

Zastosowanie scyntyigrafii w reumatologii

Use of scintigraphy in rheumatology

Magdalena Matryba, Małgorzata Wiśłowska

Oddział Reumatologii i Chorób Wewnętrznych CSK MSWiA w Warszawie,
ordynator Oddziału prof. dr hab. med. Małgorzata Wiśłowska

Słowa kluczowe: scyntygrafia, radioizotopy, diagnostyka chorób reumatycznych.

Key words: scintigraphy, radionuclides, imaging of rheumatoid diseases.

Streszczenie

Badanie scyntygraficzne to prosta nieinwazyjna technika obrazowania wykorzystująca rozmaite radioizotopy do diagnostyki wielu schorzeń. W pracy przedstawiono jej zastosowanie w wybranych chorobach reumatycznych oparte na dotychczasowych doświadczeniach klinicznych wielu ośrodków medycznych, z uwzględnieniem zalet i wad takiego obrazowania w zależności od wybranej jednostki chorobowej.

Scyntygrafia to proste nieinwazyjne badanie z użyciem rozmaitych radiofarmaceutyków składających się z ligandu, tj. związku chemicznego, cząsteczki lub komórki (np. leukocytu), wykazującej gromadzenie się w obrazowanym narządzie lub tkance, oraz radioizotopu, którego promieniowanie jest rejestrowane przez odpowiednią aparaturę, zwaną kamerą scyntylicyjną lub gammakamerą, i przetwarzane na obrazy, tzw. mapy rozmieszczenia radioizotopu w ciele pacjenta. Badanie to, w odróżnieniu od innych technik obrazowania, takich jak tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny czy ultrasonografia, pozwala zarówno na strukturalną, jak i czynnościową ocenę narządu ruchu. Dzięki temu, poza określeniem miejsca występowania zmian chorobowych i ich rozległości, możliwa jest równoczesna ocena intensywności ognisk chorobowych oraz funkcji danego obszaru. Podstawową zasadą podczas wykonywania badań izotopowych układu kostnego jest interpretowanie scyntygramu na podstawie ak-

Summary

Scintigraphy is a simple, non-invasive imaging technique using various radionuclides for the diagnosis of many disorders. In this article we present the use of scintigraphy in detection of some rheumatoid diseases based on the clinical experience of many medical centres, with evaluation of its diagnostic value in particular diseases.

tualnego rentgenogramu. Obraz rentgenowski oddaje stan statyczny, a scyntygram odzwierciedla dynamikę procesu chorobowego.

Scyntygrafia charakteryzuje się dużą czułością – dzięki niej można wykryć wczesne zmiany w kościach, dające odwapnienie wartości 8–15%, podczas gdy radiologicznie są one widoczne dopiero przy ponad 45-procentowym odwapnieniu.

Szczególną metodą obrazowania scyntygraficznego jest SPECT (single, czyli tomografia emisyjna pojedynczego fotonu, która pozwala na uzyskanie przestrzennego rozkładu znacznika, ocenę małych lub złożonych struktur anatomicznych oraz charakteryzuje się mniejszą liczbą fałszywie dodatnich wyników – stosuje się ją np. w diagnostyce urazów kręgosłupa. W scyntygrafii narządu ruchu najczęściej wykorzystywanym radioizotopem jest metylenodifosforan znakowany technetem ($^{99m}\text{Tc-MDP}$) o aktywności 550–750 Mbq, który jest wychwytywany przez osteoblasty, co pozwala na uwidocznienie miejsc

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Małgorzata Wiśłowska, Oddział Reumatologii i Chorób Wewnętrznych CSK MSWiA, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa

Praca wpłynęła: 5.08.2009 r.

o zwiększonej aktywności metabolicznej. W prawidłowych warunkach intensywniejsze gromadzenie się znacznika występuje w kościach lepiej ukrwionych, takich jak kręgi, kość krzyżowa, miednica, nasady kości długich, strefy wzrostu kości u dzieci i młodzieży. W przypadku uszkodzenia danej struktury gromadzenie radiofarmaceutyku jest zaburzone – zwiększone lub zmniejszone, co w obrazie scyntygraficznym odpowiada ogniskom „gorącym” lub „zimnym”. Wyniki nieprawidłowe są widoczne na scyntygramach najczęściej jako różnie nasilone ogniska wyższego gromadzenia wskaźników, ponieważ towarzyszy im zwykle zwiększona aktywność metaboliczna i wzmożone ukrwienie. Takie obrazy spotyka się w przypadku zmian nowotworowych, zapalnych, metabolicznych, w gojących się złamaniach, a także w zmianach zwyrodnieniowych, zwłaszcza przebiegających z bolesnością [1].

Wbrew powszechnemu przekonaniu badanie scyntygraficzne charakteryzuje się względnym bezpieczeństwem radiologicznym – narażenie radiologiczne pacjenta jest mniejsze niż w trakcie wykonywania tomografii komputerowej i nie zależy od czasu trwania badania. Przykładowe porównanie stopnia narażenia radiologicznego podczas najczęstszych badań obrazowych: przy wykonywaniu rentgena klatki piersiowej ok. 0,05 mSv, tomografii komputerowej klatki piersiowej ok. 10, scyntygrafii znakowaną immunoglobuliną ok. 2,8, scyntygrafii perfuzyjnej mózgu (SPECT) ok. 8,1, roczna dawka promieniowania naturalnego to ok. 2,6 mSv.

Dla bezpieczeństwa badań scyntygraficznych stosuje się znaczniki o krótkim czasie połowicznego zaniku, zarówno fizycznym, jak i biologicznym, odpowiednio szybko usuwane z organizmu, co przyspiesza przyjmowanie dużych ilości płynów po zakończeniu badania. W przypadku najczęściej stosowanego radioznacznika – związku fosforanu znakowanego ^{99m}Tc – jego maksymalny wychwyty przez tkankę kostną następuje w ciągu godziny od podania i całkowicie znika z organizmu pacjenta po ok. 48–72 godz. Obecnie jedynymi bezwzględnie przeciwwskazaniami do scyntygrafii są ciąża i okres karmienia, do względnych należy ciężka niewydolność nerek. Z uwagi na wysoką radiację stref wzrostu kości szczególną ostrożność przy wykonywaniu scyntygrafii należy zachować u dzieci i młodzieży, a także podczas przyjmowania takich leków, jak bisfosfoniany, tetracykliny, preparaty żelaza i glinu, ponieważ mogą one zaburzać jakość badania [2].

Scyntygrafia w zapalnych i infekcyjnych chorobach reumatycznych

Scyntygrafia znajduje ważne zastosowanie w diagnostyce ostrej i przewlekłej postaci stanów zapalnych

układu kostno-stawowego, zarówno na podłożu infekcyjnym, jak i niezwiązanych z zakażeniem. Badanie to jest szczególnie pomocne w diagnostyce zapaleń stawów o ograniczonej symptomatyce klinicznej [3]. Wykazuje ono dużą czułość, zwłaszcza w pierwszych 14 dniach procesu zapalnego, w których wynik RTG może nie ujawniać żadnych zmian, cechuje je jednak mała specyficzność. W zakażeniach układu kostno-stawowego obraz scyntygraficzny przejawia się najczęściej wzmożonym przekrwieniem i aktywnością osteoblastyczną, co daje wzmożony wychwyty radioznacznika, choć w niektórych przypadkach, na skutek niedokrwiennego uszkodzenia kości, akumulacja izotopu może być zmniejszona.

Do diagnostyki stanów zapalnych układu mięśniowo-szkieletowego używa się najczęściej znakowane ^{99m}Tc lub ^{111}In leukocyty oraz poliklonalne immunoglobuliny G gromadzące się fizjologicznie w miejscu procesu zapalnego. W badaniu na szczurach wykazano, że gromadzenie znakowanych poliklonalnych IgG wiąże się z ich łączeniem z białkami macierzy pozakomórkowej, takimi jak fibronektyna, fibryna, kolagen typu I i III [4]. Doniesiono, że czułość takiego badania w ujawnianiu *synovitis* potwierdzonego również histopatologicznie może wynosić 85% [5]. Obecnie wprowadza się również nowe radiofarmaceutyki, takie jak: mysie monoklonalne przeciwciała przeciw granulocytom, znakowane ^{99m}Tc fragmenty Fab, 18-F-fluorodeoksyglukoza (18-F-FDG) czy ^{99m}Tc -fanolesomab, znakowane nanokoloidy i antybiotyki [6], do których należy ^{99m}Tc -ciprofloksacyna aktywująca DNA gyrazę bakterii Gram-ujemnych, a badanie z jej użyciem to tzw. *infection*-scyntygrafia. W jednej z prac z udziałem 56 chorych z podejrzeniem zakażenia układu kostno-stawowego stwierdzono, iż znacznik ten podany dożylnie z czułością rzędu 94% i swoistością na poziomie 83% ujawnia obszary infekcji bakteryjnej i może w tym zakresie wykazywać przewagę nad badaniem z użyciem znakowanych leukocytów ($p < 0,001$), którego czułość i specyficzność wyniosły odpowiednio 63% i 96% [7]. Zwiększony wychwyty ^{99m}Tc -ciprofloksacyny zaobserwowano w różnych stanach zapalnych stawów, niezależnie od ich etiologii. Może to dowodzić infekcyjnego podłoża stanów zapalnych stawów na nieznanego patogen i tłumaczyć obecność bakteryjnego DNA lub fragmentów ścian komórkowych bakterii u niektórych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS), artropatią związaną z obecnością kryształów, a nawet w chorobie zwyrodnieniowej stawów. Wykazano również korelację między stopniem wychwyty ^{99m}Tc -ciprofloksacyny a klinicznie widocznym obrzękiem stawów [8].

Scyntygrafia znajduje również zastosowanie w ujawnianiu zarówno ostrej, jak i przewlekłej osteo-

myelitis. Czulość konwencjonalnej scyntygrafii układu kostnego w wykrywaniu wczesnej, ostrej *osteomyelitis* wynosi ok. 90%, a w przewlekłej dochodzi do 100%, ale niestety swoistość badania jest niska [9]. Wielofazowa scyntygrafia umożliwia także różnicowanie ostrej *osteomyelitis* z zakażeniem tkanek miękkich. Badanie to nie jest jednak użyteczne w monitorowaniu leczenia *osteomyelitis*, ponieważ zwiększona aktywność osteoblastyczna utrzymuje się przez dłuższy czas po wyleczeniu.

Scyntygrafia, identyfikując stawy aktywne zapalnie, jest wykorzystywana m.in. do ustalania przyczyn bólu w założonej endoprotezie – w różnicowaniu między jej obluźwaniem a infekcją. Obraz scyntygraficzny w tym przypadku jest przydatniejszy niż wynik badania RTG, MRI czy CT, m.in. dlatego że nie jest zakłócony przez obecność ciała metalicznego protezy, a jego dokładność wynosi 50–70%. Najczęściej stosowanymi znacznikami są w tym przypadku znakowane leukocyty, których promieniowanie jest rejestrowane 2, 4 i 24 godz. od podania – zwiększona chemotaksja leukocytów wskazuje na zakażenie bakteryjne protezy. Należy jednak pamiętać, iż nawet u pacjentów z prawidłowym przebiegiem pooperacyjnym obserwuje się przejściowo zwiększony wychwyt radioznacznika związany z procesami przebudowy, który po wszczępieniu cementowej endoprotezy stawu biodrowego utrzymuje się do roku, a po założeniu protezy niecementowej trwa do 3 lat. Po całkowitej plastycie stawu kolanowego pozostaje on widoczny w kłykcii przyśrodkowym piszczeli nawet do 30 mies. po operacji [2].

Użyteczną metodą w rozpoznawaniu zakażenia protezy stawu biodrowego może być także trójfazowa scyntygrafia z wykorzystaniem znakowanej ^{99m}Tc ciprofloksacyny – w jednej z prac wykazano, że jej specyficzność i trafność w ujawnianiu tego schorzenia wynosiła odpowiednio 95% i 97%, co przewyższało wyniki scyntygrafii z użyciem znakowanych ^{99m}Tc leukocytów, której dokładność oceniono na 90% [10].

W diagnostyce zakażenia protez stawowych podjęto również próby jednoczesnego podawania 2 izotopów, znakowanych ^{111}In leukocytów i koloidu szpiku znakowanego ^{99m}Tc -siarczanem, i wykazano przewagę oraz większą przydatność tego typu obrazowania nie tylko nad scyntyografią z użyciem metylenodifosforanu znakowanego technetem (^{99m}Tc -MDP), samą lub w połączeniu z badaniem z użyciem znakowanych leukocytów, ale także nad detekcją PET z zastosowaniem ^{18}F -FDG [11].

Równoczesne podawanie znakowanych ^{111}In leukocytów i koloidu szpiku znakowanego ^{99m}Tc -siarczanem wykorzystano także z powodzeniem w diagnostyce innych chorób infekcyjnych układu

kostno-stawowego – m.in. w diagnostyce różnego rodzaju zakażenia stawu Charcota, gdzie z dużą czulością wykrywa się zapalenie szpiku, zwłaszcza w obrębie przodostopia. Wykazano, że dzięki skojarzonemu użyciu znakowanych leukocytów i koloidu szpiku można zróżnicować wzmożoną akumulację znacznika zależną od hematopoetycznej aktywności szpiku w niezakażonym stawie Charcota od jego rzeczywistej infekcji [12]. Niestety, tego typu postępowanie jest ograniczone wysokimi kosztami, dlatego zarówno w przypadku diagnostyki *osteomyelitis* w przebiegu stopy cukrzycowej, jak i do oceny skuteczności leczenia podstawowym badaniem scyntygraficznym pozostaje 3- lub 4-fazowa scyntygrafia z użyciem znakowanych ^{99m}Tc leukocytów. Badania te różnicują aseptyczne zapalenie od infekcji, ich czulość szacuje się na 72–100%, a swoistość na 67–98% [13].

Istnieją doniesienia o zastosowaniu ilościowej scyntygrafii z użyciem znakowanego ^{99m}Tc -technetem nanokoloidu o aktywności 555 MBq w diagnostyce wczesnego zapalenia stawów. Zaletą scyntygrafii nanokoloidowej w porównaniu z rezonansem magnetycznym jest jej niższy koszt i możliwość rozszerzenia badania na obrazowanie całego układu kostnego, natomiast wady to niska specyficzność, brak szczegółowej wizualizacji struktur anatomicznych i narażenie chorego na promieniowanie. W dwuletniej obserwacji 52 chorych z zapaleniem stawów rąk stwierdzono znaczącą korelację zmian scyntygraficznych z radiologicznymi – stawy nieprawidłowe w obrazie scyntygraficznym wykazywały znacznie częściej zmiany radiologiczne (21,09 vs 6,68%, $p < 0,001$) i kliniczną bolesność (21,22 vs 13,73%, $p < 0,001$) [14].

W innej obserwacji wykazano możliwość alternatywnego zastosowania MRI stawów nadgarstkowych i śródrečno-paliczkowych w połączeniu ze scyntyografią układu kostnego zamiast standardowych klinicznych, biochemicznych i radiologicznych badań w diagnostyce wczesnego, niezróżnicowanego zapalenia stawów [15]. Uwzględniając obecność nadżerek i zapalenia błony maziowej w obrazie MRI oraz odpowiednich zmian scyntygraficznych rejestrowanych na początku obserwacji, po dwóch latach na podstawie kryteriów ACR ostatecznie sklasyfikowano takie zapalenie jako związane lub niezwiązane z RZS ze swoistością wynoszącą 100% u 39 z 41 badanych chorych, a u żadnego z pacjentów ze wstępnie wykluczonym RZS po 2 latach nie zmieniono rozpoznania [15].

W kolejnym badaniu stwierdzono 97-procentową swoistość i 88-procentową pozytywną wartość prognostyczną dla scyntygrafii z użyciem znakowanej technetem ludzkiej IgG (^{99m}Tc -IgG) w zakresie ujawniania chorych z objawami artralgi predysponowanych do rozwoju RZS. Czulość i negatywna wartość progno-

styczna badania u tych pacjentów wyniosła 88% i 97% [16]. Wykazano również, że u pacjentów z wczesnym zapaleniem stawów scyntygrafia, tak jak i MRI, jest czułym badaniem oceniającym rzeczywistą aktywność procesu zapalnego, który nie zawsze koreluje z klinicznie widocznymi obrzękami i bolesnością stawów. Scyntygrafię z użyciem ^{99m}Tc -MDP wykorzystano również w diagnostyce nawracających zapaleń chrząstek stawowych [17].

Wydaje się, że scyntygrafia układu kostno-stawowego może być potencjalnie wykorzystana do diagnostyki chorych na RZS, choć nie wykazano jednoznacznej zależności między jej obrazem a objawami klinicznymi i wskaźnikami zapalnymi oznaczanymi w tej chorobie. W jednej z prac wykazano większą specyficzność scyntygrafii z użyciem znakowanej technetem ludzkiej IgG niż znakowanego technetem hydroksymetylenodifosforanu (^{99m}Tc -HDP) w zakresie oceny nasilenia stanu zapalnego błony maziowej, szczególnie u pacjentów z obecnością nadżerek kostnych [18].

W miarę coraz głębszego poznawania złożonych mechanizmów molekularnych RZS do monitorowania chorych stosuje się monoklonalne przeciwciała OKT3 znakowane ^{99m}Tc . Ujawniły one znaczącą korelację ($p < 0,05$) między akumulacją radiofarmaceutyku a obecnością bolesnych i obrzękniętych stawów, wartością w skali wizualno-analogowej (VAS) a niezależną od wieku, płci, czasu trwania choroby czy wartości OB i dowodzą, iż scyntygrafia może być traktowana jako jedna z metod oceny aktywności błony maziowej i dalszego rokowania [19].

Kolejną drogą obrazowania jest zastosowanie znakowanych technetem swoistych przeciwciał monoklonalnych przeciw cząsteczce CD4 obecnej na powierzchni limfocytów Th i makrofagach naciekających błonę maziową zmienionych chorobowo stawów w przebiegu RZS [20]. Podjęto również próby wykorzystania znakowanych antagonistów receptora dla interleukiny 1 (^{125}I -IL-1ra) w diagnostyce zapalenia błony maziowej u chorych z RZS [21]. Przeprowadzono także obiecujące badania z wykorzystaniem znakowanych monoklonalnych przeciwciał anty-TNF, anty-E-selektyny [22], znakowanych ^{99m}Tc fragmentów Fab i ^{99m}Tc -heksametylopropylo-aminooksymem (^{99m}Tc -HMPAQ) leukocytów do oceny aktywności stanu zapalnego błony maziowej u chorych na RZS [21]. Pojawiły się doniesienia o wykorzystaniu PET z użyciem metylo-HC-choliny i 2-18F-fluoro-2-D-glukozy do oceny aktywności metabolicznej i proliferacyjnej błony maziowej [23], jak również dane o użyciu znakowanej aneksyny V do obrazowania zjawiska apoptozy i związanej z nim odpowiedzi na leczenie w RZS [24]. Podjęto również próby zastosowania znakowanych kompleksów immunologicznych złożonych z infliksymabu i jego przeciwciał w celu wyjaśnienia mechanizmów braku sku-

teczności terapii tym lekiem u chorych na RZS i roli ludzkich antychimerycznych przeciwciał (HACA) w tym procesie. U chorych opornych na leczenie infliksymabem stwierdzano jego przedłużoną do 24 godz. obecność we krwi ze zwiększonym wychwytem przez wątrobę i śledzionę oraz wysokie miano HACA [25].

Scyntygrafia z użyciem difosforanu znakowanego ^{99m}Tc lub cytrynianu galu 67 [26], zwłaszcza z zastosowaniem techniki SPECT, jest również wykorzystywana w diagnostyce niewyjaśnionych bólów pleców. Jest to wysoce czuła, choć mało specyficzna metoda obrazowania *spondylodiscitis*, które ujawnia się jako wzmożona akumulacja radioizotopu w kręgosłupach.

Pomimo dużej użyteczności rezonansu magnetycznego i tomografii komputerowej w diagnostyce stanów zapalnych kręgosłupa scyntygrafia może być niezastąpiona w ocenie aktywności choroby po zastosowanym leczeniu zachowawczym lub neurochirurgicznym. W tym przypadku preferowane jest wykonanie scyntygrafii z galem, która nie tylko zwiększa trafność rozpoznania, ale dostarcza także informacji o ewentualnej infekcji otaczających tkanek miękkich. Zastosowanie scyntygrafii w ujawnianiu *sacroiliitis* u chorych na spondyloartropatie pozostaje niejasne. W zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK) widoczny jest wzmożony wychwyt znacznika w obrębie stawów krzyżowo-biodrowych lub bocznych częściach kręgosłupa. Niestety, większość danych pokazuje, iż scyntygrafia stawów krzyżowo-biodrowych ma wiele ograniczeń, a największą wartość w diagnostyce potwierzonego ZZSK, a także we wczesnym rozpoznawaniu prawdopodobnego *sacroiliitis* ma MRI. Warte wyróżnienia są prace dotyczące zastosowania scyntygrafii z użyciem leukocytów znakowanych ^{99m}Tc -HMPAQ u chorych ze spondyloartropatią i objawami nieswoistego zapalenia jelit. W jednej z nich, z udziałem 10 chorych, pomimo negatywnego wyniku badania endoskopowego i radiologicznego jelit, aż u połowy wykazano wzmożony wychwyt znacznika w *ileum terminale*, wskazujący na obecność choroby Leśniowskiego-Crohna [27]. Wykazano także przydatność scyntygrafii z użyciem granulocytów znakowanych indem-111 w diagnostyce reaktywnego zapalenia stawów – badanie może ujawnić patologiczne gromadzenie się radioznacznika w jelicie cienkim, związane z jego stanem zapalnym [28]. Mimo że scyntygrafia nie jest swoistą metodą w diagnozowaniu łuszczycowego zapalenia stawów, może być pomocna w ujawnianiu zmian bezobjawowych klinicznie [29].

Scyntygrafia w chorobach nowotworowych układu kostno-stawowego

Scyntygrafia ma zastosowanie w diagnostyce zarówno pierwotnych złośliwych, jak i łagodnych nowo-

tworów kości oraz przerzutów nowotworowych do układu kostno-stawowego. Służy do oceny stopnia zaawansowania i postępu choroby nowotworowej oraz określenia biologicznej aktywności pierwotnych guzów kości, jest pomocna w określeniu rozległości nowotworu oraz wyznaczeniu „bezpiecznej” strefy przed planowaną operacją, np. amputacją. Niestety, z uwagi na małą swoistość badania nie można, opierając się na obrazie scyntygraficznym, odróżnić zmiany łagodnej od złośliwej.

Scyntyografię wykorzystuje się także do oceny rezultatów prowadzonego leczenia onkologicznego – w pierwotnych nowotworach kości służy ona do monitorowania pooperacyjnego, ponieważ pozwala ujawnić ewentualne ogniska przerzutowe i wznowę choroby, a w zmianach o typie meta do układu kostnego, zwłaszcza o charakterze osteoblastycznym, redukcja liczby ognisk i stopnia wychwytu radioznacznika może przemawiać za skutecznością terapii, choć należy pamiętać, iż pozytywna reakcja na chemioterapię lub hormonoterapię może przejawiać się także paradoksalnie wzmożonym wychwytem izotopu i zwiększeniem liczby ognisk, szczególnie w początkowych 4–12 mies. leczenia [30].

Do obrazowania potencjalnych zmian nowotworowych stosuje się najczęściej scyntyografię z użyciem ^{67}Ga -cytrynianu, ^{201}Tl -chlorku, ^{123}I -MIBG, $^{99\text{m}}\text{TC}$ -MIBI, ^{18}F -FDP. Zmiany o charakterze nowotworowym wykazują najczęściej wzmożony wychwyty radioznacznika, choć mogą także objawiać się jako ogniska jego upośledzonego gromadzenia – taki obraz jest spotykany np. przy przerzutach raka nerki. Z uwagi na niską swoistość scyntygrafii, przy podejrzeniu procesu nowotworowego i obecności zwłaszcza pojedynczych ognisk, wskazane jest uzupełnienie diagnostyki o inne, bardziej specyficzne badania obrazowe lub ewentualną biopsję podejrzaną zmiany. W zmianach wielogniskowych rozpoznanie ewentualnych przerzutów nowotworowych do układu kostnego znacznie wzrasta, choć należy je różnicować ze złamaniami rzekomymi w przebiegu osteomalacji czy z chorobą Pageta. Swoistość i czułość badania scyntygraficznego w zakresie wykrywania ognisk nowotworowych zwiększa się dzięki zastosowaniu techniki SPECT.

W pierwotnych guzach kości scyntygrafia jest wykorzystywana m.in. w przypadkach podejrzenia mięsaków lub guzów Ewinga. W pierwotnych złośliwych nowotworach kości akumulacja izotopu jest zazwyczaj zwiększona i może dotyczyć nie tylko miejsca guza, ale i całej kończyny. W guzach Ewinga wychwyty izotopu jest zwykle homogenny i może przypominać ogniska *osteomyelitis*, a w *osteosarcoma* jest niejednorodny i może rozprzestrzeniać się na otaczające tkanki mięk-

kie. W *chondrosarcoma* intensywność akumulacji radiofarmaceutyku może być różna, choć u dorosłych bywa najczęściej zmniejszona. U dzieci z *neuroblastoma* scyntygrafia służy do obrazowania nacieku szpiku kostnego, który przejawia się najczęściej jako symetryczna, wzmożona akumulacja radioznacznika w proksymalnych częściach kości ramiennych i piszczelowych oraz dystalnych kości udowych.

Mimo że w ok. 50% przypadków scyntygrafia może dawać wynik fałszywie negatywny, ma ona także zastosowanie w diagnostyce szpiczaka mnogiego, zwłaszcza w ocenie postępu leczenia i weryfikacji przyczyn miejscowych bólów kostnych w tej chorobie, choć należy pamiętać, że badanie MRI wykazuje znacznie większą czułość w tym zakresie. W łagodnych guzach kości obraz scyntygraficzny może być różnorodny – prawidłowy wychwyty radioznacznika zachodzi w torbielach kostnych, podobny lub nieznacznie zwiększony występuje w chrząstniaku śródkostnym, niekostniejącym włókniaku, *osteochondroma*, *chondroblastoma*, choć w dwóch ostatnich przypadkach możliwa jest także wysoce zwiększona akumulacja. Wysoki ogniskowy wychwyty jest także typowy dla *osteoid osteoma* i *osteoblastoma*. Szybki wzrost wychwyty w zmianie dotychczas łagodnej może wskazywać na jej złośliwą transformację lub pojawienie się złamania.

Badanie scyntygraficzne znajduje ważne miejsce w diagnostyce ognisk meta do układu kostnego, szczególnie raka piersi czy prostaty, ponieważ charakteryzuje się większą czułością w ich wykrywaniu niż zdjęcia RTG – zmiany przerzutowe do układu kostnego mogą być wykryte 2–18 mies. wcześniej, nim będą widoczne w RTG, i dotyczą najczęściej kręgosłupa, miednicy, żeber czy czaszki [2]. W jednym z badań stwierdzono również, że czułość scyntygrafii nie zmniejsza się nawet pod wpływem dożylną terapii pamidronianem, stosowanej w zagrażającej życiu hiperkalcemii w przebiegu przerzutów nowotworowych do układu kostnego lub choroby Pageta [31].

Mimo że scyntygrafia układu kostnego wykazuje niższą niż badanie MRI czułość w diagnostyce zmian nowotworowych, to z uwagi na swoją prostotę, niskie koszty ekonomiczne i możliwość jednoczesnej oceny całego ciała nadal należy do badań pierwszego wyboru w tym zakresie.

Scyntygrafia w diagnostyce bólów kostnych i złamań

Scyntygrafia zajmuje ważne miejsce w diagnostyce bólów i złamań kostnych, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego prawidłowego rentgenogramu. Jest wówczas pomocna w wykluczeniu zmian zapalnych i nowo-

tworowych, może również służyć do oceny zmian pourazowych i ujawniania tzw. złamań stresowych występujących u ok. 0,8% pacjentów z chorobami reumatycznymi, zwłaszcza osób starszych, przewlekle unieruchomionych, leczonych glikokortykosteroidami, z niewydolnością nerek czy niedoborem witaminy D₃ [32]. Badanie wykazuje niewidoczne na zdjęciu RTG złamania kostne – np. tzw. złamanie marszowe dotyczące kości strzałkowej czy kości stopy, umożliwia także śledzenie postępu zrostu, różnicowanie pomiędzy starymi i świeżymi złamaniami osteoporotycznymi. Wychwyty znakowanych leukocytów w przypadku złamań może zależeć od współistniejącego procesu zapalnego lub hematopoetycznej aktywności szpiku kostnego biorącego udział w procesach naprawczych [33], jest on upośledzony w obrębie martwych odłamów kostnych. Należy pamiętać, że u dorosłych zwiększona akumulacja radioznacznika związana ze świeżym złamaniem pojawia się 2–3 dni po urazie, u dzieci może nastąpić wcześniej, a prawidłowy wynik scyntygrafii układu kostnego tydzień po przebytych urazach wyklucza złamanie. Normalizacja wychwyty radioznacznika występuje w 60–80% przypadków niepowikłanych złamań bez przemieszczenia w ciągu roku, a w 95% w ciągu 3 lat od złamania, w sytuacji powikłanych, niezagojonych urazów zwiększona akumulacja utrzymuje się przez wiele lat [2].

Scyntygrafia trójfazowa z użyciem ^{99m}Tc to również jedna z podstawowych metod diagnostycznych jałowej martwicy głowy kości udowej, która u dzieci jest związana z chorobą Legga-Calve'go-Perthesa, a u dorosłych jest często powikłaniem przewlekłej korytkosteroidoterapii. Badanie wykazuje wówczas zwiększony wychwyty znacznika z powodu nasilonego kościotworzenia i zwiększonej aktywności metabolicznej tkanki kostnej w okolicy martwaka, jest przydatne szczególnie we wczesnym okresie choroby, kiedy nie ma zmian radiologicznych [34]. Scyntygrafia ma także zastosowanie w diagnostyce różnicowej algodystrofii, aczkolwiek jej wyniki w tej chorobie mogą być różnorodne [35]. Lokalne przekrwienie ze zwiększoną aktywnością okostawową radioznacznika, która dotyczy licznych stawów w obrębie kończyny, jest charakterystyczne dla początkowej fazy choroby Sudecka – normalizacja perfuzji następuje po 20–60 tyg. od wystąpienia objawów choroby [2].

Powtarzalność badania scyntygraficznego skłoniła badaczy do wykorzystania go jako badania przesiewowego w kierunku choroby zwyrodnieniowej. W badaniu z udziałem 414 chorych wykazano większy wychwyty znacznika w obrębie stawów nadgarstkowo-śródręcznych i w rzepece u kobiet, która korelowała z objawami klinicznymi i zajęciem stawów rąk, szczególnie stawów międzypaliczkowych dalszych i śródręczno-paliczko-

wych kciuków oraz kręgosłupa [36]. Prognostyczną wartość scyntygrafii w diagnostyce choroby zwyrodnieniowej potwierdzono także w obserwacji brytyjskiej [37].

Pojawiły się także doniesienia o zastosowaniu scyntygrafii z użyciem ^{99m}Tc-difosforanu w diagnostyce zespołu bolesnego barku [38].

Scyntygrafia w chorobach metabolicznych kości

Scyntygrafia znalazła zastosowanie w diagnostyce takich chorób metabolicznych kości, jak choroba Page'ta, osteomalacja czy osteoporoza, a także tych związanych z zaburzeniami funkcji przytarczyc, tarczycy, nadnerczy, przysadki, osteodystrofią nerkową, osteoartropatią przerostową.

W chorobie Page'ta ogniska chorobowe wykazują znacznie wzmożony wychwyty radioznacznika. Dzięki temu możliwe jest potwierdzenie rozpoznania choroby bez potrzeby wykonywania bardziej inwazyjnych badań [39]. Ilościową scyntyografię układu kostnego wykorzystuje się w tej chorobie zarówno do oceny wczesnych zmian chorobowych, jak i skuteczności prowadzonego leczenia. W osteomalacji scyntygrafia ujawnia wysoką akumulację radiofarmaceutyku w obrębie szkieletu osiowego, w czaszce, żuchwie, mostku, przyczepach chrząstek żebrowych, kościach długich, okolicach okostawowych. Podobne zmiany mogą występować w osteodystrofii nerkowej czy ciężkiej, pierwotnej nadczynności przytarczyc [40].

W diagnozowaniu onkogennej, hipofosfatemicznej osteomalacji próbuje się stosować scyntyografię z użyciem ¹¹¹In-pentetreotydu oraz scyntyografię receptorów somatostatynowych [41], należy jednak pamiętać, że w tej chorobie obraz scyntygraficzny może naśladować zmiany metastatyczne [42], dlatego tylko MRI jest jedyną skuteczną metodą jej rozpoznania. W osteoporozie zastosowanie scyntygrafii jest ograniczone głównie do przypadków powikłanych złamaniami. W osteoartropatii przerostowej, związanej najczęściej z nowotworowymi lub zapalnymi chorobami układu oddechowego, scyntygrafia układu kostnego wykazuje zwiększony wychwyty znacznika przez warstwę korową kości długich kończyn górnych i dolnych, zajęte mogą być także obojczyk, łopatka, czaszka i rzepka [2].

Scyntygrafia w polimialgii i olbrzymiomórkowym zapaleniu tętnic skroniowych

Istnieją doniesienia o wykorzystaniu SPECT czaszki z użyciem galu (⁶⁷Ga) u chorych z polimialgią reumatyczną i olbrzymiomórkowym zapaleniem tętnic skroniowych. W jednej z obserwacji porównano wyniki tego badania w grupie 18 chorych z tymi jednostkami

chorobowymi – w obu przypadkach stwierdzono wzmożony wychwyty znacznika w okolicach kości skroniowych, choć większy w olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic, co może stanowić dowód naczyniowego podłoża polimialgii reumatycznej i tłumaczyć częste współistnienie obu chorób [43]. W diagnozowaniu polimialgii reumatycznej ważnym zastosowaniem scyntygrafii jest ujawnianie ognisk patologicznego wychwyty znacznika przez potencjalne zmiany nowotworowe [44]. Nie wykazano przydatności badania scyntygraficznego w różnicowaniu między polimialgią reumatyczną a RZS [45].

Scyntygrafia w zespole Sjögrena

Badania scyntygraficzne znalazły także zastosowanie w diagnostyce zespołu Sjögrena. Scyntygrafia ślinianek z użyciem ^{99m}Tc pozwala na nieinwazyjną morfologiczną i funkcjonalną ocenę gruczołów ślinowych przyusznych i podżuchwowych. W zespole Sjögrena stwierdza się opóźniony wychwyty znacznika, jego zmniejszone stężenie i opóźnione wydalanie. Wykazano, że dzięki takim nieprawidłowościom w ilościowej scyntyigrafii można wśród pacjentów z objawami suchości wyodrębnić osoby z pierwotnym zespołem Sjögrena [46]. Wykazano także istotną korelację między zmianami histopatologicznymi obecnymi w biopsji gruczołów ślinowych – liczbą ognisk zapalnych złożonych z limfocytów oraz ilością stymulowanej produkcji śliny a poziomem wychwyty znacznika i szybkością jego wydalania u chorych z tym zespołem [47].

W badaniu z udziałem 71 chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena czułość tego badania oceniono na 87%, a swoistość na 93% [48]. Istnieją jednak także doniesienia o ograniczonej wartości tego badania z uwagi na dużą liczbę wyników fałszywie dodatnich. W jednej z obserwacji z udziałem 149 chorych nieprawidłowe wyniki scyntygrafii gruczołów ślinowych stwierdzono aż u 57 z 123 chorych bez pierwotnego zespołu Sjögrena – pozytywną wartość prognostyczną badania w przypadku jego niewłaściwego wyniku oceniono na 25%, a negatywną w sytuacji jego prawidłowego wyniku na 90% [49].

Scyntygrafia w skrobiawicy

Wydaje się, że badanie scyntygraficzne ma także dużą wartość kliniczną w obrazowaniu skrobiawicy i monitorowaniu jej leczenia [50]. W jednym z badań za pomocą scyntygrafii z użyciem znakowanego ^{123}I ludzkiego surowiczego amyloidu P (123-1-SAP) o aktywności 200 MBq oceniano rozległość i umiejscowienie złogów amyloidu. Wykazano, że jego czułość w wykrywaniu

ognisk skrobiawicy układowej, zarówno postaci pierwotnej (AL), jak i dziedzicznych, mierzona po 24 godz. od podania radioznacznika, wynosi odpowiednio 65, 61 i 22%, a w postaci pierwotnej dodatkowo się zwiększa wraz z liczbą uszkodzonych narządów wewnętrznych – od 43% dla pojedynczego narządu do 81% w przypadku zajęcia czterech narządów. Stopień wychwyty ^{123}I -SAP, mierzony po 24 godz., był – tak jak i niewydolność serca – niezależnym czynnikiem rokowania przeżycia w postaci pierwotnej [51].

Dużą przydatność tego badania potwierdzono także w badaniu z udziałem 189 chorych z potwierdzoną histopatologicznie amyloidozą – czułość diagnostyczna tego badania wynosiła 90% dla przypadków układowej skrobiawicy wtórnej (AA), 90% dla pierwotnej (AL) i 48% dla rodzinnej (ATTR), przy swoistości rzędu 93%. Rozkład amyloidu był mniej zróżnicowany w postaci AA niż AL, w 80% przypadków dotyczył śledziony, której zajęcie było jawne klinicznie jedynie u 14% chorych. Zaburzony wychwyty znacznika w wątrobie i w nerkach korelował z uszkodzeniami funkcji wątroby i proteinurią, a jego gromadzenie się w szpiku kostnym było typowe dla postaci pierwotnej (21%) i dotyczyło częściej przypadków z obecnością łańcuchów lekkich Ig typu κ niż λ [52].

Scyntygrafia a zajęcie przetyku w chorobach reumatycznych

Scyntyografię przetyku można uznać za łatwe do wykonania, dobrze akceptowane przez chorych, nieinwazyjne badanie służące do oceny dysfunkcji przetyku u chorych z chorobami układowymi tkanki łącznej [53]. Dzięki temu badaniu można ujawnić wczesną, bezobjawową dysfunkcję tego narządu. W jednej z obserwacji z udziałem 301 chorych z twardziną układową stwierdzono, że aż 82% z nich ma upośledzoną motorykę przetyku, a u 28% występuje refluks żołądkowo-przetykowy. Wykazano także korelację między stopniem nasilenia objawów zajęcia przetyku a czasem trwania choroby [54].

Użyteczność scyntygrafii przetyku potwierdzono także w innym badaniu z udziałem 145 chorych z niezróżnicowaną chorobą tkanki łącznej – zaburzenia motoryki przetyku stwierdzono u 46% badanych, z których aż 71% miało bezobjawowy przebieg choroby, wykazano także zależność między ich obecnością i nasileniem a poziomem przeciwciał przeciwjądrowych, przeciw β_2 -glikoproteinie I, antyfosfolipidowych, mianem antykoagulantu toczeniowego i objawami skórnymi. Zaburzenia wykazywane w scyntyigrafii częściej występowały u chorych, u których ostatecznie potwierdzano rozpoznanie choroby tkanki łącznej [55].

Scyntygrafia w diagnostyce miopatii

W jednym z badań oceniano przydatność scyntygrafii z użyciem ^{99m}Tc -pirofosforanu w diagnostyce miopatii [56]. Wyniki były pozytywne u 20% ze 166 chorych, częściej w grupie z osłabieniem siły mięśniowej, podwyższonym poziomem kinazy kreatynowej lub stężenia białka C-reaktywnego. U 8% chorych wynik scyntygrafii był fałszywie dodatni. Czulość badania u pacjentów ze zdiagnozowanym zapaleniem wielomięśniowym, skórno-mięśniowym lub wtępowym zapaleniem mięśni wyniosła 60%, a w przypadkach niezapalnych miopatii 70%. Ujawniono, iż u chorych z miopatią potwierdzoną wynikiem histopatologicznym swoistość badania wyniosła 60%, a jego czulość diagnostyczna 43%. Ostatecznie, z uwagi na małą liczbę wyników prawdziwie dodatnich i dużą fałszywie ujemnych, scyntyografię uznano za mało przydatne narzędzie w diagnostyce miopatii, co potwierdzają także inni autorzy [57].

Scyntygrafia w chorobie Behçeta

W badaniu prowadzonym w grupie 32 chorych opisano zastosowanie scyntygrafii układu kostnego z użyciem ^{99m}Tc -MDP w diagnostyce zmian stawowych w przebiegu choroby Behçeta. Badacze stwierdzili zajęcie stawów u 84,4% chorych, pomimo że objawy kliniczne zgłaszało jedynie 25% z nich, z tego najczęściej uszkodzenia stawów kolanowych (w 62,5% przypadków). Badanie wykazało także szczególną czulość w ujawnianiu bezobjawowej *sacroiliitis* opisanej u 25% chorych, z których każdy miał prawidłowy obraz RTG miednicy [58].

Scyntygrafia w chorobach ziarniniakowych

Scyntygrafia receptorowa z użyciem analogów somatostatynowych ^{111}In -DTPA-D-Phe1-oktreotyd (OktreoScan) została wykorzystana także do obrazowania zmian ziarniniakowych w przebiegu ziarniniakowości Wegenera, a także sarkoidozy, w tym niemeo klinicznie zajęcia stawów w jej przebiegu [59]. W sarkoidozie do lokalizowania ziarniniaków stosuje się także scyntyografię całego ciała z użyciem galu (^{67}Ga), która jest czułym, ale mało swoistym badaniem w tym przypadku.

Scyntygrafia w diagnostyce rzadkich chorób z zajęciem układu kostno-stawowego

Scyntygrafia układu kostnego jest wykorzystywana także do oceny rozległości zmian w takich chorobach, jak histiocytoza X, ziarniniak kwasochłonny, choroba Handa, Schüllera i Christiana, w diagnostyce zespołu Morgagniego, Stewarta i Morela, gdzie w przypadku symetryczności zmian może różnicować zgrubienie blasz-

ki wewnętrznej kości czołowej od podłoża infekcyjnego. W niedokrwiłości sierpowatokrwinkowej przy użyciu znakowanych leukocytów można ujawniać miejsca martwicy kostnej i *osteomyelitis*, a w kostniejącym zapaleniu mięśni lub neurogennym kostnieniu ogniska heterotropowego kostnienia. Pomaga również sprecyzować umiejscowienie zmian chorobowych przed planowaną biopsją, umożliwia lokalizację głęboko umiejscowionych ognisk chorobowych, które w badaniu RTG zostaną uwidocznione dopiero wtedy, gdy odwapnienie kości sięgnie 30–50%, co dotyczy zwłaszcza kręgosłupa i kości miednicy.

Podsumowanie

Mimo że scyntygrafia wykazuje w wielu przypadkach małą swoistość, uniemożliwiającą pewne określenie charakteru wykrywanych zmian, to niewątpliwie jest ona użyteczną techniką obrazowania, która może być wykonywana przed wysokospecjalistycznymi i drogimi badaniami, takimi jak MRI czy CT. Jej zaletą jest możliwość jednoczesnej oceny całego układu kostno-stawowego, ujawnia ona także wczesne zmiany bezobjawowe klinicznie i niewidoczne w tradycyjnych badaniach RTG. W aspekcie pojawiania się coraz liczniejszych, nowych radiofarmaceutyków, charakteryzujących się korzystniejszymi właściwościami umożliwiającymi poszerzenie zakresu badań i zapewnienie lepszej wiarygodności ich wynikom, należy sądzić, iż to wciąż rzadko wykonywane w Polsce badanie zyska większe uznanie w diagnostyce wielu chorób, w tym reumatycznych.

Piśmiennictwo

1. Macfarlane DG, Buckland-Wright JC, Emery P, et al. Comparison of clinical, radionuclide, and radiographic features of osteoarthritis of the hands. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 623-626.
2. Vizda J, Krizova H, Urbanova E. Atlas of bone scintigraphy. Lacomel, Praga 2006: 12.
3. Rydgren L, Wollmer P, Hultquist R, Gustafson T. ^{111}In dium-labelled leukocytes for measurement of inflammatory activity in arthritis. *Scand J Rheumatol* 1991; 20: 319-325.
4. de Bois MH, Welling M, Yerwey CL, et al. ^{99m}Tc -HIG accumulates in the synovial tissue of rats with adjuvant arthritis by binding to extracellular matrix proteins. *Nucl Med Commun* 1996; 17: 54-59.
5. de Bois MH, Tak PP, Arndt JW, et al. Joint scintigraphy for quantification of synovitis with ^{99m}Tc -labelled human immunoglobulin G compared to histological examination. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 155-159.
6. Love C, Tomas MB, Marwin SE, et al. Role of nuclear medicine in diagnosis of the infected joint replacement. *Radiographics* 2001; 21: 1229-1238.
7. Sonmezoglu K, Sonmezoglu M, Halac M, et al. Usefulness of ^{99m}Tc -ciprofloxacin (infecton) scan in diagnosis of chronic

- orthopedic infections: comparative study with ^{99m}Tc -HMPAO leukocyte scintigraphy. *J Nucl Med* 2001; 42: 567-574.
8. Appelboom T, Emery P, Tant L, et al. Evaluation of technetium- 99m -ciprofloxacin (Infecton) for detecting sites of inflammation in arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 1179-1182.
 9. Elgazzar AH. *Orthopedic Nuclear Medicine*. Springer-Verlag 2004.
 10. Larikka MJ, Ahonen AK, Niemelä O, et al. Comparison of ^{99m}Tc ciprofloxacin, ^{99m}Tc white blood cell and three-phase bone imaging in the diagnosis of hip prosthesis infections: improved diagnostic accuracy with extended imaging time. *Nucl Med Commun* 2002; 23: 655-661.
 11. Palestro CJ, Swyer AJ, Kim CK, Goldsmith SJ. Infected knee prosthesis: diagnosis with In-111 leukocyte, Tc- 99m sulfur colloid, and Tc- 99m MDP imaging. *Radiology* 1991; 179: 645-648.
 12. Palestro CJ, Mehta HH, Patel M, et al. Marrow versus infection in the Charcot joint: indium-111 leukocyte and technetium- 99m sulfur colloid scintigraphy. *J Nucl Med* 1998; 39: 346-350.
 13. Palestro CJ, Love C. Nuclear medicine and diabetic foot infections. *Semin Nucl Med* 2009; 39: 52-65.
 14. Olejárová M, Kupka K, Pavelka K, et al. Comparison of clinical, laboratory, radiographic, and scintigraphic findings in erosive and nonerosive hand osteoarthritis. Results of a two-year study. *Joint Bone Spine* 2000; 67: 107-112.
 15. Duer A, Østergaard M, Hørslev-Petersen K, Vallø J. Magnetic resonance imaging and bone scintigraphy in the differential diagnosis of unclassified arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 48-51.
 16. de Bois MH, Arndt JW, Speyer I, et al. Technetium- 99m labeled human immunoglobulin scintigraphy predicts rheumatoid arthritis in patients with arthralgia. *Scand J Rheumatol* 1996; 25: 155-158.
 17. Shi XH, Zhang FC, Chen LB, Ouyang M. The value of ^{99m}Tc methylene diphosphonate bone scintigraphy in diagnosing relapsing polychondritis. *Chin Med J (Engl)* 2006; 119: 1129-1132.
 18. de Bois MH, Arndt JW, van der Velde EA, et al. Joint scintigraphy for quantification of synovitis with ^{99m}Tc -labelled human immunoglobulin G compared to late phase scintigraphy with ^{99m}Tc -labelled diphosphonate. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 67-73.
 19. Martins FP, Gutfilen B, de Souza SA, et al. Monitoring rheumatoid arthritis synovitis with ^{99m}Tc -anti-CD3. *Br J Radiol* 2008; 81: 25-29.
 20. Kinne RW, Becker W, Schwab J, et al. Imaging rheumatoid arthritis joints with technetium- 99m labelled specific anti-CD4- and non-specific monoclonal antibodies. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 176-180.
 21. Barrera P, van der Laken CJ, Boerman OC, et al. Radiolabelled interleukin-1 receptor antagonist for detection of synovitis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 870-874.
 22. de Bois MH, Pauwels EK, Breedveld FC. New agents for scintigraphy in rheumatoid arthritis. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 1339-1346.
 23. Roivainen A, Parkkola R, Yli-Kerttula T, et al. Use of positron emission tomography with methyl- ^{11}C -choline and 2- ^{18}F -fluoro-2-deoxy-D-glucose in comparison with magnetic resonance imaging for the assessment of inflammatory proliferation of synovium. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3077-3084.
 24. Post AM, Katsikis PD, Tait JF, et al. Imaging cell death with radiolabeled annexin V in an experimental model of rheumatoid arthritis. *J Nucl Med* 2002; 43: 1359-1365.
 25. van der Laken CJ, Yoskuyil AE, Roos JC, et al. Imaging and serum analysis of immune complex formation of radiolabelled infliximab and anti-infliximab in responders and non-responders to therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 253-256.
 26. Nolla-Solé JM, Mateo-Soria L, Rozadilla-Sacanell A, et al. Role of technetium- 99m diphosphonate and gallium-67 citrate bone scanning in the early diagnosis of infectious spondylodiscitis. A comparative study. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 665-667.
 27. Elkayam O, Paran D, Even-Sapir E, et al. Abdominal scintigraphy using technetium Tc 99m hexylmethylpropylene amine oxime-labeled leukocytes in patients with seronegative spondyloarthropathies. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31: 406-412.
 28. Beier JM, Andersen L, Hansen TM, Frederiksen PB. Gastrointestinal accumulation of indium-111 labelled granulocytes in reactive arthritis. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 543-545.
 29. Rau R, Wasserberg S, Backhaus M, et al. Imaging methods in rheumatology: imaging in psoriasis arthritis (PsA). *Z Rheumatol* 2006; 65: 159-167.
 30. Coleman RE, Mashiter G, Whitaker KB, et al. Bone scan flare predicts successful systemic therapy for bone metastases. *J Nucl Med* 1988; 29: 1354-1359.
 31. Macro M, Bouvard G, Le Gangneux E, et al. Intravenous amino-hydroxypropylidene bisphosphonate does not modify ^{99m}Tc -hydroxymethylene bisphosphonate bone scintigraphy. A prospective study. *Rev Rhum Engl* 1995; 62: 99-104.
 32. Dreher R, Buttgerit F, Demary W, et al. Insufficiency fractures in rheumatology. Case report and overview. *Z Rheumatol* 2006; 65: 417-423.
 33. Palestro CJ, Love C, Tronco GG, et al. Combined labeled leukocyte and technetium 99m sulfur colloid bone marrow imaging for diagnosing musculoskeletal infection. *Radiographics* 2006; 26: 859-870.
 34. Maillefert JF, Toubeau M, Piroth C, et al. Bone scintigraphy equipped with a pinhole collimator for diagnosis of a vascular necrosis of the femoral head. *Clin Rheumatol* 1997; 16: 372-377.
 35. Geusens P, Santen M. Algodystrophy. *Clin Rheumatol* 2000; 14: 499-513.
 36. Jónsson H, Eliasson GJ, Pétursson E. Scintigraphic hand osteoarthritis (OA)--prevalence, joint distribution, and association with OA at other sites. *J Rheumatol* 1999; 26: 1550-1556.
 37. McCarthy C, Cushnaghan J, Dieppe P. The predictive role of scintigraphy in radiographic osteoarthritis of the hand. *Osteoarthritis Cartilage* 1994; 2: 25-28.
 38. Clunie G, Bomanji J, Ell PJ. Technetium- 99m -MDP patterns in patients with painful shoulder lesions. *J Nucl Med* 1997; 38: 1491-1495.
 39. Rotés-Sala D, Monfort J, Solano A, et al. The clover and heart signs in vertebral scintigraphic images are highly specific of Paget's disease of bone. *Bone* 2004; 34: 605-608.
 40. Ryan PJ, Fogelman I. Bone scintigraphy in metabolic bone disease. *Semin Nucl Med* 1997; 27: 291-305.
 41. Casari S, Rossi V, Varenna M, et al. A case of oncogenic osteomalacia detected by ^{111}In -pentetate total body scan. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 493-496.

42. Dowman JK, Khattak FH. Oncogenic hypophosphataemic osteomalacia mimicking bone metastases on isotope bone scan. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1664.
43. Reitblat T, Ben-Horin CL, Reitblat A. Increased ⁶⁷Gallium uptake among polymyalgia rheumatica patients. Is it additional evidence of its vasculitic nature? *Rheumatol Int* 2006; 26: 1010-1013.
44. Naschitz JE, Slobodin G, Yeshum D, et al. A polymyalgia rheumatica-like syndrome as presentation of metastatic cancer. *J Clin Rheumatol* 1996; 2: 305-308.
45. Häntzschel H, Bird HA, Seidel W, et al. Polymyalgia rheumatica and rheumatoid arthritis of the elderly: a clinical, laboratory, and scintigraphic comparison. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 619-622.
46. Henriksen AM, Nossent HC. Quantitative salivary gland scintigraphy can distinguish patients with primary Sjögren's syndrome during the evaluation of sicca symptoms. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1837-1841.
47. Nishiyama S, Miyawaki S, Yoshinaga Y. A study to standardize quantitative evaluation of parotid gland scintigraphy in patients with Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2006; 33: 2470-2474.
48. Markusse HM, Pillay M, Cox PH. A quantitative index derived from ^{99m}Tc-pertechnetate scintigraphy to assist in the diagnosis of primary Sjögren's syndrome. *Nuklearmedizin* 1992; 31: 3-6.
49. Markusse HM, Pillay M, Breedveld FC. The diagnostic value of salivary gland scintigraphy in patients suspected of primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 231-235.
50. Hazenberg BP, van Gameren II, Bijzet J, et al. Diagnostic and therapeutic approach of systemie amyloidosis. *Neth J Med* 2004; 62: 121-128.
51. Hazenberg BP, van Rijswijk MH, Lub-de Hooge MN, et al. Diagnostic performance and prognostic value of extravascular retention of ¹²³I-labeled serum amyloid P component in systemic amyloidosis. *J Nucl Med* 2007; 48: 865-872.
52. Hazenberg BP, van Rijswijk MH, Piers DA, et al. Diagnostic performance of ¹²³I-labeled serum amyloid P component scintigraphy in patients with amyloidosis. *Am J Med* 2006; 119: 15-24.
53. Caleiro MT, Lage LV, Navarro-Rodríguez T, et al. Radionuclide imaging for the assessment of esophageal motility disorders in mixed connective tissue disease patients: relation to pulmonary impairment. *Dis Esophagus* 2006; 19: 394-400.
54. Kaye SA, Siraj QH, Agnew J, et al. Detection of early asymptomatic esophageal dysfunction in systemic sclerosis using a new scintigraphic grading method. *J Rheumatol* 1996; 23: 297-301.
55. Gaál J, Varga J, Szabados L, et al. High prevalence of oesophageal involvement in patients with undifferentiated connective tissue disease using radionuclide oesophageal transit scintigraphy. *Nucl Med Commun* 2005; 26: 1113-1117.
56. Scott DL, Kingsley GH. Use of imaging to assess patients with muscle disease. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 678-683.
57. Walker UA, Garve K, Brink I, et al. ^{99m}Technetium pyrophosphate scintigraphy in the detection of skeletal muscle disease. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1119-1122.
58. Sahin M, Yildiz M, Tunc SE, et al. The usefulness of Tc-^{99m}-MDP bone scintigraphy in detection of articular involvement of Behçet's disease. *Ann Nucl Med* 2006; 20: 649-653.
59. Eklund A, Jacobsson H, Larsson SA, Sköld CM. Detection of extrathoracic manifestations in sarcoidosis with somatostatin analogue scintigraphy. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997; 14: 146-151.