

LAVORO ORIGINALE

**¹⁸FDG-PET e vasculiti dei grandi vasi:
studio preliminare su 25 pazienti****¹⁸FDG-PET and large vessel vasculitis: preliminary data on 25 patients***M. Bruschi¹, F. De Leonardis¹, M. Govoni¹, M. Roncali², N. Prandini², R. La Corte¹,
L. Feggi², F. Trotta¹**¹*Cattedra e Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,
Università degli Studi di Ferrara;*²*Struttura Complessa di Medicina Nucleare, Dipartimento di Diagnostica per Immagini e Medicina di Laboratorio;
Azienda Ospedaliera-Universitaria "Ospedale S. Anna" di Ferrara***SUMMARY**

Objective: To evaluate the predictive value of clinical and biochemical features when compared to ¹⁸FDG-PET in the diagnostic work-up of large vessel vasculitis (LVV).

Methods: Twenty-five patients underwent ¹⁸FDG-PET for the clinical suspect of LVV. All of them presented history of systemic symptoms lasting ≥ 6 months and laboratoristic evidence of persistently high markers of inflammation. The patients were stratified according with: i) clinical manifestations, defined as presence of one or more ACR criteria for the classification of LVV; ii) laboratory investigations: Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) higher or lower than 50 mm/h, C-Reactive Protein (CRP) higher or lower than 2 mg/dl; iii) prednisone dose in the 4 weeks preceding PET examination.

Results: The total number of positive PET was higher in the group without clinical ACR criteria and in the group with inflammation markers under the established cut-off. The number of scans consistent with LVV was higher in the groups presenting one or more clinical criteria for LVV but in those with very high ESR and CRP. In all the cases differences between groups were not statistically significant. A clear cut negative correlation between steroid dose and number of scans suggestive for LVV has been observed.

Conclusions: Diagnosis of LVV remains challenging, especially in patients presenting with a constellation of non-specific symptoms and laboratory findings. In this study, both clinical and biochemical features show low correlation with a vasculitic pattern of FDG uptake. In our experience ¹⁸FDG-PET represents an useful diagnostic tool in early stages of LVV and a powerful instrument to follow the treatment responses.

Reumatismo, 2008; 60(3):212-216

*Lavoro premiato al XLIV Congresso SIR, Venezia 2007.

INTRODUZIONE

La tomografia a emissione di positroni con ¹⁸fluoro-desossiglucosio (¹⁸FDG-PET) riveste un ruolo fondamentale nel management dei pazienti

oncologici. Le proprietà del ¹⁸FDG, un tracciante sintetico che ha un comportamento biologico simile alla molecola di glucosio, possono essere sfruttate anche in altre condizioni patologiche caratterizzate da un elevato metabolismo cellulare. A partire dalla fine degli anni '90 un interesse crescente è stato riservato ai nuovi potenziali campi di applicazione clinica della PET diversi da quello oncologico. In ambito reumatologico numerosi studi hanno dimostrato l'utilità della PET nel work-up diagnostico delle vasculiti dei grossi vasi (VGV): l'arterite gigantocellulare (AGC) e l'arterite di Takayasu (AT). La PET si è infatti rivelata più sensibile di altre metodiche di imaging per la diagnosi precoce di VGV e il monitoraggio della

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Marco Bruschi
Cattedra e Unità Operativa Complessa di Reumatologia
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università degli Studi di Ferrara
Azienda Ospedaliera-Universitaria Ospedale S. Anna
Corso della Giovecca 203 - 44100, Ferrara
E-mail: bruschi.marco@gmail.com

attività di malattia in corso di terapia (1-6). Tuttavia il suo utilizzo risulta ancora limitato nella pratica clinica per la mancanza di criteri diagnostici validati ed è ostacolato da difficoltà di ordine logistico-organizzativo legate alla priorità di accesso alla metodica da parte dei pazienti oncologici. Scopo di questo studio è stato valutare la performance predittiva di elementi clinici e laboratoristici nei confronti della PET in un gruppo di pazienti giunti alla nostra osservazione nel sospetto di VGV.

MATERIALI E METODI

In questa analisi retrospettiva sono stati inclusi tutti i pazienti giunti consecutivamente all'osservazione presso l'Unità Operativa di Reumatologia dell'Università di Ferrara, sottoposti a PET total-body nel sospetto di VGV in un periodo compreso tra novembre 2004 e aprile 2007. Tutti i pazienti presentavano sintomi costituzionali da almeno 6 mesi (almeno 2 tra: calo ponderale, astenia, febbre, artromialgie) e indici di flogosi persistentemente elevati rilevati in almeno 3 occasioni diverse. In tutti i casi erano state precedentemente escluse diagnosi di infezioni, neoplasie e connettiviti mediante indagini laboratoristiche e strumentali di primo e secondo livello.

I pazienti sono stati sottoposti a scansione PET/CT Total Body utilizzando un tomografo Siemens Biograph T6, con campo di vista assiale di 10 cm e scansione su testa, torace, addome e radici degli arti inferiori eseguita alla velocità di 5 minuti per lettino. Un'ora prima dell'acquisizione, al paziente sono stati iniettati e.v. 3.7 Mbq/kg di ¹⁸FDG, previa adeguata idratazione e digiuno di almeno 6 ore. Le immagini PET ottenute, sia non corrette che corrette per l'attenuazione mediante tomografo TC, sono state esaminate anche tramite tecnica di fusione con le immagini TC.

I grossi vasi del collo (arterie carotidi), toracici (arteria succlavia, aorta ascendente, arco aortico, aorta discendente), addominali (aorta addominale, arterie iliache) e degli arti inferiori (arterie femorali) sono stati valutati in funzione della captazione di ¹⁸FDG e classificati assegnando il seguente score: 0 nel caso di assente visualizzazione, 1 nel caso di minima visualizzazione (intensità inferiore al parenchima epatico), 2 per intensità moderate (paragonabili a quella epatica), 3 per intensi valori di attività (superiori a quella epatica). I punteggi 0 e 1 sono stati considerati come negativi, mentre gli scores 2 e 3 come positivi.

La popolazione in esame è stata successivamente stratificata in base a tre criteri:

1. caratteristiche cliniche, definite in base alla presenza di almeno uno dei criteri classificativi ACR del 1990 per AT e AGC (7, 8);
2. caratteristiche laboratoristiche, definite in base all'entità della elevazione degli indici di flogosi. È stato prescelto come cut-off un valore di velocità di eritrosedimentazione (VES) pari a 50 mm/h (metodo Test1™) e di proteina C reattiva (PCR) pari a 2 mg/dl;
3. dosaggio della terapia steroidea assunto stabilmente da almeno un mese (alto dosaggio: >25 mg/die; medio dosaggio: 7,5-25 mg/die; basso dosaggio: <7,5 mg/die; nessuna terapia in atto al momento della esecuzione dell'esame).

Per l'analisi statistica di confronto tra i diversi gruppi è stato utilizzato il Test esatto di Fisher.

RISULTATI

Sono stati selezionati 25 pazienti (9 maschi, 16 femmine; età mediana 58 anni, range 23-82). Diciassette pazienti (68%) presentavano elementi clinici suggestivi di VGV, di cui 3 soddisfacevano i criteri ACR per AT e 3 per AGC. In questo gruppo le scansioni eseguite sono risultate ipercaptanti nel 41% dei casi: sei compatibili con VGV e una con patologia di verosimile natura neoplastica. Otto pazienti (32%), cinque dei quali soddisfacenti i criteri di Petersdorf per febbre di origine sconosciuta (9), non presentavano elementi suggestivi di VGV. In cinque di questi (62%) è stato dimostrato un iperaccumulo del ¹⁸FDG, compatibile in due casi con VGV. Indici di flogosi al di sopra del cut-off stabilito sono stati riscontrati in 16 pazienti (64%); in questo gruppo le scansioni PET sono risultate ipercaptanti in 6 pazienti (37%), con un quadro compatibile con VGV in 4 casi.

Nei restanti 9 pazienti (36%) con indici di flogosi al di sotto del cut-off stabilito la PET è risultata positiva in 6 casi (66%), di cui 4 compatibili con VGV. I valori medi di VES e PCR nei gruppi che presentavano o meno una aumentata captazione di ¹⁸FDG sono riportati in figura 1. In nessun caso il confronto tra i gruppi esaminati ha mostrato la presenza di differenze statisticamente significative nella capacità predittiva da parte dei parametri clinici e di laboratorio sull'esito della scansione PET (dati non riportati). I risultati delle scansioni PET in funzione della dose steroidea sono riportati nelle Tabelle I-III.

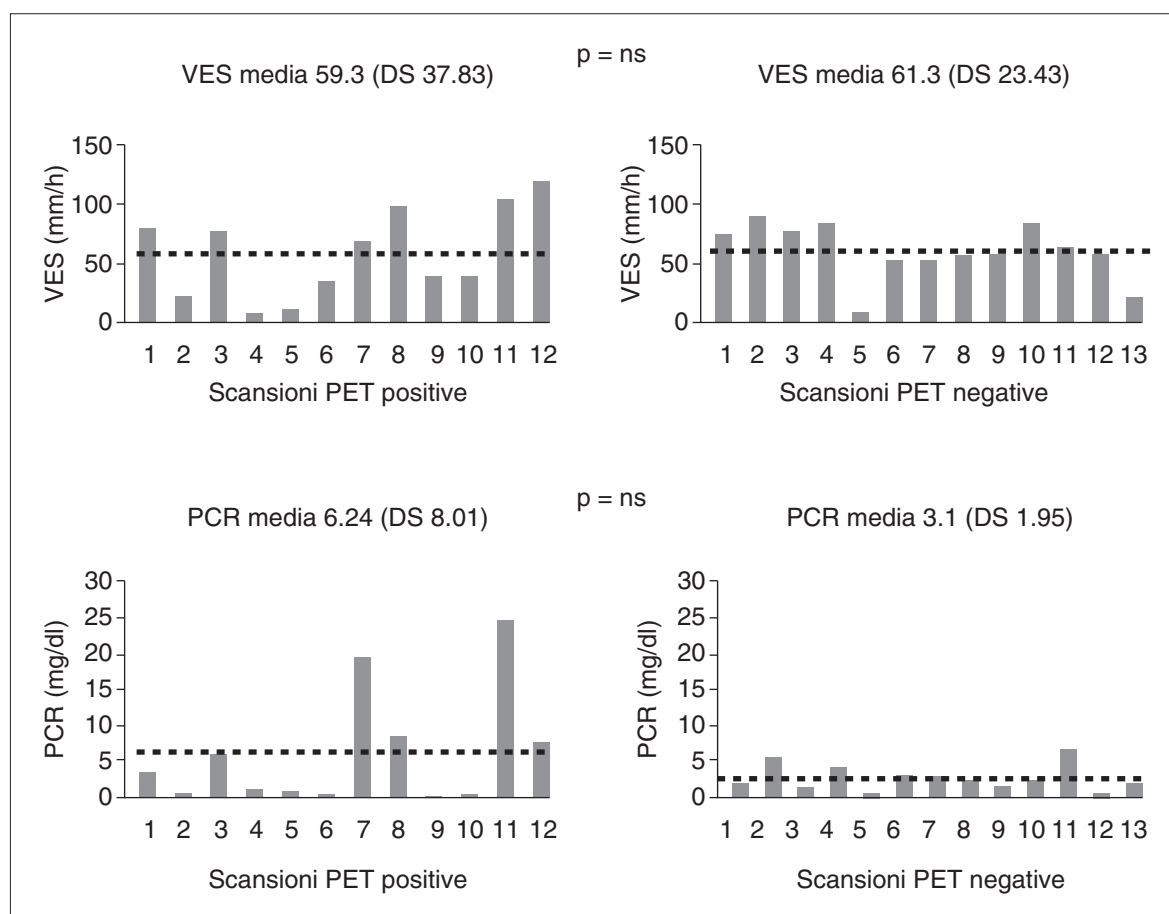


Figura 1 - Valori di VES e PCR nei sottogruppi con PET positiva o negativa.

Tabella I - Confronto tra risultati PET e dose di steroidi.

	Alto dosaggio	Medio dosaggio	Basso dosaggio	Nessuna terapia
% Pz (n.)	8 (2)	48 (12)	24 (6)	20 (5)
% PET + (n.)	0 (0)	42 (5)	50 (3)	80 (4)

Tabella II - Confronto tra risultati PET e dosaggio di steroide in relazione alla presenza di elementi clinici suggestivi di VGV.

Clinica presente	Dosaggio medio/alto	Dosaggio basso/assente
% Pz (n.)	70.6 (12)	29.4 (5)
% PET + (n.)	33.3 (4)	60 (3)
Clinica assente		
% Pz (n.)	25 (2)	75 (6)
% PET + (n.)	50 (1)	66.7 (4)

Tabella III - Confronto tra risultati PET e dosaggio di steroide in relazione all'incremento degli indici di flogosi.

VES >50 mm/h PCR >2 mg/dl	Dosaggio medio-alto	Dosaggio basso/assente
% Pz (n.)	62.5 (10)	37.5 (6)
% PET + (n.)	30 (3)	50 (3)
VES <50 mm/h PCR <2 mg/dl		
% Pz (n.)	44.5 (4)	55.5 (5)
% PET + (n.)	50 (2)	80 (4)

DISCUSSIONE

La diagnosi di VGV così come la sua stadiazione e la determinazione della attività di malattia rimangono ancora oggi una sfida per il clinico, soprattutto nei pazienti che presentano, tipicamente in fase precoce, quadri clinici atipici e poco specifici.

I criteri ACR '90 comunemente utilizzati per la classificazione delle VGV permettono la diagnosi di AGC o AT con elevata sensibilità e specificità, particolarmente nei casi in cui si dimostri un reperto biptico compatibile (1). La biopsia dell'arteria temporale eseguita in casi di sospetta ACG può risultare falsamente negativa dal momento che le lesioni vascolari hanno una distribuzione segmentaria localizzata (10, 11); inoltre in molti casi l'inizio della terapia steroidea non può essere procrastinato a causa dell'elevato rischio di complicanze, contribuendo così a mascherare il quadro infiammatorio. Si ritiene che in casi di sospetta ACG con biopsia dell'arteria temporale negativa la presenza di una ipercaptazione di ¹⁸FDG a livello delle arterie extracraniche sia un utile strumento per la diagnosi di VGV (12, 13). Nel caso della AT una diagnosi istologica è possibile solo quando i pazienti vengono sottoposti a procedure chirurgiche di rivascolarizzazione o in occasione di autopsie. Inoltre le tipiche anomalie arteriografiche caratterizzate da lesioni obliterative vascolari, dilatazioni post-stenotiche e aneurismi aortici rappresentano eventi tardivi del processo patologico (14); la loro identificazione coincide con lunghi tempi di latenza diagnostica e una ridotta probabilità di successo terapeutico.

A partire dal 1999 diversi Autori hanno documentato che una aumentata captazione del ¹⁸FDG a livello delle arterie di grosso calibro è tipica in corso di VGV (13, 15), rilevando valori di sensibilità della metodica variabili dal 56% al 92% e di specificità compresi tra il 98% e il 100% (2, 5, 12). È stato dimostrato che la PET possiede una sensibi-

lità superiore rispetto alla RM nello studio delle VGV in fase precoce, essendo in grado di identificare un numero maggiore di regioni coinvolte dal processo infiammatorio. La PET inoltre risulta più attendibile della RM nel monitoraggio della attività di malattia durante terapia (3, 4).

Nella nostra esperienza la PET è stata utilizzata in pazienti altamente selezionati la cui storia clinica, relativamente breve, poneva dubbi riguardo l'utilità dell'esecuzione in prima istanza di procedure diagnostiche invasive come l'angiografia, la cui sensibilità è bassa in fase precoce.

I nostri dati mostrano come la performance diagnostica della PET sia stata complessivamente elevata e suggeriscono che il suo impiego in fase precoce possa risultare utile soprattutto in presenza di condizioni cliniche poco caratterizzate. In tali situazioni la PET può contribuire a ridurre la latenza diagnostica, permettendo di instaurare terapie in condizioni di danno vascolare ancora potenzialmente reversibile.

È stata inoltre osservata una relazione inversa tra il dosaggio della terapia steroidea e il numero di PET positive, in apparenza indipendente dalla presenza di elementi clinici e laboratoristici suggestivi per una VGV. Questo dato, oltre a richiamare l'attenzione sul ben noto "effetto mascheramento" della terapia cortisonica, supporterebbe in modo indiretto anche l'evidenza della utilità della metodica nel monitoraggio della attività di malattia (2, 4, 5). In conclusione i nostri dati, seppur preliminari, suggeriscono la necessità di delineare con maggiore esattezza la collocazione della PET nel complesso work-up diagnostico delle VGV. Allo stato attuale infatti, a fronte di una provata utilità dei criteri classificativi ACR in fase avanzata di malattia, è necessario identificare con ulteriori studi su casistiche più numerose strumenti diagnostici di riferimento dotati di elevata sensibilità e specificità nelle fasi precoci di malattia.

RIASSUNTO

In questo studio è stata valutata la performance predittiva di elementi clinici e laboratoristici nei confronti della ¹⁸FDG-PET in un gruppo di pazienti con sospetta vasculite dei grossi vasi (VGV). I nostri dati hanno evidenziato l'utilità della PET nel work-up diagnostico delle VGV. È stata inoltre osservata una relazione inversa tra il dosaggio della terapia steroidea e il numero di PET positive, in apparenza indipendente dalla presenza di elementi clinici e laboratoristici. Il ruolo della PET nel management delle VGV, in particolare per la diagnosi precoce e il monitoraggio della attività di malattia dovrà essere confermato da ulteriori studi su più ampie casistiche di pazienti selezionati.

Parole chiave - Vasculiti dei grossi vasi, arterite di Takayasu, arterite a cellule giganti, ¹⁸FDG-PET.

Key words - Large vessel vasculitis, Takayasu arteritis, giant cell arteritis, ¹⁸FDG-PET.

BIBLIOGRAFIA

1. Belhocine T, Blockmans D, Hustinx R, Vandevivere J, Montelmans L. 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* 2003; 30: 1305-13.
2. Webb M, Chambers A, AL-Nahhas A, mason JC, Maudlin L, Rahman L, Frank J. The role of 18F-FDG PET in characterising disease activity in Takayasu arteritis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 627-34.
3. Meller J, Grabbe E, Becker W, Vossenhich R. Value of F-18 FDG hybrid camera PET and MRI in early takayasu aortitis. *Eur Radiol* 2003; 13: 400-5.
4. Meller J, Strutz F, Siefker U, Scheel A, Sahlmann CO, Lehmann K, et al. Early diagnosis and follow-up of aortitis with [¹⁸F]FDG PET and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 730-6.
5. Walter MA, Melzer RA, Schindler C, Muller-Brand J, Tyndall A, Nitzsche EU. The value of [¹⁸F]FDG-PET in the diagnosis of large-vessel vasculitis and the assessment of activity and extent of disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 674-81.
6. Blockmans D, de Ceuninck L, Vanderschueren S, Knockaert D, Mortelmans L, Bobbaers H. Repetitive ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a prospective study of 35 patients. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 131-7.
7. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1129-34.
8. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1122-8.
9. Petersdorf RG. Fever of unknown origin. An old friend revisited. *Arch Intern Med* 1992; 152: 21-2.
10. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 261-71.
11. Gonzalez-Gay MA, GarciaPorrua C, Llorca J, Gonzalez-Louazo C, Rodriguez-Ledo P. Biopsy-negative giant cell arteritis: clinical spectrum and predictive factors for positive temporal artery biopsy. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 249-56.
12. Blockmans D, Stroobants S, Maes A, Mortelmans L. Positron emission tomography in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: evidence for inflammation of the aortic arch. *Am J Med* 2000; 108: 246-9.
13. Blockmans D, Maes A, Stroobants S, Nuyts J, Bormans G, Knockaert D, Bobbaers H, Mortelmans L. New arguments for a vasculitic nature of polymyalgia rheumatica using positron emission tomography. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 444-7.
14. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, Hoffman GS. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994; 120: 919-29.
15. Hara M, Goodman PC, Leder RA. FDG-PET finding in early-phase Takayasu arteritis. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23: 16-18.