

Diagnostyka infekcyjnego zapalenia wsierdza – zastosowanie metod medycyny nuklearnej z wykorzystaniem SPECT/CT przy użyciu leukocytów znakowanych [^{99m}Tc]Tc-HMPAO

Anna Jasińska, Anna Teresińska, Tomasz Hryniewiecki

Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego w Warszawie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Jasińska A. et al. Diagnosis of infective endocarditis with nuclear medicine techniques: use of SPECT/CT with [^{99m}Tc]Tc-HMPAO-labeled leukocytes. 2022; 17(2): 100–108. DOI: 10.5603/FC.2022.0015. Należy cytować wersję pierwotną

Streszczenie

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) diagnostyka obrazowa stanowi istotną część algorytmu diagnostyki infekcyjnego zapalenia wsierdza (IZW). W aktualnych pracach wskazuje się na zasadność stosowania scyntygrafii SPECT/CT przy użyciu znakowanych radioizotopowo leukocytów do diagnostyki IZW, ze szczególnym uwzględnieniem przypadków budzących duże podejrzenie kliniczne, ale bez potwierdzenia w badaniach mikrobiologicznych i w echokardiografii. Badanie SPECT/CT umożliwia ocenę lokalizacji i zasięgu stanu zapalnego także we wczesnym okresie po implantacji protez zastawkowych. Dodatkowo obrazowanie całego ciała przy użyciu znakowanych leukocytów może służyć do poszukiwania obwodowych zatorów septycznych i innych pozasercowych ognisk zapalnych. SPECT/CT jest badaniem o systematycznie potwierdzonej wysokiej swoistości w diagnostyce infekcji na protezach zastawkowych (PVE, *prosthetic valve endocarditis*), a także na zastawkach natywnych (NVE, *native valve endocarditis*) i na kardiologicznych urządzeniach wszczepialnych (CDRIE, *cardiac device-related infective endocarditis*). Jednak ocena wartości diagnostycznej SPECT/CT w diagnostyce NVE, PVE, CDRIE wymaga dalszych badań w dużych grupach pacjentów, podobnie jak ocena wartości klinicznej wykrywanych ognisk pozasercowych, ocena wpływu antybiotyków i innych leków na uzyskiwane wyniki, ocena czułości i swoistości metody w przypadku poszczególnych patogenów czy też określenie potencjalnej roli SPECT/CT w monitorowaniu skuteczności leczenia. Należy zaznaczyć, że diagnostyka zapaleń z wykorzystaniem leukocytów znakowanych *in vitro* jest techniką wysokospecjalistyczną: wymaga wysokich kwalifikacji personelu na etapie przygotowania preparatu, wielokrotnych i długotrwałych akwizycji obrazów scyntygraficznych, czasochłonności i wysokospecjalistycznego opracowania i interpretacji wyników.

Słowa kluczowe: infekcyjne zapalenie wsierdza, scyntygrafia, znakowane leukocyty, [^{99m}Tc]Tc-HMPAO, SPECT/CT

Folia Cardiologica 2022; 17, 2: 109–118

Wstęp

Infekcyjne zapalenie wsierdza (IZW) jest chorobą zagrażającą życiu, o różnorodnym obrazie klinicznym i złożonym procesie diagnostycznym. Pomimo stosowanych środków mających na celu prewencję rozwoju choroby w ciągu ostatnich lat częstość występowania nie uległa istotnemu

zmniejszeniu [1], ponadto utrzymuje się wysoki wskaźnik śmiertelności wśród chorych. Wczesna diagnostyka i wdrożenie skutecznej terapii są kluczowe dla przeżycia pacjentów [2]. Diagnostyka IZW opiera się na wykazaniu związku między objawami zakażenia i dowodami zajęcia wsierdza. Obecnie uznanym schematem diagnostycznym u chorych podejrzewanych o IZW na podstawie obrazu klinicznego,

jest zastosowanie zmodyfikowanych kryteriów Duke, na podstawie których pacjent jest kwalifikowany do jednej z trzech grup: pewne IZW, możliwe IZW lub wykluczone IZW. Rozpoznanie opiera się na kryteriach mikrobiologicznych (dodatnie posiewy krwi lub posiewy z wegetacji/usuniętej zastawki, badania serologiczne) i klinicznych, a także na badaniach obrazowych potwierdzających obecność zmian charakterystycznych dla IZW [3].

W procesie diagnostycznym, metodą referencyjną wśród metod obrazowych jest zastosowanie echokardiografii przezklatkowej (TTE, *transthoracic echocardiography*) i przezprzełykowej (TEE, *transesophageal echocardiography*). Standardowo stosowane metody diagnostyczne, to jest badania mikrobiologiczne oraz echokardiografia (ECHO) mogą w wielu przypadkach nie dawać jednoznacznego rozpoznania [4–7]. Z tego powodu w ostatnich wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia IZW uwzględnione zostały dodatkowe metody diagnostyki obrazowej: tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*), pozytonowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*) oraz tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT, *single photon emission computed tomography*). Dodano 3 nowe kryteria diagnostyczne w stosunku do poprzednich wytycznych [3]:

1. Identyfikację zmian okołozastawkowych na podstawie CT serca należy uważać za kryterium duże;
2. W przypadku podejrzenia zapalenia wsierdzia związanego ze sztuczną zastawką, nieprawidłową aktywnością wokół miejsca wszczęcia zastawki stwierdzaną w PET/CT z użyciem fluorodeoksyglukozy znakowanej radioaktywnym fluorem ^{18}F (^{18}F FDG) (tylko jeśli zastawka została wszczępiona przed > 3 miesiącami) lub w SPECT/CT z użyciem znakowanych radioizotopowo leukocytów, należy uważać za duże kryterium;
3. Potwierdzenie niedawnych incydentów zatorowych lub tętniaka zapalnego jedynie w badaniach obrazowych (klinicznie nieme zmiany) należy uważać za małe kryterium.

O ile w wypadku IZW na natywnych zastawkach (NVE, *native valve endocarditis*) badania mikrobiologiczne oraz ECHO w połączeniu z obrazowaniem za pomocą CT lub rzadziej stosowanego z uwagi na mniejszą dostępność rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) w większości przypadków są wystarczające do postawienia diagnozy, u chorych z protezami zastawkowymi (PVE, *prosthetic valve endocarditis*), wszczepialnymi urządzeniami wewnątrzsercowymi (stymulatory, kardiowertery-defibrylatory, urządzenia resynchronizujące), a także na bardzo wczesnym etapie choroby, obrazy uzyskiwane dzięki ECHO i CT/MRI mogą nie dawać jednoznacznych wyników. Dodatkowo u chorych z nasilonymi zwapnieniami w obrębie zastawek ocena echokardiograficzna może być utrudniona przez powstające cienie akustyczne. U pacjentów we wczesnym okresie pooperacyjnym, objawy kliniczne infekcji

należy różnicować z innymi przyczynami mogącymi powodować stany gorączkowe (zakażenie śródpiersia, infekcja w obrębie mostka lub rany pooperacyjnej).

Podstawowe metody obrazowania w diagnostyce IZW czyli TTE i TEE, a także CT oraz MRI opierają się na stwierdzeniu specyficznych zmian morfologicznych, szczególnie wegetacji, ropni, pseudotętniaków lub obecności nowego przecieku. Konieczność uzyskania informacji dotyczących aktywności procesu zapalnego, szczególnie w podostrym IZW, oraz poszukiwanie ognisk zapalnych poza lokalizacją w sercu wskazują na rolę diagnostyki molekularnej – SPECT/CT oraz PET/CT, które pozwalają na uzyskanie danych funkcjonalnych, dotyczących obecności procesu zapalnego w obrębie tkanek.

Tematem niniejszego opracowania jest zestawienie aktualnych zaleceń dotyczących stosowania metody SPECT/CT z użyciem znakowanych radioaktywnie leukocytów w diagnostyce IZW oraz przedstawienie opublikowanych wyników stosowania metody w diagnostyce IZW.

Zasada badania SPECT/CT z wykorzystaniem leukocytów znakowanych *in vitro* przy użyciu [$^{99\text{m}}$ Tc]Tc-HMPAO

Metody medycyny nuklearnej służą ocenie czynności narządów po wprowadzeniu do organizmu pacjenta niewielkich ilości odpowiednich radiofarmaceutyków. Rejestracja promieniowania gamma emitowanego przez radioizotop wykorzystany do produkcji radiofarmaceutyku dokonywana jest przy użyciu gammakamer (scyntygrafia klasyczna) lub urządzeń PET, które umożliwiają obrazowanie zmian wychwytu radiofarmaceutyku w czasie i w przestrzeni.

Mechanizm gromadzenia leukocytów w infekcyjnym zapaleniu wsierdzia

Istotą patogenyzy IZW jest kolonizacja bakteryjna wsierdzia, najczęściej w obrębie zastawek, ale również obejmująca aparat podzastawkowy, a także występująca w miejscu ubytków w przegrodzie międzykomorowej lub międzyprzedsionkowej (z uwagi na turbulentny przepływ krwi mogący skutkować mikrouszkodzeniami śródbłonna) [8]. W procesie powstawania wegetacji bakteryjnej, czyli najbardziej charakterystycznej zmiany w przebiegu choroby, w początkowym etapie dochodzi do gromadzenia białek osocza, płytek krwi i fibryny w miejscu uszkodzenia *endothelium* za pośrednictwem uwalnianych przez komórki śródbłonna cytokin i czynników tkankowych. Szczególna predyspozycja do tworzenia tego typu zmian występuje w obrębie wcześniej uszkodzonych struktur wsierdzia na podłożu zmian reumatycznych lub degeneracyjnych, ale także przy bezpośredniej aktywności krążących patogenów. Pierwotna zmiana o charakterze jałowego skrzepu w sytuacji występującej u chorego bakteriemii stwarza

ryzko adhezji krążących patogenów i powstania vegetacji bakteryjnej [9, 10]. W miejscu zapalenia dochodzi do zmian naczyniowych obejmujących wazodylatację i zwiększoną przepuszczalność śródbłonna naczyń, co umożliwia emigrację aktywowanych leukocytów z mikrokrążenia (diapedeza). Wymigracjonowane leukocyty gromadzą się w miejscu zapalenia na drodze chemotaksji, przemieszczając się śródmiąższowo w kierunku zwiększonego stężenia sygnałów pochodzących z miejsca zapalenia (głównie produkty bakteryjne i cytokiny). Dalsze powiększanie się vegetacji przez gromadzenie komórek zapalnych i płytek krwi prowadzi do zwiększonego ryzyka zatorowości obwodowej, ale również tworzenia ropni i uszkodzenia zastawek [11, 12].

W technice PET/CT jako radiofarmaceutyk wykorzystuje się [^{18}F]FDG, której wychwyt komórkowy zależy od szybkości metabolizmu komórkowego glukozy. Metoda ta znajduje zastosowanie w identyfikacji ognisk zapalnych ze względu na zwiększony metabolizm glukozy wykazywany przez aktywne komórki zapalne. [^{18}F]FDG jest *in vivo* intensywnie wychwytywana przez aktywne granulocyty, monocyty, makrofagi oraz limfocyty w miejscu zapalenia [13].

Zwiększona ilość gromadzonych neutrofilii w miejscu zakażenia leży u podłoża scyntygrafii z użyciem znakowanych radioizotopem leukocytów własnych chorego, wykorzystywanej w diagnostyce IZW.

Znakowanie leukocytów

Metody scyntygrafii klasycznej z użyciem leukocytów znakowanych radioizotopowo metodami *in vivo* lub *in vitro* są stosowane w diagnostyce zapaleń kości, infekcji stawów, protez stawowych i protez naczyniowych, przewlekłych stanów zapalnych związanych z występowaniem stopy cukrzycowej, a także w poszukiwaniu przyczyn przedłużającej się gorączki o nieznannej etiologii [14]. Stosowanie metod znakowania *in vivo* radioaktywnym technetem $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (przy użyciu pełnych mysich przeciwciał monoklonalnych lub ich fragmentów) nie zostało dostatecznie udokumentowane dla diagnostyki IZW [15]. Od połowy lat siedemdziesiątych XX wieku w diagnostyce IZW stosowana jest metoda znakowania leukocytów *in vitro*. Początkowo wykorzystywanym radioizotopem był ind ^{111}In , który w ciągu kolejnych lat prawie całkowicie zastąpiono $^{99\text{m}}\text{Tc}$ z uwagi na korzystniejsze właściwości fizyczne, niższy koszt, większą dostępność oraz niższą dawkę promieniowania dla pacjenta.

W warunkach *in vitro* przeprowadza się znakowanie autologicznych leukocytów radioznacznikiem [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-HMPAO (HMPAO — eksametazym, nazwa chemiczna heksametylopropylenoaminoooksym), tak przygotowane komórki podawane są dożylnie pacjentowi. Prawidłowo przeprowadzone znakowanie nie obniża zdolności znakowanych leukocytów do chemotaksji. [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-HMPAO jest lipofilnym związkiem, który pasywnie dyfunduje przez błony komórkowe leukocytów i zostaje uwieczony wewnątrzkomórkowo na drodze

zamiany w związek hydrofilny i/lub poprzez związanie z niedyfundowanymi białkami i organellami komórkowymi.

Badanie jest wieloetapowe. Nie wymaga specyficznego przygotowania pacjenta. Pierwszym etapem jest pobranie około 50 ml krwi i uzyskanie izolowanych leukocytów (poprzez sedimentację erytrocytów a następnie oddzielenie leukocytów od płytek krwi poprzez wirowanie). Drugi etap to znakowanie HMPAO technetem-99m (uzyskanie radiofarmaceutyku [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-HMPAO). W trzecim etapie następuje znakowanie *in vitro* leukocytów radiofarmaceutykiem [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-HMPAO. Czwartym etapem jest reiniekcja leukocytów — podanie dożylnie wyznakowanych leukocytów. Później wykonuje się ustalone czasowo i strukturalnie rejestracje obrazów i poddaje się je specjalistycznej interpretacji.

Rejestracja obrazów

Cyfrowa rejestracja obrazów scyntygraficznych również składa się z szeregu etapów. Ze względu na różną biodystrybucję podanych leukocytów w krwi, szpiku, zakażeniach i jałowych zapaleniach, obrazy wychwytu radioznacznika rejestrowane są w trzech różnych odstępach czasowych od wstrzyknięcia znakowanych leukocytów: obrazy wczesne rejestruje się po 30 minutach, obrazy opóźnione po 3–6 godzinach, a obrazy późne po 20–24 godzinach.

Obraz po 30 minutach (planarny obraz klatki piersiowej w projekcjach przednio-tylnej i tylnoprzodniej obejmujący płuca, wątrobę i śledzionę) jest obrazem kontrolnym jakości znakowania leukocytów: wychwyt w płucach powinien być niski i jednorodny (bez lokalnych wzmocnień odpowiadających zlepkom podanych znakowanych leukocytów), a wychwyt w śledzionie powinien być co najmniej dwukrotnie wyższy niż w wątrobie. Cykl opóźnionych rejestracji scyntygraficznych u pacjentów z podejrzeniem IZW obejmuje: rejestrację planarnego obrazu klatki piersiowej, rejestrację obrazu klatki piersiowej techniką SPECT/CT i badanie całego ciała (WB, *whole body*). Obrazowanie WB wykonuje się w celu wykrycia możliwych zatorów septycznych (często towarzyszących IZW i wywołanych fragmentem vegetacji bakteryjnej tworzącej się na zastawkach serca) [3] i/lub innych ognisk zapalnych. W przypadku podejrzenia ognisk w badaniu WB poza obszarem klatki piersiowej na ogół wykonuje się dodatkowe badanie SPECT/CT podejrzanych rejonów. Późne rejestracje scyntygraficzne (po 20–24 godz.) najczęściej obejmują powtórzenie tych wykonanych po 3–6 godz. [15]. W czasie poszczególnych rejestracji pacjent leży nieruchomo na plecach na stole do badań od 5 do 30 minut z rękoma wzdłuż ciała lub za głową, w zależności od typu badania. Przez połączenie obrazów SPECT z wynikami CT możliwe jest dokładne odwzorowanie lokalizacji anatomicznej ogniskowych zmian wychwytu radioznacznika. W hybrydowych urządzeniach SPECT/CT wykorzystuje się promieniowanie X pochodzące z niskorzędowych aparatów CT (służących także do korekcji osłabienia promieniowania

gamma w ciele pacjenta) w celu lokalizacji zmian stwierdzanych w badaniu SPECT.

Ocena wyników badania scyntygraficznego

Ocena obrazów scyntygraficznych wymaga dużego doświadczenia specjalisty medycyny nuklearnej. Trudności interpretacyjne wynikają z niespecyficznego dla zapaleń gromadzenia radioznacznika, głównie w obrębie przewodu pokarmowego, układu moczowego, płuc, wątroby i śledziony.

Diagnoza zakażenia jest stawiana na podstawie porównania obrazów opóźnionych z obrazami późnymi. O występowaniu stanu zapalnego w danej lokalizacji świadczy charakterystyczny wzór narastania aktywności w kolejnych rejestracjach obrazów – obszary zakażenia powinny być widoczne w obrazach opóźnionych z dalszą akumulacją leukocytów widoczną w obrazach późnych. W przypadku diagnostyki IZW wynik scyntygrafii jest dodatni, jeżeli stwierdza się narastający wychwyty radioaktywności w obszarze serca;

wynik jest ujemny, kiedy nie występuje żaden patologiczny wychwyty w obszarze serca; wynik jest niejednoznaczny, gdy występuje stabilna lub zmniejszająca się w czasie akumulacja radioaktywności [15].

Czułość badania SPECT/CT z użyciem leukocytów zależy od gromadzenia neutrofilów w miejscu infekcji i jest najwyższa w ostrej fazie procesu zapalnego [16]. U osób z leukopenią i neutropenią, pomimo prawidłowego przeprowadzenia badania, wynik może być niediagnostyczny.

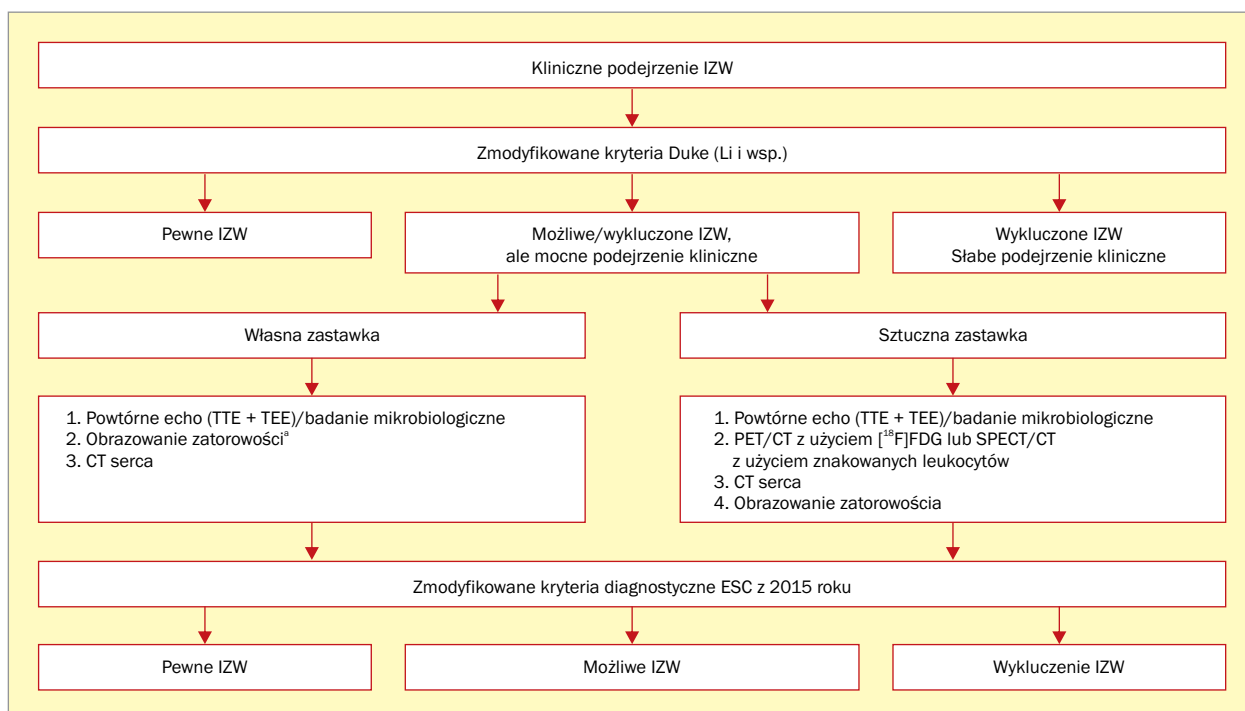
Diagnostyka IZW według wytycznych ESC z 2015 roku

Zgodnie z obecnym schematem diagnostycznym opartym na zmodyfikowanych kryteriach Duke (tab. 1) podstawę rozpoznania stanowią wyniki badań mikrobiologicznych oraz ECHO, której czułość w odniesieniu do IZW związanej z natywną i sztuczną zastawką oceniana jest na 70% i 50% w TTE oraz odpowiednio na 96% i 92% w TEE [17].

Tabela 1. Definicje określeń stosowanych w zmodyfikowanych kryteriach rozpoznania infekcyjnego zapalenia wsierdzia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w 2015 roku (na podstawie [3])

I. Kryteria duże
<p>1. Dodatnie posiewy krwi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Typowe drobnoustroje wywołujące IZW wyhodowane z dwóch różnych posiewów krwi: Paciorkowce zieleniejące, <i>Streptococcus gallolyticus</i> (<i>Streptococcus bovis</i>), bakterie grupy HACEK, <i>Staphylococcus aureus</i>; lub Enterokoki pozaszpitalne, przy nieobecności pierwotnego ogniska lub • Drobnoustroje wywołujące IZW z utrzymujących się dodatnich posiewów krwi: ≥ 2 dodatnie wyniki posiewów z próbek krwi pobranych w odstępie > 12 godz. lub • Wszystkie 3 lub większość z ≥ 4 różnych posiewów krwi (jeśli między pobraniem pierwszej a ostatniej próbki minęła co najmniej godzina) lub • Pojedynczy dodatni wynik posiewu krwi ujawniający <i>Coxiella burnetii</i> lub obecność przeciwciał IgG fazy I przeciwko <i>Coxiella burnetii</i> w mianie $> 1:800$ <p>2. Badania obrazowe potwierdzające IZW</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potwierdzenie IZW w echokardiografii: obecność vegetacji, ropień, pseudotętniak, przetoka wewnątrzsercowa, perforacja zastawki lub tętniak, nowy przeciek okołozastawkowy • Nieprawidłowa aktywność wokół miejsca wszczęcia sztucznej zastawki stwierdzona w PET/CT z zastosowaniem [18F]FDG (tylko w przypadku zastawki wszczętej przed > 3 mies.) lub • SPECT/CT z użyciem znakowanych radioizotopowo leukocytów • Pewne uszkodzenia okołozastawkowe stwierdzone w CT serca
II. Kryteria małe
<ol style="list-style-type: none"> 1. Czynniki predysponujące, takie jak predysponująca choroba serca lub dożyłne stosowanie narkotyków 2. Gorączka definiowana jako temperatura ciała $> 38^{\circ}\text{C}$ 3. Objawy naczyniowe (w tym widoczne tylko w badaniach obrazowych): poważne zatory tętnicze, septyczna zatorowość płucna, tętniaki zapalne (mykotyczne), krwawienia wewnątrzczaszkowe, krwawienia do spojówki i objaw Janeway 4. Objawy immunologiczne: kłębuszkowe zapalenie nerek, guzki Oslera, plamki Rotha, obecność czynnika reumatoidalnego 5. Dowody mikrobiologiczne: dodatnie wyniki posiewów niespełniające kryteriów dużych lub serologiczne potwierdzenie czynnego zakażenia drobnoustrojem odpowiedzialnym za IZW

CT (computed tomography) – tomografia komputerowa; FDG – fluorodeoksyglukoza; HACEK – *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetem-comitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* i *K. denitrificans*; IgG – immunoglobulina G; IZW – infekcyjne zapalenie wsierdzia; PET (positron emission tomography) – pozytonowa tomografia emisyjna; SPECT (single photon emission computed tomography) – tomografia emisyjna pojedynczego fotonu



Rycina 1. Algorytm Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2015 roku dotyczący rozpoznania infekcyjnego zapalenia wsierdza (IZW) (na podstawie [3]); *może obejmować obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego mózgu, CT całego ciała i/lub PET/CT; CT (*computed tomography*) – tomografia komputerowa; FDG – fluorodeoksyglukoza; PET (*positron emission tomography*) – pozytonowa tomografia emisyjna; SPECT (*single photon emission computed tomography*) – tomografia emisyjna pojedynczego fotonu; TEE (*transthoracic echocardiography*) – echokardiografia przezprzełykowa; TTE (*transthoracic echocardiography*) – echokardiografia przezklatkowa

Swoistość zarówno TTE, jak i TEE ocenia się na około 90%. Stwierdzenie w badaniach zmian takich jak: wegetacje, ropień lub pseudotętniak oraz nowy przeciek okołozastawkowy stanowi duże kryterium rozpoznania IZW.

Prawidłowy wynik ECHO nie wyklucza IZW. Zmiany zwyrodnieniowe lub pierwotne wady natywnych zastawek, obecność protez zastawkowych i urządzeń wszczepialnych utrudniają wizualizację zmian na zastawkach. Dodatkowym problemem dla echokardiografisty może być konieczność różnicowania ze skrzeplinami, wyrosłami *Lambla*, guzami, np. *fibroelastoma*, a także zmianami o charakterze nieinfekcyjnym (np. zapalenia wsierdza Libmana-Sacksa). W takich sytuacjach należy poszukiwać dodatkowych metod diagnostycznych pozwalających przybliżyć się do właściwej diagnozy.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) w przypadku podejrzenia IZW u pacjentów z protezą zastawkową, których na podstawie zmodyfikowanych kryteriów Duke zakwalifikowano do grupy „możliwe lub wykluczone IZW”, a obraz kliniczny pacjenta silnie przemawia za możliwością zajęcia wsierdza, należy rozważyć zastosowanie jednej z metod medycyny nuklearnej – PET/CT lub SPECT/CT (ryc. 1) [3]. Zasadność takiego postępowania

opiera się na wartości dodanej wyżej wymienionych metod do klasycznego obrazowania echokardiograficznego i zwiększeniu czułości zmodyfikowanych kryteriów Duke.

Włączenie technik medycyny nuklearnej do standardów postępowania w diagnostyce IZW oparto zasadniczo na 3 pracach klinicznych oceniających przydatność SPECT/CT i PET/CT, na podstawie których stwierdzono istotną rolę tych metod, szczególnie w diagnostyce IZW związanego z protezą zastawkową [18–20]. Liczebność zbadanych grup była niska – odpowiednio 131 chorych z podejrzeniem NVE lub PVE (proporcje chorych nie zostały podane), 39 i 72 chorych z podejrzeniem PVE.

W badaniu Erby i wsp. [18] wykonano SPECT/CT przy użyciu leukocytów znakowanych [^{99m}Tc]Tc-HMPAO u 131 pacjentów z podejrzeniem IZW, z których u 51 ostatecznie rozpoznano IZW na podstawie kryteriów mikrobiologicznych i klinicznych [18]. Do badania włączeni byli chorzy z protezami biologicznymi i mechanicznymi, a także pacjenci z podejrzeniem zmian na natywnych zastawkach. Wyniki SPECT/CT były prawdziwie dodatnie u 46 i fałszywie ujemne u 5 spośród 51 chorych z IZW (czułość 90%) i nie było wyników fałszywie dodatnich (swoistość 100%). Dodatkowo wyniki badania SPECT/CT z ogniskiem wzmożonego gromadzenia radioznacznika tylko w obrębie serca stwierdzono

u 23 z 51 chorych, a z ogniskami zarówno w obrębie serca, jak i w miejscach odległych – też u 23 chorych. Szczególną wartość metody wykazano wśród chorych z ujemnym lub nierozstrzygającym wynikiem ECHO, ponieważ przeprowadzenie SPECT/CT pozwoliło na prawidłowe rozpoznanie IZW u 11 z 88 wspomnianych chorych. Ponadto u 3 pacjentów z fałszywie dodatnim dla IZW wynikiem ECHO, w SPECT/CT nie stwierdzono ognisk infekcyjnych, co podkreśla możliwość różnicowania charakteru zmian na zastawkach obserwowanych w badaniu echokardiograficznym za pomocą badania scyntygraficznego (wegetacje zakażone vs. wegetacje jałowe).

W pracy Rouzeta i wsp. [19] porównano dwie techniki medycyny nuklearnej w diagnostyce IZW: [¹⁸F]FDG PET/CT i [^{99m}Tc]Tc-HMPAO SPECT/CT. Grupa badana (39 chorych) ograniczona była do pacjentów z podejrzeniem PVE na podstawie objawów klinicznych, u których wynik ECHO był niejednoznaczny. Ostatecznie na podstawie kryteriów klinicznych i patologicznych do grupy „pewne IZW” zakwalifikowano 14 chorych, do grupy „możliwe IZW” – 4, a do grupy „wykluczone IZW” – 21. Czulość i swoistość metody SPECT/CT przy użyciu znakowanych leukocytów oceniono na 64% i 100% oraz odpowiednio na 93% i 71% dla metody PET/CT. Rozbieżności w wynikach PET/CT i SPECT/CT stwierdzono u 12 chorych. W grupie „pewne IZW”, 5 chorych miało prawdziwie dodatni wynik PET/CT i fałszywie ujemny wynik SPECT/CT (u 3 z nich stwierdzono infekcję nieropotwórczymi patogenami *Coxiella* lub *Candida*). W grupie „wykluczone IZW”, u 6 chorych wynik SPECT/CT był prawdziwie ujemny a wynik PET/CT – fałszywie dodatni (wszyscy ci pacjenci byli badani w okresie pierwszych 2 miesięcy po zabiegu chirurgicznym). Uzyskane dane potwierdziły wysoką swoistość badania scyntygraficznego przy użyciu znakowanych leukocytów opisywaną w poprzednich publikacjach. W szczególności podkreślono rolę SPECT/CT u chorych z podejrzeniem IZW we wczesnym okresie pooperacyjnym, zwłaszcza w pierwszych 2 miesiącach, gdy [¹⁸F]FDG może dawać wyniki fałszywie dodatnie.

W obu omawianych powyżej badaniach [18, 19] nie stwierdzono fałszywie dodatnich wyników [^{99m}Tc]Tc-HMPAO SPECT/CT, co przemawia za bardzo wysoką swoistością tej techniki w diagnostyce IZW.

Kolejną pracą uwzględnioną w wytycznych ESC jest publikacja Saby i wsp., gdzie skupiono się na zastosowaniu metody PET/CT w diagnostyce PVE [20]. Wykazano wartość dodaną omawianej techniki, pozwalającą na zwiększenie czulości zmodyfikowanych kryteriów Duke w rozpoznaniu IZW z 70% do 97% dzięki zmniejszeniu liczby pacjentów z kwalifikacją „możliwe IZW”. Podkreślono też rolę metody w rozpoznawaniu obwodowej zatorowości septycznej.

Zatorowość obwodowa

Zatorowość obwodowa w przebiegu IZW stanowi poważne powikłanie i wpływa na rokowanie pacjenta. Występuje w 10–50% przypadków IZW, a ryzyko to wzrasta przy większych rozmiarach wegetacji (powyżej 10 mm) i jej zwiększonej ruchomości. Zatory najczęściej stwierdza się w ośrodkowym układzie nerwowym – 20–40% wszystkich przypadków IZW – w dalszej kolejności w płucach, tętnicach obwodowych, śledzionie i nerkach. Wyjątkowo rzadko spotyka się zatorowość tętnic ocznych i wieńcowych [21, 22]. Największe ryzyko wystąpienia zatorów obwodowych obserwuje się w pierwszych 2 tygodniach od włączenia antybiotykoterapii. Czynnikiem zwiększającym ryzyko kolejnych epizodów w trakcie leczenia jest ich wystąpienie przed rozpoczęciem leczenia przeciwbakteryjnego [23]. Z uwagi na złożony obraz symptomatologiczny IZW, niekiedy zatorowość może stanowić pierwszy objaw choroby, a w przypadku jej stwierdzenia u gorączkującego pacjenta zawsze należy poszukiwać zmian w obrębie serca. Z drugiej strony prawie połowa epizodów zatorowych, szczególnie w śledzionie, może pozostawać bezobjawowa i dopiero dalsza diagnostyka gorączki z dodatnimi posiewami krwi potwierdza obecność zatorów obwodowych. Aktywne poszukiwanie pierwotnych i wtórnych ognisk infekcji jest kluczowe przed zaplanowaniem leczenia operacyjnego. W przypadku braku właściwej identyfikacji wszystkich dodatkowych ognisk infekcji może dojść do ponownego rozsiewu drobnoustrojów po zakończonej terapii.

Aktualne wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia IZW [3] podają, że obrazowanie zatorowości może obejmować MRI mózgu, CT całego ciała i/lub PET/CT. Jednak protokół badań przy użyciu leukocytów znakowanych *in vitro* także obejmuje badanie WB (oraz badanie SPECT/CT klatki piersiowej), dlatego w publikowanych wynikach badań dotyczących SPECT/CT serca często podawane są również informacje o ogniskach zwiększonego нефизjologicznego gromadzenia znakowanych leukocytów w pozostałych obszarach ciała pacjenta.

W badaniu Erby i wsp. [18], w którym wyniki SPECT/CT były prawdziwie dodatnie u 46 spośród 51 chorych z rozpoznanym IZW, u 23 pacjentów wykryto ogniska zapalne zarówno w obrębie serca, jak i w miejscach odległych (w tym 20 ognisk odległych odpowiadających zatorowi septycznemu związanemu z IZW i 3 ogniska odległe uznane za fałszywie dodatnie) [18]. W późniejszym badaniu, porównującym przydatność kliniczną [^{99m}Tc]Tc-HMPAO SPECT i badania [¹⁸F]FDG PET w lokalizacji pozasercowych ognisk infekcji, opisano mniejszą przydatność scyntygrafii SPECT [24]: w grupie 55 pacjentów z potwierdzonym IZW (na zastawce natywnej, na protezie zastawki lub na kardiologicznym

urządzeniu wszczepialnym) w SPECT zidentyfikowano 37 ognisk zapalnych u 24 pacjentów, a w PET — 91 ognisk u 32 pacjentów (wydaje się, że była to liczba wszystkich ognisk, łącznie z ogniskami w obszarze serca). Jednakże przedstawione wyniki dla SPECT/CT uzyskano przy użyciu metodologii aktualnie nieakceptowalnej — stosowano kolimatory ogólnego przeznaczenia (podczas gdy od 2018 roku stosuje się kolimatory wysokorozdzielcze) oraz wykonywano rejestracje obrazów po 1 i po 3 godzinach (obecnie wiadomo, że należy wykonywać rejestracje po 3–6 godz. oraz koniecznie po 20–24 godz.) [15, 25].

W pracy Holcman i wsp. [26], w której do badania pod kątem IZW włączono głównie pacjentów z urządzeniami wszczepialnymi (80%), a ostatecznie rozpoznano IZW postawiono u 14 spośród 40 pacjentów, pozasercowe ogniska zapalne zidentyfikowano u 19 (47,5%) chorych: u 7 spośród 16 pacjentów z ogniskami wewnątrzsercowymi oraz u 12 spośród 24 pacjentów bez ognisk wewnątrzsercowych. Lokalizacja ognisk pozasercowych najczęściej dotyczyła układu pokarmowego (47%), kości (16%), układu oddechowego (11%) i układu moczowego (5%); wartość kliniczna tych znalezisk nie została określona [26].

Ocena przydatności klinicznej ognisk pozasercowych stwierdzanych w badaniach prowadzonych przy użyciu leukocytów znakowanych *in vitro* pod kątem IZW wymaga usystematyzowania dotychczas podawanych (jako drugorzędowe) wyników oraz zgromadzenia większej ilości dokładnych wyników badań WB.

Zastosowanie leukocytów znakowanych *in vitro* w diagnostyce IZW według ostatnich publikacji (w tym IZW związanego z kardiologicznymi urządzeniami wszczepialnymi)

Od czasu zaproponowania metod medycyny nuklearnej do diagnostyki IZW w ostatnich wytycznych ESC z 2015 roku toczą się dalsze badania analizujące przydatność kliniczną SPECT/CT i PET/CT i ich stosowanie w codziennej praktyce. Badane grupy coraz częściej poszerzane są o pacjentów z kardiologicznymi urządzeniami wszczepialnymi (CIED, *cardiovascular implantable electronic device*), u których dodatkową trudność stanowi różnicowanie między procesem zapalnym ograniczonym miejscowo do okolicy wszczepionego urządzenia a zapaleniem wsierdza związanym z kardiologicznym urządzeniem wszczepialnym (CDRIE, *cardiac device-related infective endocarditis*). Infekcje związane z urządzeniem wszczepialnym stanowią rosnący problem, głównie w grupie starszych pacjentów [27] i wiążą się z potencjalnie groźnymi powikłaniami. Miejscowy proces infekcyjny ograniczony jest do łoża urządzenia i pozanaczyńniczych fragmentów elektrod, podczas gdy CDRIE definiuje się jako infekcję rozciągającą się na wewnątrznaczyniowe i wewnątrzsercowe fragmenty elektrod. Postawienie

właściwej diagnozy wpływa na dalsze postępowanie i leczenie chorego, dlatego tak ważne jest dokładne określenie zakresu procesu infekcyjnego [3]. Echokardiografia pozostaje podstawową metodą diagnostyczną w przypadku podejrzenia CDRIE, jednak z uwagi na ograniczenia wizualizacji spowodowane możliwością powstawania cieni akustycznych podobnie jak w przypadku protez zastawkowych uzasadnione jest stosowanie innych technik obrazowania. W badaniu Erby i wsp. przeprowadzonym wśród chorych z podejrzeniem infekcji związanej z CIED przy zastosowaniu SPECT/CT w grupie 63 pacjentów, opisano czułość i swoistość metody na poziomie 94% i 100% [28].

Metaanaliza doniesień dotyczących stosowania techniki SPECT/CT z użyciem znakowanych leukocytów w diagnostyce IZW objęła 4 prace, w tym wcześniej omówione badania Erby i wsp. [18] oraz Rouzeta i wsp. [19] (łącznie 246 pacjentów z podejrzeniem IZW) [29]. Czułość metody oceniono na 86%, swoistość na 97%. W omawianej analizie uwzględnieni byli pacjenci z podejrzeniem zarówno NVE, PVE, jak i CDRIE. W rekomendacjach dotyczących obrazowania nuklearnego i hybrydowego z 2018 roku, Erba i wsp. [25] wskazali na podobnie wysoką swoistość SPECT/CT w podejrzeniu CDRIE, jak w przypadku podejrzenia NVE i PVE. Uogólniona czułość, między innymi na podstawie metaanalizy Juneau i wsp. [29] określona została na 80–86%, natomiast swoistość na 97–100%.

W opublikowanej w 2019 roku pracy Holcman i wsp. [26], w której porównywano wartość diagnostyczną ECHO i [^{99m}Tc]Tc-HMPAO SPECT/CT w diagnostyce IZW, do badania włączono głównie pacjentów z urządzeniami wszczepialnymi (80%) oraz chorych z podejrzeniem infekcji na zastawce natywnej lub sztucznej (22,5%). Ostatecznie rozpoznano IZW (na podstawie kryteriów mikrobiologicznych i klinicznych) postawiono u 14 spośród 40 pacjentów (35%), u 2 stwierdzono infekcję łoża wszczepionego urządzenia, u pozostałych 24 wykluczono IZW. W przedstawionym badaniu czułość i swoistość SPECT/CT w diagnostyce IZW oceniono na 93% i 88% (czułość wyższa, a swoistość niższa niż w badaniach poprzednich) oraz odpowiednio na 93% i 42% dla TTE. Dodanie badania SPECT/CT do schematu diagnostycznego zmniejszyło liczbę rozpoznań fałszywie dodatnich w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie ECHO (3 pacjentów vs. 15 pacjentów). W innej pracy tego zespołu ograniczono grupę badaną do pacjentów z podejrzeniem IZW związanym z elektrodą wszczepionego urządzenia kardiologicznego, u których w badaniu TTE lub TEE stwierdzono dodatkową masę związaną z elektrodą urządzenia [30]. Do badania włączono 40 chorych. Prawdziwie dodatnie wyniki SPECT/CT uzyskano u 14 chorych, a fałszywie ujemne — u 5 (czułość i swoistość na poziomie 74% i 81%, niższa niż w publikacjach Erby i wsp.). Wszystkie fałszywie ujemne wyniki uzyskano wśród chorych leczonych antybiotykami. Wykluczając tę grupę pacjentów, czułość metody wzrastała do 100%. Autorzy podkreślili rolę SPECT/CT w różnicowaniu

stwierdzanych w ECHO zmian w obrębie elektrod między wegetacjami bakteryjnymi a skrzeplinami. Uwagę zwraca opisany związek między stosowaną antybiotykoterapią i fałszywie ujemnymi wynikami SPECT/CT.

Stosowanie leków oraz wpływ innych mechanizmów na wartość diagnostyczną badania przy użyciu leukocytów znakowanych [^{99m}Tc]Tc-HMPAO

W piśmiennictwie brak jednoznacznych danych wykazujących wpływ stosowanej antybiotykoterapii na migrację leukocytów do miejsca infekcji, choć szereg autorów wskazuje na rolę stosowanej antybiotykoterapii w obniżonej czułości scyntygrafii [15, 18, 24, 30, 31]. W pracy Erby i wsp. [18], prawdopodobną przyczynę fałszywie ujemnych rezultatów SPECT/CT upatrywano między innymi w stosowaniu dużej dawki antybiotyków w czasie przeprowadzenia badania. Z drugiej jednak strony istotna liczba pacjentów w trakcie leczenia antybiotykami miała dodatni wynik scyntygrafii pomimo ujemnych posiewów krwi. Jednoznaczna ocena wpływu antybiotykoterapii na czułość wykonywanej scyntygrafii wymaga dalszych badań. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi stosowanie leczenia przeciwbakteryjnego nie stanowi przeciwwskazania do przeprowadzenia badania.

W literaturze pojawiały się doniesienia związane z wpływem stosowanych przez pacjentów leków na wydajność znakowania leukocytów, a co za tym idzie na czułość badania scyntygrafii przy użyciu znakowanych leukocytów. Wskazywano na możliwe interakcje przy przyjmowaniu leków, takich jak: cefalosporyny, azatiopryna, prednizolon, cyklofosfamid, nifedypina, sulfasalazyna, naproksen, ranitydyna, sole żelaza i heparyna. Chociaż nie udało się ustalić bezpośredniego związku przyczynowego, znane działania niepożądane wspomnianych leków oraz ich wpływ na funkcje składników krwi mogą oddziaływać na skuteczność znakowania leukocytów pacjenta [32, 33].

Wśród innych przyczyn fałszywie ujemnych rezultatów SPECT/CT wskazuje się na etiologię infekcji i zdolność niektórych patogenów do tworzenia biofilmu (m.in. *Candida spp*, *Enterococcus spp*, *Staphylococcus epidermidis*). Biofilm, czyli złożona wielowarstwowa struktura komórkowa bakterii, powoduje zmniejszenie zdolności do penetracji komórek zapalnych organizmu i składników dopełniacza, co ułatwia wspomnianym patogenom unikanie mechanizmów obronnych gospodarza.

Dodatkowo przewlekły stan zapalny wynikający ze zdolności mikroorganizmów do długotrwałego utrzymywania się na powierzchni wsierdza bez wywoływania ostrej odpowiedzi zapalnej ze strony układu odpornościowego zmniejsza zdolność gromadzenia się neutrofilów w danej okolicy [34].

W przypadku *Candida* kluczowe znaczenie ma rodzaj komórek gromadzonych w miejscu zapalenia. Wskazuje się

na przewagę monocytów i limfocytów w nacieku zapalnym w stosunku do neutrofilów, co może wpływać na zmniejszoną czułość metody SPECT/CT [35].

Znane są również mechanizmy obronne specyficzne dla poszczególnych bakterii, jak produkowane przez *Enterococcus faecalis* pozakomórkowe proteazy, które mają zdolność do modulacji odpowiedzi obronnej gospodarza, co w efekcie prowadzi do zmniejszenia rekrutacji krążących neutrofilów w miejscu infekcji [36].

Wartość diagnostyczna badania przy użyciu leukocytów znakowanych [^{99m}Tc]Tc-HMPAO w IZW – podsumowanie

Na podstawie metaanalizy przeprowadzonej w 2018 roku, uogólniona wartość metody SPECT/CT w diagnostyce IZW u pacjentów z podejrzeniem NVE, PVE i CDRIE oceniana jest następująco [29]:

- czułość: 86% (95% CI: 77–92%);
- swoistość: 97% (95% CI: 92–99%).

W diagnostyce infekcji związanych z CIED, wartość SPECT/CT została określona następująco [28]:

- czułość: 94% (95% CI: 84–98%);
- swoistość: 100% (95% CI: 93–100%).

Wartości czułości i swoistości metody raportowane w poszczególnych badaniach wybranych na rzecz niniejszego opracowania u pacjentów z podejrzeniem NVE, PVE lub CDRIE mieszczą się odpowiednio w zakresie 64–94% i 81–100%.

Obniżona czułość metody przy prawidłowo wykonanym znakowaniu leukocytów może wynikać między innymi:

- z obniżonej ogólnej liczby leukocytów u pacjenta, również w związku ze długotrwałym stosowaniem antybiotykoterapii przed wykonaniem badania (przewaga gromadzenia limfocytów w stosunku do granulocytów wraz z czasem trwania leczenia);
- z etiologii trwającej infekcji (mniejsza czułość m.in. w przypadku zakażenia *Candida species*, *Enterococcus species*, *Staphylococcus epidermidis*).

Metoda ma także inne ograniczenia, z których najważniejszymi są:

- czasochłonne przygotowanie leukocytów znakowanych *in vitro*;
- konieczność pracy bezpośrednio z preparatami krwi pacjenta;
- narażenie pacjenta na promieniowanie jonizujące.

Należy podkreślić, że radioizotopowa diagnostyka zaopalen z wykorzystaniem leukocytów znakowanych *in vitro* jest techniką o wysokim stopniu skomplikowania. Wymaga wysokich kwalifikacji personelu w zakresie izolacji, radioznakowania i zwrotnego podania leukocytów, przebiega pod presją konieczności zachowania właściwych reżimów czasowych dla każdego etapu. Ponadto wymaga długiego czasu akwizycji obrazów (pomijając akwizycję kontrolną po

30 minutach, cykl rejestracji wykonuje się po 3–6 godz. a następnie po 20–24 godz. od podania wyznakowanych leukocytów). Również opracowanie i analiza mnogich rejestrowanych obrazów pod kątem specyficznych scyntygraficznych kryteriów wskazujących na występowanie procesu zapalnego są procesami złożonymi i czasochłonnymi. Dodatkowych umiejętności wymaga fuzja obrazów SPECT z obrazami CT, niezbędna przy lokalizacji zmian scyntygraficznych charakterystycznych dla zapalenia.

Dalszych badań wymagają:

- ocena czułości i swoistości SPECT/CT w diagnostyce NVE, PVE, CDRIE w dużych grupach pacjentów (możliwie w badaniach wieloośrodkowych z powołanym centralnym systemem oceny obrazów);
- jednoznaczna ocena wpływu antybiotykoterapii na uzyskiwane wyniki;
- ocena czułości i swoistości metody w przypadku konkretnych patogenów;
- ocena wartości prognostycznej badań [37];
- ocena przydatności klinicznej wykrywanych ognisk pozasercowych;
- określenie potencjalnej roli SPECT/CT w monitorowaniu skuteczności leczenia zapaleń.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Thuny F, Grisoli D, Cautela J, et al. Infective endocarditis: prevention, diagnosis, and management. *Can J Cardiol.* 2014; 30(9): 1046–1057, doi: [10.1016/j.cjca.2014.03.042](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.03.042), indexed in Pubmed: [25151287](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25151287/).
2. Thuny F, Grisoli D, Collart F, et al. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet.* 2012; 379(9819): 965–975, doi: [10.1016/s0140-6736\(11\)60755-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60755-1), indexed in Pubmed: [22317840](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22317840/).
3. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015; 36(44): 3075–3128, doi: [10.1093/eurheartj/ehv319](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319), indexed in Pubmed: [26320109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26320109/).
4. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2001; 14(1): 177–207, doi: [10.1128/CMR.14.1.177-207.2001](https://doi.org/10.1128/CMR.14.1.177-207.2001), indexed in Pubmed: [11148009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11148009/).
5. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, et al. Value and limitations of the duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33(7): 2023–2029, doi: [10.1016/s0735-1097\(99\)00116-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00116-3), indexed in Pubmed: [10362209](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10362209/).
6. Hill EE, Herijgers P, Claus P, et al. Abscess in infective endocarditis: the value of transesophageal echocardiography and outcome: a 5-year study. *Am Heart J.* 2007; 154(5): 923–928, doi: [10.1016/j.ahj.2007.06.028](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.06.028), indexed in Pubmed: [17967599](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17967599/).
7. Vieira MLC, Grinberg M, Pomerantzeff PMA, et al. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. *Heart.* 2004; 90(9): 1020–1024, doi: [10.1136/hrt.2003.025585](https://doi.org/10.1136/hrt.2003.025585), indexed in Pubmed: [15310690](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15310690/).
8. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med.* 2001; 345(18): 1318–1330, doi: [10.1056/NEJMra010082](https://doi.org/10.1056/NEJMra010082), indexed in Pubmed: [11794152](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11794152/).
9. Houpiakian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine (Baltimore).* 2005; 84(3): 162–173, doi: [10.1097/01.md.0000165658.82869.17](https://doi.org/10.1097/01.md.0000165658.82869.17), indexed in Pubmed: [15879906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15879906/).
10. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, American Dental Association. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *J Am Dent Assoc.* 2007; 138(6): 739–745, 747–760, doi: [10.14219/jada.archive.2007.0262](https://doi.org/10.14219/jada.archive.2007.0262), indexed in Pubmed: [17545263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17545263/).
11. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet.* 2004; 363(9403): 139–149, doi: [10.1016/s0140-6736\(03\)15266-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)15266-x), indexed in Pubmed: [14726169](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14726169/).
12. Thuny F, Habib G, Le Dolley Y, et al. Circulating matrix metalloproteinases in infective endocarditis: a possible marker of the embolic risk. *PLoS One.* 2011; 6(4): e18830, doi: [10.1371/journal.pone.0018830](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018830), indexed in Pubmed: [21533198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21533198/).
13. Signore A, Glaudemans AW. The molecular imaging approach to image infections and inflammation by nuclear medicine techniques. *Ann Nucl Med.* 2011; 25(10): 681–700, doi: [10.1007/s12149-011-0521-z](https://doi.org/10.1007/s12149-011-0521-z), indexed in Pubmed: [21837469](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21837469/).
14. de Vries EFJ, Roca M, Jamar F, et al. Guidelines for the labelling of leucocytes with (99m)Tc-HMPAO. Inflammation/Infection Taskgroup of the European Association of Nuclear Medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010; 37(4): 842–848, doi: [10.1007/s00259-010-1394-4](https://doi.org/10.1007/s00259-010-1394-4), indexed in Pubmed: [20198473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20198473/).
15. Signore A, Jamar F, Israel O, et al. Clinical indications, image acquisition and data interpretation for white blood cells and anti-granulocyte monoclonal antibody scintigraphy: an EANM procedural guideline. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018; 45(10): 1816–1831, doi: [10.1007/s00259-018-4052-x](https://doi.org/10.1007/s00259-018-4052-x), indexed in Pubmed: [29850929](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29850929/).
16. Bruun NE, Habib G, Thuny F, et al. Cardiac imaging in infectious endocarditis. *Eur Heart J.* 2014; 35(10): 624–632, doi: [10.1093/eurheartj/ehv274](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv274), indexed in Pubmed: [23900698](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23900698/).
17. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, et al. European Association of Echocardiography. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr.* 2010; 11(2): 202–219, doi: [10.1093/ejechocard/jeq004](https://doi.org/10.1093/ejechocard/jeq004), indexed in Pubmed: [20223755](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20223755/).
18. Erba PA, Conti U, Lazzeri E, et al. Added value of 99mTc-HMPAO-labeled leukocyte SPECT/CT in the characterization and management of patients with infectious endocarditis. *J Nucl Med.* 2012; 53(8): 1235–1243, doi: [10.2967/jnumed.111.099424](https://doi.org/10.2967/jnumed.111.099424), indexed in Pubmed: [22787109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22787109/).

19. Rouzet F, Chequer R, Benali K, et al. Respective performance of 18F-FDG PET and radiolabeled leukocyte scintigraphy for the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *J Nucl Med.* 2014; 55(12): 1980–1985, doi: [10.2967/jnumed.114.141895](https://doi.org/10.2967/jnumed.114.141895), indexed in Pubmed: 25453046.
20. Saby L, Laas O, Habib G, et al. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular 18F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(23): 2374–2382, doi: [10.1016/j.jacc.2013.01.092](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.092), indexed in Pubmed: 23583251.
21. Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J.* 2007; 28(9): 1155–1161, doi: [10.1093/eurheartj/ehm005](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm005), indexed in Pubmed: 17363448.
22. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37(4): 1069–1076, doi: [10.1016/s0735-1097\(00\)01206-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)01206-7), indexed in Pubmed: 11263610.
23. Vilacosta I, Graupner C, SanRomán JA, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39(9): 1489–1495, doi: [10.1016/s0735-1097\(02\)01790-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01790-4), indexed in Pubmed: 11985912.
24. Lauridsen TK, Iversen KK, Ihlemann N, et al. Clinical utility of F-FDG positron emission tomography/computed tomography scan vs. Tc-HMPAO white blood cell single-photon emission computed tomography in extra-cardiac work-up of infective endocarditis. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017; 33(5): 751–760, doi: [10.1007/s10554-016-1047-1](https://doi.org/10.1007/s10554-016-1047-1), indexed in Pubmed: 28050751.
25. Erba PA, Lancellotti P, Vilacosta I, et al. Recommendations on nuclear and multimodality imaging in IE and CIED infections. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018; 45(10): 1795–1815, doi: [10.1007/s00259-018-4025-0](https://doi.org/10.1007/s00259-018-4025-0), indexed in Pubmed: 29799067.
26. Holcman K, Szot W, Rubiś P, et al. 99mTc-HMPAO-labeled leukocyte SPECT/CT and transthoracic echocardiography diagnostic value in infective endocarditis. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019; 35(4): 749–758, doi: [10.1007/s10554-018-1487-x](https://doi.org/10.1007/s10554-018-1487-x), indexed in Pubmed: 30382475.
27. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, et al. 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58(10): 1001–1006, doi: [10.1016/j.jacc.2011.04.033](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.04.033), indexed in Pubmed: 21867833.
28. Erba PA, Sollini M, Conti U, et al. Radiolabeled WBC scintigraphy in the diagnostic workup of patients with suspected device-related infections. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013; 6(10): 1075–1086, doi: [10.1016/j.jcmg.2013.08.001](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.08.001), indexed in Pubmed: 24011775.
29. Juneau D, Golfam M, Hazra S, et al. Molecular Imaging for the diagnosis of infective endocarditis: A systematic literature review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2018; 253: 183–188, doi: [10.1016/j.ijcard.2017.10.116](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.10.116), indexed in Pubmed: 29137818.
30. Małecka BA, Ząbek A, Dębski M, et al. The usefulness of SPECT-CT with radioisotope-labeled leukocytes in diagnosing lead-dependent infective endocarditis. *Adv Clin Exp Med.* 2019; 28(1): 113–119, doi: [10.17219/acem/92315](https://doi.org/10.17219/acem/92315), indexed in Pubmed: 30411545.
31. Wong D, Rubinshtein R, Keynan Y. Alternative cardiac imaging modalities to echocardiography for the diagnosis of infective endocarditis. *Am J Cardiol.* 2016; 118(9): 1410–1418, doi: [10.1016/j.amjcard.2016.07.053](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.07.053), indexed in Pubmed: 27600463.
32. Sampson CB. Complications and difficulties in radiolabelling blood cells: a review. *Nucl Med Commun.* 1996; 17(8): 648–658, doi: [10.1097/00006231-199608000-00002](https://doi.org/10.1097/00006231-199608000-00002), indexed in Pubmed: 8878123.
33. Sampson CB. Interference of patient medication in the radiolabelling of white blood cells: an update. *Nucl Med Commun.* 1998; 19(6): 529–533, doi: [10.1097/00006231-199806000-00004](https://doi.org/10.1097/00006231-199806000-00004), indexed in Pubmed: 10234656.
34. Cheung GYC, Rigby K, Wang R, et al. Staphylococcus epidermidis strategies to avoid killing by human neutrophils. *PLoS Pathog.* 2010; 6(10): e1001133, doi: [10.1371/journal.ppat.1001133](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001133), indexed in Pubmed: 20949069.
35. Calderone RA, Rotondo MF, Sande MA. *Candida albicans* endocarditis: ultrastructural studies of vegetation formation. *Infect Immun.* 1978; 20(1): 279–289, doi: [10.1128/iai.20.1.279-289.1978](https://doi.org/10.1128/iai.20.1.279-289.1978), indexed in Pubmed: 352932.
36. Thurlow LR, Thomas VC, Narayanan S, et al. Gelatinase contributes to the pathogenesis of endocarditis caused by *Enterococcus faecalis*. *Infect Immun.* 2010; 78(11): 4936–4943, doi: [10.1128/IAI.01118-09](https://doi.org/10.1128/IAI.01118-09), indexed in Pubmed: 20713628.
37. Holcman K, Rubiś P, Ząbek A, et al. The prognostic value of mTc-HMPAO-labeled leukocyte SPECT/CT in cardiac device-related infective endocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020; 13(8): 1739–1751, doi: [10.1016/j.jcmg.2020.01.025](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.01.025), indexed in Pubmed: 32305467.