

La gammagrafía con leucocitos marcados con ^{99m}Tc -HMPAO en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad inflamatoria intestinal

J. Verdú Rico^a, M. Juste Ruiz^b, R. Jover^a, J. Muñoz Acosta^a, J. Muñoz^a, A. Martínez Caballero^a, A. Antón Leal^a y O. Caballero Carpena^a

Servicios de ^aMedicina Nuclear y ^bPediatría. Hospital de San Juan de Alicante. España.

Para valorar si la gammagrafía con leucocitos marcados con ^{99m}Tc -HMPAO (GLM) es útil en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en pediatría, se han estudiado retrospectivamente 33 pacientes, 15 varones, edad $10,7 \pm 2,2$ años, con sospecha de EII. El total de exploraciones ha sido 58, 29 con fines diagnósticos, 23 para el seguimiento de la enfermedad, y seis para la detección de recidiva. En el diagnóstico se comparó la GLM con la clínica (PCDAI), estudio analítico de sangre, radiología con contraste baritado (RCB; n = 22), ecografía (ECO; n = 22), colonoscopia (n = 16) y biopsia (n = 13). El diagnóstico final fue: enfermedad de Crohn (n = 12), colitis ulcerosa (n = 4), y no EII (n = 17). En los 17 pacientes sin EII la GLM fue siempre normal. Entre los 16 pacientes con EII la concordancia de resultados de la GLM con RCB fue 7/10, con ECO 6/11, con colonoscopia 9/12, y con biopsia 8/9. Conforme aumentó el grado de severidad en la GLM se incrementó el PCDAI ($p < 0,001$), con una correlación índice de actividad gammagráfico/PCDAI $r = 0,76$. Durante el seguimiento evolutivo también se ha observado un incremento del PCDAI con la severidad en la GLM ($p < 0,001$), y una débil correlación velocidad de sedimentación globular/índice de actividad gammagráfico $r = 0,5$. En 5 pacientes con analítica normal la GLM fue patológica. Los 6 pacientes con recidiva de la EII presentaron síntomas, cinco de ellos tenían una GLM patológica y cinco una analítica alterada.

En conclusión la GLM es una técnica aplicable en pediatría, útil en el diagnóstico inicial para valoración del grado de inflamación y extensión de la EII. Es capaz de detectar la presencia de inflamación activa durante el seguimiento evolutivo, y se debe realizar cuando se sospeche recidiva de la enfermedad.

Palabras clave:

Enfermedad inflamatoria intestinal. Leucocitos marcados. HMPAO. Enfermedad de Crohn. Colitis ulcerosa. Diagnóstico. Evolución.

^{99m}Tc -LEUKOCYTE-LABELED SCINTIGRAPHY IN THE DETECTION AND FOLLOW-UP OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

To assess the clinical value of ^{99m}Tc -HMPAO-leukocyte-labeled scintigraphy (LLS) in the detection and follow-up of inflammatory bowel disease (IBD) in the pediatric population, we retrospectively reviewed 33 patients (15 boys; mean age 10.7 ± 2.2 years) with suspected IBD. A total of 58 examinations were performed: 29 for screening purposes, 23 for follow-up and 6 to detect relapses. LLS was compared with clinical symptoms (PCDAI index), biologic markers of inflammation, barium contrast radiology (BCR; n = 22), sonography (n = 22), colonoscopy (n = 16), and biopsy (n = 13). The final diagnosis was Crohn's disease in 12, ulcerative colitis in 4, and no IBD in 17. In the 17 patients without IBD, LLS was always negative. Among the 16 patients with IBD, LLS showed concordant results with BCR in 7/10 patients, with sonography in 6/11, with colonoscopy in 9/12 and with biopsy in 8/9. The severity of LLS increased with the PCDAI index ($p < 0.001$), with a positive correlation between the scintigraphic activity index/PCDAI $r = 0.76$. An increase in the PCDAI index with the severity of LLS ($p < 0.001$) was also observed in the follow-up, and a weak correlation ($r = 0.50$) between erythrocyte sedimentation rate/scintigraphic activity index was obtained.

In 5 patients with normal biologic markers, LLS detected inflammation. All 6 patients with relapses were symptomatic; 5 had inflammation on LLS and 5 had abnormal biologic markers. In conclusion, LLS can be a useful screening tool in the detection of IBD in children to assess the grade of inflammation and extension of IBD. This technique can detect the presence of inflammation during follow-up and should be performed when relapses are suspected.

Correspondencia: Dr. José Verdú Rico.

Servicio de Medicina Nuclear. Hospital de San Juan de Alicante.
Ctra. Nacional Alicante-Valencia 334, s/n. Alicante. España.
Correo electrónico: verdu_jos@gva.es

Recibido en junio de 2005.

Aceptado para su publicación en enero de 2006.

Key words:

Inflammatory bowel disease. Labeled leukocytes. HMPAO. Crohn's disease. Ulcerative colitis. Diagnosis. Follow-up.

INTRODUCCIÓN

El estudio inicial de los pacientes con sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal incluye la radiología con contraste baritado^{1,2} (RCB), ecografía, endoscopia digestiva y biopsia³. Las dos últimas técnicas diagnósticas son invasivas y no exentas de complicaciones, y pueden requerir el empleo de una sedación profunda en niños, además de una adecuada limpieza intestinal mediante enemas.

La gammagrafía con leucocitos marcados (GLM) es una técnica no invasiva, que no requiere preparación previa por parte del paciente, y cuya única molestia consiste en una venopunción para la extracción de 30-60 ml de sangre. Ha demostrado desde hace tiempo ser una herramienta útil tanto en el diagnóstico de los pacientes adultos con enfermedad inflamatoria intestinal, como en la valoración pronóstica, establecimiento del tratamiento adecuado, monitorización de la respuesta al tratamiento y detección de recidivas⁴.

La evolución desde el inicial marcaje celular con $^{111}\text{In}^5$ (oxina, tropolona) hasta el actual con ^{99m}Tc -hexametil propilen amino oxima (HMPAO) ha mantenido o mejorado el rendimiento diagnóstico^{6,7} disminuyendo significativamente la irradiación sufrida por el paciente durante el procedimiento gammagráfico, hecho de particular interés cuando se estudia a la población pediátrica, proporcionando una irradiación mucho menor que la RCB.

El objetivo del presente estudio es determinar si, al igual que ocurre en adultos, la GLM es de utilidad en el diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal en niños, así como en el control y detección de recidivas de la enfermedad cuando existen síntomas de sospecha.

MATERIAL Y MÉTODO

Se ha estudiado de forma retrospectiva la presencia de enfermedad inflamatoria intestinal en 58 estudios, 33 pacientes, 15 varones, con una edad media de $10,7 \pm 2,2$ años (intervalo 5-15 años). En 29 ocasiones la gammagrafía se realizó con fines diagnósticos, y en el resto como control evolutivo de la enfermedad (23 estudios) o para la detección de recidiva (6 estudios). Todos ellos fueron valorados clínicamente atribuyéndoles un valor según el Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI)⁸, y se les practicó una GLM y estudio analítico de sangre que incluyó la velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva, cifra total de leucocitos en sangre, hierro y ferritina. De los 29 estudios practicados en el momento del diagnóstico se pudo comparar con RCB en 22 pacientes, con ecografía en 22, con colonoscopia en 16

y con biopsia en 13. El diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal se realizó mediante los criterios habituales valorando los resultados de todas las exploraciones excepto la GLM. En los casos donde no se realizó la colonoscopia fue el seguimiento evolutivo o la evidencia de otros diagnósticos los que descartaron la enfermedad inflamatoria intestinal. La presencia de recidiva de la enfermedad se estableció mediante la situación clínica y analítica de los pacientes.

El diagnóstico fue de enfermedad de Crohn en 12 casos y colitis ulcerosa en 4. En los restantes 17 casos en los que se descartó una enfermedad inflamatoria intestinal el diagnóstico final fue adenitis mesentérica (2), dolor abdominal funcional (13) o hiperplasia nodular linfoides (2).

El marcaje celular se realizó siguiendo los protocolos habituales⁹ mediante la extracción de 20-50 ml de sangre venosa en una jeringa de 60 ml que contenía 5 ml de anticoagulante ACD y 5 ml de sedimentador Hidroxi Etil Almidón. Después de la sedimentación y centrifugación se obtuvo un botón leucocitario que fue marcado con 1 ml de ^{99m}Tc -HMPAO (Ceretek; Nycomed Amersham). La dosis administrada fue ajustada por los kilogramos de peso corporal de cada niño teniendo en cuenta las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Pediatría de la Sociedad Europea de Medicina Nuclear, y en base a una dosis de adulto de 740 MBq. Previamente a su administración se calculó la eficiencia de marcaje (eficiencia = actividad botón leucocitario / 100 / actividad botón leucocitario + actividad del sobrenadante).

La eficiencia media de marcaje de los leucocitos fue del $62,8 \pm 10,4\%$. Se practicaron detecciones centradas en abdomen y pelvis a los 45 y 100 min aproximadamente de la administración intravenosa de los leucocitos marcados. No se intentaron detecciones más tardías para evitar la presencia de actividad fisiológica de eliminación del radiotrazador^{10,11}. La valoración de la GLM fue realizada por un médico especialista en medicina nuclear sin conocimiento de la clínica, diagnóstico o resultado de otras exploraciones. Atendiendo a la distribución del radiotrazador se estimó que la calidad del estudio era buena en el 60% de los estudios, aceptable en el 17%, regular en el 7% y mala en 3%. La presencia de captación anormal del radiotrazador fue considerada como criterio de positividad de la exploración, y se efectuó una valoración semicuantitativa de dicha captación de acuerdo con los siguientes criterios: *a) leve*, cuando la intensidad de captación era menor o igual a la existente en la médula ósea del hueso ilíaco; *b) moderada*, si la intensidad era mayor que la de la médula ósea pero inferior a la hepática, y *c) grave*, cuando la intensidad de captación era igual o superior a la hepática. De esta forma se estableció una *valoración global* de la enfermedad en 4 grados: *normal, leve, moderada y grave*. Además, se

realizó un estudio por segmentos intestinales (intestino delgado, colon derecho, colon transverso, colon descendente y recto-sigma) estableciendo un sistema de puntuación por segmentos (normal = 0, leve = 1, moderado = 2, grave = 3) que al ser sumados dio el *índice de actividad gammagráfico*¹⁰ total del paciente indicativo del grado de actividad inflamatoria gammagráfica en ese momento.

La comparación estadística entre variables cualitativas y cuantitativas se ha realizado mediante el análisis de varianza. Para valorar la relación lineal entre variables cuantitativas se ha empleado el coeficiente de correlación de Pearson. En todas las situaciones el valor máximo de p aceptado como significativo ha sido de 0,05.

RESULTADOS

Estudios de diagnóstico

La GLM fue normal en los 17 casos en los que se descartó una enfermedad inflamatoria intestinal, y no existió ningún resultado falsamente positivo. El resto de exploraciones diagnósticas convencionales tampoco mostró alteraciones propias de la enfermedad.

Entre los pacientes diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal, la concordancia de resultados de la GLM con la RCB fue 7 de 10, con la ecografía 6 de 11, con la colonoscopia 9 de 12 y con la biopsia 8 de 10. En cuanto a la concordancia de la colonoscopia con la RCB y la ecografía fue 4 de 9 y 3 de 9, respectivamente

TABLA 1. Distribución de los resultados entre la gammagrafía con leucocitos marcados y el resto de técnicas en el momento del diagnóstico

GLM	Radiología con contraste baritado		Ecografía		Colonoscopia		Biopsia	
	+	-	+	-	+	-	+	-
-	-	14	-	13	2	4	1	3
+	5	3	4	5	9	1*	8	1*

*Colonoscopia negativa y biopsia no concluyente en paciente con enfermedad de Crohn ileal.

GLM: gammagrafía con leucocitos marcados.

(tabla 1). Los casos discordantes GLM+/RCB- se produjeron en 2 casos de enfermedad de Crohn y en uno de colitis ulcerosa, GLM+/ecografía- en 2 casos enfermedad de Crohn y 3 de colitis ulcerosa, GLM-/colonoscopia+ en un caso de enfermedad de Crohn y uno colitis ulcerosa, y GLM-/biopsia+ en este último paciente con colitis ulcerosa. Aquellos casos con colonoscopia patológica y GLM normal también presentaron una RCB y ecografía negativas. Mención especial merece un paciente con diagnóstico final de enfermedad de Crohn mediante RCB y ecografía, con colonoscopia normal y biopsia colónica no concluyente, que presentó un intenso cúmulo patológico de leucocitos en el cuadrante inferior derecho del abdomen en la GLM (fig. 1).

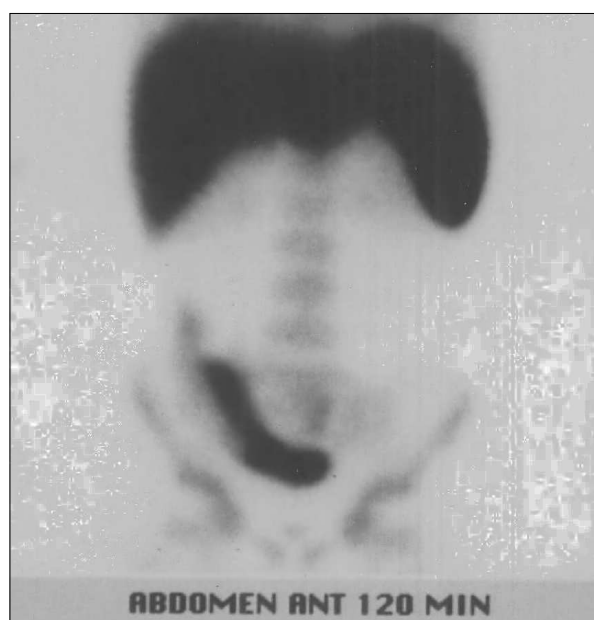
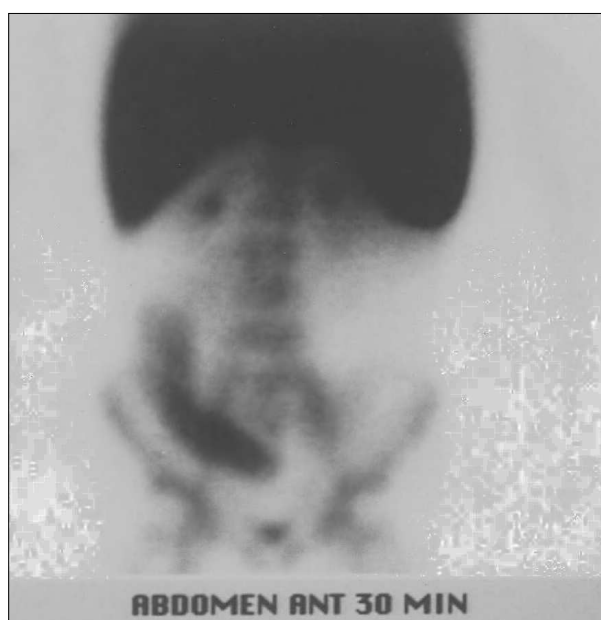


Figura 1. Paciente de 9 años de edad con síntomas severos sugestivos de enfermedad inflamatoria intestinal. La colonoscopia fue negativa y la biopsia colónica no concluyente. Diagnosticada de enfermedad de Crohn ileal por radiología con contraste baritado y ecografía patológicas. Las imágenes inicial y tardía de la gammagrafía con leucocitos marcados muestra un intenso cúmulo patológico de leucocitos en el cuadrante inferior derecho del abdomen compatible con inflamación grave en asa ileal.

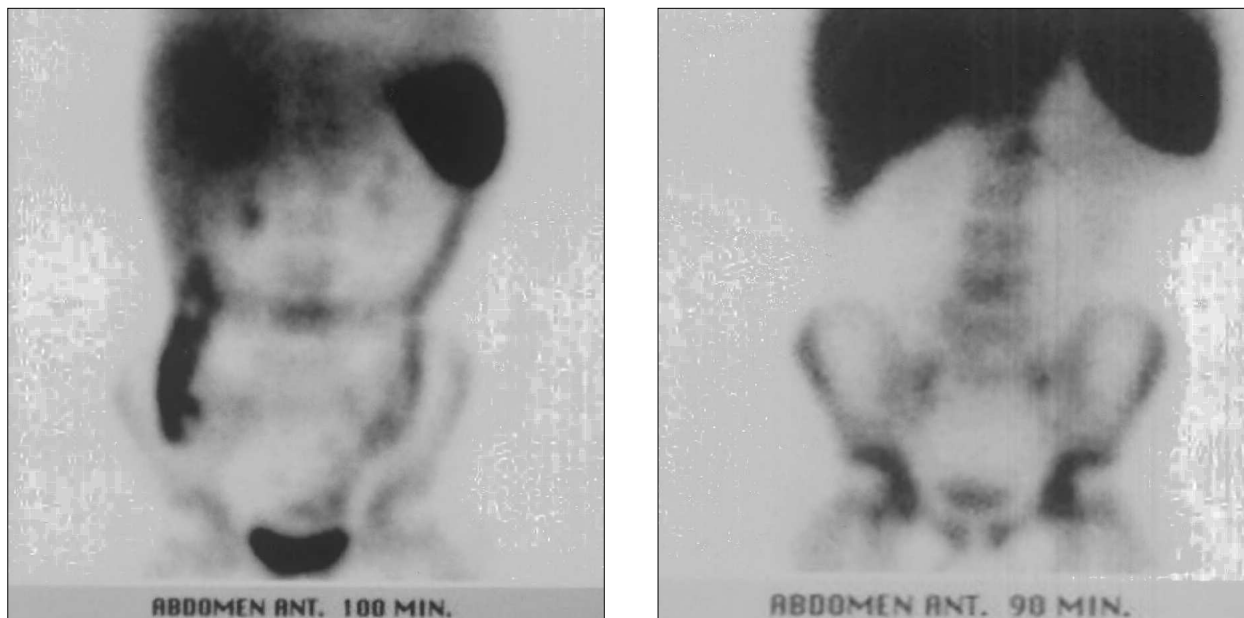


Figura 2. Niña de 10 años con importantes síntomas de enfermedad inflamatoria intestinal y estudio analítico gravemente alterado. Colonoscopia y biopsia compatibles con enfermedad de Crohn. Ecografía normal. La gammagrafía con leucocitos marcados en el momento del diagnóstico (izquierda) muestra inflamación pancolónica de carácter moderado, con mayor afectación en ciego y colon ascendente. Tras el tratamiento (derecha) se normaliza la gammagrafía con leucocitos marcados lo cual es indicativo de buena respuesta con ausencia de actividad inflamatoria.

TABLA 2. Distribución de los resultados entre la gammagrafía con leucocitos marcados y la sintomatología durante el seguimiento de la enfermedad

	Clínica	
	Negativa	Positiva
GLM		
Negativa	12	2
Positiva	5	10

GLM: gammagrafía con leucocitos marcados.

Incluyendo todos los estudios realizados en el momento del diagnóstico se ha observado que conforme aumenta el grado de gravedad en la GLM el índice clínico (PC-DAI) también se incrementa significativamente ($p < 0,001$), existiendo una correlación positiva entre el índice de actividad gammagráfica del paciente y el índice clínico ($r = 0,76$; $p < 0,001$). Del mismo modo se ha comportado la proteína C reactiva, aumentando sus valores de forma paralela a la gravedad gammagráfica de la enfermedad ($p = 0,01$). La comparación entre el resto de parámetros analíticos y los diferentes grados de gravedad gammagráficos no ha alcanzado diferencias estadísticamente significativas, si bien ha existido una correlación positiva entre el índice de actividad gammagráfica y los valores de VSG ($r = 0,62$; $p < 0,005$) y la cifra total de leucocitos ($r = 0,684$; $p < 0,005$).

Estudios de seguimiento evolutivo

En las GLM realizadas durante el seguimiento de la enfermedad en los pacientes ya tratados (fig. 2) la concordancia de resultados con la valoración clínica en cuanto a la presencia de síntomas se produjo en 22 de 29 casos (tabla 2). En 5 pacientes asintomáticos la GLM fue patológica aunque con un grado de inflamación leve. Al igual que en los estudios diagnósticos, el índice clínico ha aumentado significativamente con la gravedad gammagráfica ($p < 0,005$) (fig. 3), con una aceptable correlación con el índice de actividad gammagráfica ($r = 0,62$; $p < 0,001$).

La diferencia de valores de los parámetros analíticos dentro de los distintos grupos de gravedad gammagráficos no han alcanzado significación estadística, y únicamente ha existido una débil correlación entre la VSG y el índice de actividad gammagráfica ($r = 0,50$; $p < 0,05$). Llama la atención la presencia de 5 pacientes con un estudio analítico dentro de los límites normales y presencia de captación patológica en la GLM, tres de ellos con una intensidad leve y dos moderada. Por otra parte, un paciente con analítica levemente alterada no presentó alteraciones gammagráficas.

En cuanto a los 6 pacientes que presentaron una recidiva de la enfermedad todos ellos mostraron síntomas, cinco tenían una analítica alterada y otros cinco captación patológica en la GLM (fig. 4). En un paciente con enfermedad de Crohn la analítica era normal pero la GLM detectó un intenso y extenso cúmulo patológico de leucocitos en colon. En otro paciente con colitis ulcerosa la

GLM fue normal pero el estudio analítico resultó levemente alterado, siendo diagnosticada la recidiva mediante colonoscopia y biopsia.

DISCUSIÓN

En la actualidad, el método de referencia para el diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal es la colonoscopia y biopsia colónica. La necesidad de preparación previa y su invasividad son sus principales desventajas, particularmente en la población pediátrica. Además, la muestra biopsica puede no ser representativa del estado del resto del colon o íleon fundamentalmente en la enfermedad de Crohn donde los cambios inflamatorios no suelen ser uniformes. Tanto la colonoscopia como los métodos radiológicos no siempre se pueden aplicar en las formas graves de la enfermedad inflamatoria intestinal. En estos casos donde otras técnicas diagnósticas no se pueden realizar o sus resultados no son concluyentes la GLM puede demostrar la presencia de ileítis y/o colitis^{9,12}.

La GLM tiene un importante papel en el manejo de los pacientes adultos con enfermedad inflamatoria intestinal¹³. En la población pediátrica ha sido menos estudiada ya que el volumen de sangre extraída es limitado y ello conlleva mayores dificultades del marcaje celular, si bien en esta serie la eficiencia de marcaje media ha sido satisfactoria y la calidad de la mayor parte de los estudios suficientemente buena para su correcta interpretación^{14,15}.

Aunque hay que tener en cuenta que en este estudio no se han obtenido cifras de sensibilidad y especificidad por considerar el tamaño de la muestra insuficiente, ni tampoco se ha realizado un análisis comparativo por segmentos entre las diferentes técnicas diagnósticas, la comparación paciente a paciente al diagnóstico de la GLM

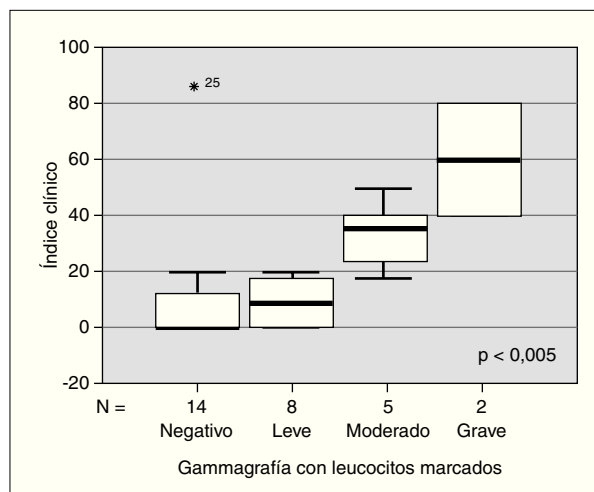


Figura 3. Comparación entre el índice clínico y el grado de gravedad gammagráfica en el seguimiento evolutivo de la enfermedad.

con la colonoscopia ha mostrado concordancia de resultados en el 87% de los casos (eliminando el resultado falso negativo de la colonoscopia en un paciente con enfermedad de Crohn ileal) con tan sólo dos falsos negativos y ningún falso positivo. La concordancia de la RCB y la ecografía con la colonoscopia ha sido claramente inferior^{16,17}. Estos datos están en la línea de los obtenidos por otros autores^{10,14,15,18,19} y en contra de Grahnquist et al²⁰ que informan de un alto número de resultados falsos negativos de la GLM. También se ha descrito una mayor sensibilidad de la GLM respecto de la tomografía computarizada²¹.

El índice de actividad gammagráfico ha mostrado una buena correlación con el índice clínico tanto en el mo-

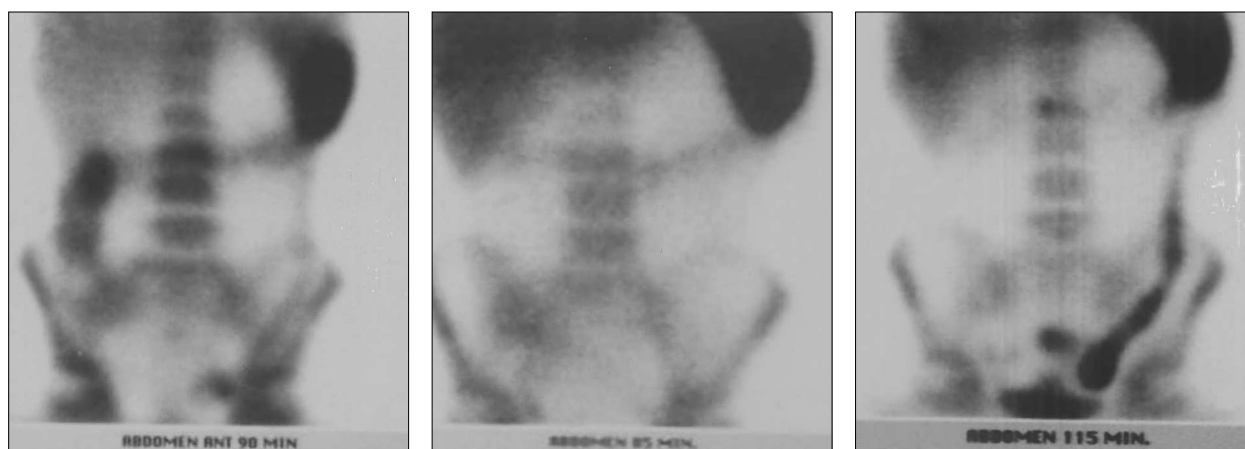


Figura 4. Colitis ulcerosa diagnosticada mediante colonoscopia y biopsia, con radiología con contraste baritado y ecografía negativas. La gammagrafía con leucocitos marcados al diagnóstico (izquierda) es compatible con pancolitis. La respuesta al tratamiento es buena con normalización de la sintomatología, aunque persiste una leve actividad inflamatoria en el colon transverso en la gammagrafía con leucocitos marcados (centro). A los 2 años la paciente presenta un nuevo brote muy sintomático y la gammagrafía con leucocitos marcados muestra una grave inflamación en colon descendente y sigma (derecha).

mento del diagnóstico como durante el seguimiento¹⁰ por lo que se puede emplear para valorar la respuesta al tratamiento, no presenta riesgos significativos y proporciona información cuantitativa. Además, es más cómoda para el paciente que la endoscopia e irradia prácticamente la mitad que los estudios radiológicos²². Estos últimos tienden más a mostrar los cambios crónicos mientras que la GLM valora mejor la actividad inflamatoria aguda, la recurrencia postoperatoria de la enfermedad de Crohn²³ y el componente inflamatorio de una estenosis⁹.

Al igual que Charron²⁴, hemos observado una correlación positiva entre el índice de actividad gammagráfica y los parámetros analíticos de inflamación al diagnóstico (VSG, cifra de leucocitos), la cual ha disminuido durante el seguimiento de la enfermedad conforme el grado de inflamación decrece. El hecho de que hayan existido 5 pacientes con una GLM de control patológica y analítica normal nos hace pensar que esta última por sí sola no puede considerarse criterio de ausencia de inflamación activa²⁵.

En esta serie la GLM ha sido capaz de demostrar la presencia de recidiva de la enfermedad en 5 de 6 estudios, sin que pudiera detectar en un paciente un brote de carácter leve. Los parámetros analíticos de inflamación presentaron una capacidad de detección similar, también con un resultado negativo ante una recidiva gammagráfica grave. Por ello creemos que ante el dilema de si un paciente sintomático presenta una recidiva de su enfermedad es necesaria una valoración tanto analítica como gammagráfica, y en nuestro hospital hemos incluido la GLM dentro del protocolo de estudio de dichos pacientes.

Nuestros resultados indican que la GLM es una técnica aplicable en la población pediátrica, y útil como complemento a la endoscopia y biopsia para la valoración diagnóstica inicial del grado y extensión de la inflamación intestinal. Además, es capaz de detectar la presencia de inflamación activa durante el seguimiento evolutivo incluso cuando los parámetros analíticos son normales, y se debe realizar siempre que se sospeche una recidiva de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Lipson A, Bartram CI, Williams CB, Slavin G, Walker-Smith J. Barium studies and ileoscopy compared in children with suspected Crohn's disease. *Clin Radiol*. 1990;41:5-8.
- Halligan S, Nicholls S, Beattie RM, Saunders BP, Williams CB, Walker-Smith JA, et al. The role of small bowel radiology in the diagnosis and management of Crohn's disease. *Acta Paediatr*. 1995;84:1375-8.
- Baldassano RN, Piccoli DA. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999;28:445-58.
- Gibson P, Lichtenstein M, Salehi N, Hebbard G, Andrews J. Value of positive technetium-99m leucocyte scans in predicting intestinal inflammation. *Gut*. 1991;32:1502-27.
- Tolia V, Kuhns LR, Chang CH, Slovis TL. Comparison of indium-111 scintigraphy and colonoscopy with histologic study in children for evaluation of colonic chronic inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1991;12:336-9.
- Arndt JW, Van der Sluys Veer A, Blok D, Griffioen G, Verspaget HW, Lamers CB, et al. Prospective comparative study of technetium-99m-WBCs and indium-111-granulocytes for the examination of patients with inflammatory bowel disease. *J Nucl Med*. 1993;34:1052-57.
- Allan RA, Sladen GE, Bassingham S, Lazarus C, Clarke SE, Fogelman I. Comparison of simultaneous ^{99m}Tc-HMPAO and ¹¹¹In oxine labelled white cell scans in the assessment of inflammatory bowel disease. *Eur J Nucl Med*. 1993;20:195-200.
- Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1991;12:439-47.
- Charron M, Del Rosario F, Kocoshis S. Pediatric inflammatory bowel disease: Assessment with scintigraphy with ^{99m}Tc white blood cells. *Radiology*. 1999;212:507-13.
- Alberini JL, Badran A, Freneaux E, Hadji S, Kalifa G, Devaux JY, et al. Technetium-99m HMPAO-labeled leukocyte imaging compared with endoscopy, ultrasonography, an contrast radiology in children with inflammatory bowel disease. *J Ped Gastroenterol Nutr*. 2001;32:278-86.
- Charron M, Del Rosario F, Kocoshis S. Characterization of late abdominal accumulation of ^{99m}Tc-HMPAO leukocytes in a large population of children. *Nucl Med Commun*. 1998;19:753-9.
- Almer S, Bodemar G, Lindstrom E, Peters AM, Strom M. Air enema radiology compared with leukocyte scintigraphy for imaging inflammation in active ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1995;7:59-64.
- Lantto E, Jarvi K, Krekela I, Lantto T, Taavitsainen M, Vedenkangas H, et al. Technetium-99m hexamethyl propylene amine oxine leucocytes in the assessment of disease activity in inflammatory bowel disease. *Eur J Nucl Med*. 1992;19:14-8.
- Papos M, Varkonyi A, Lang J, Buga K, Timar E, Polgar M, et al. HMPAO-Labeled leukocyte scintigraphy in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Ped Gastroenterol Nutr*. 1996;23:547-52.
- Charron M, Orenstein SR, Bhargava S. Detection of inflammatory bowel disease in pediatric patients with the technetium-99m-HMPAO labeled leukocytes. *J Nucl Med*. 1994;35:451-5.
- Jobling JC, Lindley KJ, Yousef Y, Gordon I, Milla PJ. Investigating inflammatory bowel disease—white cell scanning, radiology, and colonoscopy. *Arch Dis Child*. 1996;74:22-6.
- Jewell FM, Davies A, Sandhu B, Duncan A, Grier D. Technetium-99m-HMPAO labelled leucocytes in the detection and monitoring of inflammatory bowel disease in children. *Br J Radiol*. 1996;69:508-14.
- Charron M, Di Lorenzo C, Kocoshis S. Gastric and small bowel Crohn's disease assessed with leukocytes-Tc(99m) scintigraphy. *Pediatr Surg Int*. 1999;15:500-4.
- Peacock K, Porn U, Howman-Giles R, O'Loughlin E, Uren R, Gaskin K, et al. ^{99m}Tc-stannous colloid white cell scintigraphy in childhood inflammatory bowel disease. *J Nucl Med*. 2004;45:261-5.
- Grahnquist L, Chapman S, Hvidsten S, Murphy M. Evaluation of ^{99m}Tc-HMPAO leukocyte scintigraphy in the investigation of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr*. 2003;143:48-53.
- Charron M, Di Lorenzo C, Kocoshis S. CT and ^{99m}Tc-WBC vs colonoscopy in the evaluation of inflammation and complications of inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol*. 2002;37:23-8.

22. Shields RA, Lawson RS. Effective dose equivalent. *Nucl Med Commun.* 1987;8:851-5.
23. Biancone L, Scopinaro F, Ierardi M, Paoluzi P, Marcheggiano A, Di Paolo MC, et al. ^{99m}Tc-HMPAO granulocyte scintigraphy in the early detection of postoperative asymptomatic recurrence in Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 1997; 42:1549-56.
24. Charron M. Inflammatory bowel disease activity assessment with biologic markers and ^{99m}Tc-WBC scintigraphy: Are there different trends in ileitis versus colitis? *J Nucl Med.* 2003;44: 1586-91.
25. Cellier C, Sahnoud T, Froguel E, Adenis A, Belaiche J, Bretagne JF, et al. Correlations between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn's disease. A prospective multicentre study of 121 cases. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gut.* 1994;35:231-5.