

Diyabetik Ayak Osteomiyelitinde Nükleer Tıp Tanı Yöntemleri

Prof. Dr. Çetin Önsel

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Diyabetik ayak (DA)

- Dünya Sağlık Örgütü'ne göre dünyada 180 milyon diyabetik hasta mevcuttur
- Diyabetin en ciddi komplikasyonu: DA enfeksiyonudur
- DA'ta %15-20 osteomyelit, %2.5 Charcot eklemi gelişir
- DA enfeksiyonunun erken ve kesin tanısı ile uygulanan konservatif cerrahi ve antibiyotik tedavisi amputasyonu önler

Capriotti G, et al. Nucl Med Commun. 2006;27:757–764

Lavery LA, et al. Diabetes Care 2006; 29: 1288–93.

Bamberger DM, et al. Am J Med 1987; 83: 653–60.

DA osteomyelitinde tanı yöntemleri

- Klinik ve laboratuvar
- Probe-kemik yöntemi
- Radyolojik tanı yöntemleri
- Nükleer tıp tanı yöntemleri

DA osteomiyeliti tanısında klinik, laboratuvar ve prop-kemik yöntemi

- DA ülseri ile birlikte olan osteomiyelitin tanısı çok defa zor olabilir
- Klinik ve laboratuvar bulguları
 - Osteomiyelitin tanısında yeterli değil ve geç ortaya çıkar
 - Enflamasyon bulguları olsa bile osteomiyeliti izole yumuşak doku enfeksiyonu ve nöropatik osteoartropatiden ayırmak oldukça zordur
 - Bazı çalışmalara göre %44-68 vakada osteomiyelitin klinik belirtiler yoktur

Newman LG, et al. JAMA 1991; 266: 1246–51

- Prop-kemik yöntemi
 - Osteomiyelit tanısındaki duyarlılığı %66, negatif prediktif değeri ise oldukça düşüktür

Grayson ML, et al. JAMA 1995; 273: 721–3.

DA osteomiyelit tanısında radyolojik görüntüleme yöntemleri

- Düz radyografi
 - Ucuz ve kolay uygulanan bir yöntem
 - DA anatomisi hakkında bilgi verir ve diğer yöntemlerin seçimini ve bu yöntemlerin yorumlanmasını etkiler
- Sakıncaları
 - İlk 2-4 hafta içinde duyarlılığı oldukça düşüktür
 - Osteomiyelit ile nöropatik osteoartropatiyi ayıramıyor
 - Osteomiyelit tanısındaki duyarlılığı %66, özgüllüğü %60

Palestro CJ, et al. Res Clin Rheumatol 20:1197-1218, 2006
Lipsky BA., et al Clin Infect Dis 1997;25(6):1318-26

DA osteomiyelit tanısında MRG

- Osteomiyelit tanısında en sık kullanılan yöntemdir
- Rezolüsyonu diğer görüntüleme yöntemlerinden daha iyi
- Duyarlılığı %90-%100; özgüllüğü %80-%100
- Sakıncaları
 - Osteomiyelitte görülen MRG bulgularını taklit eden diğer patolojiler
 - Kemik kırığı
 - Tümör
 - Enflamatuvar artrit
 - Nöropatik osteoartropati
 - Son zamanlardaki cerrahi girişim

Croll SD, et al. J Vasc Surg 1996; 24: 266– 70.

DA osteomiyelit tanısında nükleer tıp tanı yöntemleri

- ^{99m}Tc MDP üç veya dört fazlı kemik sintigrafisi
- ^{67}Ga sitrat/kemik sintigrafisi
- ^{99m}Tc HMPAO işaretli lökosit /kemik sintigrafisi
- İşaretli lökosit SPECT/BT
- İşaretli lökosit/ ^{99m}Tc sülfür kolloid kemik iliği sintigrafisi
- İşaretli antibiyotikler
- Monoklonal antikörler
- ^{99m}Tc nanokolloid
- ^{18}F FDG PET ve PET/BT
- ^{18}F FDG işaretli lökosit PET/BT

^{99m}Tc MDP üç veya dört fazlı kemik sintigrafisi yöntemi (1)

- DA osteomyelitinin tanısında sık uygulanan bir yöntem
- Uygulanması kolay
- Hazırlık gerektirmez
- 1. faz anjiyogram fazı: perfüzyon
 - Bolus enjeksiyonundan sonra 2-3 sn aralıklarla imajlar alınır
- 2. faz kan havuzu: hiperemi
 - Enjeksiyondan sonra ilk 10 dakika içinde statik imaj olarak alınır
- 3. faz kemik fazı: kemik tutulumu
 - Enjeksiyonda 3-4 saat sonra statik imaj olarak alınır
- 4. faz geç kemik fazı: artropati ile osteomyelit ayırıcı tanısı
 - Enjeksiyondan 24 saat sonra alınır

DA osteomiyelitte üç fazlı kemik sintigrafisi

- Üç fazlı kemik sintigrafisinde osteomiyelit tanısı
 - fokal hiperperfüzyon,
 - fokal hiperemi ve
 - fokal kemik tutulumu
- Avantajları
 - Kemik anormalliklerini düz grafiden daha erken zamanda gösterebilir
 - Duyarlılığı ortalama: %90
- Sakıncaları
 - Nöropatik osteoartropati, iyileşen enfeksiyon, Gut hastalığı, stres kırığı, cerrahi girişim ve travmada da aynı bulguların görülmesi özgüllüğünü düşürür
 - Özgüllüğü: ortalama %50

Johnson JE. Et al. Foot Ankle Int 1996;17(1):10-6
Palestro CJ, et al. Semin Musculoskeletal Radiol 11:335-352, 2007

Üç fazlı kemik sintigrafisi

1. Faz: perfüzyon

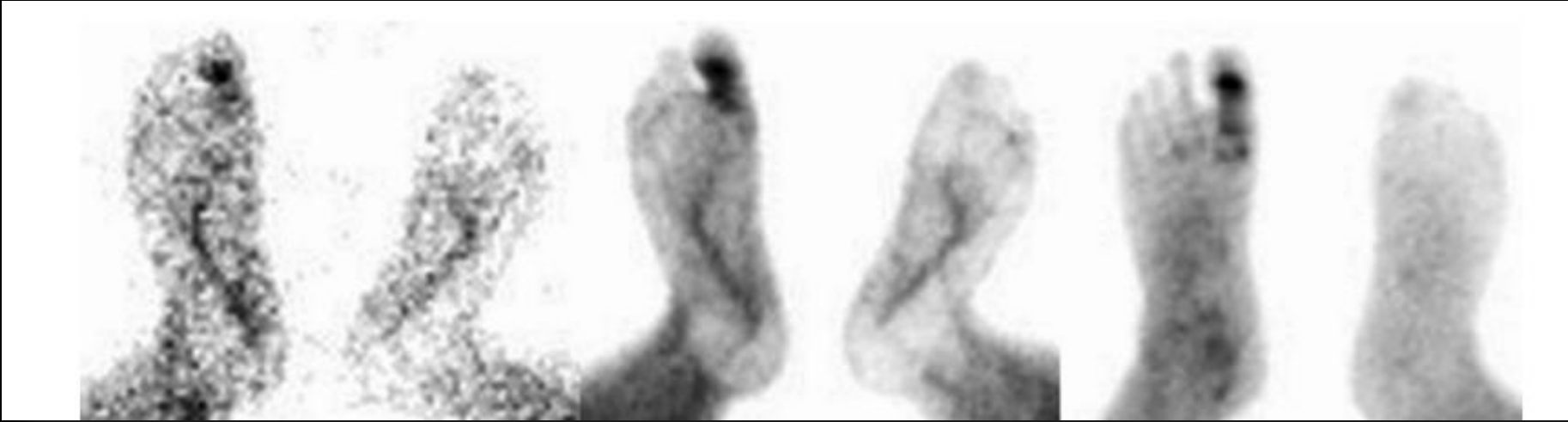
2. Faz: kan havuzu

3. Faz: kemik



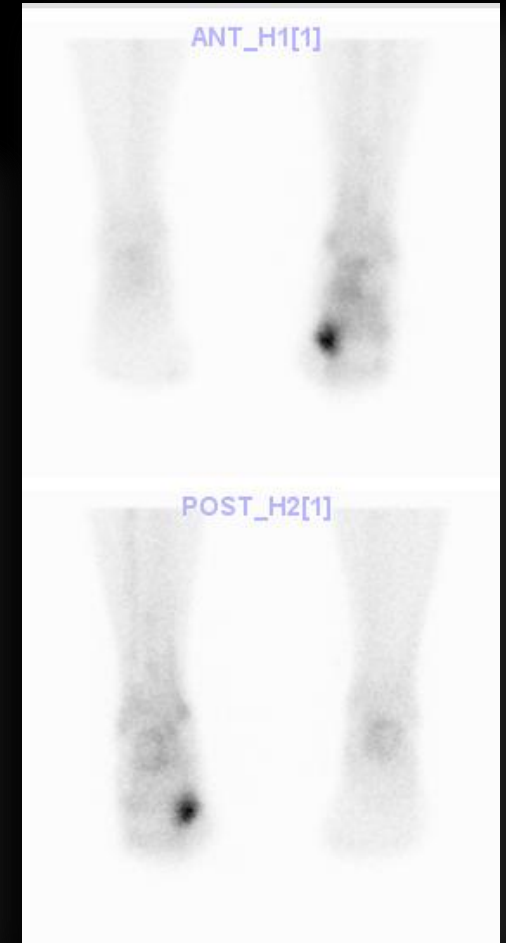
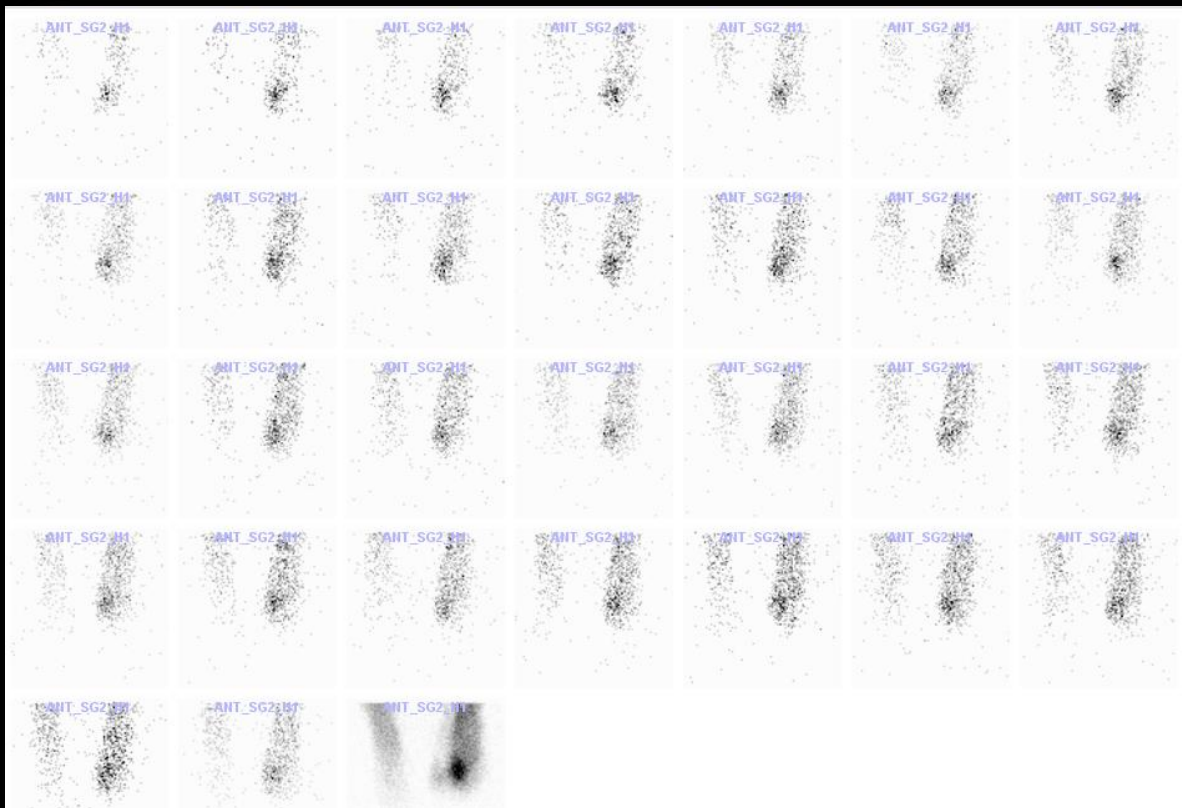
Sağ ayak başparmağında osteomyelit

Reaktif kemik

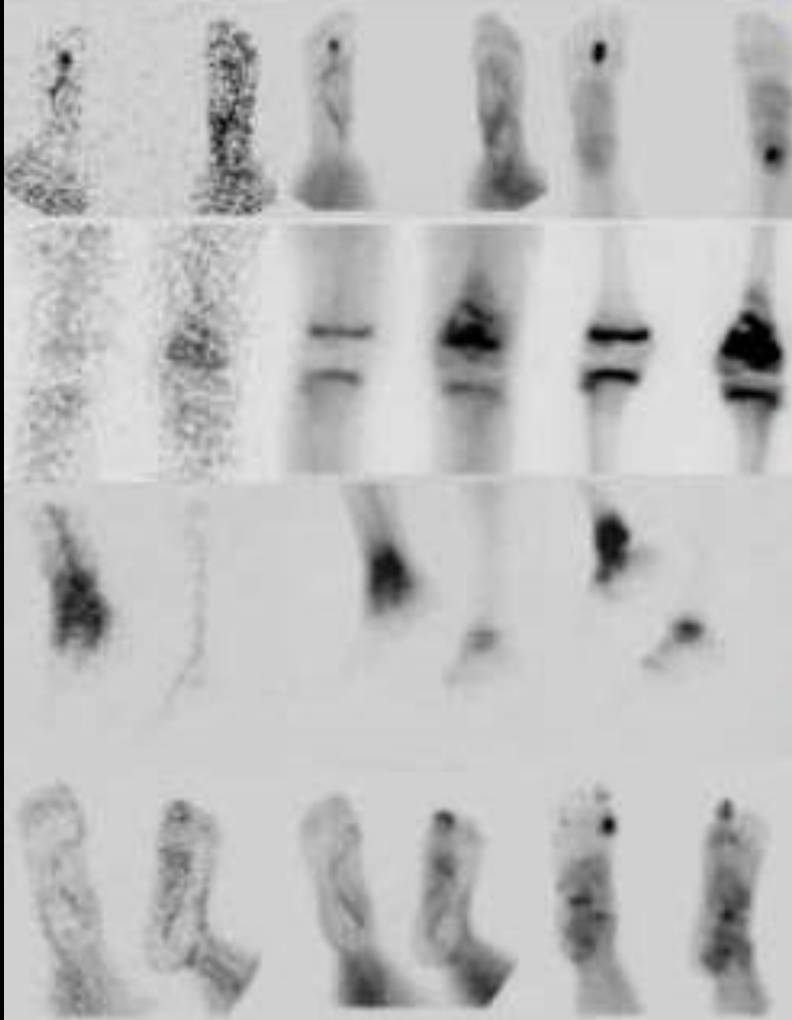


Sağ ayak başparmağında reaktif kemik

Operasyon sonrası üç fazlı kemik sintigrafisi (yanlış pozitif)



Üç fazlı kemik sintigrafisi



Stres kırığı

Osteosarkom

Nöropatik eklem

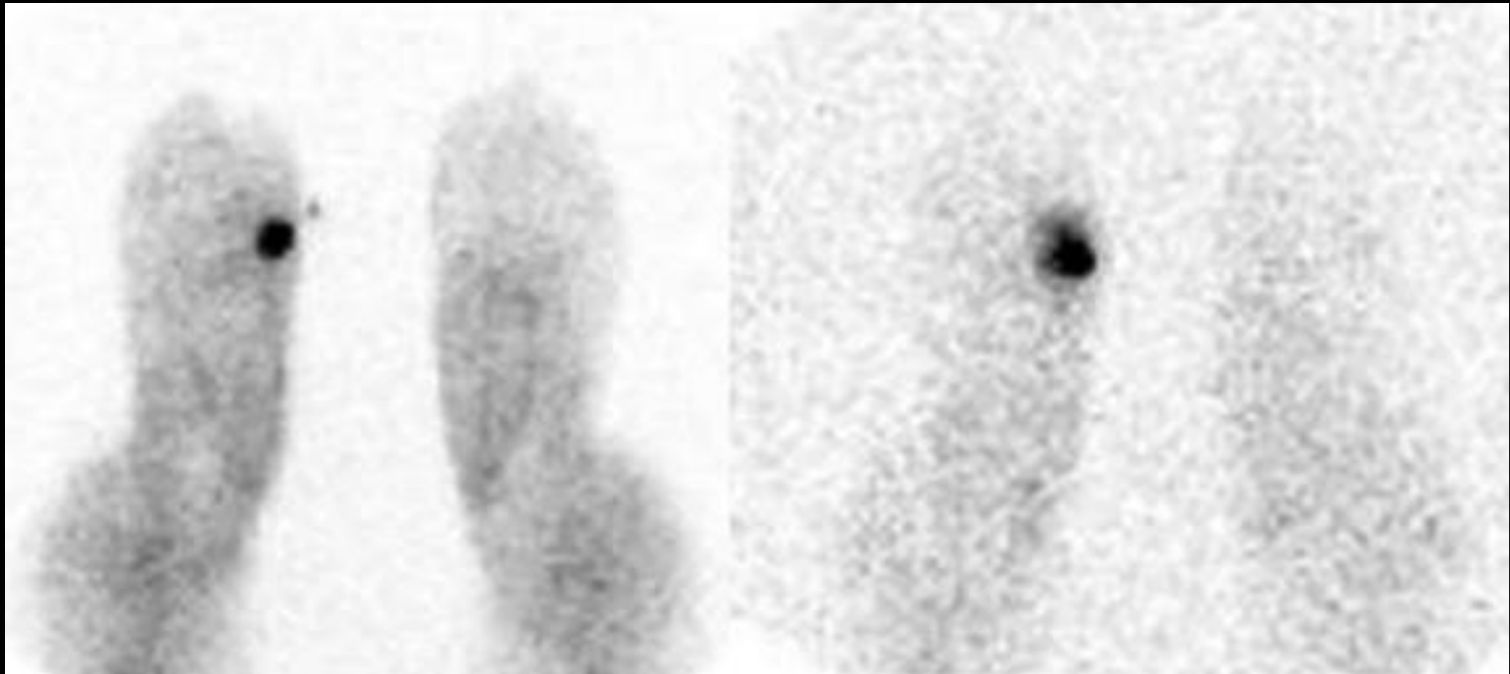
Osteomiyelit

İşaretli lökosit sintigrafisi

- İşaretli lökosit sintigrafisi (^{99m}Tc HMPAO işaretli lökosit veya ^{111}In işaretli lökosit)
 - Genelde enfeksiyon yerinde tutulur
 - İyileşen kemikte tutulmaz
 - Duyarlılığı (%72-%100), özgüllüğü yüksek (%67-%100) (ortalama %80)
 - Enfeksiyonun iyileşmesi durumunda aktivite tutulumu azalır ve kaybolur
 - Tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesinde kullanılır

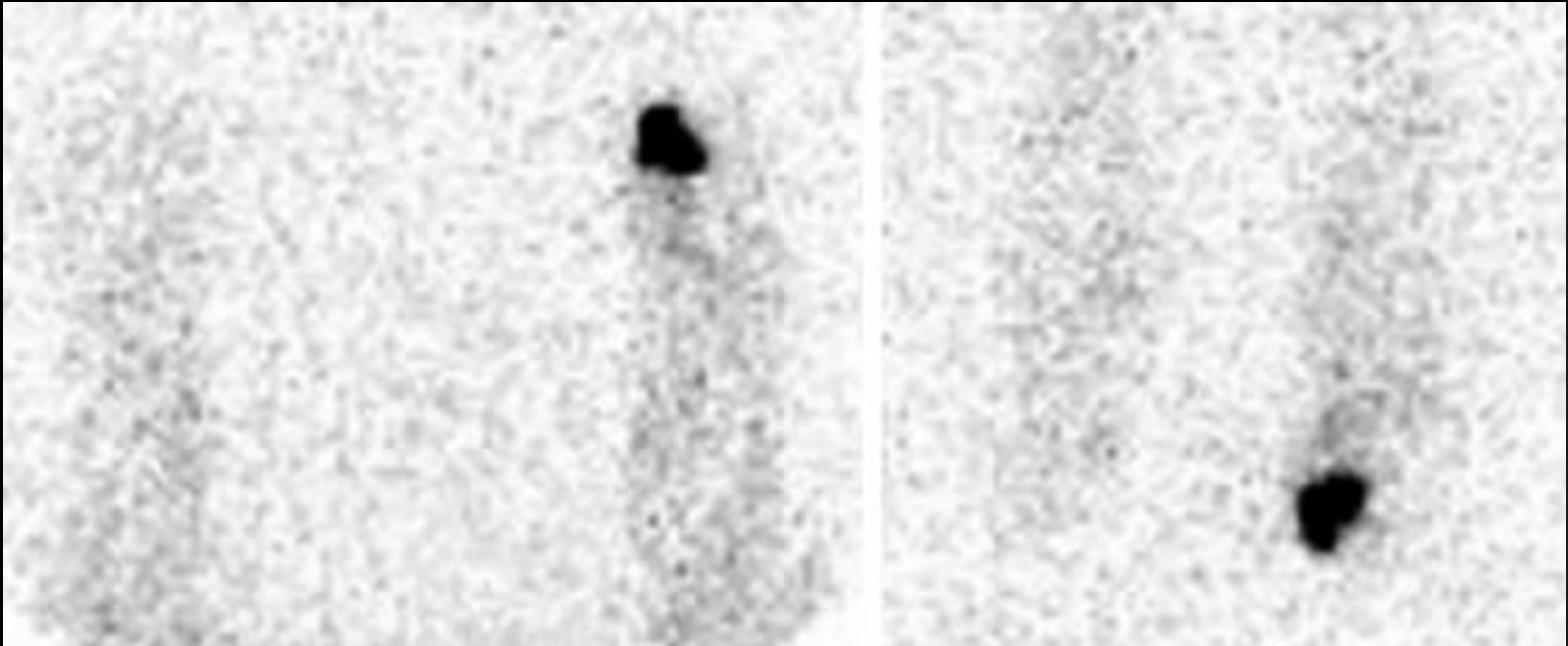
^{99m}Tc HMPAO işaretli lökosit

Sağ ayak 1. metatarsalda osteomyelit



^{111}In işaretli lökosit

Sol başparmakta osteomyelit



İşaretli lökosit sintigrafisinin sakıncaları

- Zaman alıcıdır
- Anatomik rezolüsyonu düşüktür
- Diyabetik osteoartropatide ve antibiyotik tedavisinde doğruluğu etkilenir
- Bu nedenle kemik sintigrafisi ile birlikte yapılması gerekir, bu takdirde,
 - yumuşak doku enfeksiyonu ile osteomiyeliti birbirinden ayırabilir
 - osteomiyelit ile nöropatik osteoartropatiyi birbirinden ayırabilir
 - duyarlılığı %100, özgüllüğü %83' yükselir

Johnson JE. Et al. Foot Ankle Int 1996;17(1):10-6

Schauwecker DS, et al: J Nucl Med 29:1651-1655, 1988

4 fazlı kemik/işaretli lökosit sintigrafisi

- Osteoartropati ile birlikte bulunan osteomiyelitin tanısında sintigrafinin doğruluğu %92'ye yükselir
- 4 fazlı kemik/işaretli lökosit sintigrafisinin özgüllüğü MRG'den daha yüksektir

Unal SN, et al. Clin Nucl Med 2001;26 (12):1016-21

Lipman BT, et al. Clin Nucl Med 1998;23(2):77-82

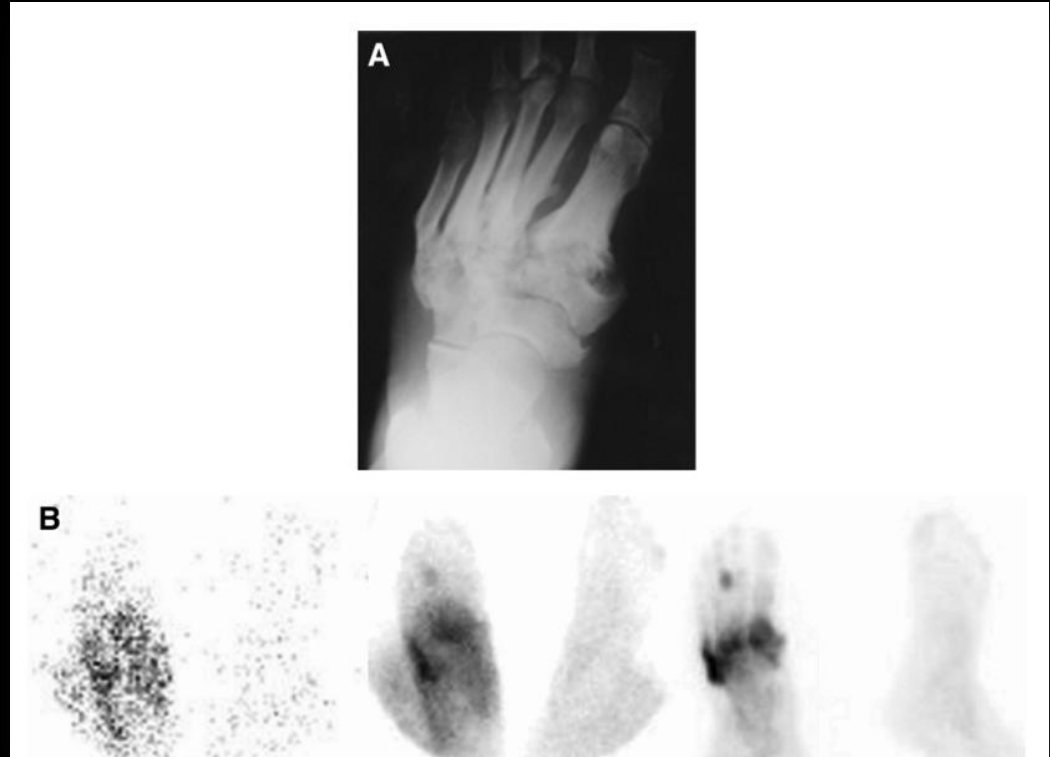


Osteomiyelit/Charcot artropatisi(1)

- Tedavi açısından her iki hastalığın ayrılması gerekir
- Klinik ve radyolojik bulguları aynı
- Her iki hastalığın ayrılması oldukça zordur

Osteomiyelit/Charcot artropatisi(2)

- Üç fazlı kemik sintigrafisi her iki durumda da (+) sonuç verir



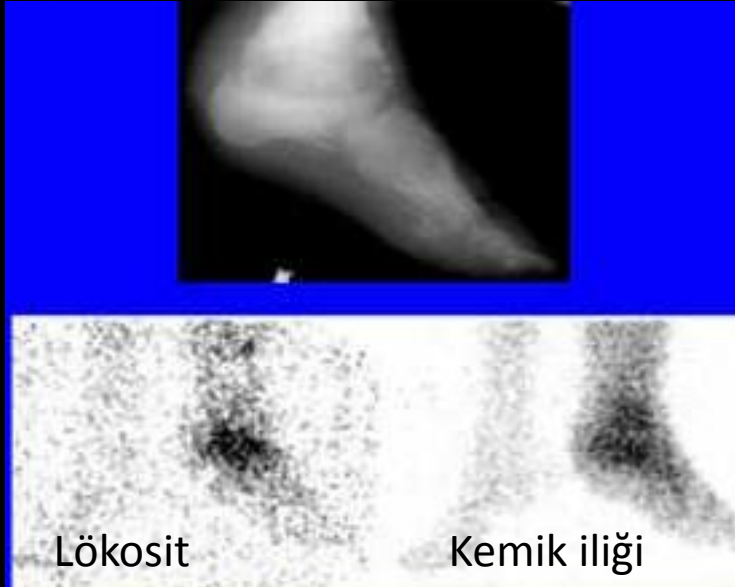
Charcot artropatisi

İşaretli lökosit/kemik iliği sintigrafisi

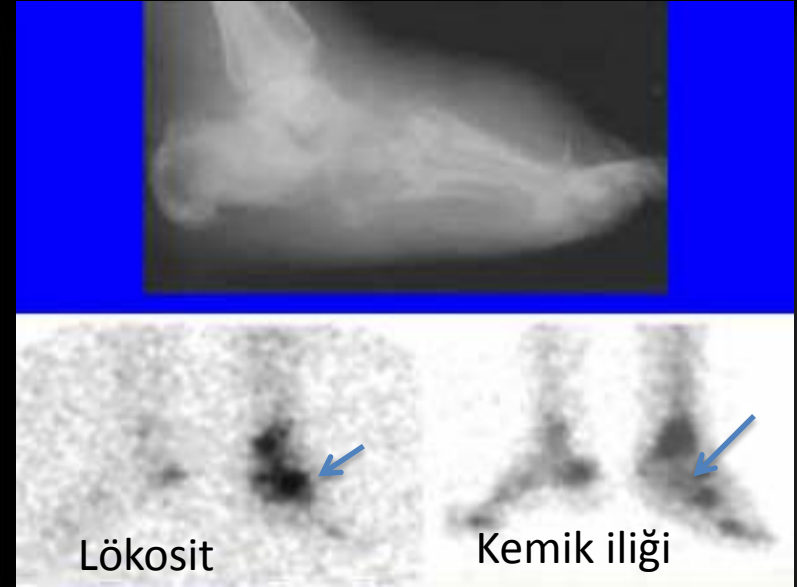
- İşaretli lökosit sintigrafisi de her iki durumda (+)
- Nöropatik eklemden enflamasyon, kırık ve iyileşme proseslerine bağı olarak **aktif kemik iliği genişlemesi** oluşur
- İşaretli lökosit/ ^{99m}Tc sülfür kolloid kemik iliği sintigrafisi nöropatik eklem/enfeksiyon ayırıcı tanısını kolaylıkla yapabilir

Palestro CJ, et al. J Nucl Med 39:346-350, 1998

İşaretli lökosit/kemik iliği sintigrafisi



Nöropatik osteoartropati



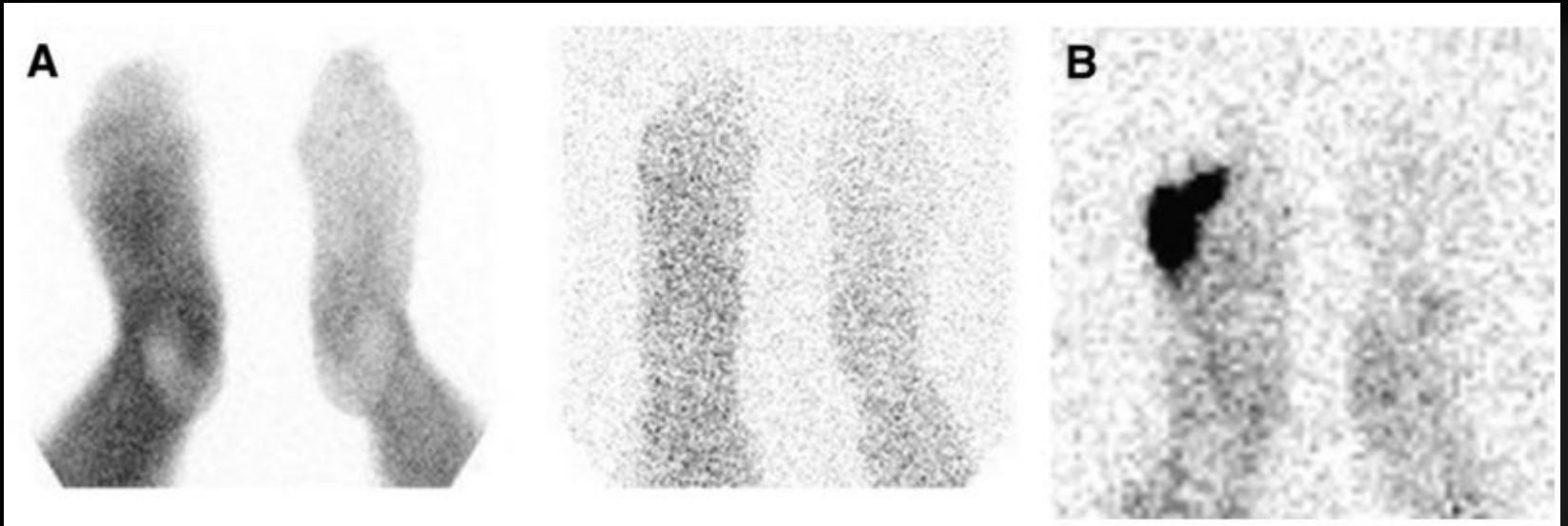
Osteomiyelit

İn-vivo lökosit işaretleyici ajanlar

- Peptitler ve antigranülosit antikorlar
- Monoklonal antikorlar (granülositler üzerindeki antijn-95'e bağlanırlar)
- Duyarlılıkları %93 özgüllükleri %78
- ^{99m}Tc fanolesomab monoklonal antikor
 - Lökosit üzerindeki CD-15 reseptörüne bağlanır
 - İşaretli lökositten daha duyarlı ve özgül değil, 3 fazlı kemik sintigrafisinden daha özgül

İşaretli antibiyotikler

- En sık kullanılan ciprofloxacin
 - Diyabetik ayakta doğruluğu işaretli lökositten daha düşük



Tc-99m ciprofloxacin

İşaretli lökosit

^{99m}Tc nanocolloid

- ^{99m}Tc nanocolloid bir kemik iliği ajanıdır
- Kapiller bazal membrandan geçerek granülosit ve makrofajlarda fagosit olurlar veya adsorbe olurlar
- Nöropatik ayakta osteomyelit tanısındaki duyarlılığı %100, özgül değeri %60'tır

Remedios D, et al. Clin Radiol 53:120-125, 1998



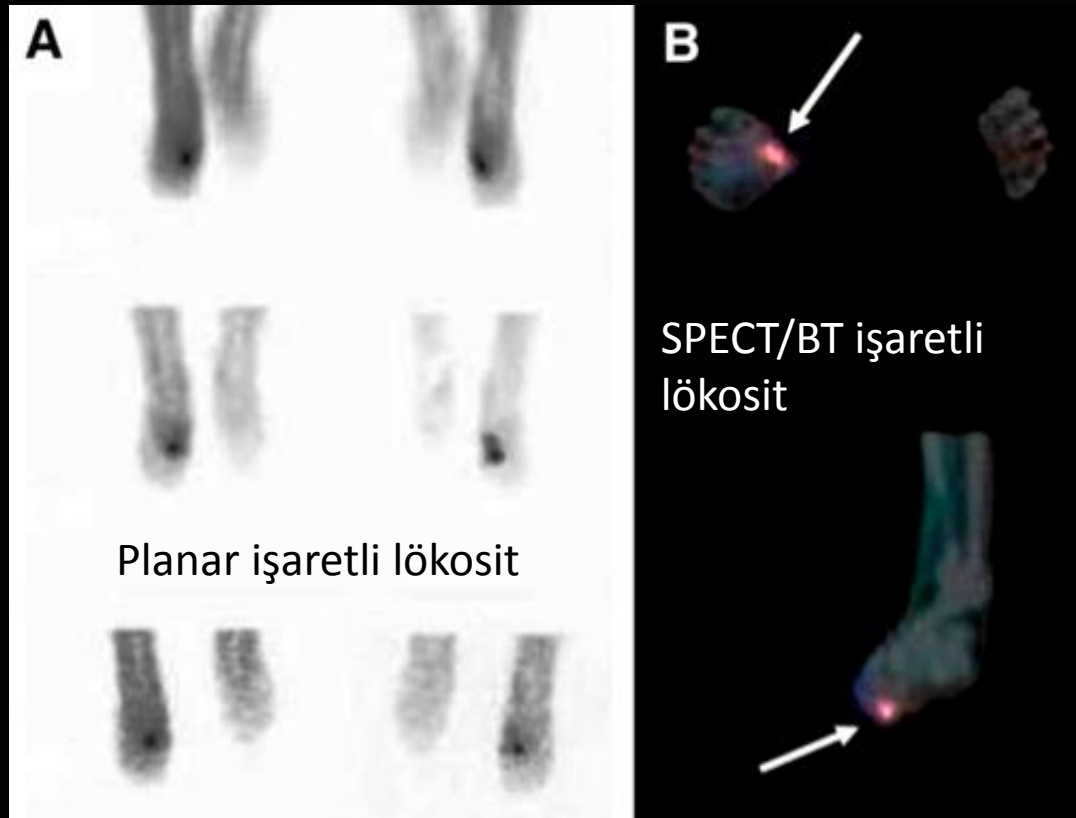
İşaretli lökosit SPECT/BT

- DA'taki devam eden yumuşak doku enfeksiyonları ve değişen anatomi nedeni ile tanıda zorluk görülür
- İşaretli lökosit SPECT/BT **yumuşak doku** ile **osteomiyelitin ayırıcı tanısını** kolaylıkla yapabilir
- İşaretli lökosit sintigrafisinde yorumlamayı %36 değiştirebilir
- İşaretli lökosit SPECT/BT'nin osteomiyelitteki duyarlılığı ve doğruluğu SPECT göre yüksektir (%100- %64)

Filippi L, et al. J Nucl Med 47:1908-1913, 2006

İşaretli lökosit SPECT/BT

Osteomyelit ve yumuşak doku enfeksiyonu ayırımı



Filipi L, et al. J Nucl Med 2009; 50:1042–1046



^{18}F FDG PET ve PET/BT

- FDG bir tümör ve enflamasyon ajanıdır
- Enfeksiyon ve enflamasyonlarda **aktif olan granülosit, makrofajlar ve lenfositlerde** tutulur
- Aktif olan hücreler yüksek miktarda yüzeylerinde FDG'ye yüksek affinitesi olan GLUT1 -GLUT3 ve yüksek miktarda heksokinaz ve fosfataz aktivitesi taşırlar
- **FDG bir glikoz analogudur** ve hücre membranını geçtikten sonra fosforilize olarak hücre içinde tutulur
- Enfeksiyonda, diyabet ve hipergliseminin FDG tutulumu üzerine etkisi yoktur

Rabkin et al, JNM 2010

Stumpe KD, et al. Eur J Nucl Med 2000; 27: 822–32

Maor G, Endocrinology 1999; 140: 1841–51.

^{18}F FDG enflamasyon/enfeksiyon araştırılmasındaki avantajları

- Yüksek rezolüsyona sahiptir
- Distal ayaktaki küçük kemiklerde dahi aktivite lokalizasyonu kolaylıkla gösterebilir
- İşaretli lökosit gibi uygulanması zor değildir
- Semikantitatif analiz yapılarak nöropatik eklem ile osteomyeliti ayırabilir

Enfeksiyon ve enflamasyonda ^{18}F FDG PET/BT çalışmaları (1)

Referans	Endikasyon	Hasta sayısı	SUV max	Duyarlılık	özgüllük	doğruluk
Hopfner et al. 2004	Nöropatik eklem/osteomyelit	16	1.8	%95		
Basu et al. 2007	Osteomyelit ve yumuşak doku inf./nöropatik eklem	63	4.38+/-1.39	%100		%94
Nawaz et al. 2010	Osteomyelit tanısı-ülser bilinmiyor	110	Vizüel değerlendirme	%81	%91	%90
Keidar et al. 2005	PET ve PET/BT'nin osteomyelit tanısı	18	5.7			%94

Enfeksiyon ve enflamasyonda ^{18}F FDG PET/BT çalışmaları (2)

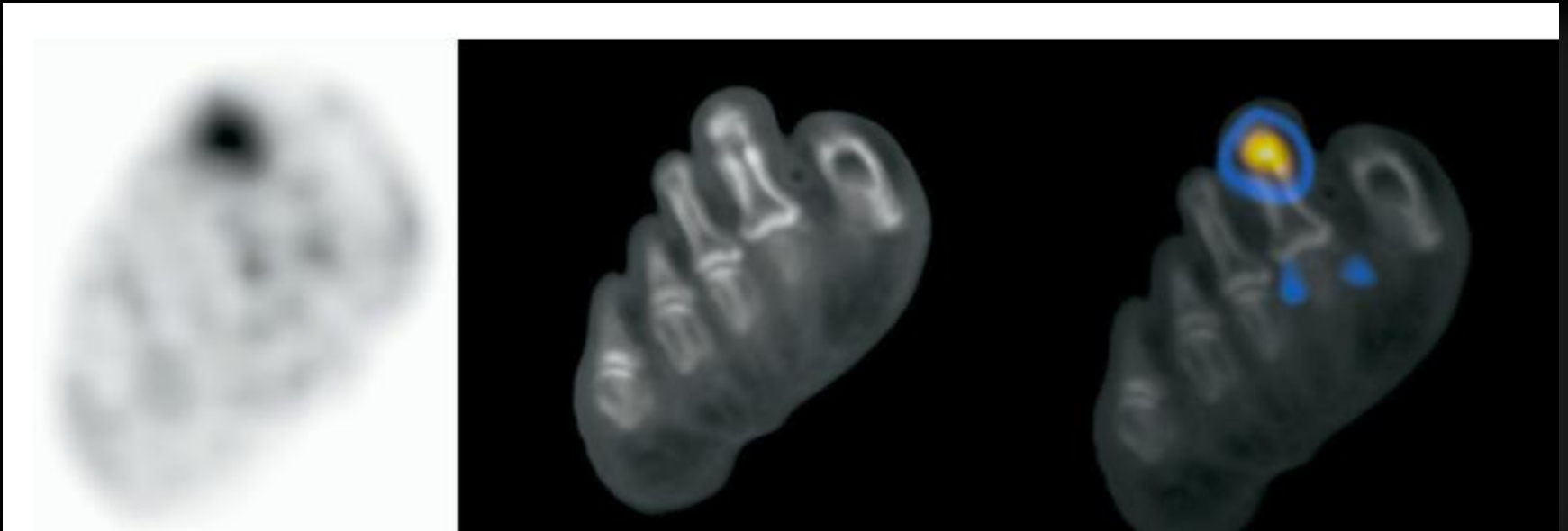
Referans	Endikasyon ve kullanılan alet	Hasta sayısı	SUV max	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk
Schwagerl et al. 2008	Kuşkusuz osteomyelit tanısı-ülserli, PET, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MOAB ve MRG kullanıldı	20	Vizüel analiz	%29	-	-
Familiari et al. 2011	Osteomyelit tanısında FDG PET BT ve işaretli lökosit, PET/BT	13	2.0	%62 (FDG PET/BT) %92 (işaretli lökosit)	-	-

Çalışmaların yorumlanması (1)

- Çalışma sonuçları tutarsız
- Tutarsızlık
 - Çalışmayı yapanların maharetine mi?
 - Görüntüleme aletlerine mi?
 - Yorumlama kriterlerine mi?
 - Hasta popülasyonuna mı?
 - Kullanılan referans standartlarına mı?
 - Diyabet tiplerine (Tip 1, Tip II)mi ?
 - Kullanılan oral antidiyabetik veya insülinde sonra yapılan FDG enjeksiyon zamanına mı?

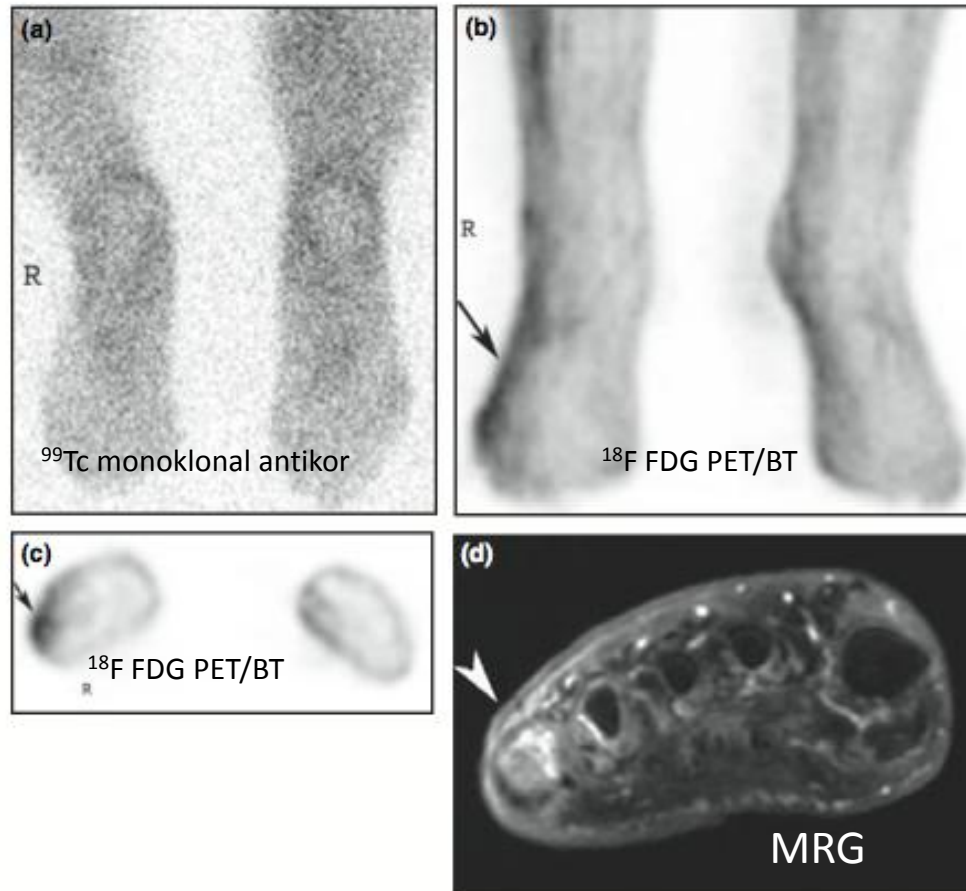
^{18}F FDG PET/CT

Sol ayak 2. parmağında osteomyelit



^{18}F FDG PET/BT

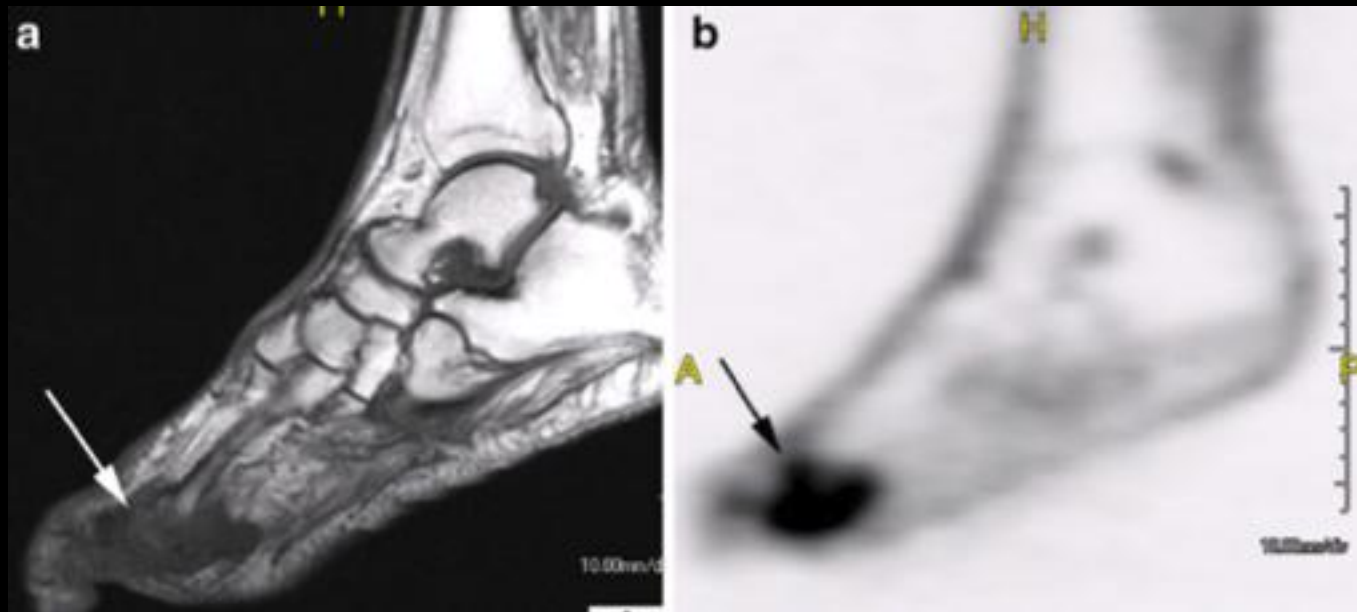
Osteomyielit, FDG yanlış negatif



Schwager et al. 2008

MRG ve ^{18}F FDG PET/BT

Osteomiyelit/Charcot osteoartropati:MRG yanlış (+)



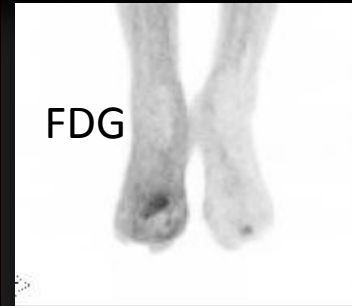
Nawaz et al. 2010



^{18}F FDG işaretli lökosit PET/BT

- ^{18}F FDG işaretli lökosit enfeksiyon tanısında özgüllüğü artırılmış yüksek kalitede PET/BT görüntüleri veren bir radyofarmasötiktir
- DA osteomiyeliti ilgili henüz bir çalışma yok
- DA osteomiyelitinin tanısında daha değerli bilgiler verebilir

^{18}F FDG ve FDG işaretli lökosit PET/BT



Sonuç (1)

DA osteomiyelitinin radyonüklid tanısı

- Halen DA enfeksiyonlarının tanısında standart olarak **kemik sintigrafisi/işaretli lökosit** kullanılmaktadır
- Öncelikle 3 fazlı kemik sintigrafisi yapılarak hangi hastada işaretli lökosit yapılacağı tespit edilir
- İşaretli lökosit sintigrafisinin **doğruluğu** kemik sintigrafisi ile yapıldığı zaman %86'dan %91'e yükselir

Johnson JE, et al. Foot Ankle Int 17:10- 16, 1996

Sonuç (2)

DA osteomiyelitinin radyonüklid tanısı

- **Nöropatik eklem varlığında** işaretli lökosit/kemik iliği sintigrafisi ile birlikte yapılması gerekir
- **SPECT/BT** varlığında kemik sintigrafisine gereksinim yok
- ^{18}F FDG PET/BT?
 - **FDG PET/BT'nin DA osteomiyelitindeki değeri nedir?**
Bu konuda henüz jüri son sözünü söylemiş değil...
Palestro CJ. J NuclMed. 2011 Jul;52(7):1009-11.
- ^{18}F FDG işaretli lökosit PET/BT?



Teşekkürler