelle proiezioni anteriore/posteriore e laterali) con matrice minima di 128×128, 2 ore dopo l'iniezione del radiofarmaco. <p>^{99m}Tc-solfuro colloidale: acquisizione di immagini planari (nelle proiezioni anteriore/posteriore e laterali) 30 minuti dopo l'iniezione del radiofarmaco.</p> <p>[¹⁸F]FDG acquisizione immagini con TC.</p>
Elaborazione	<p>^{99m}Tc-difosfonati: elaborazione dell'acquisizione dinamica, disegno di ROI per la costruzione delle curve attività/tempo.</p> <p>^{99m}Tc-HMPAO-leucociti: elaborazione classica delle immagini SPECT, quando eseguite.</p> <p>¹¹¹In-ossina-leucociti: elaborazione classica delle immagini SPECT, quando eseguite.</p> <p>^{99m}Tc-solfuro colloidale: nessuna elaborazione.</p>
Analisi	<p>^{99m}Tc-difosfonati: analisi e confronto delle curve attività/tempo, analisi visiva delle aree di ipercaptazione.</p> <p>^{99m}Tc-HMPAO-leucociti: analisi visiva con valutazione delle differenze di captazione tra le immagini precoci e tardive, tenuto conto della fisiologica distribuzione del radiofarmaco.</p> <p>¹¹¹In-ossina-leucociti: analisi visiva con valutazione delle differenze di captazione tra le immagini precoci e tardive, tenuto conto della fisiologica distribuzione del radiofarmaco.</p> <p>^{99m}Tc-solfuro colloidale: analisi visiva della distribuzione del radiofarmaco, in particolare valutazione delle aree di concordanza/discordanza nella distribuzione del solfuro colloidale e dei leucociti.</p>
Possibili cause di errore	<p>Iniezioni fuori vena, artefatti da movimento, lesioni di dimensioni inferiori alla risoluzione della metodica, interferenza farmacologica, errori nel processo di separazione/marcatura dei leucociti.</p>

21.3.2.5

Infezione di protesi vascolari

Infezione microbica della protesi vascolare caratterizzata da febbre, leucocitosi neutrofila con aumento degli indici di flogosi, e dolore. La contaminazione può avvenire in fase intra-operatoria, o essere conseguente a trombi settici o a batteriemie transitorie. Sembra che il germe penetri nella parete della protesi vascolare e vi rimanga allo stato latente per parecchi mesi, producendo una sostanza capace di proteggere la sua colonia dai meccanismi naturali di difesa dell'ospite e dalla terapia antibiotica. Tale meccanismo di difesa si realizzerebbe sia per la presenza di un biofilm, sia attraverso l'inibizione della chemiotassi, dei meccanismi ossidativi, e della fagocitosi dei neutrofili.

Dal punto di vista clinico, è quasi sempre presente febbre; si osserva inoltre un innalzamento degli indici di flogosi e, talvolta, dolore/dolorabilità della regione interessata. A causa della scarsa specificità dei segni/sintomi, la valutazione clinica non è utile nella diagnosi. L'emocoltura è negativa nel 50% dei casi. L'imaging morfologico permette la diagnosi sicura solo se la protesi è circondata da un ascesso. La presenza di aria, segno radiologico di infezione, è normalmente presente a 6 settimane dall'impianto. L'agoaspirato guidato da tecniche di imaging è utile per identificare l'agente patogeno. La RM sembra essere più sensibile della TC (70-75%), ma non riesce a distinguere il liquido periprotetico infetto da ematomi/essudati che possono formarsi in seguito all'intervento. L'angiografia è di aiuto nel determinare la morfologia, la presenza di falsi aneurismi e la pervietà della protesi. La scintigrafia con leucociti marcati è altamente sensibile (>90%) nell'evidenziare un accumulo leucocitario in ambito addominale ed è per questo motivo largamente impiegata nel sospetto di infezione protesica vascolare (Fig. 21.8); inoltre, questa tecnica offre il vantaggio di esplorare anche gli altri distretti corporei e, quindi, può essere utile per escludere la presenza di complicanze emboliche settiche (Tabella 21.6).

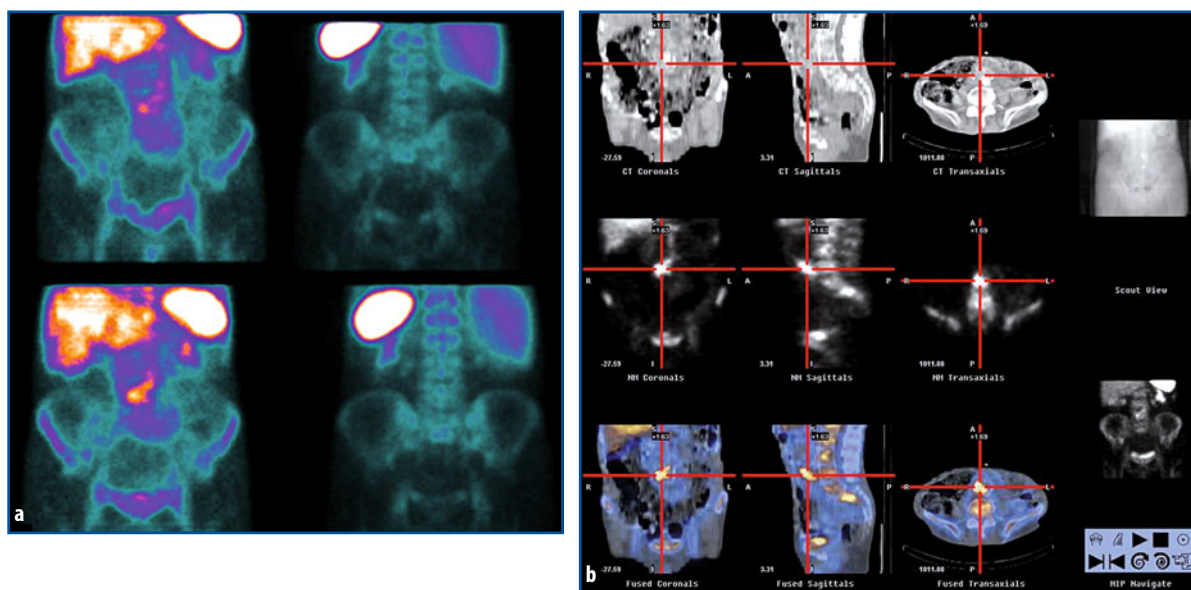


Fig. 21.8 a, b Scintigrafia con leucociti autologhi marcati con ^{99m}Tc -HMPAO in paziente con sospetta infezione periprotetica vascolare aorto-bisiliaca. **a** L'acquisizione planare dell'addome in proiezione anteriore evidenzia un'area di iperaccumulo leucocitario in corrispondenza della regione mesogastrica. **b** Acquisizione SPECT/TC con sezioni transassiale, coronale e sagittale: corretta localizzazione della sede dell'iperaccumulo leucocitario nella regione vascolare protesica dell'aorta addominale.

Tabella 21.6 Protocollo e tecniche d'esame per infezioni di protesi vascolari. Riprodotta ed elaborata con autorizzazione AIMN

Indicazioni	<ul style="list-style-type: none"> – Diagnosi di infezione di protesi vascolari – Localizzazione e valutazione dell'estensione della malattia.
Preparazione del paziente	Digiuno da almeno 6 ore prima dell'esecuzione del prelievo ematico.
Precauzioni	Alcuni farmaci (cefalosporine, azatioprina, prednisolone, ciclofosfamide, nifedipina, sulfasalazina, ferro ed eparina) sono noti per avere effetti negativi sulla funzionalità dei leucociti riducendo la sensibilità della metodica.
Documentazione e richiesta	Quesito diagnostico e anamnesi (in particolare interventi chirurgici pregressi e terapia farmacologica in atto), indici di flogosi, indagini strumentali pregresse eseguite dal paziente (in particolare ecografia, TC, RM).
Radiofarmaci e attività	^{99m} Tc-HMPAO-leucociti misti autologhi (o granulociti puri): 370-555 MBq. ¹¹¹ In-ossina-leucociti misti autologhi (o granulociti puri): 20-40 MBq.
Tecnica scintigrafica	Studio polifasico: <ol style="list-style-type: none"> 1. Fase precoce (a 30-60 minuti dall'infusione, 500 Kcounts; matrice minima di 128×128) in proiezione anteriore. 2. Fase tardiva (a 2-3 ore dall'infusione, 500 Kcounts; matrice minima di 128×128) in proiezione anteriore, obliqua posteriore destra (30 o 45°) e obliqua posteriore sinistra (30 o 45°). Utile acquisizione SPECT. L'acquisizione tardiva può essere ripetuta anche dopo 20-24 ore (con acquisizioni di circa 2000 sec) per incrementare la specificità diagnostica (non per protesi localizzate a livello addominale). Consigliata un'acquisizione con tecnica <i>total body</i> (10 cm/min) per escludere la presenza di altri focolai infettivi che potrebbero "riformire" di batteri un'eventuale sostituzione protesica.
Elaborazione	Elaborazione qualitativa delle immagini. Nei casi dubbi, calcolare il rapporto di captazione lesione/fondo tra le immagini precoce e tardiva e valutarne l'eventuale incremento nel tempo. Elaborazione classica delle immagini SPECT quando acquisite.
Analisi	Valutazione della differenza di intensità ed estensione di captazione tra le immagini planari precoci e tardive e nelle immagini ottenute in scansione <i>total body</i> . Calcolo del rapporto di captazione lesione/fondo tra l'immagine precoce e quella tardiva.
Possibili cause di errore	Iniezioni fuori vena, errori nel processo di separazione/marcatura dei leucociti, artefatti dovuti alla presenza di un accumulo addominale aspecifico di complessi idrofili secondari del tecnecio, particolarmente a carico del cieco e del colon ascendente (non compaiono prima di 3 ore dall'iniezione del tracciante).

21.3.2.6

Endocardite infettiva

Si definisce con questo termine l'infezione microbica dell'endocardio (caratterizzata da febbre, soffi cardiaci, petecchie, anemia, fenomeni embolici e vegetazioni endocardiche) dovuta alla colonizzazione o all'invasione delle valvole cardiache e dell'endocardio parietale da parte di microrganismi (batteri, funghi, rickettsie), con formazione di vegetazioni di consistenza friabile composte da detriti trombotici e germi, spesso associata a distruzione del tessuto cardiaco sottostante. La lesione caratteristica dell'endocardite infettiva è rappresentata dalle vegetazioni singole o multiple, con interessamento contemporaneo anche di più di una valvola del cuore destro e/o sinistro, più frequentemente a carico delle valvole mitrale e aortica. Si ritiene che inizialmente la vegetazione sia costituita da ma-

teriale sterile (fibrina e piastrine) che si forma in risposta al danno subito dalle cellule endoteliali; i microrganismi che colonizzano le vegetazioni sono poi ricoperti da uno strato di piastrine e fibrina che permette loro di resistere alle difese immunitarie attivate dall'ospite. Le vegetazioni (le cui dimensioni possono anche superare il centimetro) sono friabili e possono determinare fibrosi, calcificazione e infiltrato infiammatorio cronico a livello della base, o causare perforazione/erosione dei lembi valvolari.

I sintomi/segni dell'endocardite batterica sono: febbre, affaticabilità e malessere, perdita di peso, petecchie cutanee e noduli eritematosi sottocutanei (noduli di Osler), emorragie subungueali e retiniche (macchie di Roth), insufficienza valvolare con compromissione della funzione cardiaca. Si possono verificare complicanze emboliche (infarti o infezioni a distanza) o renali (glomerulonefrite focale o diffusa, ascessi, infarti). Il sospetto è massimo nei pazienti con storia di valvulopatia o recentemente sottoposti a procedure diagnostico-terapeutiche interventistiche, come pure nei tossicodipendenti. L'emocoltura è spesso positiva e l'ecocardiografia trans-toracica riesce a individuare la presenza di vegetazioni nel 30-50% dei casi; tuttavia, per la scarsa riproducibilità della metodica e per la sua modesta sensibilità (60%), è più indicata l'ecocardiografia trans-esofagea, che riesce a identificare le lesioni e le eventuali complicanze cardiache in più del 90% dei casi (sensibilità 85-98%, specificità 75-95%). La scintigrafia con leucociti marcati può essere utile nel caso di sospetto clinico di endocardite (Fig. 21.9) senza riscontro ecocardiografico di vegetazioni o di dubbia interpretazione (accuratezza 86%), nel sospetto di emboli settici e, infine, per valutare la risposta alla terapia antibiotica (Tabella 21.7).

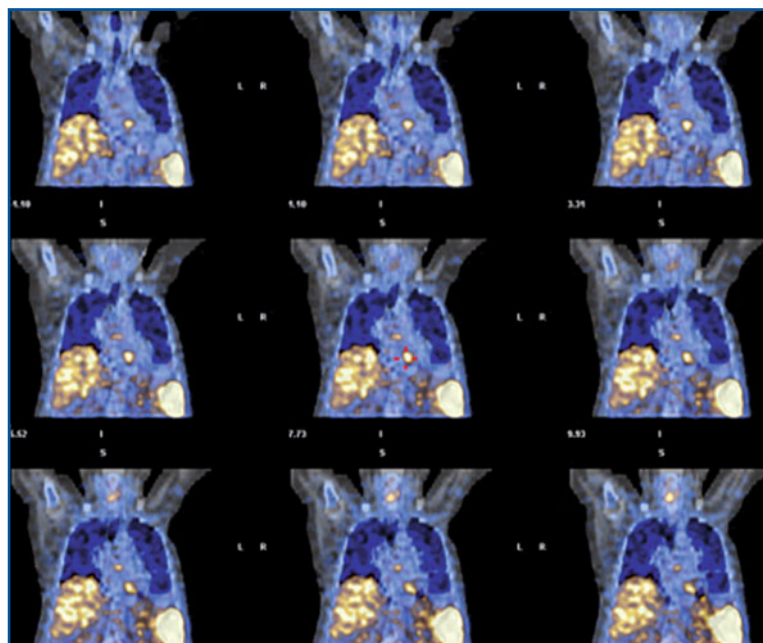


Fig. 21.9 Scintigrafia con leucociti autologhi marcati con ^{99m}Tc -HMPAO in paziente con sospetta endocardite batterica. Le immagini di fusione SPECT/TC nelle sezioni transassiale, coronale e sagittale evidenziano un'area di focale iperaccumulo in corrispondenza della regione cardiaca

Tabella 21.7 Protocollo e tecniche d'esame per endocardite infettiva. Riprodotta ed elaborata con autorizzazione AIMN

Indicazioni	<ul style="list-style-type: none"> – Sospetto clinico di endocardite in pazienti con valvole native e/o con protesi valvolari – Sospetto clinico di infezioni di pacemaker cardiaco – Valutazione della risposta alla terapia antibiotica – follow-up in pazienti con evidenza biochimica/strumentale di ripresa di malattia.
Preparazione del paziente	Digiuno da almeno 6 ore prima dell'esecuzione del prelievo ematico nel caso di scintigrafia con i leucociti marcati.
Precauzioni	Alcuni farmaci (cefalosporine, azatioprina, prednisolone, ciclofosamide, nifedipina, sulfasalazina, ferro ed eparina) riducono la funzionalità dei leucociti e, quindi, anche la sensibilità della metodica. Sospendere, quando possibile, la terapia antibiotica almeno 1 settimana prima dell'esame con i leucociti marcati e almeno 4 giorni prima dell'esame con anticorpi anti-granulociti.
Documentazione richiesta	Quesito diagnostico e anamnesi (in particolare interventi chirurgici progressi e terapia farmacologica in atto), valutazione clinica (febbre), esami di laboratorio ed emocolture, indagini strumentali pregresse eseguite dal paziente (in particolare ecocardiografia trans-toracica e/o trans-esofagea).
Radiofarmaci e attività	^{99m} Tc-MoAb-antigranulociti: 555-925 MBq. ¹¹¹ In-ossina leucociti o granulociti puri: 20-40 MBq. ^{99m} Tc-HMPAO- leucociti o granulociti puri: 370-555 MBq. ⁶⁷ Ga-citrato: 185 MBq.
Tecnica scintigrafica	Acquisizione statica planare del torace dopo 30 minuti, 4 e 24 ore dalla somministrazione in proiezione anteriore, obliqua anteriore sinistra (45 e 70°) e posteriore. Eventuale acquisizione SPECT del torace a 4 e 24 ore dalla somministrazione del radiofarmaco in caso di leucociti marcati o anticorpi marcati. Le stesse acquisizioni dopo 24 e 48 ore in caso di ⁶⁷ Ga-citrato. Consigliata un'acquisizione con tecnica <i>total body</i> (10 cpm/min) per escludere la presenza di altri focolai infettivi in fase precoce.
Elaborazione	Elaborazione classica delle immagini SPECT quando acquisite.
Analisi	^{99m} Tc-MoAb-antigranulociti/ ⁶⁷ Ga-citrato: descrizione dell'accumulo in sede cardiaca. ¹¹¹ In-ossina-leucociti o granulociti puri: descrizione dell'accumulo in sede cardiaca, con valutazione del rapporto di <i>uptake target/background</i> nelle immagini precoci e tardive. ^{99m} Tc-HMPAO-leucociti o granulociti puri: descrizione dell'accumulo in sede cardiaca con valutazione del rapporto di <i>uptake target/background</i> nelle immagini precoci e tardive.
Possibili cause di errore	Iniezioni fuori vena, errori nel processo di separazione/marcatura dei leucociti, artefatti dovuti al <i>pool</i> ematico.

21.3.2.7

Infezioni del Sistema Nervoso Centrale (SNC)

Nella maggior parte dei casi, la patologia infettiva cerebrale è rappresentata dagli ascessi; nel SNC un'inflammazione/infezione si necrotizza e si incapsula per l'azione delle cellule gliali e dei fibroblasti, che cercano di delimitarla in modo da impedirne l'estensione all'area sana circostante. I sintomi/segni (generalmente attribuibili all'edema che si sviluppa intorno all'ascesso) sono: nausea, vomito, edema della papilla, sonnolenza, convulsioni, cambiamenti della personalità, deficit neurologici, febbre, cefalea, ipertensione endocranica, innalzamento degli indici di flogosi. La sintomatologia clinica non è, nella maggior parte dei casi, diagnostica per processo infettivo. La coltura del liquor è positiva nel 10% dei casi, anche se la puntura lombare è solitamente controindicata per il rischio di erniazione transtentoriale. Mentre la diagnostica radiologica (TC, RM) può essere non sufficientemente specifica (70-75%) in caso di raccolte ascessuali, la scintigrafia con leucociti marcati (completata eventualmente da acquisizione tomografica) offre un'accuratezza diagnostica di circa il 90% (Tabella 21.8).

Tabella 21.8 Protocollo e tecniche d'esame per infezioni del sistema nervoso centrale. Riprodotta ed elaborata con autorizzazione AIMN

Indicazioni	<ul style="list-style-type: none"> – Lesioni cerebrali ipodense con anello periferico ipervascolarizzato alle immagini TC – Complicanze settiche e post-traumatiche in ambito neurochirurgico – follow-up di lesioni settiche del SNC.
Preparazione del paziente	Digiuno da almeno 6 ore prima dell'esecuzione del prelievo ematico.
Precauzioni	Alcuni farmaci (cefalosporine, azatioprina, prednisolone, ciclofosfamide, nifedipina, sulfasalazina, ferro ed eparina) riducono la funzionalità dei leucociti e, quindi, anche la sensibilità della metodica.
Documentazione richiesta	Quesito diagnostico e anamnesi (in particolare traumi e interventi chirurgici progressivi), indici di flogosi, indagini strumentali pregresse eseguite dal paziente (in particolare TC e RM).
Radiofarmaci e attività	^{99m} Tc-HMPAO-leucociti misti autologhi (o granulociti puri): <ul style="list-style-type: none"> – adulto: 370-555 MBq; – bambino: dose adeguata al peso corporeo (dose minima 185 MBq). Per la scintigrafia con ¹¹¹In-ossina-leucociti misti autologhi (o granulociti puri): 10-18,5 MBq.
Tecnica scintigrafica	Acquisizioni <i>total body</i> in proiezione antero-posteriore a 30 min dall'iniezione del tracciante. Acquisizioni statiche del cranio in proiezione anteriore, posteriore e laterali a 30 minuti, 4 e 24 ore dalla somministrazione della preparazione. Acquisizione SPECT utile a 4 o 24 ore.
Elaborazione	Elaborazione classica delle immagini SPECT quando acquisite.
Analisi	È raccomandato l'utilizzo di una scala semiquantitativa per la valutazione delle lesioni cerebrali: <ul style="list-style-type: none"> 0 negativo + captazione uguale a quella della teca cranica ++ captazione superiore a quella della teca cranica +++ captazione uguale a quella della base cranica ++++ captazione superiore a quella della base cranica <p>Le lesioni ascessuali hanno di norma una captazione di grado +++/++++, mentre le lesioni non ascessuali mostrano solitamente una captazione di grado +/-++ o sono negative. La valutazione del grado di positività va effettuata nelle immagini a 24 ore. Nelle lesioni ascessuali è comune osservare un incremento della captazione tra le immagini a 4 ore e quelle a 24 ore.</p>
Possibili cause di errore	Iniezioni fuori vena, errori nel processo di separazione/marcatura dei leucociti.

21.3.2.8

Febbre di origine sconosciuta

La definizione di “febbre di origine sconosciuta” è riservata a quei casi con febbre >38,3 °C in più occasioni, nel corso di 2 settimane (o di 3 giorni in caso di ricovero ospedaliero), di cui non si riconosca l'eziologia, nonostante i comuni accertamenti clinici e laboratoristici. Le cause più frequenti sono: infettive (26%), infiammatorie (24%) e neoplastiche (12%). In relazione al periodo d'insorgenza della febbre e alle condizioni cliniche del paziente si distinguono: febbre di origine sconosciuta classica, febbre di origine sconosciuta nosocomiale (si sviluppa in un paziente che era afebrile al momento del ricovero), febbre di origine sconosciuta neutropenica (neutrofili <500/μL; è dovuta più frequentemente a candidosi, aspergillosi e ascessi), e febbre di origine sconosciuta associata a HIV (insorge nel paziente con HIV conclamata e può essere causata da infezioni, linfoma non-Hodgkin, o farmaci). La manifestazione clinica costantemente presente è la febbre, a cui possono essere associati vari segni/sintomi a seconda della causa che la determina.

Nei pazienti con febbre di origine sconosciuta è necessario eseguire varie volte l'indagine anamnestica (con particolare attenzione all'attività lavorativa, ai viaggi, e ai farmaci assunti) e l'esame obiettivo (ricerca di eruzioni/lesioni cutanee, linfadenopatie anche in sedi non classiche, e splenomegalia). Tra gli esami ematochimici, può essere utile ripetere emocromo, indici di flogosi, profilo immunitario, funzione tiroidea, marcatori tumorali, striscio ematologico periferico. Gli esami strumentali che possono essere fondamentali per determinare la diagnosi sono ecografia, TC (sensibilità 92%, specificità 63-78%), esami scintigrafici con leucociti marcati (accuratezza 83%), PET con [¹⁸F]FDG (accuratezza 68%), e biopsia (epatica, midollare, dell'arteria temporale) (Tabella 21.9).

Tabella 21.9 Protocollo e tecniche d'esame per febbre di origine sconosciuta. Riprodotta ed elaborata con autorizzazione AIMN

Indicazioni	<ul style="list-style-type: none"> – Definire la probabile causa flogistico/infettiva – Valutare l'estensione e la localizzazione di malattia.
Preparazione del paziente	<p>Digiuno da almeno 6 ore prima dell'esecuzione del prelievo ematico nel caso di scintigrafia con i leucociti marcati.</p> <p>Preparazione intestinale con lassativi prima dell'imaging per ridurre l'attività escretiva intestinale nel caso di scintigrafia con ⁶⁷Ga-citrato.</p>
Precauzioni	<p>Alcuni farmaci (cefalosporine, azatioprina, prednisolone, ciclofosfamide, nifedipina, sulfasalazina, ferro ed eparina) riducono la funzionalità dei leucociti e, quindi, anche la sensibilità della metodica. Sospendere, quando possibile, la terapia antibiotica 2 settimane prima dell'esame con i leucociti marcati.</p>
Documentazione richiesta	<p>Quesito diagnostico e anamnesi (in particolare interventi chirurgici pregressi e terapia farmacologica in atto), esami di laboratorio ed emocolture, trasfusioni e saturazione della transferrina (possono alterare la distribuzione del gallio), indagini strumentali pregresse eseguite dal paziente.</p>
Radiofarmaci e attività	<p>^{99m}Tc-HMPAO-leucociti:</p> <ul style="list-style-type: none"> – adulto: 370-555 MBq – bambino: 3,7-7,4 MBq/kg <p>¹¹¹In-ossina-leucociti:</p> <ul style="list-style-type: none"> – adulto: 18,5-37 MBq – bambino: 0,25-0,5 MBq/kg <p>⁶⁷Ga-citrato:</p> <ul style="list-style-type: none"> – adulto: 185 MBq – bambino: 1,5-2,6 MBq/kg.
Tecnica scintigrafica	<p>^{99m}Tc-HMPAO-leucociti: acquisizione di immagini <i>total body</i> e di immagini mirate di 5-10 min/proiezione. Utile esame tomografico nei casi dubbi. Sempre necessarie scansioni precoci a 1 ora (20-40 minuti nei bambini); consigliate scansioni intermedie a 4-8 ore ed eventualmente anche a 16-24 ore, se negative le precedenti (nel sospetto di infezioni ossee e polmonari).</p> <p>¹¹¹In-ossina-leucociti: acquisizione di immagini <i>total body</i> e di immagini mirate delle singole regioni da 10-15 min/proiezione. Utile esame tomografico nei casi dubbi. Consigliabili scansioni precoci ad 1-4 ore e tardive 16-30 ore. Ulteriori immagini sono necessarie se le precedenti sono dubbie o negative.</p> <p>⁶⁷Ga-citrato: acquisizione di immagini planari delle singole regioni da 10-15 min/proiezione, integrate da scansione <i>total body</i>. Utile esame tomografico nei casi dubbi. Consigliabili scansioni a 24, 48, e 72 ore. In caso di sospetta patologia in sede addominale, è utile acquisire immagini a 3-4 ore per l'assenza di escrezione epatobiliare.</p>
Elaborazione	<p>Elaborazione classica delle immagini SPECT quando acquisite.</p>
Analisi	<p>Analisi viva con valutazione delle differenze di captazione tra le immagini precoci e tardive, tenuto conto della fisiologica distribuzione del radiofarmaco.</p>
Possibili cause di errore	<p>Iniezioni fuori vena, errori nel processo di separazione/marcatura dei leucociti.</p>

21.4

Patologia flogistica cronica

Analogamente a quanto descritto per la patologia flogistica acuta, anche per indagini diagnostiche in caso di patologia flogistica cronica sono stati sviluppati radiofarmaci in grado di evidenziare e localizzare scintigraficamente i fenomeni fisiopatologici che sono alla base della patologia.

- Scintigrafia con immunoglobuline non specifiche (HIG). Si tratta di anticorpi policlonali aspecifici appartenenti alla famiglia delle IgG. Il loro uso era stato inizialmente proposto in base all'ipotesi che fossero ritenute nel sito d'infezione grazie a un'interazione specifica con un recettore di superficie espresso dai leucociti. Successivi studi hanno invece dimostrato che il loro meccanismo di accumulo in corrispondenza della sede dell'infezione è determinato non tanto da fattori immunologici specifici, ma piuttosto da meccanismi aspecifici come l'iperemia e l'aumentata permeabilità capillare. Le HIG marcate con ^{99m}Tc o con ^{111}In hanno trovato impiego con buoni risultati nello studio dei processi flogistici cronici come, ad esempio, l'artrite reumatoide.
- Scintigrafia con ^{67}Ga -citrato. Oltre che per la localizzazione scintigrafica di focolai di flogosi acuta, la scintigrafia con ^{67}Ga -citrato è utilizzata soprattutto nella sarcoidosi (vedi Capitolo 18) e nei processi tubercolari.
- Scintigrafia con ^{123}I -IL-2 e ^{99m}Tc -IL-2. L'IL-2 marcata con ^{99m}Tc o con ^{123}I si lega al proprio recettore espresso dai linfociti T attivati. Questo radiofarmaco è stato proposto per lo studio di processi infiammatori cronici nei quali l'infiltrato linfocitario è più o meno rappresentato (ad esempio, tiroidite di Hashimoto, diabete tipo 1).

Riassumiamo qui di seguito brevemente le varie patologie in cui si utilizzano i traccianti di flogosi cronica appena descritti.

- *Artrite reumatoide*. Si tratta di una sindrome autoimmune caratterizzata da infiammazione cronica sistemica delle articolazioni (prevalentemente, ma non esclusivamente, quelle periferiche) che può evolvere in distruzione progressiva delle strutture articolari e periarticolari. La sinovia, la prima struttura colpita, si presenta inizialmente edematosa, ispessita, e iperplastica. Successivamente, si osserva la formazione del panno sinoviale, costituito da una massa fibrocellulare con uno stroma contenente cellule infiammatorie, tessuto di granulazione e fibroblasti, che determina l'erosione della cartilagine sottostante. L'esordio è solitamente insidioso con un progressivo coinvolgimento articolare, ma in alcuni casi si manifesta con un episodio acuto che colpisce simultaneamente più articolazioni. Rapidamente si sviluppano deformazioni evidenti, di cui la più tipica è la deviazione ulnare delle dita con lussazione dei tendini estensori delle articolazioni metacarpo-falangee. Le manifestazioni extra-articolari sono rappresentate da noduli sottocutanei e viscerali, vasculite, versamenti pleurici/pericardici, mononeuriti multiple, sindromi di Felty e di Sjögren, ed episclerite. Dal punto di vista ematochimico può essere presente anemia normocitica-normocromica (80% dei casi), neutropenia (1-2% dei casi), ipogammaglobulinemia policlonale o trombocitosi. La VES è alterata nel 90% dei casi, e nel 70% dei pazienti è presente il fattore reumatoide. L'artrite reumatoide è caratterizzata da fasi di quiescenza e di riacutizzazione; è importante identificarne lo stato di attività, in modo da modulare la terapia e prevenire la progressione della malattia, al fine di evitare/ritardare la comparsa di deformità e di impotenza funzionale. Oltre alla valutazione clinica e agli esami ematochimici, per

la diagnosi è importante l'esame del liquido sinoviale, che inizialmente risulta opaco ma sterile, con una ridotta viscosità e ricco di leucociti (3000-50 000/ μ L). Nelle fasi precoci di malattia, l'esame Rx standard evidenzia solamente un rigonfiamento dei tessuti molli cui seguono, nelle fasi di patologia conclamata, la comparsa di osteoporosi, riduzione degli spazi articolari ed erosioni marginali (entro il primo anno). La scintigrafia con immunoglobuline marcate (sensibilità 87,4%, specificità 92%), per il meccanismo aspecifico di accumulo del radiofarmaco, non permette di porre diagnosi certa, ma è utile per identificare l'attività di malattia (Fig. 21.10, Tabella 21.10).

Fig. 21.10 Scintigrafia con ^{99m}Tc -HIG in paziente con artrite reumatoide (impegno articolare di polso e mano sinistri). Acquisizione planare in proiezione anteriore degli avambracci, polso e mani, dopo 4 e 24 ore dall'iniezione e.v. del radiofarmaco. L'esame evidenzia un'area di accumulo del tracciante in corrispondenza del polso sinistro e della II, III, IV e V articolazione metacarpo-falangea della mano sinistra (con migliore visualizzazione scintigrafica nell'immagine tardiva). Riprodotta da Okudan B, Çelik C (2006) con autorizzazione



Tabella 21.10 Protocollo e tecniche d'esame per artrite reumatoide. Riprodotta ed elaborata con autorizzazione AIMN

Indicazioni	Valutazione dello stato di attività della malattia per: <ul style="list-style-type: none"> – confermare la natura infiammatoria della patologia articolare; – selezionare i pazienti da trattare; – valutare l'efficacia della terapia.
Preparazione del paziente	Per la diagnosi di flogosi: in accordo con il medico curante, sospensione dei farmaci anti-infiammatori e/o immunosoppressori. Per valutare l'efficacia della terapia non è necessaria alcuna preparazione.
Precauzioni	Verificare l'appropriatezza della richiesta dell'esame. Iniettare il radiofarmaco in sedi lontane dalle articolazioni dolenti (in particolare non iniettare il radiofarmaco sulla mano, sede preferenziale di localizzazione della malattia) per evitare l'interferenza con la radioattività dovuta a un eventuale stravasamento del tracciante.
Documentazione richiesta	Quesito diagnostico e anamnesi clinica/farmacologica (in particolare durata dei sintomi, presenza di lesioni infettive/traumatiche e interventi alle ossa/articolazioni), esame obiettivo (identificazione delle articolazioni interessate), esami di laboratorio (autoanticorpi, fattore reumatoide, VES e PCR), indagini strumentali pregresse eseguite dal paziente.
Radiofarmaci e attività	^{99m}Tc -HIG: 370 MBq.
Tecnica scintigrafica	Acquisizione di immagini planari segmentarie di spalle, mani, piedi e ginocchia (10 minuti/immagine) a 4-6 ore e a 24 ore dall'iniezione del radiofarmaco, usando collimatore a fori paralleli ad alta risoluzione per basse energie.
Elaborazione	Nessuna.
Analisi	Analisi visiva delle immagini.
Possibili cause di errore	Terapia in atto con farmaci anti-infiammatori/immunosoppressivi; marcatura non efficace del radiofarmaco (visualizzazione della tiroide e dello stomaco); articolazioni affette prossime alla sede di iniezione del radiofarmaco.

- **Tubercolosi.** È un'infezione con elevata tendenza alla cronicizzazione, il cui agente patogeno è il *Mycobacterium tuberculosis* (bacillo di Koch), nelle varianti *Mycobacterium bovis* o *Mycobacterium africanum*, che interessa prevalentemente il parenchima polmonare. Una volta che l'infezione si è stabilita, la tubercolosi clinica (TBC) può svilupparsi nel giro di mesi/anni o addirittura decenni. Il microrganismo determina una tipica reazione immunitaria "granulomatosa" associata a necrosi tessutale (caseosa). L'infezione primaria determina nella sede di entrata del bacillo una reazione infiammatoria a carattere essudativo, con prevalenza di processi infiammatori vasali e modesta reazione del connettivo (notevole replicazione microbica che in genere si verifica nella prima infezione con scarsa reazione immunitaria), oppure possono prevalere i fenomeni produttivi (con formazione di granulomi e reazione immune con delimitazione dell'infezione). Nel primo caso, l'esudato infiltra gli interstizi e si instaurano fenomeni necrotici con formazione di "necrosi caseosa" (sostanza ricca di germi, giallastra e pastosa, simile a formaggio molle). La lesione dell'infezione primaria può guarire formando cicatrici nodulari generalmente localizzate al segmento apicale del polmone (focolai di Simon), sede più comune di una successiva riattivazione. Nella reazione produttiva prevale la formazione di uno speciale tessuto di granulazione che tende spesso a subire la trasformazione fibrosa e a guarire cicatrizzandosi (cute, linfonodi e fegato). In tutti gli stadi e forme cliniche della TBC si associa linfoadenomeglia; le sedi maggiormente colpite, in relazione al sito primario d'infezione, sono quella cervicale, mesenterica, ascellare e inguinale.

La diagnosi eziologica è basata sull'isolamento colturale del *Mycobacterium Tuberculosis complex* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*), oppure sull'esame microscopico (diretto) di liquido biologico con evidenza di bacilli alcool-acido resistenti, infine sull'esame istologico con evidenza di bacilli alcool-acido resistenti e/o granulomi tubercolari. Il quadro radiologico caratteristico della TBC primaria è rappresentato dal "complesso primario", costituito dalla triade formata dal focolaio polmonare, dai linfonodi drenanti, e dai vasi linfatici interposti. Nella forma miliare tubercolare il polmone risulta disseminato di noduli compatti distribuiti in modo uniforme. La TC del torace è utile nei casi dubbi. Per le forme non polmonari possono essere utili altri esami strumentali come l'ecografia addominale e l'urografia. La scintigrafia con ^{67}Ga -citrato (sensibilità 88,5%) può essere utile per la valutazione dell'attività di malattia nelle forme polmonari e in quelle a localizzazione vertebrale (Tabella 21.11).

- **Sarcoidosi.** La sarcoidosi è una malattia granulomatosa multisistemica ad andamento cronico ed eziologia ignota, caratterizzata da formazioni microscopiche (granulomi epitelioidi non caseosi) che interessano diversi organi o tessuti (polmone, osso, articolazioni, muscoli, vasi) con sovertimento della struttura tessutale e compromissione della loro funzione. Le lesioni elementari sono costituite dai granulomi epitelioidi non caseosi multipli, che si presentano comunemente nei linfonodi mediastinici e periferici, nei polmoni, nel fegato, a livello cutaneo e oculare e, meno frequentemente, in ambito splenico, osseo, articolare, muscolare, cardiaco e nel SNC. I granulomi possono risolversi completamente (per dispersione delle cellule accumulate) o evolvere in fibrosi, con conseguente formazione di una piccola cicatrice. I sintomi dipendono dalla sede interessata e possono essere assenti, lievi, o gravi; le sedi interessate possono essere molteplici (linfonodi, polmone,

Tabella 21.11 Protocollo e tecniche d'esame per tubercolosi

Indicazioni	<ul style="list-style-type: none"> – Valutazione dell'estensione e dello stato di attività della malattia – Valutazione di osteomielite/spondilodiscite.
Preparazione del paziente	Preparazione intestinale con lassativi prima dell'imaging per ridurre l'attività escretiva intestinale, nel caso di scintigrafia con ⁶⁷ Ga-citrato.
Precauzioni	Verificare l'appropriatezza della richiesta dell'esame.
Documentazione richiesta	Quesito diagnostico e anamnesi clinica/farmacologica (in particolare durata dei sintomi), esame obiettivo, esami di laboratorio (autoanticorpi, fattore reumatoide, VES e PCR), trasfusioni e saturazione della transferrina (che possono alterare la distribuzione del gallio), indagini strumentali pregresse (in particolare Rx, TC e RM) eseguite dal paziente.
Radiofarmaci e attività	⁶⁷ Ga-citrato: <ul style="list-style-type: none"> – adulto: 185 MBq; – bambino: 1,5-2,6 MBq/kg.
Tecnica scintigrafica	⁶⁷ Ga-citrato: acquisizione di immagini planari delle singole regioni da 10-15 min/proiezione, integrate da scansioni <i>total body</i> . Utile esame tomografico in casi dubbi. Consigliabili scansioni a 24, 48, e 72 ore.
Elaborazione	Elaborazione classica delle immagini SPECT, quando acquisite.
Analisi	Analisi visiva con valutazione delle differenze di captazione tra le immagini precoci e tardive, tenuto conto della fisiologica distribuzione del radiofarmaco.
Possibili cause di errore	Iniezioni fuori vena.

occhio, tessuto cutaneo, tessuto osseo, articolazioni, fegato, milza, nervi cranici, nervi periferici, SNC).

La biopsia tissutale è essenziale per porre diagnosi in pazienti che presentano segni/sintomi indicativi di sarcoidosi. I test di funzionalità polmonare dimostrano sindrome restrittiva, diminuita *compliance*, e ridotta capacità di diffusione. Il lavaggio broncoalveolare evidenzia linfocitosi nella maggior parte dei soggetti con sarcoidosi attiva, con un elevato rapporto CD4/CD8. Gli esami strumentali radiologici permettono la diagnosi e la stadiazione della malattia: le alterazioni radiologiche in ambito toracico (infiltrazione polmonare diffusa a vetro smerigliato, presenza di noduli, linfadenopatia bilaterale ilare e/o paratracheale destra) si verificano nel 90% dei pazienti.

La scintigrafia con ⁶⁷Ga-citrato può essere utilizzata per la diagnosi nei pazienti con una radiografia del torace normale o con presentazioni clinico-strumentali atipiche. Inoltre, può essere utile per valutare l'attività di malattia, per la stadiazione e l'individuazione di sedi extrapolmonari di sarcoidosi e di altre facilmente raggiungibili biopticamente (vedi anche Capitolo 18) (Tabella 21.12).

Tabella 21.12 Protocollo e tecniche d'esame per sarcoidosi

Indicazioni	<ul style="list-style-type: none"> – Valutazione dell'estensione e dello stato di attività della malattia – Individuazione di sedi extrapolmonari di sarcoidosi.
Preparazione del paziente	Preparazione intestinale con lassativi prima dell'imaging per ridurre l'attività escretiva intestinale, nel caso di scintigrafia con ⁶⁷ Ga-citrato.
Precauzioni	Verificare l'appropriatezza della richiesta dell'esame.
Documentazione richiesta	Quesito diagnostico e anamnesi clinica/farmacologica (in particolare durata dei sintomi), esame obiettivo, esami di laboratorio (autoanticorpi, fattore reumatoide, VES e PCR), trasfusioni e saturazione della transferrina (che possono alterare la distribuzione del gallio), indagini strumentali pregresse eseguite dal paziente.
Radiofarmaci e attività	⁶⁷ Ga-citrato: <ul style="list-style-type: none"> – adulto: 185 MBq; – bambino: 1,5-2,6 MBq/kg.
Tecnica scintigrafica	⁶⁷ Ga-citrato: acquisizione di immagini planari delle singole regioni da 10-15 min/proiezione, integrate da scansione <i>total body</i> . Utile esame tomografico in casi dubbi. Consigliabili scansioni a 24, 48, e 72 ore.
Elaborazione	Elaborazione classica delle immagini SPECT, quando acquisite.
Analisi	Analisi visiva con valutazione delle differenze di captazione tra le immagini precoci e tardive, tenuto conto della fisiologica distribuzione del radiofarmaco.
Possibili cause di errore	Iniezioni fuori vena.

Letture consigliate

- Annovazzi A, Bagni B, Burrioni L et al (2005) Nuclear medicine imaging of inflammatory/infective disorders of the abdomen. *Nucl Med Commun* 26:657-664
- Bruni C, Padovano F, Travascio et al (2008) Usefulness of hybrid SPECT/CT for the ^{99m}Tc-HMPAO-labeled leukocyte scintigraphy in a case of cranial osteomyelitis. *J Infect Dis* 12:558-560
- Burrioni L, D'Alessandria C, Signore A (2007) Diagnosis of vascular prosthesis infection: PET or SPECT? *J Nucl Med* 48:1227-1229
- Capriotti G, Chianelli M, Signore A (2006) Nuclear medicine imaging of diabetic foot infection: results of meta-analysis. *Nucl Med Commun* 27:757-764
- Cascini GL, De Palma D, Matteucci F et al (2006) Fever of unknown origin, infection of subcutaneous devices, brain abscesses and endocarditis. *Nucl Med Commun* 27:213-222
- Chianelli M, D'Alessandria C, Conti F et al (2006) New radiopharmaceuticals for imaging rheumatoid arthritis. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 50:217-225
- Christian PE, Rich-Waterstram KM (eds) (2007) *Nuclear Medicine and PET/CT: Technology and Techniques*. Mosby, Philadelphia
- Colangelo J, Wright DL (2008) Sarcoidosis: a primer. *Radiol Technol* 80:49-63
- Concia E, Prandini N, Massari L et al (2006) Osteomyelitis: clinical update for practical guidelines. *Nucl Med Commun* 27:645-660
- Davina K, Hughes B (2003) Nuclear medicine and infection detection: the relative effectiveness of imaging with ¹¹¹In-oxine-, ^{99m}Tc-HMPAO- and ^{99m}Tc-stannous fluoride colloid-labeled leukocytes and with ⁶⁷Ga-citrate. *J Nucl Med Technol* 31:196-201
- Dondi M, Giubbini R (eds) (2003) *Medicina nucleare nella pratica clinica*. Edizioni Patron, Bologna

- Donovan A, Schweitzer ME (2008) Current concepts in imaging diabetic pedal osteomyelitis. *Radiol Clin North Am* 46:1105-1124
- El-Maghraby TA, Moustafa HM, Pauwels EK (2006) Nuclear medicine methods for evaluation of skeletal infection among other diagnostic modalities. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 50:167-192
- Filippi L, Schillaci O (2006) Usefulness of hybrid SPECT/CT in ^{99m}Tc -HMPAO-labeled leukocyte scintigraphy for bone and joint infections. *J Nucl Med* 47:1908-1913
- Gaeta GB, Fusco FM, Nardiello S (2006) Fever of unknown origin: a systematic review of the literature for 1995-2004. *Nucl Med Commun* 27:205-211
- Gallium scintigraphy in inflammation 3.0. http://interactive.snm.org/docs/Gallium_Scintigraphy_in_Inflammation_v3.pdf. (Ultimo accesso marzo 2010)
- Gomollón F (2008) Inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 31(S4):42
- Herregods MC, Hill E, Herijgers P et al (2008) Infective endocarditis. *Acta Clin Belg* 63:414-417 <http://www.aimn.it/publicazioni/LG/LG.html>. (Ultimo accesso marzo 2010)
- http://www.infezioniinfiammazioni.org/linee_guida.htm. (Ultimo accesso marzo 2010)
- In-111 leukocyte scintigraphy for suspected infection/inflammation 3.0. http://interactive.snm.org/docs/Leukocyte_v3.pdf. (Ultimo accesso marzo 2010)
- Keidar Z, Gurman-Balbir A, Gaitini D et al (2008) Fever of unknown origin: the role of ^{18}F -FDG PET/CT. *J Nucl Med* 49:1980-1985
- Lazzeri E, Erba P, Perri M et al (2008) Scintigraphic imaging of vertebral osteomyelitis with 111in-biotin. *Spine* 33:198-204
- Lee A, Biggs H, Chen S et al (2008) SPECT/CT of axillofemoral graft infection. *Clin Nucl Med* 33:333-334
- Liberatore M, Calandri E, Pavoni GL et al (2007) Reliability of white blood cell scan in the follow-up of osteomyelitis. *Biomed Pharmacother* 61:272-276
- Medina M, Viglietti AL, Gozzoli L et al (2000) Indium-111 labelled white blood cell scintigraphy in cranial and spinal septic lesions. *Eur J Nucl Med* 27:1473-1480
- Okudan B, Çelik C (2006) Determination of inflammation of reflex sympathetic dystrophy at early stages with TC ^{99m}Tc scintigraphy: preliminary results. *Rheumatol Int* 26:404-408
- Monetti N, Fanti S (eds) (2006) *Compendio di Medicina Nucleare*. Ed Esculapio, Bologna
- Palestro CJ (2007) In vivo leukocyte labelling: the quest continues. *J Nucl Med* 48:332-334
- Prandini N, Lazzeri E, Rossi B et al (2006) Nuclear medicine imaging of bone infections. *Nucl Med Commun* 27:633-644
- Sachdev M, Peterson GE, Jollis JG (2003) Imaging techniques for diagnosis of infective endocarditis. *Cardiol Clin* 21:185-195
- Seshadri N, Solanki CK, Balan K (2008) Utility of ^{111}In -labelled leucocyte scintigraphy in patients with fever of unknown origin in an era of changing disease spectrum and investigational techniques. *Nucl Med Commun* 29:277-282
- Shahidi S, Eskil A, Lundof E et al (2007) Detection of abdominal aortic graft infection: comparison of magnetic resonance imaging and indium-labeled white blood cell scanning. *Ann Vasc Surg* 21:586-592
- Signore A, D'Alessandria C, Lazzeri E et al (2008) Can we produce an image of bacteria with radiopharmaceuticals? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35:1051-1055
- Spinelli F, Sara R, Milella M et al (2000) Technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime leukocyte scintigraphy in the differential diagnosis of cerebral abscesses. *Eur J Nucl Med* 27:46-49
- Tc-99m exametazime (HMPAO)-labeled leukocyte scintigraphy for suspected infection/inflammation 3.0. http://interactive.snm.org/docs/HMPAO_v3.pdf. (Ultimo accesso marzo 2010)