

## **SCELTA DEL RADIOFARMACO IN AMBITO INFETTIVOLOGICO IN ERA di SPENDING REVIEW**

*Elena Lazzeri, MD, PhD*

*Segretario GdS AIMN “Infezioni-Infiammazioni”*

La diagnostica medico nucleare in ambito infettivologico può avvalersi di differenti radiofarmaci a seconda della patologia infettiva in esame e delle sue peculiarità fisiopatologiche. La scelta della metodica diagnostica da utilizzare non deve infatti prescindere dall’attenta osservazione e conoscenza della fisiopatologia di base del processo da studiare, è pertanto necessario, dopo una scrupolosa anamnesi patologica del paziente e se possibile, un colloquio con il collega clinico che invia il paziente alla nostra osservazione, scegliere il radiofarmaco e l’indagine medico-nucleare più idonei alla risoluzione del quesito clinico diagnostico.

In maniera sintetica un processo infettivo nasce sempre dopo l’iniziale colonizzazione batterica del tessuto d’organo colpito, già dopo pochi minuti il microrganismo può iniziare la produzione di biofilm che costituisce la sua difesa dagli anticorpi dell’ospite. Nell’arco di poche ore si assiste all’accumulo di granulociti neutrofili, che rappresentano le cellule maggiormente presenti, di immunoglobuline (IgM) e di citochine (es. IL-8 nelle infezioni acute o IL-2 nelle infiammazioni croniche) nel sito di infezione. I granulociti maturi, prodotti continuamente dal midollo osseo, si accumulano, mediante migrazione attiva, nel tessuto infetto a causa di un processo definito chemiotassi. Il processo dinamico di accumulo granulocitario dal letto vascolare al sito infetto ha una durata di alcune ore (entro le 24 ore). Osservando quindi le varie fasi del processo infettivo è possibile scegliere il tracciante di flogosi più adatto alla patologia in esame e adattare le acquisizioni scintigrafiche al quadro fisiopatologico da fotografare.

Tra i traccianti di flogosi commercialmente disponibili ricordiamo: indicatori di alterata permeabilità capillare ( $^{67}\text{Ga}$ -citrato), indicatori di chemiotassi attiva (granulociti o leucociti misti), indicatori di presenza cellulare (anticorpi anti-granulociti), indicatori di aumentato metabolismo cellulare post attivazione ( $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ ). Ciascun radiofarmaco possiede limiti e vantaggi, il cui rapporto determina il motivo della loro scelta od esclusione di fronte ad ogni quesito diagnostico. A tal proposito vale la pena ricordare che, seppur in era di “spending review” la scelta della metodica dovrebbe seguire come criterio prioritario quello di ottenere la maggior accuratezza diagnostica. L’incremento della specificità delle nostre metodiche dovrebbe costituire lo scopo primario del nostro operato e poco dovrebbero incidere gli aspetti economici (costo dell’indagine) nella scelta del percorso diagnostico: la scelta di una metodica con certezza di risultato e costo più elevato, dovrebbe essere sempre preferita alla scelta di altra metodica con accuratezza e costo inferiori. L’esecuzione di indagini diagnostiche medico nucleari meno appropriate determina inevitabilmente un aumento di falsi risultati (falsi positivi o falsi negativi) con successiva riduzione della credibilità della nostra disciplina.

Radiofarmaci indicatori di alterata permeabilità capillare ( $^{67}\text{Ga}$ -citrato): è utilizzato oggi raramente date le sue caratteristiche fisiche che determinano esposizione maggiore del paziente a radiazioni rispetto ai radiofarmaci tecneziati ed impongono tempi lunghi di acquisizione. La scintigrafia con  $^{67}\text{Ga}$ -citrato dovrebbe essere utilizzata soltanto in casi selezionati di diagnosi di patologia flogistica della colonna vertebrale dopo confronto con scintigrafia ossea con difosfonati marcati. Le acquisizioni scintigrafiche vengono eseguite routinariamente dopo 4, 24 e 48 ore dall’iniezione e.v. del  $^{67}\text{Ga}$ -citrato. La scintigrafia potrà essere classificata come positiva per patologia flogistica vertebrale se la captazione di  $^{67}\text{Ga}$ -citrato è maggiore di quella del Difosfonato nella scintigrafia ossea (1).

Radiofarmaci indicatori di chemiotassi attiva (granulociti o leucociti misti): La scintigrafia con granulociti autologhi marcati consente di acquisire immagini scintigrafiche nel corso delle 24 ore successive all’iniezione e.v. del tracciante, in tal modo è possibile valutare qualitativamente ed in maniera semiquantitativa l’accumulo

del radiofarmaco con il passare del tempo. Le acquisizioni vengono eseguite dopo 1, 4 e 24 ore dall'iniezione ev dei granulociti marcati nella maggior parte delle infezioni d'organo fatta eccezione delle infezioni addominali dove, se la marcatura dei granulociti è eseguita con  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO è necessario acquisire entro la 3<sup>a</sup> ora dall'iniezione. I maggiori valori di accuratezza diagnostica possono essere ottenuti utilizzando specifici criteri di interpretazione anche delle sole immagini planari: confrontando l'entità di accumulo granulocitario dopo 4 ore e dopo 24 ore è possibile classificare l'esame scintigrafico nella seguente modalità (2):

- a) negativo se non è rilevabile alcun accumulo cellulare o se il modesto accumulo iniziale (dopo 4 ore) decresce significativamente nel tempo (dopo 24 ore);
- b) positivo se è presente un accumulo cellulare, crescente nel tempo, nelle immagini precoci (4 ore) e tardive (24 ore);
- c) dubbio quando è presente un accumulo cellulare, stabile o modestamente decrescente nel tempo, nelle immagini precoci (4 ore) e tardive (24 ore);

Tali criteri consentono di porre diagnosi differenziale tra accumulo granulocitario correlato alla patologia infettiva ed accumulo fisiologico correlato alla patologia infiammatoria.

Quando è possibile acquisire immagini scintigrafiche con imaging ibrido (SPECT/TC) l'accuratezza diagnostica migliora grazie alla possibilità di localizzare esattamente la sede di accumulo leucocitario.

L'accuratezza diagnostica della scintigrafia con granulociti marcati nelle infezioni delle protesi ortopediche ad esempio presenta valori elevati raggiungendo il 95% se associata ad acquisizione SPECT/CT che consente l'esatta localizzazione anatomica della sede di accumulo dei leucociti marcati o a scintigrafia con indicatore midollare ( $^{99m}\text{Tc}$  colloidi) che consente la valutazione della vitalità del midollo osseo (livello di evidenza 2-3b secondo criteri Oxford). Dovrebbe quindi essere possibile utilizzare questo tipo di tracciante in ambito ortopedico, internistico, cardiologico o neurologico per la ricerca di patologia flogistica acuta granulocito-mediata (3).

Radiofarmaci indicatori di presenza cellulare (anticorpi anti-granulociti): la scintigrafia con frammenti anticorpali anti-granulociti (Leukoscan®) può essere eseguita in caso di

sospetta osteomielite. Nel caso di follow-up in paziente con osteomielite l'utilizzo di Leukoscan dovrà obbligatoriamente essere eseguito dopo dosaggio di anticorpi umani anti-mouse (HAMA) del paziente.

La scintigrafia con anticorpi interi anti-granulociti (Scintimun®) può essere eseguita, in caso di sospetta osteomielite, soltanto dopo aver eseguito il dosaggio degli HAMA del paziente anche in caso di primo utilizzo.

La modalità di esecuzione della scintigrafia con Leukoscan® o Scintimun® è la medesima e prevede l'acquisizione di immagini scintigrafiche dopo 4 e 24 ore dall'iniezione e.v. del tracciante, in modo da valutare qualitativamente ed in maniera semiquantitativa l'accumulo del radiofarmaco con il passare del tempo. Dovrebbe quindi essere possibile utilizzare questo tipo di tracciante in ambito ortopedico.

Radiofarmaci indicatori di aumentato metabolismo cellulare dopo attivazione ( $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ ): la PET/TC dopo aver ragionevolmente sostituito molti esami scintigrafici in ambito oncologico è stata proposta nell'ambito della patologia flogistico-infettiva, con risultati finora estremamente discordanti e tutt'altro che incoraggianti (3-8). Utilizzare il  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ , il cui target è rappresentato dalla presenza di Glut-I e Glut-III sulla superficie di cellule attivate (oncologiche e non), consente, infatti, di rilevare la presenza di attivazione cellulare, ma non consente di accertare la sola presenza granulocitaria o macrofagica o linfocitaria o addirittura di altra natura. La diagnosi differenziale tra patologia infettiva o infiammatoria è, quindi, praticamente impossibile ed i criteri di interpretazione delle immagini sono finora insufficienti per classificare come patologico o fisiologico l'uptake dello stesso radiofarmaco.

L' $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  è stato utilizzato inoltre per la marcatura leucocitaria (9), tuttavia, nonostante il chiaro vantaggio della miglior risoluzione spaziale delle immagini ottenute, l'efficienza di marcatura dei leucociti con  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  è notevolmente inferiore a quella ottenuta con  $^{99\text{m}}\text{Tc-HMPAO}$ . A causa della breve emivita del  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  (110 minuti) inoltre non è possibile ottenere immagini che riproducano il fisiologico accumulo leucocitario, fino alla 24<sup>°</sup> ora, nella sede del focolaio flogistico se non con attività iniettata superiore a quanto previsto da LDR. Con questa tecnica diagnostica si perdono, in altre parole, alcune importanti informazioni estrapolate dalla visualizzazione delle

immagini scintigrafiche tardive, ottenute 24 ore dopo l'iniezione e.v. dei granulociti marcati, che rappresentano il momento cruciale per eseguire diagnosi differenziale tra patologia infiammatoria (o cronica) e patologia infettiva acuta.

Chiaramente, il [<sup>18</sup>F]FDG rimane il radiofarmaco di scelta per il suo alto valore predittivo negativo nel sospetto di FUO a bassa probabilità di origine settica (10), nel sospetto e nel follow-up di vasculite (11) e nel caso di spondilodiscite (12).

Nel consigliare a ciascuno di noi l'utilizzo del condizionale nel coniugare i verbi durante la scelta delle indagini medico-nucleari da eseguire in ambito infettivologico suggerisco come *conditio sine qua non*, per la scelta del radiofarmaco da utilizzare, la valutazione costante della tipologia e dello stato della patologia flogistica in oggetto cercando, ove possibile, di ottemperare agli standard internazionali di etica e qualità per la protezione dei diritti degli esseri umani in quanto pazienti e aventi diritto alla miglior qualità assistenziale e diagnostica. Costi quel che costi.

## References

- 1 - Palestro CJ, Love C: Radionuclide imaging of musculoskeletal infection: Conventional agents. *Semin Musculoskelet Radiol* 2007;11:335-352
- 2 - Glaudemans AW et al. Leukocyte and bacteria imaging in prosthetic joint infection *Eur Cell Mater*. 2013;25:61-77.
- 3 - Gemmel F et al Prosthetic joint infections: radionuclide state-of-the-art imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:892–909
- 4 - Sheng JF et al Diagnostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with fever of unknown origin. *Eur J Intern Med*. 2011;22:112-116
- 5 - Rosen RS Increased 18F-FDG uptake in degenerative disease of the spine: Characterization with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2006; 47:1274–1280
- 6 - Familiari D et al Can sequential 18F-FDG PET/CT replace WBC imaging in the diabetic foot? *J Nucl Med* 2011; 52:1012–1019

- 7 - Bruggink JL Accuracy of FDG-PET-CT in the diagnostic work-up of vascular prosthetic graft infection Eur J Vasc Endovasc Surg. 2010;40:348-54
- 8 - Bertagna F, et al. Possible role of F18-FDG-PET/CT in the diagnosis of endocarditis: preliminary evidence from a review of the literature. Int J Cardiovasc Imaging. 2012;28:1417-25
- 9 - Dumarey N, et al Imaging infection with 18F-FDG-labeled leukocyte PET/CT: initial experience in 21 patients. J Nucl Med 2006, 47: 625-63
- 10 - J. Ferda et al. Fever of unknown origin: a value of (18)F-FDG-PET/CT with integrated full diagnostic isotropic CT imaging. Eur J Radiol. 2010 Mar;73:518-25
- 11 - Liozon E et al Vasculitis assessment with [18F]FDG positron emission tomography Rev Med Interne. 2010 Jun;31:417-27
- 12 - Hungenbach S et al 18F-fluorodeoxyglucose uptake pattern in patients with suspected spondylodiscitis Nucl Med Commun 2013;34:1068-74