HOREČKY NEJASNÉHO PŮVODU, VÝZNAM HYBRIDNÍHO ZOBRAZENÍ ^{18}F-FDG-PET/CT

FEVER OF UNKNOWN ORIGIN, A VALUE OF HYBRID ^{18}F-FDG PET/CT IMAGING

původní práce

Eva Ferdová[1,2]
Jan Záhlava[1]
Jiří Ferda[1,2]

[1]Oddělení Nukleární medicíny LF UK a FN, Plzeň

[2]Radiodiagnostická klinika LF UK a FN, Plzeň

Přijato: 15. 1. 2008

Korespondenční adresa:
MUDr. Eva Ferdová
Radiodiagnostická klinika
LF UK a FN
Alej Svobody 80, 306 40 Plzeň
e-mail: ferdovae@fnplzen.cz

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM 0021620819.

SOUHRN

Ferdová E, Záhlava J, Ferda J. Horečky nejasného původu, význam hybridního zobrazení ^{18}F-FDG-PET/CT

Cíl. Cílem prezentované práce je zhodnotit přínos ^{18}F-FDG-PET/CT u nemocných s horečkou nejasného původu HNP a porovnat nález PET/CT s výsledky následujících vyšetření.
Metoda. 48 nemocných (24 mužů, 24 žen v průměrném věku 57,6 let s rozpětím 15–89 let) podstoupilo ^{18}F-FDG-PET/CT z důvodu HNP. Všechna vyšetření byla provedena komplexním PET/CT vyšetřovacím protokolem kombinujícím PET s plně diagnostické postkontrastní CT se submilimetrovým prostorovým rozlišením (kromě nemocných s alergií na jód a nemocných s těžkou renální insuficiencí). CT data obsahovala diagnostické obrazy rekonstruované algoritmy pro měkké tkáně i pro HRCT. Nález PET/CT byly porovnány s výsledky bioptických, imunologických, mikrobiologických vyšetření a s výsledky případné pitvy.
Výsledky. Příčina HNP byla vysvětlena dle PET/CT nálezu a následujících vyšetření u 44 ze 48 nemocných (92 %); bylo zaznamenáno 18 případů mikrobiální infekce, 9 případů autoimunitního zánětu, 4 případy neinfekčního granulomatózního onemocnění, 9 případů maligního onemocnění a 5 prokázaných poruch imunity. Ve 46 případech byla interpretace PET/CT nálezu správná, v jednom případě byla příčina přehlédnuta, ve druhém případě byla chybně interpretována akumulace radiofarmaka v cévách postižených aterosklerózou jako vaskulitida. Dosaženo bylo senzitivity 97 % (43/44) a specificity 75 % (3/4).
Závěr. ^{18}F-FDG-PET/CT může být významným nástrojem v rozpoznání příčiny horečky nejasného původu.
Klíčová slova: fluorodeoxyglukóza, horečka nejasného původu, PET/CT.

SUMMARY

Ferdová E, Záhlava J, Ferda J. Fever of unknown origin, a value of hybrid ^{18}F-FDG PET/CT imaging

Aim. The aim of the presented work is to evaluate the clinical value of ^{18}F-FDG-PET/CT in patients with fever of unknown origin (FUO) and to compare the detected cause with the results of subsequent examinations.
Method. Forty eight patients, 24 men, 24 women, mean age 57.6 years with range 15–89 years, underwent ^{18}F-FDG-PET/CT due to the fever of unknown origin. All examinations were performed using complex PET/CT protocol combining PET and contrast enhanced CT with sub-millimeter spatial resolution (except for patients with history of iodine hypersensitivity or severe renal impairment). CT images were reconstructed with soft tissue and high-resolution algorithm. PET/CT findings were compared with results of biopsies, immunology, microbiology, or autopsy.
Results. The cause of FUO was explained according to the PET/CT findings and subsequently confirmed in 44 of 48 cases (92%). There were 18 cases of microbial infections, 9 cases of autoimmune inflammations, 4 cases of non-infectious granulomatous diseases, 8 cases of malignancies and 5 cases of proved immunity disorders. In 46 cases, the PET/CT interpretation was correct. The cause of FUO was overlooked in one case and uptake in atherosclerotic plaques was misinterpreted as vasculitis in the other case. The achieved sensitivity was 97% (43/44), and specificity 75% (3/4) respectively.
Conclusion. In patiens with fever of unknown origin, ^{18}F-FDG-PET/CT might be an important tool in the detection of its cause.
Key words: fluorodeoxyglucose, fever of unknown origin, PET/CT.

ÚVOD

Objasnění příčin horečky nejasného původu (HNP) patří mezi významné diferenciálně diagnostické problémy vnitřního lékařství. Horečka nejasného původu je horečnaté onemocnění, které je charakterizováno trvalými, nebo intermitentními febriliemi přesahujícími 38,3 °C (101 °F). Trvá déle než tři týdny bez objasnění příčiny do jednoho týdne od začátku intenzivního pátrání po příčině za hospitalizace. Takto byla horečka nejasného původu definována Petersdorfem a Beesonem v roce 1961 (1). Dle modifikace definice jsou vyloučeni nemocní se známým defektem imunity, u kterých je vedena diagnostika teplot jiným způsobem (2, 3). Jako příčina HNP připadá úvahu celkem široké spektrum onemocnění – fokální nebo disseminované mikrobiální infekce, chronická granulomatózní onemocnění neinfekčního původu, autoimunitní záněty, jako jsou systémová onemocnění pojiva či vaskulitidy, dále poruchy humorální i buněčné imunity a také nádorová, především hematoonkologická onemocnění. Dle klinických studií ve čtvrtině až třetině případů není možné příčinu horečky nejasného původu (HNP) objasnit. PET/CT je jednou z možností celotělového vyšetření, které v sobě spojuje výhody metabolického a morfologického vyšetření.

Od zavedeníí do klinické praxe je těžištěm indikací hybridního zobrazení PET/CT onkologická diagnostika, jen malou část provedených vyšetření tvoří neonkologická problematika. Stěžejní neonkologickou indikací jsou zánětlivá onemocnění. Podobně jako tkáně většiny nádorů také tkáně postižené zánětlivou reakcí mají vysokou úroveň energetického metabolismu charakteru oxidativní glykolýzy. Tohoto jevu využívá PET/CT s aplikací ^{18}F-FDG. ^{18}F-FDG byla použita již v 90. letech minulého století – nejprve experimentálně, později i v klinické praxi jako marker zvýšeného metabolismu tkání postižených zánětem (4–6), vzácně jako látka k označení leukocytů (7). Hybridní spojení pozitronové emisní tomografie a výpočetní tomografie dovoluje využití zobrazení s vysokým prostorovým rozlišením k lokalizaci a charakterizaci tkání se zvýšeným metabolismem, a dovoluje tak významnou měrou přispět k bližší charakterizaci příčiny patologického stavu.

V prezentované práci hodnotíme vlastní zkušenosti s objasňováním příčin horečky nejasného původu pomocí ^{18}F-FDG-PET/CT, jehož součástí bylo provedení plně diagnostického CT použitím šestnáctiřadého subsystému CT.

MATERIÁL A METODA

Mezi 2500 provedenými vyšetřeními ^{18}F-FDG-PET/CT bylo indikováno 48 vyšetření s indikací horečka nejasného původu. V souboru bylo zastoupeno shodně 24 mužů a 24 žen, průměrný věk byl 54,7 v rozpětí 15–89 let.

Všechna vyšetření byla provedena na přístroji Biograph 16 (Siemens, Knoxville, USA), který se skládá se subsystému PET vybaveného lutéciumortosilikátovou (LSO) detektorovou soustavou a šestnáctiřadým subsystémem výpočetní tomografie.

Vyšetření jsou prováděna u lačných nemocných, kteří přijímají jen neslazené nápoje. Nejprve bylo po předchozí kontrole sérové hladiny glykémie podáno radiofarmakon – 18-F-fluorodeoxyglukóza – o aktivitě 6 MBq/kg s korekcí u pacientů s hmotností přesahující 70 kg. Po podání radiofarmaka probíhala po dobu 60 minut akumulace radiofarmaka tkáněmi v klidu vleže na lůžku. V době akumulace radiofarmaka je zároveň prováděna perorální příprava trávicího traktu frakcionovaným pitím 1000 ml 2,5% vodného roztoku manitolu. Příprava střeva je volena izodenzní osmotickou látkou, aby bylo možné posoudit i změny střevní bez artefaktů utvrzení paprsku při CT i bez artefaktů z chybné korekce atenuace na korigovaných PET obrazech.

Nejprve byla pořízena data pro CT. Použito bylo kolimace 16 × 0,75 mm, faktor stoupání 1,5. Rozsah vyšetření byl minimálně od báze lební po proximální polovinu stehen, celkem u 12 nemocných bylo však provedeno celotělové se zobrazením celého těla. Pokud nemocný nebyl alergický na jódové kontrastní látky, nebo pokud u něj nebyly výrazně narušeny renální funkce (hladina sérového kreatininu přesahující 130), byla všechna vyšetření prováděna po intravenózní aplikaci jódové kontrastní látky s koncentrací 350 nebo 400 mgI/ml. Kontrastní látky byla aplikována u 42 nemocných přetlakovým injektorem o celkovém objemu 100 ml, průtokem 3 ml/s a následným proplachem fyziologickým roztokem (0,9% vodný roztok NaCl) o objemu 50 ml. CT data byla pořízena v arteriální fázi s odstupem 20 s od začátku intravenózní aplikace kontrastní látky a v portální fázi v rozsahu ob bránice po oblast symfýzy s odstupem 50 s.

CT data byla rekonstruována v poli 700 mm pro následnou korekci atenuace PET obrazů měkkotkáňovým rekonstrukčním algoritmem v šíři 5 mm. Pro diagnostické účely byla provedena rekonstrukce dat v obrazy šíře 5 mm a dále šíře 1 mm s rekonstrukčním incrementem 0,7 mm algoritmem pro měkké tkáně a pro HRCT. Prostorové rozlišení bylo izotropní, submilimetrové s voxelem o hraně 0,7 mm.

Akvizice dat PET probíhala následně po pořízení dat CT. Byla rozdělena na několik pozic dle rozsahu vyšetření, kdy rozsah od báze lební po poloviny stehen obsahoval 6–7 pozic o akviziční době pro každou z nich 3 minuty. Byla rekonstruována data s korekcí atenuace a následně rovněž obrazy bez korekce atenuace. Bylo dosaženo izotropního rozlišení s kuboidním voxelem o hraně 5 mm.

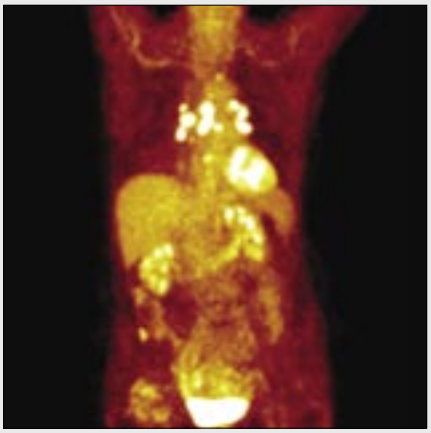
Vyhodnocení vyšetření probíhalo pomocí fúze izotropních objemů dat CT a PET v trojrozměrném prostředí (Syngo 3D--Fusion, Siemens, Forchheim, Německo), které dovoluje hodnocení obrazů PET i CT separátně i ve formě jejich in-line fúze.

Nálezy byly retrospektivně porovnány s výsledky dalších následně prováděných vyšetření – biochemických, imunologických, mikrobiologických, bioptických i nekrotických. Ve všech případech byli nemocní dále sledováni minimálně 6 měsíců od provedení PET/CT vyšetření.

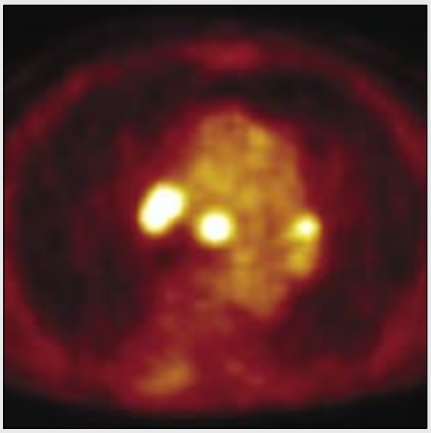
VÝSLEDKY

Indikace k vyšetření pro horečku nejasného původu tvořila v souboru 2500 vyšetření 1,9 % všech indikovaných vyšetření. Shrnutí výsledků je v tabulce 1.

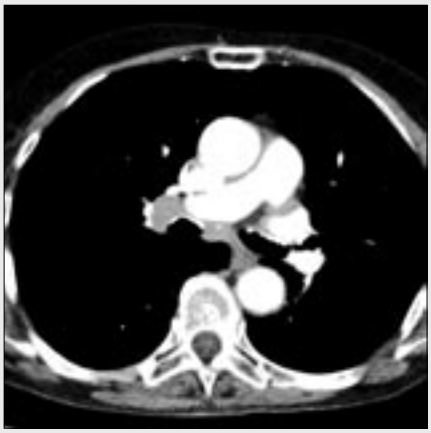
Celkem u 44 nemocných bylo možné příčinu febrílií potvrdit objektivně, nejčastěji šlo o histologické vyšetření biopsie (21 případů), dále imunologické vyšetření (7 případů), chirurgická operace (6 případů), v mikrobiologické vyšetření kultivací v pěti případech, vyšetření analýzy DNA mykobakterie tuberkulózy metodou polymerázové řetězové reakce – PCR



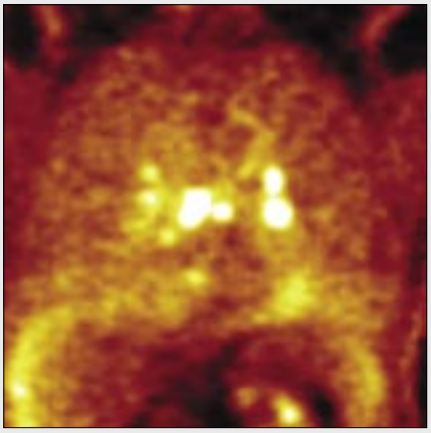
▲ Obr. 1A



▲ Obr. 1B



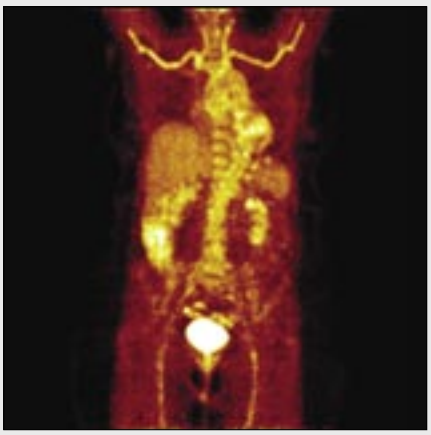
▲ Obr. 1C



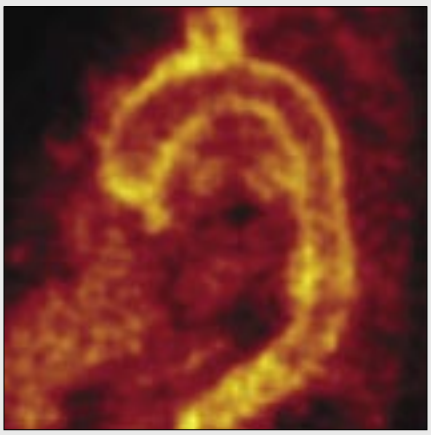
▲ Obr. 1D

▲ Obr. 1E

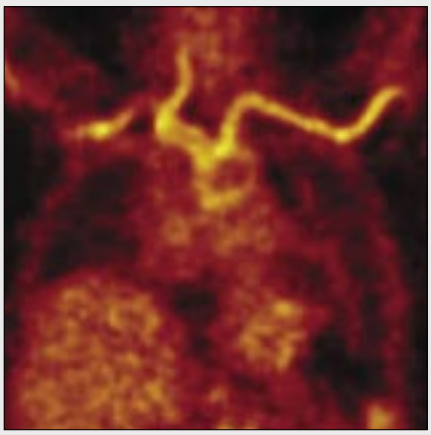
Obr. 1. ***Tuberkulóza mediastinálních uzlin a milární postižení plic, v PET obrazu vysoká akumulace FDG v uzlinách, v CT obrazu diferencovatelná náhodná distribuce uzlíků v plicním parenchymu***
A – celotělový obraz PET; B – korigovaný PET obraz hrudníku; C – CT obraz mediastina; D – nekorigovaný koronární PET obraz; E – koronární MIP rekonstrukce HRCT
Fig. 1. ***Tuberculosis of mediastinal lymph nodes and miliary involvement of the lungs, increased FDG accumulation in lymph nodes, randomly distributed nodules detected by CT in the lung parenchyma***
A – whole–body PET image, B – corrected PET image of the thorax, C – CT image of the mediastinum, D – uncorrected coronal PET image, E – coronal MIP reconstruction of HRCT



▲ Obr. 2A



▲ Obr. 2B

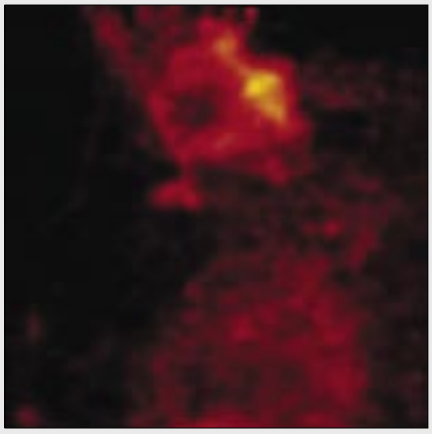


▲ Obr. 2C

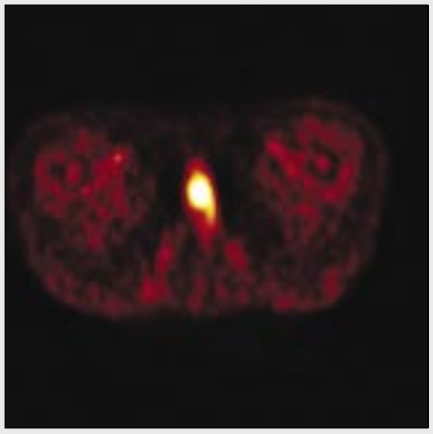
▲ Obr. 2D

▲ Obr. 2E

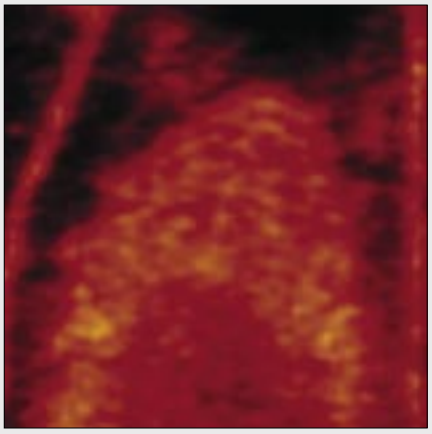
Obr. 2. ***Gigantocelulární arteritida***
A – celotělový obraz PET; B, C – PET obrazy ukazující postižení hrudní aorty a větví aortálního oblouku; D, E – CT obrazy se zesílením cévní stěny
Fig. 2. ***Gigantocellular arteritis***
A – whole–body PET image; B, C – PET images showing involvement of the thoracic aorta and branches of the aortic arch; D, E – CT images with thickened vessel wall



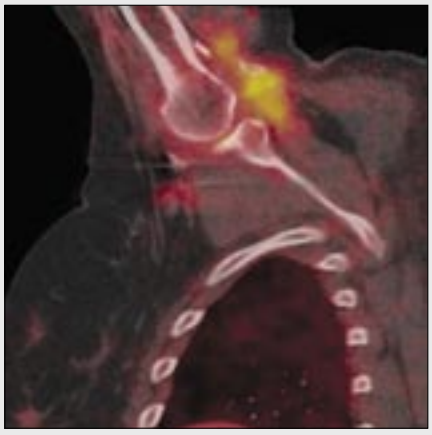
▲ Obr. 3A



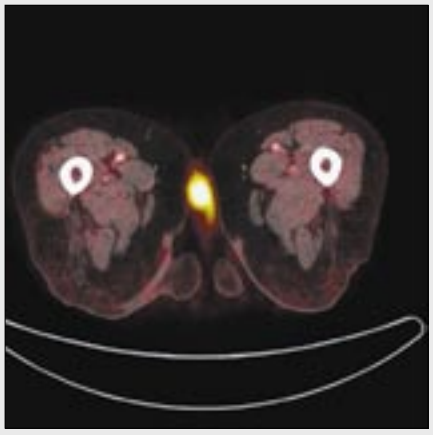
▲ Obr. 3B



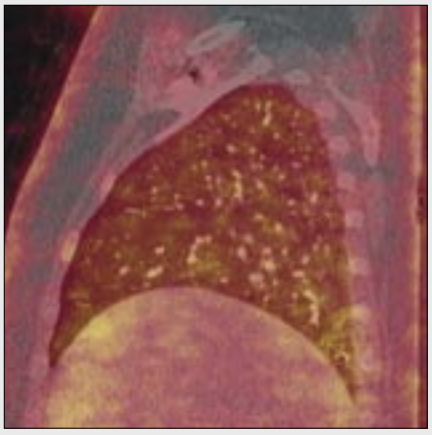
▲ Obr. 3C



▲ Obr. 3D

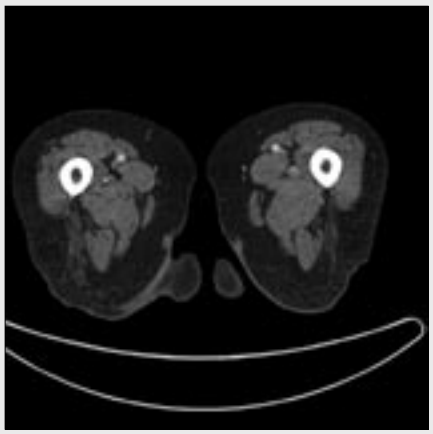


▲ Obr. 3E

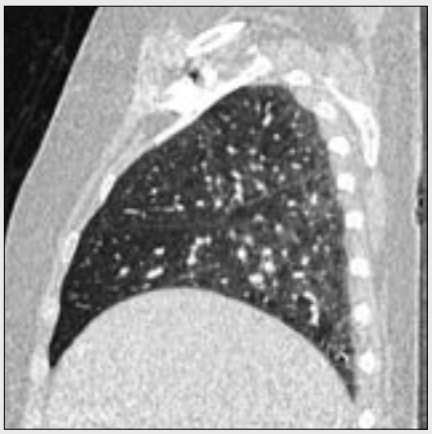


▲ Obr. 3F

▲ Obr. 3G



▲ Obr. 3H



▲ Obr. 3I

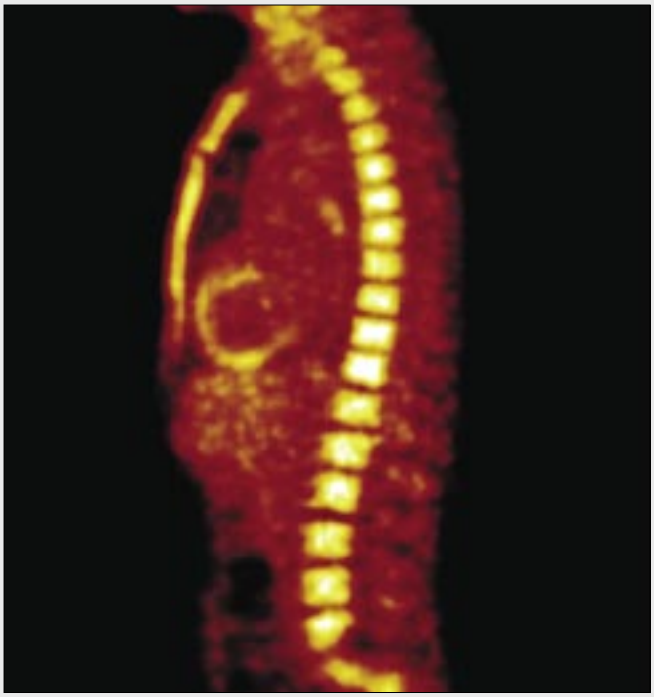
Obr. 3. ***Sharpův syndrom s vysokou akumulací ^{18}F-FDG v kloubech, femorálních tepnách i v plicím parenchymu***
A–C – PET obrazy; D–F – fúze PET/CT; G–I – CT obrazy

Fig. 3. ***Sharps' syndrome presenting with increased accumulation of the ^{18}F-FDG in joints, femoral arteries and lung parenchyma***
A–C – PET images; D–F – fusion images PET/CT; G–I – CT images

ve dvou případech. Pitvou byla odhalena příčina u tří případů. Všichni nemocní byli sledováni minimálně po dobu šesti měsíců od provedení PET/CT, u 4 nemocných nebyla příčina teplot nalezena ani dalšími vyšetřeními ani sledováním v dalším období – 8 % případů zůstalo bez objasnění příčiny. Zastoupení příčin HNP v jednotlivých věkových skupinách ukazuje graf 1.

Správná interpretace nálezu u 46 nemocných a chybná ve dvou případech se promítá do vysoké senzitivity 97 %, a relativně vysoké specificity 75 %. Za správně pozitivní byla označena všechna vyšetření s patologickým nálezem v PET nebo CT obrazu, kde byla již přímo stanovena správně konečná diagnóza, nebo bylo doporučeno vyšetření, které vedlo ke stanovení konečné diagnózy. V 1 z případů byl chybně interpretován nález jako normální u nemocného s mírným nárůstem akumulace ^{18}F-FDG v kostní dřeni, imunologické vyšetření potvrdilo poruchu humorální imunity. V 1 z případů byla chybně hodnocena zvýšená akumulace radiofarmaka v aterosklerotickém difuzním postižení jako nález vaskulitidy. Správná konečná diagnóza byla stanovena u 33 nemocných,

▲ Obr. 4A



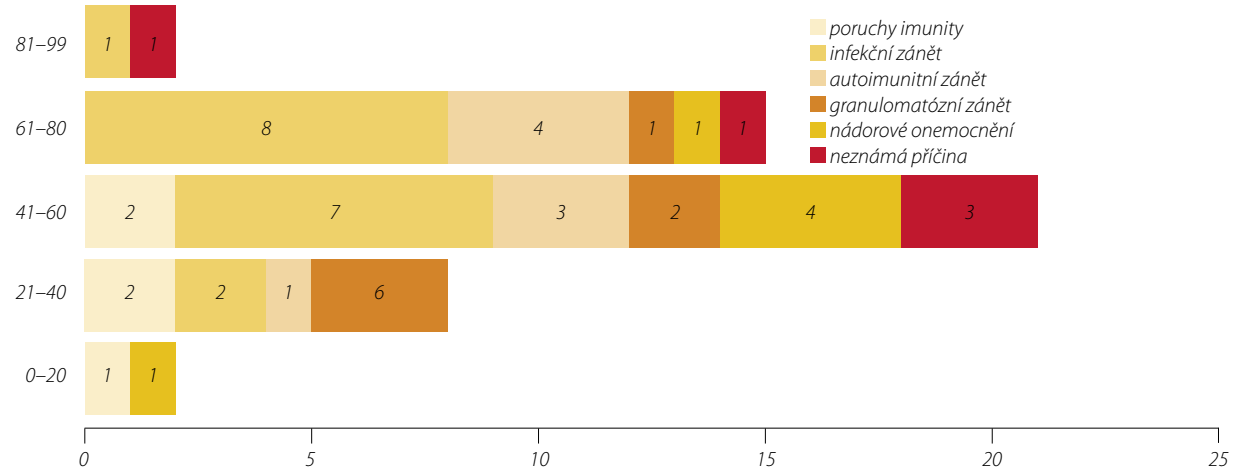
▲ Obr. 4B

▲ Obr. 4B

▲ Obr. 4B

▲ Obr. 4B

Obr. 4. ***Blastický zvrat osteomyelofibrózy, difuzně zvýšená akumulace ^{18}F-FDG v kostní dřeni, v CT obrazu patrná skvrnitá osteoskleróza***
A – celotělový PET obraz; B – sagitální PET obraz; C–E – CT obrazy
Fig. 4. ***Blastomatous turnover of osteomyelofibrosis, diffusely increased accumulation of ^{18}F-FDG in bone marrow CT showed marble-like osteosclerosis***
A – whole-body PET image; B – sagittal PET image; C–E – CT images



Graf 1. ***Příčiny horečky nejasného původu v jednotlivých věkových skupinách***
Graph 1. ***Causes of the fever of unknown origin in age-related groups***

u 26 nemocných bylo možné stanovit správnou konečnou diagnózu již pouhým hodnocením na základě CT, u 11 dalších nemocných byla konečná diagnóza stanovena až dalšími doporučenými vyšetřeními na základě nálezu patologické akumulace ^{18}F-FDG v kostní dřeni nebo v mízních uzlinách.

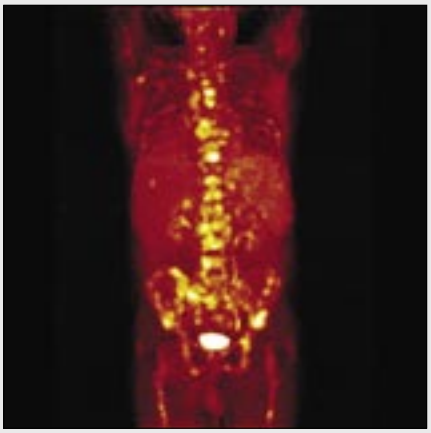
V 18 případech jsme se setkali s infekčními záněty, v jedenácti případech šlo o fokální infekce s lokálním zvýšením akumulace ^{18}F-FDG – absces, bakteriální artritidu, spondylodiscitidu nebo divertikulitidu. U 3 nemocných byla přítomna sepse s nalezením mnohočetného postižení plicními abscesy u bakteriální endokarditidy, granulomatózního postižení plic s abscesy v játrech u miliární kandidózy s postižením peritonitidou, intersticiálním zánětem plic a perikarditidou u chlamydiové sepse. Tuberkulóza byla příčinou teploty nejasného původu u 4 nemocných, jednou šlo o tuberkulózní spondylitidu, jednou miliární tuberkulózu a ve 2 případech o infiltrativní typ postižení plicního parenchymu bez rozpadu – ve všech případech byla mikroskopicky i kultivačně negativní. Diagnóza tuberkulózy byla potvrzena v případě spondylitidy a miliární tuberkulózy s průkazem mykobakteriální DNA pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR). V ostatních 2 případech byla diagnóza tuberkulózy potvrzena plicní biopsií. U všech nemocných s tuberkulózou byla následně zaznamenána i pozitivní odpověď na léčbu antituberkulotiky.

U 9 nemocných jsme prokázali autoimunitní zánět, u 4 nemocných granulomatózní neinfekční zánět. Šlo o dvě systémová onemocnění pojiva potvrzená později sérologickým vyšetřením. V 7 případech vaskulitid jsme se setkali ve 3 případech s velkobuněčnou arteritidou s charakteristickým postižením velkých tepen pod obrazem prstenčitého zvýšení akumulace ^{18}F-FDG ve stěně aorty as akumulací ^{18}F-FDG i v tepnách většího průsvitu. Ve 3 případech byla nalezena vysoká akumulace ^{18}F-FDG jak ve stěně aorty, tak i dalších tkáních – v plicích, vazech, kloubech. U polyarteritis nodosa byla nalezena vysoká akumulace ^{18}F-FDG v tepnách dolních končetin a drobná aneuryzmatická rozšíření intrarenálních segmentačních tepének na rekonstrukcích CTA. U všech nemocných s akumulací FDG v cévní stěně byly vyšetřeny antinukleární a ANCA protilátky a provedeno i bioptické vyšetření – ve všech případech se hodnocení shodovalo s PET/CT.

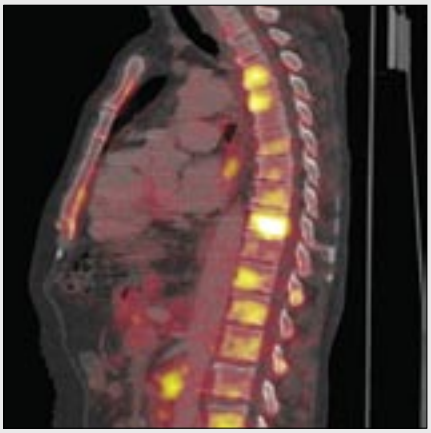
Dva případy sarkoidózy bylo možno diagnostikovat pomocí typického nálezu HRCT plic – byť byly pomocí vysoké akumulace ^{18}F-FDG nalezeny i postižené mízní uzliny v retroperitoneu a v pánvi. Sarkoidóza byla potvrzena histologickým vyšetřením uzliny. Dvě onemocnění Crohnovou nemocí měla jednak typický obraz postižení terminálního ilea CT, následně byla ověřena biopticky.

Z nádorových onemocnění umožnila vysoká akumulace ^{18}F-FDG v kostní dřeni osového i apendikulárního skeletu odhalit hematoonkologická onemocnění v celkem 7 případech. Homogenní zvýšení akumulace ^{18}F-FDG bez strukturálních změn na CT bylo typické pro hemoblastózy (1× akutní lymfatická leukémie, 1× akutní myeloidní leukémie, 1× nezařaditelná), refrakterní anémii s excesem blastů v 1 případě. Blastický zvrat osteomyelofibrózy provázel typický mramorovitý vzhled osteosklerózy axiálního a pánevního skeletu spojený s extrémním zvýšením akumulace ^{18}F-FDG. Anaplastický lymfom kombinoval difúzní postižení axiálního skeletu vysokou akumulací ^{18}F-FDG s postižením retroperitoneálních uzlin. U Hodgkinovy nemoci se ložiskově zvýšená akumulace ^{18}F-FDG v axiálním skeletu kombinovala se smíšeným postižením osteosklerózou i osteolýzou v CT obrazu. Všechny hematologické malignity byly potvrzeny histologicky buď vyšetřením mízní uzliny, nebo trepanobiopsií z lopaty kosti kyčelní. Jediným solidním nádorem v souboru byl skirhotický adenokarcinom z prstenčitých buněk infiltrativně rostoucí ve stěně ascendentní části tračníku, difuzní zvýšení akumulace ^{18}F-FDG připomínalo zánětlivé postižení, CT obraz však prokázal homogenní infiltraci stěny tračníku bez známek vrstvení stěny.

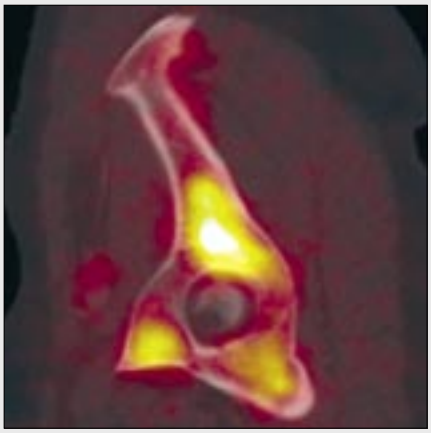
Zajímavou problematikou zobrazení pomocí PET/CT jsou poruchy imunity u 5 nemocných. U těchto nemocných byla vůdčím nálezem aktivace kostní dřeně bez postižení dalších orgánů s výjimkou jater a ojedinělých uzlin. Bylo provedeno vyšetření humorální i buněčné imunity, které prokázalo některý z deficitů imunitních reakcí. V jednom případě jsme z atrofie nadledvin poukázali na možnost Addisonovy choroby, nález byl potvrzen klinickým průběhem s těžkou dependencí na kortikoidech a později potvrzený pitvou.



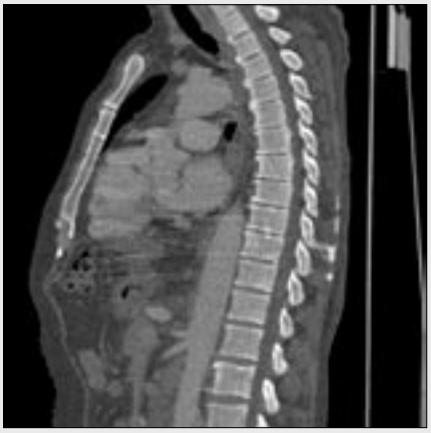
▲ Obr. 5A



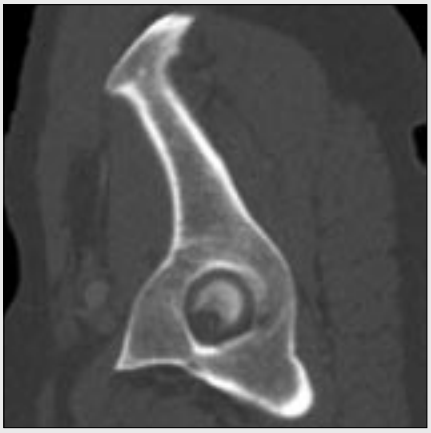
▲ Obr. 5B



▲ Obr. 5C

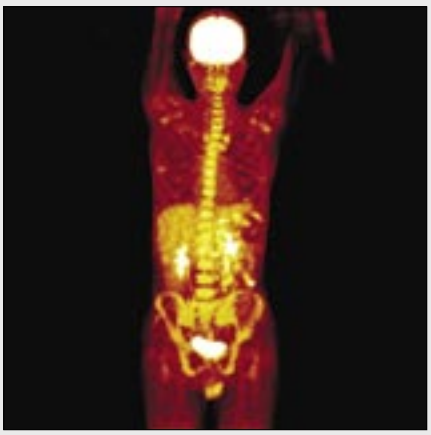


▲ Obr. 5D

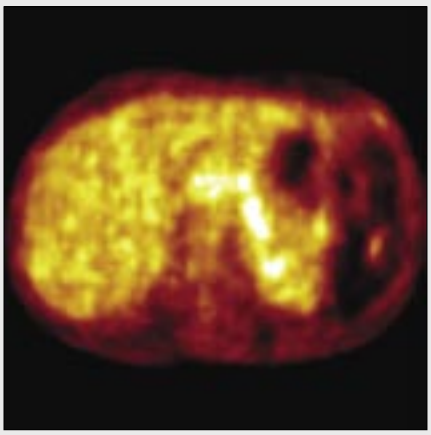


▲ Obr. 5E

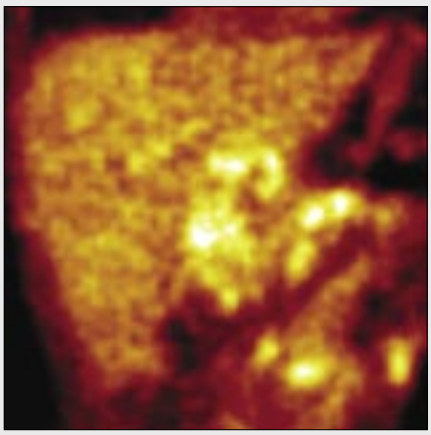
Obr. 5. ***Hodgkinova choroba s dominantním postižením skeletu – sterna, páteře a pánevních kostí***
A – celotělový PET obraz; B, C – fúze PET/CT – vysoká fokální akumulace FDG v obratlích, sternu i kosti kyčelní; D, E – CT obrazy bez zřetelné osteolýzy
Fig. 5. ***Hodgkin disease presenting with predominant involvement of the skeleton – vertebral column, sternum, and pelvic bones***
A – whole-body PET image; B, C – fusion images PET/CT – increased focal accumulation in vertebral bodies, sternum, and iliac bone; D, E – CT images without signs of osteolysis



▲ Obr. 6A

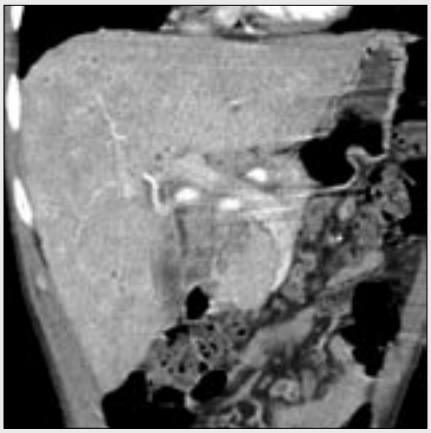


▲ Obr. 6B



▲ Obr. 6C

▲ Obr. 6D



▲ Obr. 6E

Obr. 6. ***Porucha imunity, chronické granulomatózní onemocnění jater a mízních uzlin z důvodu poruchy fagocytózy***
A – celotělový PET obraz; B, C – vysoká akumulace FDG v mízních uzlinách v porta hepatis; D, E – mnohočetné hypodenzní granulomy v játrech v CT obrazu
Fig. 6. ***Immunodeficiency – chronic granulomatous disease of liver and lymph nodes was caused by defective phagocytosis***
A – whole-body PET image; B, C – increased accumulation of FDG in lymph nodes in porta hepatis; D, E – multiple granulomatous nodules in liver tissue on CT

Tab. 1. ***Soubor nemocných***
Tab. 1. ***Group of patients***

Věk	Příčina	Diagnóza	Potvrzení diagnózy
15	sarkoidóza	sarkoidóza plic a mediastinálních uzlin	biopsie
17	hematologická malignita	Non-hodgkinský lymfom	biopsie
25	porucha imunity	chronická sepse	klinický průběh, pitva
25	tuberkulóza	tuberkulóza plic	biopsie
26	porucha imunity	porucha fagocytózy, chronická granulomatózní choroba.	imunologie
26	hematologická malignita	akutní lymfatická leukémie	biopsie
28	porucha imunity	porucha buněčné i humorální imunity, vysoké hodnoty IgE a IgA, porucha proliferační schopnosti T-lymfocytů	imunologie
38	choroba pojiva	Bechtěrevova nemoc	imunologie
39	infekční původ	abscedující celulitida	kultivace
40	vaskulitida	mikroskopická polyarteritida	biopsie
42	infekční původ	endokarditida trikusp. chlopně	kultivace
42	vaskulitida	polyarteritis nodosa	biopsie
45	Crohnova nemoc	Crohnova nemoc ilea	endoskopie a biopsie
45	neznámá příčina		nálezy negativní
47	porucha imunity	porucha humorální imunity	imunologie
48	hematologická malignita	blastický zvrat myelofibrózy	pitva
51	infekční původ	absces psoatu	biopsie
51	Crohnova nemoc	Crohnova nemoc ilea	endoskopie a biopsie
51	neznámá příčina		nálezy negativní
52	infekční původ	kandidová sepse	kultivace
54	porucha imunity	porucha humorální imunity	imunologie
54	vaskulitida	mikroskopická polyarteritida	biopsie
55	hematologická malignita	Hodgkinova choroba	biopsie
56	vaskulitida	velkobuněčná arteritida	biopsie
56	hematologická malignita	akutní myeloidní leukémie	biopsie
56	neznámá příčina		nálezy negativní
57	infekční původ	infekce TEP	operace
57	infekční původ	spodylodiscitida	kultivace
57	infekční původ	spodylodiscitida	kultivace
57	tuberkulóza	tuberkulóza plic	biopsie
58	hematologická malignita	non-hodgkinský lymfom	biopsie
61	vaskulitida	mikroskopická polyarteritida	biopsie
63	choroba pojiva	Sharpův syndrom	imunologie
64	vaskulitida	velkobuněčná arteritida	biopsie
68	infekční původ	infekce tep	operace
69	infekční původ	chlamydiová infekce	imunologie
70	infekční původ	absces stehna, absces epidurálně LS a meningitida	operace
70	sarkoidóza	sarkoidóza plic a postižení uzlin mediastina, retroperitona a třísel	biopsie
71	hematologická malignita	myelodysplastický syndrom – RAEB	biopsie
72	vaskulitida	velkobuněčná arteritida	biopsie
73	infekční původ	divertikulitida	operace
74	infekční původ	divertikulitida	endoskopie
74	tuberkulóza	tuberkulózní spondylitida	PCR
75	infekční původ	divertikulitida	operace
75	neznámá příčina		nálezy negativní
79	infekční původ	divertikulitida	pitva
82	tuberkulóza	miliární tuberkulóza plic	PCR
85	solidní nádor	gelatinózní karcinom vzestupného tračníku	operace

Při hodnocení PET/CT mělo zásadní význam v případě 3 postižení plicní tuberkulózy, sarkoidózy a také při bakteriální sepsi s plicním postižením hodnocení CT obrazů s vysokým rozlišením (HRCT).

DISKUSE

Odhalení příčiny horečky nejasného původu je významným diagnostickým problémem. Od definování této klinické jednoty Petersdorfem a Beesonem (1) došlo sice k několika dílčím revizím definice, kromě oddělení imunokompromitovaných pacientů však nedošlo k přehodnocení kritérií HNP (2). K objasnění příčin horečky je v diagnostickém algoritmu používáno nejprve rutinní vyšetření krevního obrazu včetně diferenciálního rozpočtu elementů bílé řady, dále hodnocení sedimentace erytrocytů a hladin sérového C-reaktivního proteinu (CRP). Ze zobrazovacích metod je metodou první volby ultrasonografické vyšetření břicha a pánve a dále prostý snímek hrudníku. Velmi důležitým je dle více studií také vyloučení manipulace s teploměrem a odlišení účelového jednání (8). V další diagnostické linii je provedeno vyšetření sérologického s vyšetřením základní palety revmatologických markerů – revmatoidního faktoru, vyšetření antinukleárních látek a HLA antigenů (9). Pokud výše uvedenými metodami není zacílena další diagnostická strategie, je výhodné v této době indikovat PET/CT vyšetření (9). Jeho význam spočívá v komplexním zhodnocení jednak lokálním výkyvům v metabolismu glukózy, jednak v přesném zhodnocení orgánů pomocí morfologického zobrazení CT.

Diagnostika pomocí zánětů pomocí ^{18}F-FDG-PET/CT využívá zvýšené akumulace ^{18}F-FDG v zánětlivé infiltraci, vzácná jsou použití *in vitro* označených leukocytů (7), rozhodující část studií používá intravenózní aplikaci ^{18}F-FDG a akumulaci *in vivo*. Velmi výrazná akcelerace akumulace ^{18}F-FDG byla pozorována u zejména u aktivovaných makrofágů monocytárního původu (10).

In vitro studie metabolismu ^{18}F-FDG v buněčných elementech zánětlivé reakce ukázaly, že v neutrofilních leukocytech a zejména v makrofázích se podílí na akumulaci ^{18}F-FDG především vysoká exprese genu glukózového přenašeče GLUT-1. Po stimulaci buněk mutageny či cytokiny se cytoplasmatický přenašeč GLUT-1 váže na buněčnou membránu a je schopen extrémně zvýšit úroveň transportu glukózy do buněk. Jak u neutrofilů, tak u monocytárních elementů přispívá k vysoké intracelulární koncentraci ^{18}F-FDG (ve formě ^{18}F-FDG-6-fosfátu) také nadprodukce hexokinázy II (11–13).

Na zvýšené akumulaci se také podílejí ostatní buněčné elementy zánětlivé reakce – mnohojaderné buňky, fibroblasty, lymfocyty (především zabíječi – natural killers) (5, 12, 13). U těchto buněčných elementů se podílí na intracelulárním transportu glukózy také přenašeč GLUT-3, pracující vysoce efektivně i při malých plasmatických koncentracích glukózy (5, 12, 13). V granulační tkáni i u nespecifických infekčních i u chronických neinfekčních granulomatózních onemocnění (sarkoidóza a Crohnova nemoc), ale také u tuberkulózy a dalších infekčních onemocnění se specifickou granulační tkání, je významným efektem vysoká akumulace ^{18}F-FDG v mnohojaderných buňkách histiocytárního původu (5, 11).

Vysoká intracelulární akumulace ^{18}F-FDG v nádorových buňkách i v buňkách stromatu tkáně infiltrované zejména hematologickými malignitami je sice založena podobném metabolickém řetězci, ale nejvýznamnějším faktorem je deficit aktivity fosfatázy v maligních buňkách. Nízká exprese genu s následným nedostatkem fosfatázy brání defosforylaci ^{18}F-FDG-6-fosfátu a zpětnému přenosu ^{18}F-FDG do plazmy (12, 13).

Pozitivita nálezu pozitronové emisní tomografie u nemocných s imunitními příčinami HNP (poruchy buněčné a humorální imunity a autoimunitní onemocnění) je typicky dána zvýšením akumulace radiofarmaka v kostní dřeni, vazivu a cévní stěně. V CT obrazu jsou často pod úrovní diferenciace (8, 14–17).

Jedním z nejčastějších nálezů je zvýšení akumulace ^{18}F-FDG v kostní dřeni (8, 11, 14, 15, 18, 19). Pokud je zvýšení ložiskové a jde o kombinaci s postižením lymfatických uzlin, podporuje nález diagnózu lymfomu. Velká část takto diagnostikovaných lymfomů je histologicky později potvrzena jako Hodgkinova choroba. PET/CT pak nabízí lokalizaci uzliny, kterou je možné použít k odebrání pro histologické vyšetření. Naproti tomu difuzní postižené kostní dřeně je nálezem zcela nespecifickým, které se objevuje u jak vystupňované granulopoézy i erytropoézy u chronických nenádorových onemocnění, tak i myelodysplastických syndromů, ostreomyelofibrózy, hemoblastóz i difuzních infiltrací kostní dřeně lymfomem (8, 9, 19). U hematoonkologických onemocnění jde velmi často o iniciální stadia postižení hemoblastózou bez přítomnosti maligních elementů v periferní krvi. U lymfomů bývá postižení lokalizováno primárně v kostní dřeni, nebo v mízních uzlinách zvětšených i nezvětšených unikajících klinickému a ultrazvukovému vyšetření břicha, retroperitonea a pánve (20).

Akumulace ^{18}F-FDG v cévní stěně je dalším významným nálezem PET (8, 11, 14–18). V diferenciální diagnostice se objevuje především u vaskulitid velkých cév, jako jsou Hortonova gigantocelulární arteritida a časná stadia Takayashuovy choroby (16–18). U těchto onemocnění jsou typickým obrazem prsténčitá zvýšení akumulace ^{18}F-FDG v aortální stěně na příčném průřezu, u cév průsvitu na úrovni prostorového rozlišní PET, je pak nalézáno homogenní zvýšení akumulace v oblasti cévy – jde o karotidy, podklíčkové tepny nebo viscerální tepny a tepny dolních končetin. U vaskulitid s postižením tepen středního a malého průsvitu – polyarteritis nodosa a mikroskopické polarteriitidy se objevují nejen postižení větších cév, cév menšího průsvitu, ale i postižení celých orgánů. Zejména mikroskopická polyarteritida však díky afinitě k vasa vasorum může být příčinou i zvýšené akumulace v aortě. Stěna aorty pak bývá v CT obrazu rozšířená, sytící se kontrastní látkou. V diferenciální diagnostice největší pochybnosti může navodit zvýšená akumulace ^{18}F-FDG v aterosklerotický změněných tepnách, protože celulární substrát aterosklerotických plátů je totožný s buněčnou zánětlivou reakcí. Vzhledem k přítomnosti makrofágů monocytárního původu v plátech je u difuzních postižení tepen často přítomné zvýšení akumulace ^{18}F-FDG (16). Na možnost chybné interpretace ukazuje i jeden z našich nesprávně hodnocených nálezů.

Systémová onemocnění pojiva často v sobě spojují postižení více anatomických oblastí nebo orgánových soustav. U nemocných s horečkou nejasného původu se nejčastěji objevují mezi pomocí PET/CT diagnostikovanými etiologickými jednotkami onemocnění typu systémového lupus erythematodes, Stillova nemoc dospělých a také polymaylgia

rheumatica. Častým jevem je u těchto onemocnění překryvné postižení mezi jednotlivými skupinami onemocnění pojiva, někdy i mezi onemocněními ze skupiny vaskulitid. K diferenciální diagnostice často pomůže charakter vícečetné akumulace ^{18}F-FDG v kombinaci s vyšetřením přítomnosti antinukleárních protilátek a cytoplazmatických protilátek proti neutrofilním granulocytům – ANCA (9, 14). Pozitivita těchto protilátek dovolí rozlišit mezi změnami při lupus erythematodes a mikroskopické polyarteritidě. Významné jsou nálezy při CT – především při hodnocení HRCT plic a skeletu. Typické změny v plicním parenchymu nebo nález kloubního postižení u Bechtěrevovy choroby jsou pak zásadní při stanovení diagnózy.

U zánětů infekčního původu disponují metody nukleární medicíny řadou dalších možností zobrazení – leukocytární scintigrafie, scintigrafie ^{67}Ga a scintigrafie s granulocyty značenými ^{111}In nebo ^{99m}Tc a PET s ^{18}F-FDG značenými leukocyty (7, 10, 11, 15). Při srovnání s ^{18}F-FDG-PET jde o metody, které jsou cílené na zánětlivou reakci s podílem neutrofilní populace. Proto jsou při komparativních studiích získávány výsledky u infekčních zánětů lepší než u PET (14). Kjael et al. udávají 71% senzitivitu indiové scintigrafie ve srovnání s 50% senzitivitou ^{18}F-FDG-PET (15).

Jak ukazují naše výsledky, v diferenciální diagnostice horečky nejasné etiologie pomocí PET/CT hraje výraznou úlohu hodnocení CT vyšetření. Kromě hodnocení solidních abdominálních orgánů v arteriální a portální fázi nástřiku – s posouzením především jaterního parenchymu a střevní stěny – umožní CT také posoudit strukturu plicního parenchymu. Významné je zejména hodnocení subtilních změn v intersticiu plic. Intersticiální infiltrace plicní tkáně obvykle z důvodu rozměrů pod prostorovým rozlišením PET mívají pomocí této metody nediferencovatelné. HRCT naopak díky typickým změnám pro intersticiální postižení některými onemocněními – sarkoidózou, tuberkulózou, systémová onemocnění pojiva, bronchiolitida a další – výrazně přispívá k vyššímu podílu objasněných případů HNP. Podílí se na bližší specifikaci příčiny HNP tím, že v případě uniformního nálezu zvýšené akumulace ^{18}F-FDG v kostní dřeni, v uzlinách nebo v pojivové tkáni bez diferencovatelných změn akumulace ^{18}F-FDG v plicním parenchymu prokážou patologický morfologický nález. Také u mitigovaných septických stavů může posouzení plicního parenchymu být pod rozlišením PET.

CT přispívá také k detailnější lokalizaci, ale i bližší specifikaci postižení v oblasti axiálního skeletu. Jde o posouzení postižení v oblasti intervertebrálních disků a také v oblasti intervertebrálních skloubení, kdy CT obraz dovolí posoudit jiné příčiny akumulace ^{18}F-FDG, zejména v potraumatických změnách. V případě CT nálezů osteosklerózy mramorovitého typuje možné diferencovat ostemyelofibrózu.

Studie u nemocných s HNP udávají počet vyšetření s jasným klinickým efektem pro objasnění příčiny HNP mezi 33 % (9, 18) a 65 % (14). Celkovou objasněnost příčiny HNP kombinací PET a metod imunologických udávají 50 % (9) a 82 % (14). Domníváme se, že naše výsledky s vysokým podílem objasněnosti 92 % odráží zejména dva významné faktory – zaprvé: stejně jako v jiných indikacích ^{18}F-FDG-PET/CT důkladné hodnocení diagnostického CT (21, 22) – hodnocení multiplanárních zobrazení, CT-angiografie (21) a HRCT plic; zadruhé – doplnění kompletního imunologického vyšetření s posouzením humorální i buněčné imunity u nemocných s nálezem zvýšené akumulace FDG v kostní dřeni, játrech, slezině či místních uzlinách u nemocných, kde biopsie nevede k finální diagnóze (9, 14).

ZÁVĚR

PET/CT může zásadním způsobem přispět k rozpoznání příčiny horečky nejasného původu. Problematická interpretace aktivace kostní dřeně a mízních uzlin může být vhodně doplněna vyšetřením imunity nebo cílenou biopsií, což rovněž přispělo v našem souboru k vyššímu podílu objasněných případů než u studií ostatních. Velkým přínosem k definitivnímu stanovení diagnózy je hodnocení akumulace FDG ve stěně cév u vaskulitid, výhodné je i monitorování efektu terapie.

LITERATURA

1. **Petersdorf RG, Beeson PB.** Fever of unexplained origin: report on 100 cases. Medicíne 1961; 40: 1–30.
2. Petersdorf RG. Fever of unknown origin. An old friend revisited. Arch Intern Med 1992; 152: 21–22.
3. **de Klein EM. Vandenbroucke JP, van der Meer JW.** Fever of unknown origin (FUO). I A. prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using epidemiologic entry kriteria. The Netherlands FUO Study Group. Medicíne 1997; 76: 392–400.
4. **Sugawara Y, Braun DK, Kison PV et al.** Rapid detection of human infections with fluorine – 18 fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: preliminary results. Eur J Nucl Med 1998; 25: 1238–1243.
5. **Kubota R, Yamada S, Kubota K Ishiwata K Tamahashi N, Ido T.** Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose *in vivo*: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. J Nucl Med 1992; 33: 1972–1980.
6. **De Winter F, Vogalaers D, Gemmel F, Dierckx RA.** Promising role of 18-F-fluoro-D-deoxyglucose positron emission tomography in clinical infectious diseases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21: 247–257.
7. **Forstrom LA, Mullan BP, Hung JC, Lowe VJ, Thorson LM.** ^{18}FDG labeling of human leukocytes. Nucl Med Commun. 2000; 23: 721–725.
8. **Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH, et al.** A prospective multi-centre study of the value of FDG-PET as part of structured diagnostic protocol in patiens with fever of unknown origin. Eur J Nucl Med 2006; 34: 694–703.
9. **Knockaert DC, Vanneste LJ, Venneste SB, Bobbaers HJ.** Fever of unknown origin in the 1980s. An update of diagnostic spektrum. Arch Int Med 1992; 1952: 51–55.
10. **Reichem JT, Prante O, Gack M, Schmiedenhausen K, Kuvert T.** Uptake of (^{18}F)-fluorodeoxyglucose in human monocyte-macrophage in vitro. Eur J Nucl Med 2003; 30: 267–273.

11. **Meller J, Sahlmann C-O, Scheel AK.** ^{18F}FDG PET and PET/CT in fever of unknown origin. J Nucl Med 2007; 48: 35–45.
12. **Mamede H, Higashi T, Kitaichi M, et al.** FDG uptáme and PCA, Glut-1 and hexokinase–II expressions in cancor and inflammatory lesions of the lung. Neoplasia 2005; 7: 369–379.
13. **Mochizuki T, tsukamoto E, Kuge Y et al.** FDG using and glukose transporter subtype expressions in experimental tumor and inflammation models. J Nucl Med 2001; 25: 1551–1555.
14. **Bleeker-Rovers CP, De Klein EM, Corstens FHM, van der Meer JWM, Oyen WJG.** Clinical value of FDG PET in patiens with fever of unknown origin and patiens suspected of focal infection or inflammation. Eur J Nucl Med 2004; 31: 29–37.
15. **Kjael A, Lebech AM, Eigtved A, Hojgaard S.** Fever of unknown origin: prospective comparison of diagnostic value of ^{18}F-FDG PET and ^{111}In-granulocyte scintigraphy. Eur J Nucl Med 2004; 31: 622–626.
16. **Belhocine T, Blockmans D, Hustinx R, Vandevivere J, Mortelmans L.** Imaging of large vesel vasculitis with ^{18}FDG PET: illusion or reality? A critical review of the literature data. Eur J Nucl Med 2003; 30: 1306–1313.
17. **Walter MA, Mezer RA, Schindler C, Miller-Brand J, Tyndall A, Nitzsche EU.** The value of (^{18}F)FDG-PET in the diagnosis of large-vessel vasculitis and the assessment of activity and extent of disease. Eur J Nucl Med 2005; 32: 674–681.
18. **Jarušková M, Bělohlávek O.** Role of FDG-PET and PET/CT in the diagnosis of prolonged fibrile states. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; 33: 913–918.
19. **Ribrag V, Vanel D, Leboulleux S, et al.** Prospective study of bone marrow infiltration in aggressive lymphoma by three independent methods: Whole-body MRI, PET/CT and bone marrow biopsy. Eur J Radiol. 2007; (Epub ahead of print).
20. **Morimoto T, Tateishi U, Maeda T, et al.** Nodal status of malignant lymphoma in pelvic and retroperitoneal lymphatic pathways: Comparison of integrated PET/CT with or without contrast enhancement. Eur J Radiol 2007; (Epub ahead of print).
21. **Ferdová E, Ferda J Záhlava J, et al.** Komplementární úloha dvoufázové MDCT angiografie a ^{18}F-FDG-PET v hybridním zobrazení PET/CT hepatocelulárního karcinomu. Ces Radiol 2007; 61: 44–53.
22. **Votrubová J, Fencl P.** Hybridní zobrazování PET/CT. Ces Radiol 2004; 58: 333–338.

recenze

O. Schober, W. Heindel

PET-CT

Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2008; 320. ISBN 978-3-13-143221-6.

Výpravná publikace obsahuje důkladně vysvětlené teoretické a technické základy hybridní metody PET/CT: Podrobně jsou rozebrány problémy využití jednotlivých radiofarmak, kromě nejrozšířenějších fluorovaných jsou zde nejen teoreticky zmíněny možnosti užití i preparáty na bázi uhlíku i jiných dalších pozitronových zářičů, ale prezentovány jsou i konkrétní možnosti využití v současné nebo blízce budoucí praxi.

Význam správné přípravy nemocných před vyšetřením je zdůrazněn v části publikace, která se věsnuje praktickému zhotovování vyšetření. Pro duši radiologa, fanouška multidetektorové výpočetní tomografie je v tomto oddíle poněkud smutné, že vyšetření prováděná na přístroji se šestnáctiřadým subsystémem CT nevyužívají všech možností současné CT techniky. Podobně tak i v oddíle interpretace hybridního zobrazení poněkud čtenář, který není obeznámený s CT diagnostikou (především se specializací v nukleární medicíně), nezíská potřebné informace o způsobu hodnocení CT. Radiologovi však jistě tento nedostatek nahradí jiná z Thiemeho CT publikací nebo jeho vlastní zkušenosti.

Nicméně v oddílech věnovaným po skupinách diagnostického využití PET/CT je naopak nutné vyzdvihnout systematickou prezentaci nejen nejdůležitějších indikací a nálezů, ale také velmi užitečné tabulky mezinárodně uznávaného stagingu nádorů, tabulky metaanalýz a výsledků studií. Kromě převládajícího využití fluorodeoxyglukózy jsou zde zdůrazněna i využití jiných radiofarmak – neurotransmiterových, fluorothymidinu i acetátu.

Čtenářům znalým německého jazyka lze tuto publikaci jednoznačně doporučit. Domnívám se, že jde o základní knihu, která má větší význam pro radiology, neměla by chybět v knihovně každého z větších radiologických pracovišť. Publikace jistě pomůže radiologům bez praktických znalostí s PET/CT v orientaci v nové zobrazovací metodě, jejich indikacích, výhodách a nevýhodách. Pro lékaře nukleární medicíny lze knihu jistě vzít do ruky jako první informaci o výpočetní tomografii. Pro nás, prakticky provádějící PET/CT, jde o krásnou publikaci, která nám dovolí porovnat si kvalitu a výsledky práce se špičkovým německým pracovištěm PET/CT.

doc. MUDr. Jiří Ferda, Ph.D.