

VYŠETŘOVACÍ METODY NUKLEÁRNÍ MEDICÍNY V PEDIATRII

MUDr. Pavel Koranda, Ph.D.¹, MUDr. Edita Kabíčková², doc. MUDr. Otakar Bělohávek, CSc.³, doc. MUDr. Miroslav Mysliveček, Ph.D.¹, ing. Jaroslav Ptáček⁴, MUDr. Milan Kamínek, Ph.D.¹

¹Klinika nukleární medicíny, FN a UP, Olomouc

²Klinika dětské hematologie a onkologie, II. LF UK, Praha

³ONM – PET centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

⁴Oddělení lékařské fyziky a radiační ochrany, FN a UP, Olomouc

Nukleárně medicínská vyšetření jsou na rozdíl od ostatních zobrazovacích metod zaměřena především funkčně. Důležitým předpokladem úspěšného průběhu vyšetření dítěte je jeho přiměřená spolupráce, v některých situacích je však potřebné použít i medikamentózní zklidnění. Spektrum radionuklidových metod používaných v pediatrii odpovídá výskytu nemocí v dětském věku, nejčastěji se provádějí vyšetření nefrourologická, gastrointestinální a scintigrafie kostí, zánětů a tumorů. V posledních letech se i v České republice začala pravidelně používat u dětí s onkologickými onemocněními (především s lymfomy) vyšetření pozitronovou emisní tomografií. Radiační zátěž dětí při scintigrafiích (s výjimkou PET) je obdobná jako při analogických rentgenových vyšetřeních, přitom je však významně nižší než při CT.

Klíčová slova: nukleární medicína, pediatrie, radiofarmaka, scintigrafie, PET, radiační zátěž.

PAEDIATRIC NUCLEAR MEDICINE

The nuclear medicine methods are more functionally oriented than other imaging procedures. An adequate co-operation of the child is an important prerequisite for a successful radionuclide examination. Nevertheless, sometimes the administration of sedatives is inevitable. The spectrum of nuclear medicine methods used in paediatrics reflects the incidence of diseases during childhood. Bone scintigraphy, scintigraphy of inflammations and tumours, as well as examinations of the uropoetic and gastrointestinal tracts are the most frequently practised radionuclide procedures in young patients. Positron emission tomography is regularly performed in children with oncologic diseases (mainly with lymphomas) in the Czech Republic during last years. Radiation burden due to nuclear medicine methods used in young patients (with the exception of PET) is similar to the one by X-ray examinations with the exception of CT, which induces higher effective dose.

Key words: nuclear medicine, paediatrics, radiopharmaceuticals, scintigraphy, PET, radiation exposure.

Vyšetřovací metody nukleární medicíny v pediatrii

Scintigrafická vyšetření umožňují sledovat rozložení a kinetiku různých značených látek v organismu. V závislosti na typu použitého radiofarmaka a způsobu jeho aplikace jsou získávány informace o funkci různých orgánů, o průběhu patologických dějů a o lokalizaci tkání se specifickým typem metabolismu, případně s charakteristickým typem buněčných receptorů nebo antigenů. Při řadě indikací je velkou předností možnost celotělového způsobu záznamu obrazu, který nezvyšuje radiační zátěž spojenou s vyšetřením a ani významně nezvyšuje cenu vyšetření.

Frekvence provádění jednotlivých radionuklidových metod v dětském a dospělém věku je jiná než v dospělosti. Tato skutečnost odpovídá především rozdílnému spektru nemocí v různých věkových kategoriích.

Příprava dětí ke scintigrafickému vyšetření

Před scintigrafickým vyšetřením většinou není nutné, aby dítě lačnělo. Vyšetření ledvin naopak vyžaduje předchozí zvýšený příjem tekutin k zajištění dobré hydratace pacienta.

Vzhledem k tomu, že prakticky nehrozí alergická reakce, není nutná ani premedikace antihistaminiky.

Statické a především dynamické scintigrafie trvají relativně dlouho, často i desítky minut, a proto je zajištění adekvátní spolupráce dětí předškolního a časného školního věku důležitým předpokladem úspěšného průběhu vyšetření. Snahou celého vzájemně spolupracujícího týmu složeného z indikujícího pediatra, aplikujícího lékaře z pracoviště nukleární medicíny a ostatních zdravotnických pracovníků by mělo být vytvoření takových podmínek, aby medikamentózní premedikace sedativy nebo hypnotiky před vyšetřením mohla být minimalizována. Základním požadavkem je vytvoření klidného pracovního prostředí, ve většině případů je vhodná přítomnost osob blízkých dítěti v průběhu vyšetření. U novorozenců a kojenců mohou být použity prostředky, které nenásilně omezují pohyb sledované části těla malého pacienta v zorném poli scintilační kamery. Protože hlavním faktorem narušujícím spolupráci dítěte je vlastní intravenózní podání radiofarmaka, je užitečné při scintigrafiích, které na ně bezprostředně navazují, časově oddělit bolestivý

podnět spojený s injekcí a navazující vyšetření. Osvědčuje se především zavedení i.v. kanyly již na pediatrickém pracovišti před převozem dítěte ke scintigrafii. Vlastní vyšetření na pracovišti nukleární medicíny již není v tomto případě spojeno s nepříjemnými průvodními výjevy dítěte a za těchto podmínek je možno například podat dítěti bezproblémově i i.v. furosemid v průběhu diuretické nefrografie. Případné podání sedativ nebo hypnotik před scintigrafií je prováděno individuálně v závislosti na osobnosti dítěte a typu vyšetření.

Klasická radionuklidová vyšetření prováděná v dětském věku

Relativně nejčastěji se používají scintigrafická vyšetření v pediatrické nefrourologii (5). Při dynamických scintigrafiích ledvin se u dětí používá ^{99m}Tc-MAG 3 (merkaptotriacetyltriglycin značený metastabilním techneci-^{99m}m), který je vychytáván a vylučován buňkami ledvinových tubulů do moči. Vzhledem k tomu, že 90% ^{99m}Tc-MAG 3 je v plazmě navázáno na transportní bílkoviny, je jeho vylučování glomerulární filtrací nevýznamné. Při srovnání clearance ^{99m}Tc-MAG 3 s clearancí orto-

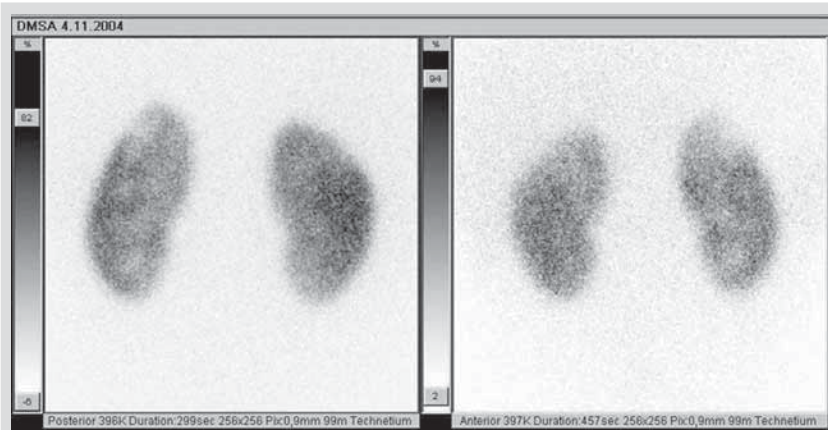
iodhippuranu (OIH) bylo zjištěno, že hodnoty obou clearancí spolu úzce korelují, přičemž clearance ^{99m}Tc -MAG 3 odpovídá asi 0,67-násobku hodnoty clearance OIH, která prakticky reprezentuje hodnotu efektivního průtoku plazmy ledvinami. Z toho vyplývá, že na základě uvedeného vztahu je možno z clearance ^{99m}Tc -MAG 3 vypočítat hodnotu efektivního průtoku plazmy ledvinami.

Intenzita vychytávání ^{99m}Tc -MAG 3 v ledvině závisí na její funkci, při vyšetření u zvykle uložených ledvin lze proto s dostatečnou přesností stanovit poměr jejich funkce. Rychlost odtoku moči s radiofarmakem z kalichopánvičkového systému (KPS) ledviny závisí na jeho prostornosti a eventuální přítomnosti obstrukce v močových cestách. Dynamická scintigrafie ledvin je indikována v případech, kdy je třeba posoudit funkci ledvin, případně jejich částí, a současně zhodnotit i průběh jejich drenáže. Při výraznější asymetrii uložení ledvin (jedna z ledvin je ptotická nebo ektopická) může být stanovení poměru funkce ledvin tímto vyšetřením nepřesné, protože při větší vrstvě tkáně mezi ledvinou a povrchem zad dochází k většímu pohlcení záření v těchto tkáních, než je zvyklé. Ledvina uložená hlouběji od povrchu zad se zobrazuje chaběji a při výpočtu poměru funkce se falešně zdá jako méně funkčně zdatná.

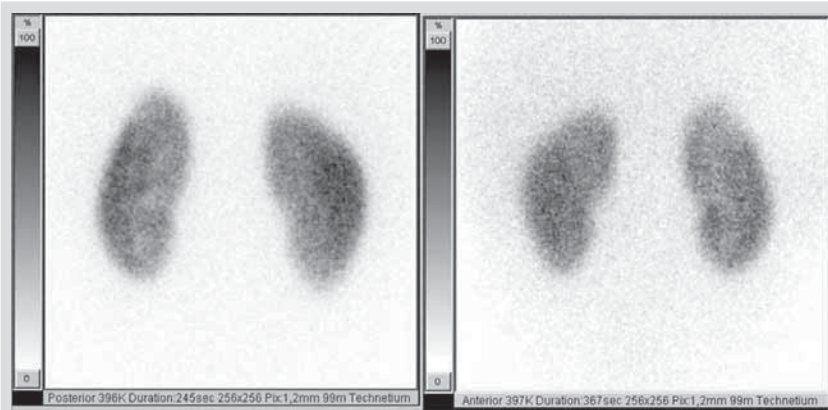
Zvláštní modifikací dynamické scintigrafie ledvin je **diuretická nefrografie**, která napomáhá při diferenciální diagnostice prosté dilatace KPS ledviny a obstrukční uropatie. Při tomto vyšetření je hodnocen efekt diuretického podnětu (furosemid i.v.) na průběh odtoku radiofarmaka. Za základní typ tohoto vyšetření lze považovat podání diuretika ve 20. minutě vyšetření (v období, kdy je většinou maximum radiofarmaka v prostorném KPS a kdy je již jen minimum sledovaného preparátu v ledvinném parenchymu). Jestliže je třeba posoudit průběh drenáže ledviny za podmínek maximální močové nálože, je vhodné podat furosemid již 15 minut před zahájením dynamické scintigrafie. Někteří pracoviště podávají při diuretické nefrografii současně radiofarmakum i diuretikum, výhodou je v tomto případě skutečnost, že není třeba použít dvojí i.v. aplikace. Hodnocení všech variant diuretické scintigrafie musí být komplexní, vychází se nejen ze zhodnocení rychlosti odtoku radiofarmaka z KPS v době efektu diuretika, ale hodnotí se i funkční zdatnost ledviny a dynamika odtoku radiofarmaka charakterizovaná tvarem nefrografické křivky.

Statická scintigrafie ledvin se provádí zhruba 2 hodiny po i. v. podání ^{99m}Tc -DMSA (dimerkaptosukcinát), který je vychytáván buňkami ledvinných tubulů a je v nich z velké části zadržen. Tato scintigrafie umožňuje detekovat ložiskové funkční poruchy v ledvině

Obrázek 1a. Statická scintigrafie ledvin ^{99m}Tc -DMSA ve fázi akutní pyelonefritidy a v odstupu 5 měsíců (vlevo scintigramy v zadní projekci, vpravo projekce přední). Ve fázi akutní pyelonefritidy je zřetelný výrazný ložiskový kortikální funkční deficit v laterokraniální partii levé ledviny



Obrázek 1b. Na scintigramech 5 měsíců později perzistuje nevýrazný funkční deficit, který je korelátorem trvalých změn charakteru „postpyelonefritické jizvy“

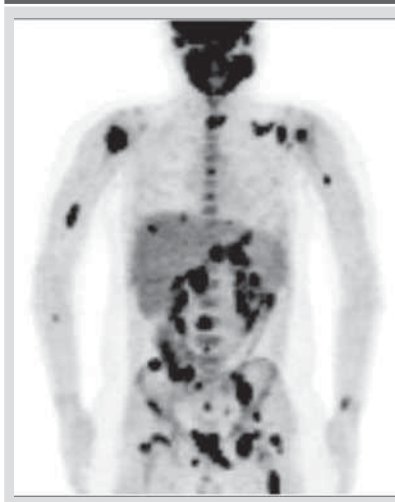


koře v akutní fázi pyelonefritidy (k ověření této diagnózy) a postpyelonefritické jizvy, nalézt drobná funkční rezidua ektopických ledvin, verifikovat tvarové anomálie ledvin. Méně často se již vyšetření používá k verifikaci ložiskových zmnožení funkčního ledvinového parenchymu typu columny Bertini. Velmi důležitou indikací této statické scintigrafie je přesné stanovení poměru funkce ledvin, které je založeno na zhodnocení jejich funkce nejen v zadní, ale i v přední projekci, což umožňuje eliminovat vliv rozdílné hloubky uložení ledvin na vlastní výpočet tohoto poměru.

Extrémně nízkou radiační zátěží se vyznačuje **radionuklidová přímá cystografie**, která umožňuje detekovat vesikoureterální refluxy III.–V. stupně.

Obdobně jako u dospělých pacientů patří k významným vyšetřením **scintigrafie skeletu**. Fosfonáty značené ^{99m}Tc jsou vychytávány procesem chemiadsorpce na povrchích drobných krystalů hydroxyapatitu, přičemž nejintenzivnější je akumulace v nově vytvořených částech skeletu (4). I když dalším faktorem ovlivňujícím míru ukládání radiofarmaka v kosti je intenzita prokrvení, je možno scintigrafií skeletu označit především za zob-

Obrázek 2. PET u 11letého chlapce s lymfomem Burkittova typu. Lymfom byl zjištěn při tonsilektomii. Konvenční vyšetření prokázala postižení lymfatických uzlin vlevo na krku. FDG PET navíc odhalila mnohočetná ložiska ve skeletu v dutině břišní a v játrech, což vedlo ke změně hodnocení klinického stadia a k indikaci výrazně intenzivnější chemoterapie



razení rozložení kostní přestavby. Vyšetření je používáno nejčastěji k detekci kostních metastáz, k průkazu osteomyelitidy a radiolo-

gicky sporných fraktur a infrakcí (při průkazu vícečetných traumatických poškození kostí u týraného dítěte je výhodou zvyklý celotělový způsob scintigrafického vyšetření). Ve všech uvedených indikacích je scintigrafie skeletu, počínaje druhým dnem od vzniku kostního patologického procesu, velmi senzitivním vyšetřením, jeho specifita je však nižší.

Z radionuklidových vyšetření **gastrointestinálního traktu** (5) je typickým vyšetřením dětského a dorostového věku **detekce ektopické žaludeční sliznice v Meckelově divertiklu**, při níž se využívá skutečnosti, že gastrická sliznice vychytává ionty $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (technecianu). Ektopická žaludeční sliznice se zobrazí na sérii scintigramů z období první hodiny jako stacionární ložisko pozvolně narůstající akumulace radiofarmaka, které nepodléhá transportu trávicím traktem. Vyšetření se provádí nalačno, aby bylo sníženo vylučování žaludečních šťáv s radiofarmakem do střev; výraznější přítomnost radioaktivity ve střevech by totiž mohla překrýt aktivitu radiofarmaka vychytaného v Meckelově divertiklu. Ke zlepšení kontrastu mezi hledaným ložiskem a okolím bývá někdy doporučována premedikace antagonisty H_2 receptorů.

Méně často je používáno **vyšetření polykacího aktu s případnou detekcí gastroesofageálního refluxu** pomocí nevstřebatelných radiofarmak (většinou ^{99m}Tc -koloidy). Při tomto vyšetření jícnu je možno také velmi citlivě prokázat přítomnost tracheoefozofageální píštěle.

Z oboru **nukleární kardiologie** si v pediatrii vzhledem ke své neinvazivitě udržuje své místo radionuklidová angiokardiografie (8), která slouží k posouzení hemodynamické závažnosti srdečních zkratových vad. Při tomto vyšetření se sleduje průtok bolu radiofarmaka jednotlivými částmi srdce a plicním řečištěm po periferní i.v. aplikaci. Při hodnocení levoprávého zkratu se analyzuje průběh změn četnosti aktivity v oblasti plicního řečiště. Vyhodnocuje se aktivita radiofarmaka vypuzená do plic po kontrakci pravé komory a aktivita radiofarmaka přítékajícího do plic v důsledku zkratové recirkulace. Výsledkem vyšetření je výpočet indexu Qp/Qs , který charakterizuje poměr plicního a systémového průtoku.

Z **endokrinních indikací** je především pro novorozenecké období významné ověření přítomnosti ektopické lingvální strupy. **Scintigrafií štítné žlázy** je třeba v tomto případě provést urgentně ještě před zahájením substituční terapie tyreoidálními hormony. Při detekci adenomů příštítných tělísek, především v ektopické lokalizaci, je nezastupitelná scintigrafie ^{99m}Tc -MIBI (sestamibi). Používá se přitom dvoufázová ^{99m}Tc -MIBI scintigrafie nebo subtrahční ^{99m}Tc -MIBI/ $^{99m}\text{TcO}_4$ metoda.

Při **detekci zánětlivých ložisek s akumulací leukocytů** (6) (při horečkách neznámého původu, při podezření na abscesy nebo osteomyelitidu atd.) se používají autologní leukocyty in vitro značené pomocí ^{99m}Tc -HMPAO (hexametylpropylenaminoxim). Druhou možností je aplikace ^{99m}Tc značených antigranulocytárních monoklonálních protilátek nebo jejich fragmentů. Při nejednoznačném nález na scintigramech za 4, popřípadě za 6 hodin od aplikace radiofarmaka je žádoucí srovnat nálezy s obrazem na scintigramu získaném za 24 hodin; diagnózu zánětu s kumulací leukocytů v tomto případě potvrzuje relativní nárůst aktivity radiofarmaka v ložisku.

Z **onkologických indikací** (6) si u pacientů s neuroblastomem udržuje své místo **scintigrafie ^{123}I -MIBG**. MIBG (metajodobenzylguanidin) je analog katecholaminů vychytávaný neuroendokrinními tumory. Uvedené vyšetření přispívá ke zpřesnění znalostí o aktuálním rozsahu onemocnění. V případě průkazu akumulace radiofarmaka v tumoru je možno zvážit podání terapie ^{131}I -MIBG. ^{131}I emituje na rozdíl od ^{123}I nejen fotony záření gama, ale i částice beta, které mají intenzivní ionizační efekt na velmi krátké dráze, a proto je ho možno použít pro terapeutické účely. V České republice je tato terapie používána zatím pouze u pacientů, u kterých selhala standardní terapeutická schémata.

PET vyšetření v dětském věku

Aplikace pozitronové emisní tomografie lze považovat za samostatnou kapitolu v oboru dětské onkologické nukleární medicíny.

Základním předpokladem úspěšné léčby dětských maligních nádorů je určení rozsahu onemocnění. Úkolem zobrazovacích vyšetření je co nejpřesněji určit lokalizaci a velikost primárního nádoru a metastáz a definovat klinické stadium onemocnění. Přesné určení rozsahu onemocnění má mimořádný význam nejen při rozhodování o nevhodnějším léčebném postupu, ale umožní také pečlivé sledování léčebné odpovědi. K dosažení optimálních výsledků je často zapotřebí léčbu v určitých situacích modifikovat a citlivě regulovat.

Pozitronová emisní tomografie (PET) využívá v současné době především derivát glukózy značený pomocí ^{18}F (^{18}F FDG – fluorodeoxyglukóza) a umožňuje zobrazit metabolické změny dříve, než jsou patrné změny anatomické. Příznivou skutečností je, že většina zhoubných nádorů dětí a dospívajících vykazuje zvýšenou konzumpci glukózy, a akumuluje tedy ^{18}F FDG intenzivně.

PET je neinvazivní zobrazovací metoda s velkým diagnostickým potenciálem pro dětskou onkologii, která je schopna zrychlit

a zpřesnit diagnostiku většiny maligních nádorů (1). Velkou výhodou FDG PET pro dětské pacienty je neinvazivnost metody; radiační zátěž tohoto celotělového vyšetření je srovnatelná např. s CT vyšetřením břicha. I když bylo zatím publikováno poměrně málo prací zabývajících se FDG PET u nádorů dětí, zkušenosti FN Motol a PET centra Nemocnice Na Homolce Praha svědčí o velkém potenciálu metody (2). PET lze v dětské onkologii využít k určení lokalizace neznámého primárního nádoru, k upřesnění biologické povahy známého nádoru, k přesnému stanovení rozsahu onemocnění před zahájením léčby a k monitorování efektu podané protinádorové léčby. Dále lze pomocí FDG PET zhodnotit charakter poléčebného rezidua a včas odhalit recidivu nádorového onemocnění. Velkou výhodou je možnost celotělového vyšetření, rozsah snímání PET bez problémů pokryje celý trup a v případě potřeby i celé tělo. Vysoký kontrast nádoru vůči pozadí běžně umožňuje zobrazit nádory od cca 5 mm v průměru. Pokud ovšem nádor FDG akumuluje jen málo, nelze zobrazit ani velké nádory. FDG je vylučována do moči, a proto nelze zobrazit nádor lokalizovaný v močových cestách, s nižší citlivostí je třeba počítat i v oblasti ledvin a mozku (vysoká utilizace glukózy v neuronech zhoršuje kontrastní poměry).

Pozitronová emisní tomografie se stala součástí vyšetřovacího schématu u dětí s **Hodgkinovou chorobou i ne Hodgkinovými lymfomy**. Kromě zpřesnění iniciačního stagingu a monitorování efektu léčby FDG PET umožňuje lépe posoudit aktivitu rezidua nádoru po léčbě a včas odhalit relaps onemocnění (3).

U **sarkomů** je FDG-PET schopna zpřesnit iniciační rozsah nádoru, především zobrazením ložiskových metastáz v kostní dřeni a v nezvětšených lymfatických uzlinách. Spolehlivá je tato metoda i při hodnocení odpovědi na předoperační (neoadjuvantní) chemoterapii. V hodnocení úspěšnosti léčby je FDG PET schopna lépe než standardně používané zobrazovací metody (CT, MRI vyšetření, scintigrafie skeletu) posoudit léčebnou odpověď.

Kromě nádorů obvyklých v dospělém věku (melanom, germinální tumory, karcinom štítné žlázy, nazofaryngeální karcinom) se u dětí osvědčila FDG PET i u dalších solidních nádorů: nefroblastomu, neuroblastomu a histiocytózy z Langerhansových buněk (2). Její místo ve vyšetřovacím schématu těchto typů nádorů však není dosud jasné.

Radiační zátěž

Radiační zátěž dětských pacientů, vyjádřená efektivní dávkou, je při většině radionuklidových vyšetření obdobná jako při analogic-

kých rentgenových vyšetřeních a pohybuje se řádově na úrovni jednotek mSv (milisievertů). Při vyšetřeních typu přímé radionuklidové cystografie však může být radiační zátěž i výrazně nižší, naopak vyšší radiační zátěž je spojena s řídkou prováděnými vyšetřeními využívajícími radionuklidy s delším poločasem přeměny, například ^{67}Ga . Při samostatném srovnání většiny scintigrafií s CT vyšetřeními v oblasti trupu je zřejmé, že radiační zátěž spojená s CT je zřetelně vyšší (7).

Přestože radiační riziko spojené s radionuklidovými i rentgenovými vyšetřeními je velmi nízké, platí obecně doporučení, že při všech aplikacích ionizujícího záření je nutno zvážit, zda je vyšetření skutečně indikováno, zda neexistuje dostupné vyšetření, které by poskytlo požadované informace a přitom by nevedlo k lékařskému ozáření dítěte, a zda přínos vyšetření pro pacienta je vyšší než riziko s ním spojené. Podrobnosti o radiační zátěži a radiačním riziku spojeném s provedením konkrétního radionuklidového vyšetření poskytne indikujícímu lékaři aplikující lékař z oddělení nukleární medicíny nebo radiologický fyzik.

Závěr

Radionuklidové vyšetřovací metody jsou i nadále nezastupitelné při hodnocení funkce orgánů a metabolických dějů u nemocných dětí, při pátrání po lokalizaci tumorů a zánětlivých ložisek, při stážování nádorů. Velkou předností při pátrání po lokalizaci neznámého nádorového nebo zánětlivého ložiska v těle pacienta je zvykle používaný celotělový způsob vyšetření. Radionuklidové metody jsou vhodné i ke sledování pacientů a ke zhodnocení efektu terapie,

jejich obecnou výhodou je přitom neinvazivnost. Radiační zátěž pacientů je při metodách nukleární medicíny většinou obdobná jako při radiodiagnostických postupech, v některých případech však může být i významně nižší. Význam metod nukleární medicíny se v současné době i v České republice upevnil reálnou dostupností PET vyšetření pro dětskou populaci.

*Podpořeno grantem IGA MZ ČR
NC/7568-3 a výzkumnými záměry
MZO 00064203/6713*

Literatura

1. Bělohávek O, Kabičková E. Pozitronová emisní tomografie v diagnostice dětských nádorů. *Klinická Onkologie* 2003; Suppl 16/2003: 97–99.
2. Bělohávek O, Kabičková E, Šimonová K, Skopalová M, Čumilivská E, Kodet R, Koutecký J. Impact of FDG PET on therapeutical management of children with solid tumours. *Eur J Nucl Med* 2003; Suppl. 30/2: S273.
3. Kabičková E, Bělohávek O, Chánová M, Čumilivská E, Kyncl M, Šnajdauf J, Kodet R, Koutecký J. Positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in childhood non-Hodgkin's lymphomas: impact on clinical management. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2003; 25: S18.
4. Kolektiv autorů. Nukleární medicína. *Gentiana Jilemnice*, 2002.
5. Koranda P, Kamínek M, Mysliveček M. Nukleární medicína v nefrourologii a gastroenterologii. UP Olomouc 2004, [www.upol.cz: http://195.113.148.247/vyuka3/ghtml.php?id=1](http://195.113.148.247/vyuka3/ghtml.php?id=1).
6. Mysliveček M, Koranda P, Hušák V. Nukleární medicína v diagnostice tumorů a zánětů. UP Olomouc 2002.
7. Ptáček J, Hušák V, Heřman M, Koranda P, Přidal I. Přehled o radiační zátěži a riziku spojeném s nukleárně medicínskými a radiodiagnostickými vyšetřeními dětí. *Praktická radiologie*. 2004; 32–38.
8. Treves ST. *Pediatric nuclear medicine*. Springer Verlag New York 2nd ed. 1995, 338s.