

## Zastosowanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) w diagnostyce zapaleń dużych naczyń – przegląd dotychczasowych badań

*The use of positron emission therapy (PET) in the diagnosis of large vessel vasculitis – a review of the current research*

**Beata Nowak, Jacek Szechiński**

Zakład Reumatologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, kierownik prof. dr hab. med. Jacek Szechiński

**Słowa kluczowe:** PET (pozytonowa tomografia emisyjna), zapalenie dużych naczyń, choroba Takayasu, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic.

**Key words:** PET (positron emission tomography), large vessel vasculitis, Takayasu's arteritis, giant cell arteritis.

### Streszczenie

Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) jest uznaną metodą diagnostyki i monitorowania chorób nowotworowych na podstawie aktywności metabolicznej tkanek. Wydaje się jednak, że także pacjenci cierpiący na choroby nienowotworowe, takie jak choroby zapalne i infekcje, mogą skorzystać z osiągnięć tej nieinwazyjnej metody diagnostyki obrazowej. Zapalenia naczyń, a w szczególności zapalenia dużych naczyń mogą potencjalnie rozszerzyć zakres wskazań do stosowania PET. Celem tego artykułu jest ukazanie możliwości zastosowania PET w diagnostyce zapaleń naczyń na podstawie dotychczas opublikowanych wyników badań.

### Summary

Positron emission tomography (PET) as a way of metabolic imaging plays a major role in the diagnostic process and the monitoring of neoplastic diseases. However, it seems that many patients suffering from non-malignant diseases such as inflammatory and infectious diseases, may also benefit from the new achievements of this non-invasive diagnostic method. Large vessels vasculitis such as Takayasu's arteritis and giant cell arteritis may potentially extend the field of PET indications. The aim of the present article is to present the potential role of the PET in the management of large vessel vasculitis on the basis of the current literature data.

### Wstęp

Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) jest metodą diagnostyki obrazowej znaną od ponad 20 lat, lecz dopiero ostatnio uzyskała ona szeroką akceptację ze strony klinicystów. W początkowym okresie badań nad możliwościami obrazowania aktywności metabolicznej tkanek za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej z wykorzystaniem 18-fluorodeoksyglukozy (FDG PET) skupiano się przede wszystkim na obrazowaniu mięśnia sercowego i tkanki mózgowej. W związku z faktem, że w diagnostyce tych narządów stosowano już inne, tańsze,

a nie mniej skuteczne metody diagnostyczne, PET nie znalazła wielu zwolenników. Lata 90. zmieniły podejście do FDG PET, ukazując możliwości, jakie ta nieinwazyjna metoda diagnostyki obrazowej otwiera przed onkologami. Dzisiaj podstawowe wskazanie do zastosowania FDG PET to ocena stopnia zaawansowania niektórych chorób nowotworowych przed wdrożeniem jakiegokolwiek terapii oraz poszukiwanie wznowy po zakończeniu leczenia [6, 8]. Ponieważ FDG – znacznik stosowany w FDG PET – zachowuje się w tkankach jak naturalna cząsteczka glukozy, można rozszerzyć zastosowanie PET poza onkologię. Stwierdzono, że aktywowane komórki

---

#### Adres do korespondencji:

lek. Beata Nowak, Zakład Reumatologii, Akademia Medyczna, ul. Wiśniowa 36a, 53-137 Wrocław

Praca wpłynęła: 15.06.2004 r.

**Tabela I.** Klasyfikacja zapaleń naczyń (Chapell-Hill, 1992)

Rozmiar zajętych naczyń	Typ zapalenia naczyń ( <i>vasculitis</i> )
duże naczynia	olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (zapalenie tętnicy skroniowej) choroba Takayasu
naczynia średniej wielkości	guzkowe zapalenie tętnic choroba Kawasaki pierwotne zapalenie naczyń centralnego układu nerwowego ( <i>primary CNS vasculitis</i> ) choroba Buergera ( <i>thromboangitis obliterans</i> )
małe naczynia	ziarniniak Wegenera zespół Churga-Strauss mikroskopowe zapalenie naczyń plamica Schonleina-Henocha samoistna krieglobulinemia leukoklastyczne zapalenie naczyń skóry

zapalne (makrofagi, fibroblasty, a także limfocyty i granulocyty obojętnochłonne) wykazują wzmożony wychwyty 18-FDG [10].

Pod koniec lat 90. XX w. i na początku nowego stulecia pojawiły się liczne prace, wskazujące na możliwość wykorzystania FDG PET także w innych dziedzinach medycyny – w diagnostyce chorób zapalnych, takich jak sarkoidoza [12], w poszukiwaniu ognisk infekcji w przypadku gruźlicy, aspergiliozy oraz w diagnostyce gorączek o nieznannej etiologii [11]. Prowadzono także badania nad przydatnością FDG PET w neurologii do oceny chorób otępiennych (w tym oceny zaawansowania choroby Alzheimera oraz różnicowania przyczyn otępienia) [8], jak również zajęcia ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego [20]. Ostatnio wiele prac wskazuje na możliwość wykorzystania FDG PET w diagnostyce i monitorowaniu zapaleń naczyń, a w szczególności olbrzymiokomórkowego zapalenia naczyń i choroby Takayasu [1, 2].

Celem tego artykułu jest przedstawienie możliwości, jakie daje FDG PET w diagnostyce i monitorowaniu leczenia zapaleń naczyń na podstawie dotychczasowych badań. Przedstawione rozważania ograniczają się do zastosowania PET w diagnostyce zapaleń dużych naczyń, ponieważ Brodman i wsp. zauważyli, że PET pozwala na uwidocznienie zapalenia tętnic tylko w przypadku naczyń o średnicy większej niż 4 mm [5].

## Zapalenia naczyń

Układowe zapalenia naczyń są heterogenną grupą chorób zaliczanych do układowych chorób tkanki łącznej, w których – w zależności od rozmiaru zajętych naczyń tętnicznych, a nawet żylnych, oraz zmian morfologicznych – dochodzi do różnych objawów klinicznych przejawiających się zajęciem skóry, narządu ruchu, na-

rzędów wewnętrznych i układu nerwowego [14]. Klasyfikacja ustalona na konferencji w Chapel-Hill w 1994 r. za główne kryterium podziału przyjęła rozmiar zajętych procesem zapalnym naczyń krwionośnych (tab. I).

Pierwszą manifestacją układowego zapalenia naczyń bardzo często są niecharakterystyczne objawy, takie jak utrzymująca się gorączka czy też izolowane podwyższenie wartości parametrów zapalnych. W początkowym okresie choroby stosunkowo często zdarzają się fałszywie ujemne wyniki badań histopatologicznych, a badania angiograficzne w początkowym okresie choroby Takayasu mogą nie wykazywać zmian patologicznych.

W zapaleniach dużych naczyń zmiany zlokalizowane są głównie w zakresie aorty i jej dużych odgałęzień, ze skłonnością do zajmowania pozaczaszkowych odgałęzień tętnicy szyjnej (a w szczególności tętnic skroniowych) w przypadku olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic. Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic dotyczy głównie pacjentów po 50. roku życia z towarzyszącą polimialgią, w przeciwieństwie do choroby Takayasu, która dotyczy pacjentów młodszych (przed 50. rokiem życia).

## FDG PET w diagnostyce zapaleń naczyń

Od 1999 r. pojawiają się doniesienia o zwiększonym wychwyty FDG w dużych naczyniach szyjnych i klatki piersiowej w przebiegu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic oraz choroby Takayasu (tab. II).

W jednej ze swoich prac Blockmans i wsp. [4] na grupie 25 pacjentów zaobserwowali, że w przebiegu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic i polimialgii reumatycznej doszło do wzrostu wychwyty FDG w naczyniach klatki piersiowej u 56% badanych – był to wynik znacznie wyższy niż w 44-osobowej grupie kontrolnej,

**Tabela II.** Zastosowanie PET w diagnostyce zapaleń naczyń – przegląd danych literaturowych

Autorzy	Pozycja piśmiennictwa	Rok	Liczba pacjentów	Typ zapalenia naczyń
Hara i wsp.	9	1999	1	choroba Takayasu
Blockmans i wsp.	3	1999	11	polimialgia reumatyczna i olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic
De Winter i wsp.	7	2000	1	olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic
Blockmans i wsp.	4	2000	25	polimialgia reumatyczna i olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic
Turlakow i wsp.	18	2001	1	olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic
Meller i wsp.	15	2003	5	wczesna postać zapalenia tętnic (prawdopodobnie olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic)
Meller i wsp.	16	2003	15	choroba Takayasu i olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic
Bleeker-Rovers i wsp.	2	2003	22	olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, polimialgia reumatyczna, guzkowe zapalenie tętnic, choroba Takayasu, zespół Churga-Strauss, ziarniniak Wegenera, zapalenie naczyń skóry
Rupp i wsp.	17	2003	1	olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic
Malik i wsp.	13	2003	1	choroba Takayasu
Webb i wsp.	19	2004	18	choroba Takayasu
Brodman i wsp.	5	2004	22	olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic

w której tylko u jednego pacjenta (2%) obserwowano wzrost wychwyty znacznika w obszarze klatki piersiowej. Wzrost wychwyty FDG przez ścianę naczyń kończyn dolnych (grupa badana 64%, grupa kontrolna 23%) wykazywał zdecydowanie mniejszą swoistość dla zapaleń naczyń niż wychwyty w naczyniach klatki piersiowej.

W opublikowanej w 1999 r. pracy Hara i wsp. [9] jako pierwsi zauważyli, że we wczesnej fazie choroby Takayasu w zmienionych zapalnie naczyniach dochodzi do akumulacji FDG, i na tej podstawie wskazali na potencjalne możliwości wykorzystania FDG PET we wczesnej diagnostyce tej choroby. W badaniu FDG PET, wykonanym u 20-letniej chorej, zaobserwowali oni wzmożony wychwyty FDG w ścianie aorty, w pniu ramiennie-głównym, tętnicach szyjnych, podobojczykowych oraz w tętnicach płucnych. Pomimo zwiększonego wychwyty FDG w tych naczyniach badanie tomografii komputerowej nie wykazało istotnego hemodynamicznie zwężenia ich światła – zaobserwowano tylko zgrubienie ścian tętnic i poszerzenie głównego pnia tętnicy płucnej. Wykonany arteriogram wykazał tylko dyskretne zwężenie światła tętnic szyjnych oraz prawej tętnicy podobojczykowej. Na podstawie swojej obserwacji autorzy sugerowali, że wykrycie za pomocą PET wczesnych zmian (niewykrywalnych dotychczas stosowanymi metodami, takimi jak TK i arteriografia) pozwoliłoby na wcześniejsze rozpoczęcie leczenia, które mogłoby zapobiec dalszej progresji choroby,

a w konsekwencji uchronić chorego przed jej następstwami, takimi jak zamknięcie światła naczynia na skutek przewlekłego procesu zapalnego. W 2003 r. podobne spostrzeżenia opublikowali Meller i wsp. [15], którzy opisali wzrost wychwyty FDG w ścianach naczyń (aorty, pnia ramiennie-głównego, tętnic szyjnych, prawej tętnicy podobojczykowej oraz tętnic biodrowych wspólnych) u 5 chorych z wczesnym zapaleniem naczyń (prawdopodobnie olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic). Tylko 32% z obserwowanych 28 obszarów naczyniowych wykazywało zmiany w rezonansie magnetycznym. W kolejnej pracy ci sami autorzy [16] zauważyli, że FDG PET jest bardziej czułą metodą wykrywania wczesnej postaci oraz monitorowania leczenia immunosupresyjnego olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic i choroby Takayasu niż MRI. Zaobserwowali oni, że w przebiegu leczenia immunosupresyjnego doszło do normalizacji wychwyty FDG w 80% badanych obszarów naczyniowych. W grupie 18 pacjentów Webb i wsp. [19] wykazali, że FDG PET jest ważnym narzędziem diagnostycznym, pozwalającym na wczesne wykrycie i ocenę aktywności choroby Takayasu. W opisanym przez nich badaniu PET osiągnęła 92% czułości i 100% specyficzności w ocenie zajęcia naczyń u pacjentów z chorobą Takayasu. Na istotną rolę PET w nieinwazyjnym monitorowaniu przebiegu choroby wskazują w swojej pracy także Malik i wsp. [13], którzy opisali przypadek chorego, u którego w przebiegu choroby Takayasu

doszło do zwężenia LAD, gałęzi międzykomorowej przedniej, a badanie PET zostało wykorzystane do oceny trwałości uzyskanej remisji.

Celem pracy Bleeker-Rovers i wsp. [2] była ocena przydatności PET w diagnostyce różnych typów zapaleń naczyń. Przebadali oni 22 chorych z podejrzeniem zapalenia naczyń lub z gorączką o niewyjaśnionej etiologii. W wyniku przeprowadzonego postępowania diagnostycznego rozpoznano zapalenie naczyń u 14 chorych (u 3 – olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, u 2 – polimialgię reumatyczną, u 3 – guzkowe zapalenie tętnic, u 1 – chorobę Takayasu, u 1 – zespół Churga-Straussa, u 1 – ziarniniaka Wegenera, a także u 1 – zapalenie naczyń skóry). W wykonanej za pomocą PET ocenie obszarów naczyniowych uzyskano 10 wyników prawdziwie pozytywnych, 14 prawdziwie negatywnych i 3 fałszywie negatywne. Na tej podstawie autorzy artykułu wskazują na FDG PET jako na narzędzie diagnostyczne, które w przyszłości może być standardowo wykorzystywane w diagnostyce zapaleń naczyń. Omawiając znaczenie PET w diagnostyce zapaleń naczyń, nie można pominąć badań Brodmanna i wsp. [5], którzy obserwowali 22 pacjentów ze zdiagnozowanym olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic i zmianami naczyniowymi udokumentowanymi w badaniu ultrasonograficznym. Chorzy zostali podzieleni na 3 grupy, w zależności od lokalizacji zmian naczyniowych obserwowanych w obrazie USG: 6 chorych z zajęciem dużych tętnic i tętnic skroniowych, 5 z zajęciem tylko dużych tętnic i 11 ze zmianami ograniczonymi do tętnic skroniowych. Autorzy zauważyli, że w grupie chorych, u których zmiany były ograniczone tylko do tętnic skroniowych, badanie pozytonową tomografią emisyjną dawało wyniki fałszywie ujemne. Na podstawie poczynionych obserwacji stwierdzili, że PET – chociaż jest metodą bardzo czułą – w diagnostyce olbrzymiokomórkowego zapalenia naczyń nie może zastąpić tradycyjnej biopsji tętnicy skroniowej oraz że PET nadaje się do obrazowania zmian zapalnych tylko w naczyniach o średnicy większej niż 4 mm.

## Podsumowanie

Choroby nowotworowe są wciąż głównym wskazaniem do diagnostyki metodą pozytonowej tomografii emisyjnej i obecnie PET nie może jeszcze wejść do rutynowej diagnostyki zapaleń naczyń. Jednak na podstawie dotychczas opublikowanych wyników badań wydaje się, że w przyszłości wskazania do zastosowania tego badania mogą zostać poszerzone o choroby zapalne i infekcyjne. Potencjalnymi wskazaniem do diagnostyki z wykorzystaniem PET w reumatologii mogą być [1]:

- gorączka o niewyjaśnionej etiologii, w przypadku której wzmożony wychwyty FDG w rejonach dużych tętnic mogłyby sugerować diagnozę zapalenia dużych naczyń,

- podejrzenie olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic z ujemną biopsją tętnicy skroniowej – obecność zmian wychwyty FDG w dużych naczyniach pozaczaskowych byłaby argumentem za rozpoznaniem zapalenia dużych naczyń,
- podejrzenie wczesnej postaci choroby Takayasu, gdyż zmiany w PET wyprzedzają zmiany w MRI,
- monitorowanie aktywności procesu zapalnego u pacjentów z zapaleniem naczyń w trakcie leczenia immunosupresyjnego.

Zanim jednak PET stanie się badaniem wykonywanym rutynowo, potrzebne są dalsze wielośrodkowe badania, które pozwolą na uściślenie wskazań do jego stosowania oraz pomogą w zrozumieniu procesów zapalnych zachodzących w przebiegu zapaleń naczyń.

## Piśmiennictwo

1. *Belhocine T., Blockmans D., Hustinx R. et al.*: Imaging of large vessel vasculitis with (18) FDG PET: illusion or reality? A critical review of the literature data. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* (Germany), 2003, 30, 1305-1313.
2. *Bleeker-Rovers C.P., Bredie S.J., van der Meer J.W. et al.*: Fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and follow-up of three patients with vasculitis. *Am. J. Med.* (United States), 2004, 116, 50-53.
3. *Blockmans D., Maes A., Stroobants S. et al.*: New arguments for a vasculitis nature of polymyalgia rheumatica using positron emission tomography. *Rheumatology* (Oxford), 1999, 38, 444.
4. *Blockmans D., Stroobants S., Maes A. et al.*: Positron emission tomography in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: evidence for inflammation of the aortic arch. *Am. J. Med.* 2000, 108, 246.
5. *Brodman M., Lipp R.W., Passath A. et al.*: The role of 2-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the diagnosis of giant cell arteritis of the temporal arteries. *Rheumatology* (Oxford), 2004, 43, 241.
6. *Delbeke D.*: Oncological applications of FDG PET Imaging. *J. Nucl. Med.*, 1999, 40, 1706.
7. *De Winter F., Petrovic M., Van de Wiele C. et al.*: Imaging of giant cell arteritis: evidence of splenic involvement using FDG positron emission tomography. *Clin. Nucl. Med.*, 2000, 25, 633.
8. *Groch M.W.*: New Perspectives on PET. 2002 Mid-Winter Educational Symposium, Society of Nuclear Medicine.
9. *Hara M., Goodman P.C., Leder R.A.*: FDG-PET finding in early phase Takayasu arteritis. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1999, 23, 16.
10. *Ishimori T., Saga T., Mamede M. et al.*: Increased 18F-FDG uptake in a model of inflammation: concanavalin A-mediated lymphocyte activation. *J. Nucl. Med.*, 2002, 43, 658.
11. *Jadvar H.*: PET Guiding Infection management Decisions. 49<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine.
12. *Lewis P.J., Salama A.*: Uptake of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in sarcoidosis. *J. Nucl. Med.*, 1994, 35, 1647.
13. *Malik I.S., Harare O., Al-Nahhas A.*: Takayasu's arteritis: management of left main stem stenosis. *Heart*, 2003, 89: 9.

14. *Matdyk H., Fiedorowicz-Fabrycy I.*: Układowe zapalenie naczyń. Standardy medyczne, 2004, 1378.
15. *Meller J., Grabbe E., Becker W.*: Value of F-18 FDG hybrid camera PET and MRI in early Takayasu aortitis. *Eur. Radiol.*, 2003, 13, 400.
16. *Meller J., Strutz F., Siefker U.*: Early diagnosis and follow-up of aortitis with [18F]FDG PET and MRI. *Eur. J. Nucl. Med.*, 2003, 30, 730.
17. *Rupp J., Reincke B., Schaff B.* et al.: PET-Diagnostik bei einer Patientin mit Lungenrundherd unklarer Dignitat: Riesenzellerteritis als Ursache der B-Symptomatik. *Pneumologie*, 2003, 57, 383.
18. *Turlakow A., Yeung H.W., Pui J.* et al.: Fludeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of giant cell arteritis. *Arch. Intern. Med.*, 2001, 161, 1003.
19. *Webb M., Chambers A., Al-Nahhas A.* et al.: The role of (18) F-FDG PET in characterising disease activity in Takaysu arteritis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2004, S1619.
20. *Weiner S.M., Otte A., Schumacher M.* et al.: Diagnosis and monitoring of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: value of F-18fluorodeoxyglucose PET. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59, 377.