

A ^{18}F -FDG-PET/CT helye az ismeretlen eredetű láz diagnosztikai algoritmusában

Šteňová, Emőke dr.¹ ■ Povinec, Pavol dr.² ■ Tarabčáková, Lenka dr.³
Szekanecz Zoltán dr.⁴ ■ Szamosi Szilvia dr.⁴

¹1st Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Comenius University in Bratislava and University Hospital Bratislava, Slovakia

²Biont s.r.o., Bratislava, Slovakia

³Department of Rheumatology, Saint Michael's Hospital, Bratislava, Slovakia

⁴Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

Az ismeretlen eredetű láz gyakori differenciáldiagnosztikai probléma az orvostudományban. A kórkép első definiálása óta eltelt több mint 60 év, és a diagnosztikai eljárások állandó fejlődése és tökéletesítése ellenére továbbra is kihívást jelent a kezelőorvos számára a differenciáldiagnosztika és a megfelelő terápia megválasztása. Az orvosi szakirodalom legalább 200 betegséget tart számon, amely ismeretlen eredetű lázzal manifesztálódhat, és ezek igen széles klinikai spektrumot ölelnek fel. A hospitalizációt igénylő betegek esetében hozzávetőlegesen 1,5–3%-ban van jelen ismeretlen eredetű láz. Az elmúlt évtizedekben többször változott nemcsak az ismeretlen eredetű láz definíciója, de az ajánlott kivizsgálási protokoll is. A pozitronemissziós tomográfia a legmodernebb képalkotó eljárások közé tartozik, s nagyban hozzájárul a bonyolult esetek összefüggéseinek feltárásához és a helyes diagnózis felállításához. A jelen közlemény célja, hogy átfogó képet nyújtson az ismeretlen eredetű lázat kiváltó betegségekről, a leggyakrabban használt diagnosztikai algoritmusokról, valamint rávilágít a pozitronemissziós tomográfia fontos szerepére e betegségek okainak feltárásában.

Orv Hetil. 2022; 163(49): 1935–1942.

Kulcsszavak: ismeretlen eredetű láz, fertőzés, diagnosztika, reumatológiai betegségek, pozitronemissziós tomográfia

Diagnostic value of ^{18}F -FDG PET/CT in fever of unknown origin

Fever of unknown origin is a common differential diagnostic problem in medicine. More than 60 years have passed since the first established definition of the disease, and despite constant development and improvement of diagnostic procedures, the differential diagnosis and choosing adequate therapy still remains a challenge in this patient population. The medical literature lists at least 200 diseases that may manifest with fever of unknown origin, and it encompasses a wide clinical spectrum. This symptom is present in approximately 1.5–3% of hospitalized patients. In recent decades, not only the concept of fever of unknown origin has changed several times, but the recommended differential diagnostic procedures as well. Positron emission tomography is one of the latest imaging procedures that also contributes to establishing the correct diagnosis. The purpose of this publication is to provide an overview of different diseases which might cause fever of unknown origin, and the most frequently used diagnostic algorithms, moreover to highlight the importance of positron emission tomography in the evaluation of the aetiology of fever of unknown origin.

Keywords: fever of unknown origin, infection, diagnostics, rheumatic diseases, positron emission tomography

Šteňová, E, Povinec, P, Tarabčáková, L, Szekanecz Z, Szamosi Sz. [Diagnostic value of ^{18}F -FDG PET/CT in fever of unknown origin]. Orv Hetil. 2022; 163(49): 1935–1942.

(Beérkezett: 2022. július 26.; elfogadva: 2022. szeptember 13.)

Rövidítések

¹⁸FDG = ¹⁸fluoro-dezoxi-glükóz; ANCA = antineutrophil citoplazmatikus antitest; CRP = C-reaktív protein; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; CT = (computed tomography) komputertomográfia; Hgb = hemoglobin; HIV = humán immundeficiencia-vírus; IgG = immunoglobulin-G; NIID = (non-infectious immune-mediated inflammatory disease) nem infekciózus immunmediált gyulladási betegség; NPV = (negative predictive value) negatív prediktív érték; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-lánreakció; PET = pozitronemissziós tomográfia; PPV = (positive predictive value) pozitív prediktív érték; SAA = szérumszulfonid-A; SLE = szisztémás lupus erythematosus; We = Westergren-vizsgálat, vörösvértest-süllyedés

Az ismeretlen eredetű láz definíciója

Az orvosi szakirodalom legalább 200 betegséget tart számon, amely ismeretlen eredetű láz formájában manifesztálódhat [1]. A kórházban kezelt betegek hozzávetőlegesen 1,5–3%-ában van jelen ez a kórkép, és ezekben az esetekben az ismeretlen eredetű lázzal kapcsolatba hozható mortalitási arány 12–35% [2]. A kórkép definícióját először *Petersdorf és Beeson* [3] fogalmazta meg 1961-ben a következők szerint: legalább három hétig tartó >38,3 °C-os láz, melynek eredetét egyhetes kórházi tartózkodás során végzett vizsgálatok ellenére sem sikerült megállapítani. A választott háromhetes határérték célja az önkorlátozó vírusfertőzések és az ún. habituális hipertermia kizárása volt, mivel az ismeretlen eredetű lázban szenvedő betegek többségénél fertőző betegség igazolódott. Már régebben is feltételezték, hogy az ismeretlen eredetű láz oka a legtöbbször valamilyen gyakori betegség atípusos megnyilvánulása, nem pedig ritka kórkép áll a háttérben [3]. A diagnosztikai módszerek fokozatos fejlődésével azonban ez a meghatározás módosult. *Durack és Street* [4] 1991-ben az ismeretlen eredetű láz eseteit 4 alapvető csoportba osztotta: klasszikus, nosocomialis, neutropeniás és a humán immundeficiencia-vírus (HIV) okozta fertőzéssel összefüggő betegségek. Az ismeretlen eredetű láz időkritériumát szintén módosították: a megerősített diagnózis hiánya három ambuláns vizsgálat vagy háromnapos kórházi kezelés után. Ez az idő szükséges a hemokultúra inkubálásához és a tuberkulin-bőrpróba kiértékeléséhez [2, 4]. A klasszikus ismeretlen eredetű lázzal szemben a többi csoportba sorolt betegségek esetében általában egyszerűbb a diagnózis felállítása, és a megfelelő antimikrobiális terápia pozitív hatása pár napon belül észlelhető [2–4]. A klasszikus ismeretlen eredetű láz esetében nem ajánlott ennek empirikus alkalmazása, miután elfedheti a tüneteket, és meghosszabbíthatja a diagnózisig eltelt időt [2, 4]. A mikrobiológiai diagnosztika, főleg a polimeráz-lánreakción (PCR) alapuló tesztek és képalkotó eljárások (CT, PET) továbbfejlesztésével az ismeretlen eredetű láz definíciója tovább finomodott. Az innovatív szerológiai, laboratóriumi és képalkotó technológiák ellenére a bete-

1. táblázat | Az ismeretlen eredetű láz definíciója *Wright és mtsai* szerint [5]

Állandó vagy rekurrens láz ≥38,0 °C (100,4 °F)

A láz időtartama >3 hét

Immunkompetens beteg*

A diagnózis felállításának eredménytelensége az ajánlott protokoll alapján, mely a következő minimális vizsgálatokat tartalmazza:

- 1) *laboratóriumi vizsgálatok* – teljes vérvkép, Westergren, CRP, ferritin, átfogó metabolikus panel (a kalciumszintet és a májfunkciós tesztek is beleértve);
- 2) *mikrobiológiai vizsgálatok* – hemokultúra (minimum 3, inkubáció 5 nap), általános vizeletvizsgálat, vizelettenyésztés, tuberkulin-bőrpróba vagy interferon-gamma-kibocsátási vizsgálat
- 3) *képalkotó vizsgálatok* – hasi ultrahang, posteroanterior és laterális mellkasi röntgenfelvétel, mellkasi/hasi/kismencedei CT

*Nem bizonyított: neutropenia (leukocytá <1,0 × 10⁹/l és/vagy granulocytá <0,5 × 10⁹/l legalább 1 hétig a láz kezdete előtti 3 hónapon belül, ismert HIV-fertőzés vagy hypogammaglobulinaemia (IgG a normálérték <50%-a), 10 mg prednizonon vagy azzal egyenértékű szteroidadag alkalmazása a láz kezdete előtti 3 hónapban legalább 2 hétig

CRP = C-reaktív protein; CT = komputertomográfia; IgG = immunoglobulin-G

gek egy részében a diagnosztikai protokollok még mindig nem bizonyultak eredményesnek a kórkép széles körű etiológiája miatt [2, 4]. *Wright és mtsai* [5] 2021-ben az ismeretlen eredetű láz kritériumainak új ajánlását dolgozták ki, mely a 1. táblázatban található. Néhány beteg esetében érdekes módon a láz mint meghatározó tünet nem jelenik meg, ugyanakkor a laboratóriumi vizsgálatok gyulladást mutatnak ki a gyorsult vörösvértest-süllyedés (Westergren – We), a magas C-reaktív protein (CRP) vagy szérumszulfonid-A (SAA) alapján, legalább három különböző alkalommal mérve. Ilyen esetben ismeretlen eredetű gyulladásról beszélünk [6].

Az ismeretlen eredetű láz etiológiája

Eredetüket tekintve az ismeretlen eredetű lázat kiváltó betegségek 4 nagy csoportba sorolhatók: 1) fertőzések; 2) rosszindulatú daganatok; 3) szisztémás és granulomatosisos betegségek; 4) egyéb kórképek [7]. Egyes szerzők egy 5. kategória bevezetését is javasolják, amely magában foglalná a nem diagnosztizált és idiopathiás ismeretlen eredetű lázat. Alapvetően ez az utóbbi csoport jelentené a valódi ismeretlen eredetű lázat, hiszen a többi esetben kiderül valamilyen konkrét etiológia [8]. A diagnosztikai eljárások fejlődésével az évek során változott a különböző kórképek egyes csoportokba történő besorolása. Néhány betegség kikerült a klasszikus ismeretlen eredetű láz csoportjából, mint például a HIV, vagy az autoimmun és gyulladási reumatológiai kórképek közül a szisztémás lupus erythematosus (SLE), a reumatoid arthritis, a juvenilis idiopathiás arthritis. Egy 2016. évi tanulmány alapján még mindig a leggyakoribbak a fertőző betegségek (37,8%), ezt követik a rosszin-

dulatú daganatos betegségek (25,6%), majd a nem fertőző gyulladási immunpatológiai kórképek (non-infectious immune-mediated inflammatory disease – NIID) következnek, beleszámítva a reumatológiai és granulomatosisos betegségeket (14,8%). Az 50 év feletti betegek esetében a prevalencia relatíve magasabb arányú, ebben a korcsoportban az ismeretlen eredetű láz hátterében akár 30%-ban is szisztémás gyulladási autoimmun betegség és vasculitis állhat. Ebből az óriássejtes arteritis prevalenciája körülbelül 12% az 50 év feletti ismeretlen eredetű lázas betegek között [9]. Az egyéb, a fenti kategóriákba nem besorolható betegségek az ismeretlen eredetű lázas esetek 17,5%-ában fordultak elő, míg a nem diagnosztizált esetek aránya 4,1% volt [10]. A leggyakrabban előforduló, ismeretlen eredetű lázzal társuló betegségek listáját a 2. táblázat tartalmazza. Az utóbbi évtizedben a fertőző és a daganatos betegségek csökkenő tendenciát mutatnak a fejlett államokban, míg az autoimmun kórképek nagyobb arányban képviselik magukat a klasszikus ismeretlen eredetű láz kategóriájában [11–13]. Korunkban természetesen gondolni kell a COVID-19-re, amely lázzal jár [14], valamint a poszt-COVID-szindrómára is [15].

2. táblázat | A klasszikus ismeretlen eredetű láz leggyakoribb okai

Fertőzések	Brucellosis Miliaris/extrapulmonális tuberkulózis Abszcessus – intraabdominalis, pelvicus, perinephriticus, periapicalis Cytomegalovírus; Epstein–Barr-vírus; humán immundeficiencia-vírus; Leptospirosis Bakteriális endocarditis Osteomyelitis Intravasculáris sztent fertőzése Krónikus prostatitis
Daganatok	Lymphoma Leukaemia Myelodysplasiák Grawitz-tumor Pitvari myxoma Plasmocytoma Szisztémás mastocytosis
NIID	Felnőttkori kezdetű Still-kór Óriássejtes arteritis Takayasu-arteritis Periarteritis nodosa/mikroszkópos polyangitis Szisztémás lupus erythematosus Sarcoidosis
Egyéb	Gyógyszerindukált láz Szubakut thyreoiditis Tüdőembólia, mélyvénás thrombosis Haematoma Crohn-betegség Erdheim–Chester-betegség Periodikusláz-szindróma A hypothalamus funkciózavara Mesterséges láz

NIID = nem infekciós immunmediált gyulladási betegség

Az ismeretlen eredetű láz diagnosztikus algoritmus

Az ismeretlen eredetű láz sikeres diagnosztikájának alapja a lehetséges diagnosztikai algoritmusok, avagy ún. potenciális diagnosztikus kulcsok meghatározása [16]. A potenciális diagnosztikus kulcs olyan panaszok és tünetek összessége, amelyek a lehetséges diagnózisra utalnak, és részletes, teljes körű anamnézisével és általában meghatározott vizsgálatokkal beazonosíthatók. A potenciális diagnosztikus kulcs alapján a láz általában már besorolható az ismeretlen eredetű láz valamelyik kategóriájába. Kezdeti lépésként ki kell zárni a gyógyszerindukált lázat és a mesterséges lázat a további feleslegesen kivitelezett vizsgálatok elkerülése érdekében. A gyógyszerindukált láz a szervezet reakciója, mely időben egybeesik az adott gyógyszer beadásával (a leggyakrabban 7–10 napon belül), és a kezelés leállításával a tünetek általában gyorsan eltűnnek [17]. A mesterséges láz esetében a betegek eltorzított anamnézis és gyakran nem valós laboratóriumi vizsgálatok alapján követelik a diagnózis felállítását bizonyos megfontolásból, rosszindulatól vezérelve vagy létező személyiségzavarból kifolyólag. A magasabb testhőmérséklet elérésére különféle módszereket alkalmaznak, mint például a hőmérő manipulálása, baktériumkultúrák bevitel a szervezetbe, lázat okozó gyógyszerek szedése. Zavaros kórkép, a betegség, valamint a láz fizikális jeleinek hiánya hőmérséklet-emelkedés alatt (tachycardia, izzadás, kipirulás) és normális laboratóriumi eredmények feltételezik ezt a diagnózist [18]. Ismeretlen eredetű láz esetén egyúttal ajánlatos leállítani az antibiotikummal, valamint más gyulladásgátló-

3. táblázat | Rutinvizsgálatok ismeretlen eredetű láz esetén [11, 12]

Anamnézis	Teljes körű, alapos
Fizikális vizsgálat	Kiemelten vizsgálendő: nyirokcsomók, arteria temporalis, szem, bőr, máj, lép
Rutin-laborvizsgálat	Teljes vércép, elektrolitok, kreatinin, ALP, GOT, GPT, LDH, CK, húgysav, proteinelektroforézis
Szerológia	Hepatitis A, B, C, D, CMV, EBV, parvovírus <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , HZV, HIV
Autoimmun diagnosztika	ANA, anti-ds-DNS, ANCA, RF, anti-CCP
Mikrobiológiai vizsgálatok	Hemokultúra, vizelettenyésztés
Képalkotó vizsgálatok	Mellkasröntgen, hasi és szív-ultrahangvizsgálat

ALP = alkalikus foszfatáz; ANA = antinukleáris antitest; ANCA = anti-neutrophil citoplazmatikus antitest; anti-CCP = anticiklikus citrullinált peptid; anti-ds-DNS = natív kettős szálú DNS ellen termelődő autoantitest; CK = kreatin-kináz; CMV = cytomegalovírus; EBV = Epstein–Barr-vírus; GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; HIV = humán immundeficiencia-vírus; HZV = herpes zoster vírus; LDH = laktátdehidrogenáz; RF = rheumatoid faktor

val történő kezelést, mivel ezek elfedik a gyulladás tüneteit, késleltetve a helyes diagnózis felállítását [11, 12]. Azonnal megkezdett empirikus antimikrobiális kezelés vagy szisztémás glükokortikoidterápia ismeretlen eredetű lázban csak néhány, jól meghatározott esetben javallt, mint például feltételezett bakteriális eredetű, negatív tenyésztést mutató endocarditis, aktív tuberkulózis, látás zavarral-vesztéssel járó arteritis temporalis esetén [19]. Kezdetben tehát elsősorban a leggyakoribb okokat próbáljuk meg kizárni, így a fertőző betegségeket, a szolid tumorokat a laboratóriumi és szerológiai vizsgálatokkal, valamint egyszerű képalkotó eljárásokkal [11–15]. Az algoritmus első lépései a 3. táblázatban vannak feltüntetve [11, 12]. Amennyiben ezen vizsgálatok elvégzésével sem sikerült megállapítani a láz okát, tovább kell lépni kiegészítő vizsgálatokkal. Ezen a ponton azonban az ajánlások ellentmondásosak a további módszerek invazív jellege vagy a potenciális sugárterhelés, valamint a költséghatékonyság hiánya tekintetében. A leggyakrabban indikált vizsgálatokat a 4. táblázat tartalmazza [20].

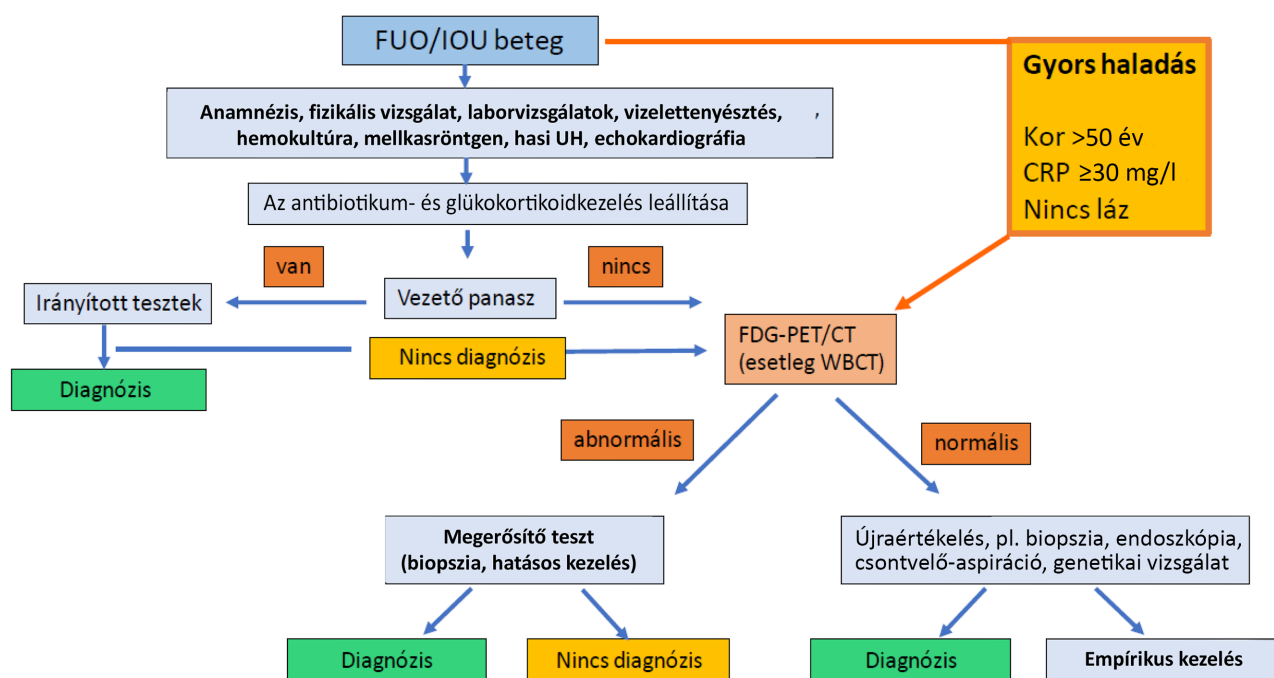
4. táblázat | Kiterjesztett vizsgálatok ismeretlen eredetű láz esetén [20]

	Vizsgálat	Feltételezett kórkép
Nem invazív	A szemfenék vizsgálata	Bakteriális endocarditis Cytomegalovírus, tuberkulózis Leukaemia
	Doppler-ultrahangvizsgálat	Mélyvénás thrombosis, vasculitis
	Röntgenvizsgálat	Mellkasi/hasi/ csontelváltozások
	Hasi ultrahangvizsgálat	Abscessus, bélgyulladás, daganat
	Transthoracalis/transoesophagealis echokardiográfia	Bakteriális endocarditis
	CT (esetleg kis dózissal)	Mellkasi/hasi abscessus, pneumonia
	Mágnesesrezonancia-vizsgálat	Prostata, testis, uterus, cervix, máj
	SPECT (egyfoton-emissziós komputertomográfia)	Akut/krónikus fertőzés, daganat
¹⁸ FDG-PET/CT	Daganat, akut/krónikus gyulladás	
Invazív	Csontvelő aspiráció-biopszia	Hematológiai malignitás
	Biopszia	Máj, bőr, izom, arteria temporalis
	Endoszkópos vizsgálatok	Bronchoszkópia/ bronchusöblítés, gasztroszkópia, kolonoszkópia

¹⁸FDG = ¹⁸fluoro-dezoxi-glükóz; CT = komputertomográfia; PET = pozitronemissziós tomográfia

A ¹⁸FDG-PET/CT szerepe az ismeretlen eredetű láz kivizsgálásában

A PET/CT a már széles körben elterjedt komputertomográfia és a pozitronemissziós tomográfia ötvözéséből született. Hasonló hibrid modalitás a PET kombinációja mágneses rezonanciával. A módszer a strukturális elváltozásokon kívül a szövetek anyagcseréjéről is információkat közöl. Ezért főleg az onkológiában terjedt el, ahol segítséget nyújt a diagnosztikában, a 'staging' meghatározásában, valamint alkalmas a terápia hatékonyságának értékelésére is. A vizsgálatban többféle radiofarmakon használható, mint például ¹¹C-metionin, ¹¹C-kolin, ⁶⁸Ga-szomatosztatin-analóg. A leggyakrabban használt izotóppal jelölt anyag a fluoro-dezoxi-glükóz (FDG). A radioaktív ¹⁸FDG nagy koncentrációja a daganatos sejteken kívül a gyulladás által érintett szövetekben vagy szervekben akkumulálódott gyulladásos sejtekben, a neutrophil granulocytákban, lymphocytákban és makrofágokban is kimutatható a glükóz fokozott felhasználása miatt [21, 22]. Ez a kórélettani alapja a ¹⁸FDG-PET/CT alkalmazásának nem onkológiai indikációkban, például fertőző vagy autoimmun eredetű gyulladásos betegségek esetén. A fentiekre tekintettel törekvések vannak arra nézve, hogy a ¹⁸FDG-PET/CT helyét pontosan meghatározzák az ismeretlen eredetű láz rutindiagnosztikájában, a sugárterhelésre és a költségekre tekintettel azonban még nem sikerült egyértelműen pozicionálni a diagnosztikai algoritmusban. Több tanulmányban is leírták, hogy a ¹⁸FDG-PET/CT használata nagymértékben segíti a helyes diagnózis felállítását. A gyulladás eredetének meghatározásában ismeretlen eredetű lázas betegeknek az esetek 60–92%-ában hozzájárult a diagnózis megállapításához, és a vizsgálat pozitív prediktív értéke (PPV) és negatív prediktív értéke (NPV) egyaránt magas volt (PPV: 81–98%, NPV 75–100%) [22–24]. Schönau és mtsai [25] 220 beteget vizsgáltak meg ¹⁸FDG-PET/CT-vel: prospektíven 72 újonnan jelentkező, ismeretlen eredetű lázas és 142, ismeretlen eredetű gyulladásban szenvedő, valamint korábban diagnosztizált, ismeretlen eredetű lázas beteget (n = 26). A ¹⁸FDG-PET/CT 79,2%-ban volt eredményes és vezetett a diagnózis felállításához, a vizsgálat szenzitivitása 91,8% volt. Az ismeretlen eredetű láz esetében a leggyakoribb diagnózisok a felnőttkori Still-kór, a nagyerek vasculitise, polymyalgia rheumatica, periodikus láz, ANCA-hoz társult vasculitis, szepszis és SLE voltak. Az ismeretlen eredetű gyulladás csoportjában gyakorisági sorrendben a nagyerek vasculitise, polymyalgia rheumatica, endocarditis, IgG4-társult betegség, köszvény, erythema nodosum és emlőrák dominált. Néhány esetben (n = 12) álnegatív eredményt adott a kép (3 esetben arteritis temporalis, 1 esetben Takayasu-arteritis), ami a ¹⁸FDG-PET/CT korlátozott használhatóságára utal izolált cranialis arteritis esetén. A ¹⁸FDG-PET/CT-vizsgálatból a legtöbbet az 50 évnél idősebb betegek profitáltak, akik nem voltak lázasak, ugyanakkor a CRP-értékük ≥ 30 mg/l volt. Eredményeik



1. ábra

Az ismeretlen eredetű láz kivizsgálási algoritmus [25]

¹⁸FDG = ¹⁸fluoro-dezoxi-glükóz; CT = komputertomográfia; FUO = ismeretlen eredetű láz; IOU = ismeretlen eredetű gyulladás; PET = pozitronemissziós tomográfia; WBCT = teljesest-CT

alapján munkacsoportjuk kidolgozott egy algoritmust, mely segíthet az ismeretlen eredetű lázas betegek korai diagnosztizálásában, az etiológia meghatározásában [25]. Az ajánlási algoritmus az 1. ábrán látható. Egy nemrégiben publikált tanulmányban, mely 58, ismeretlen eredetű lázas beteg ¹⁸FDG-PET/CT-leletét értékelte, ez a vizsgálati modalitás az esetek 63,7%-ában egyértelműen hozzájárult a végleges diagnózis megállapításához. A leggyakoribb diagnózis a gyulladásos reumatológiai betegség (45,4%) volt, melyet a daganatos megbetegedések követtek (36,4%), majd kisebb arányban a különféle fertőzések (9,1%). A betegek 9,1%-ában az etiológiára nem derült fény, a láz/gyulladás okát nem sikerült tisztázni [26]. A későbbiekben két saját, ¹⁸FDG-PET/CT-vel diagnosztizált esetünket mutatjuk be (2. és 3. ábra).

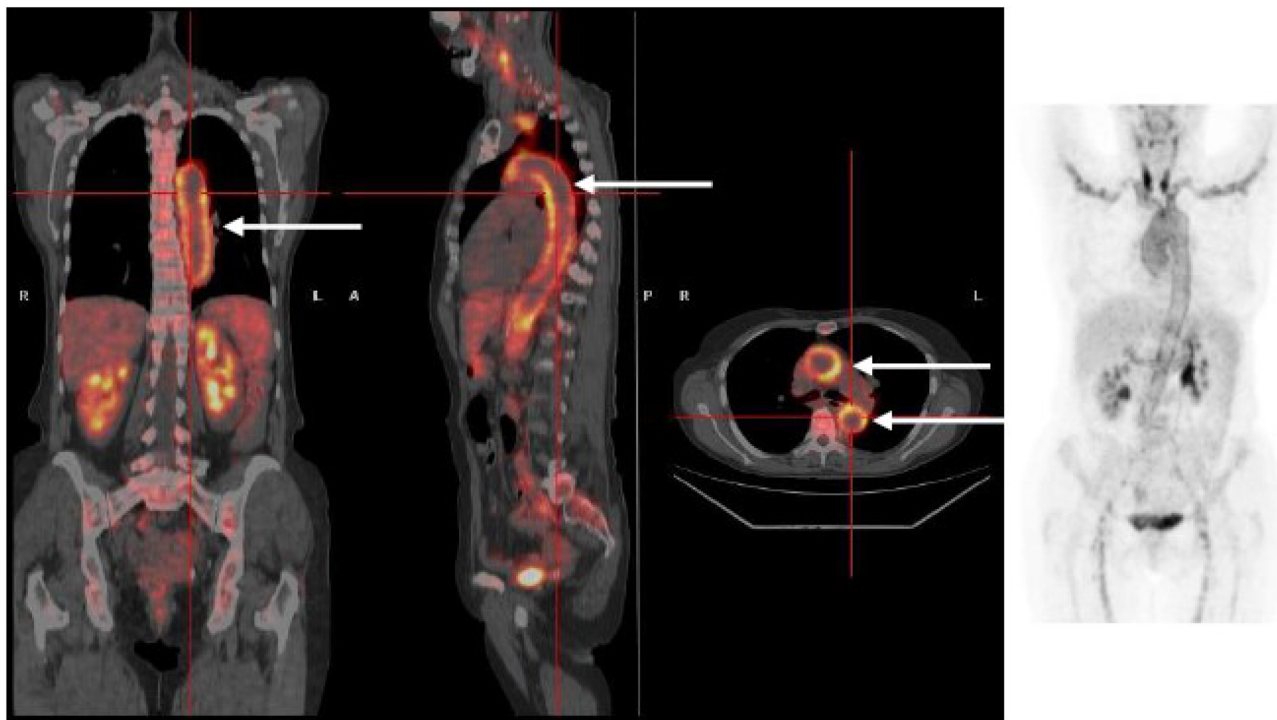
A PET/CT fontos helyet foglal el a reumatológiai kórképek diagnosztikájában, főleg a nagyérvasculitisek vizsgálatában, mint például az extracranialis érintettségű óriássejtes vasculitis, a Takayasu-arteritis, valamint az óriássejtes vasculitis képével gyakran társuló polymyalgia rheumatica esetében. Ezekben a kórképekben fontos szerepet töltenek be a képalkotó diagnosztikai eljárások, mivel a biopszia sokszor nem kivitelezhető, vagy a szegmentális érintettség miatt negatív eredményt ad a fennálló klinikai tünetek ellenére. A ¹⁸FDG-PET/CT fő előnye, hogy noninvazív jellegű vizsgálati módszer, melynek magas a szenzitivitása és specificitása. Lehetőséget teremt a betegség kiterjedésének meghatározására, érzékeny a nagyérvasculitisek korai stádiumában, hasznos a polymyalgia rheumatica diagnosztizálásában, és kimutat-

ja a strukturális elváltozásokat (például éreaneurysma, ér-szűkület). Hátránya ugyanakkor a nagyobb sugárterhelés, szoliter cranialis nagyérvasculitisben nem használható, illetve remisszióban is tartós, alacsony fokú gyulladást mutathat ki [27]. A ¹⁸FDG-felvételek a terápia hatékonyságának követésére is kiválóan alkalmasak, a gyulladásos kórképekben alkalmazott glükokortikoidterápia csökkenti a metabolikus sejtaktivitást, ami akár már három nappal a glükokortikoidkezelés megkezdése után vizualizálható a leképezés során [28]. Sokszor kihívást jelent a súlyos atherosclerosis és a gyulladásos vasculitis megkülönböztetése a hagyományos képalkotókkal, miután az atheroscleroticus változások téves pozitívitás forrásai lehetnek a nagyérvasculitisek értékelésekor [29]. A vizsgálati modalitás költséghatékonyságát ismeretlen eredetű lázas betegekben több tanulmány is bizonyította. A ¹⁸FDG-PET/CT korai alkalmazása a feltételezett diagnózis alapján csökkentheti a kórházi tartózkodás idejét, az orvosi költségeket, a korai diagnózis hozzájárul az időben elkezdett kezelés sikeréhez [30–32].

Esetismertetések

A következőkben két rövid esettel szeretnénk demonstrálni a fentieket és a PET/CT jelentőségét.

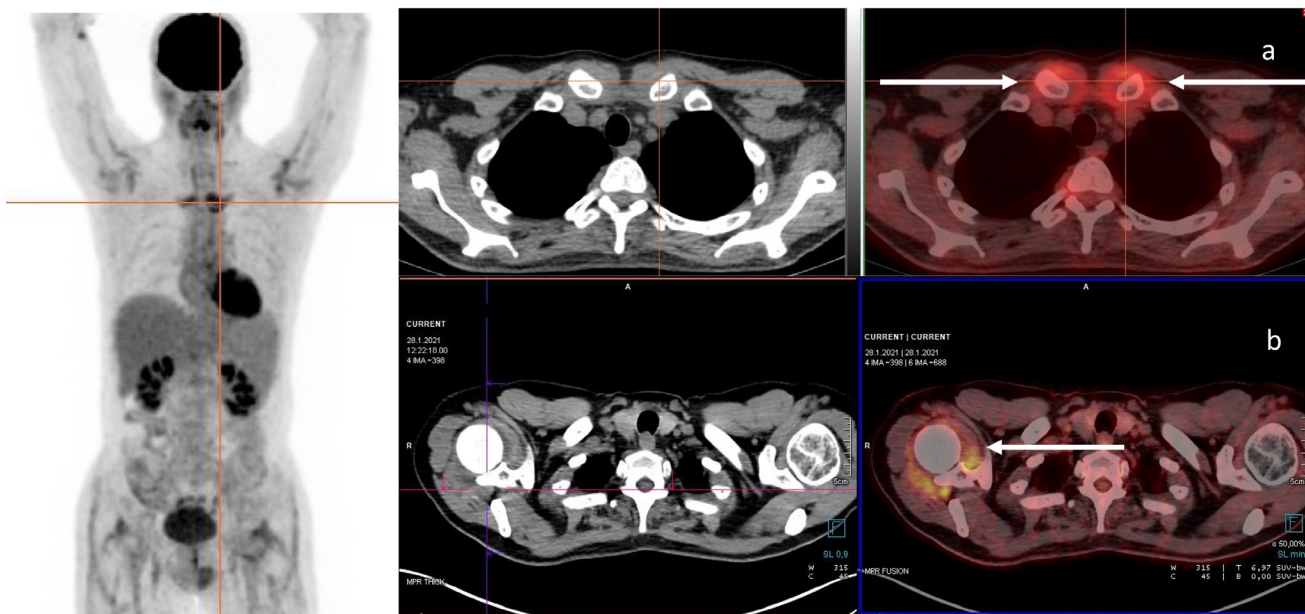
Első esetünk (2. ábra) egy 69 éves nőbeteg három hónapja fennálló szisztémás tünetekkel (láz, fáradtság, éjszakai izzadás, étvágytalanság), többszöri váltott antibiotikumkezeléssel. A fizikális vizsgálat szervi érintettséget nem mutatott. A laborparaméterekben a We-érték 130



2. ábra | 69 éves vasculitises nőbetegünk esete. Fokozott ¹⁸FDG-felvétel a mellkasi és hasi aorta falában (nyíllal jelölt), valamint a kétoldali a. subclavia, a. axillaris, a. carotis communis, a. iliaca communis, a. femoralis erekben

mm/h, a hemoglobin (Hgb) 102 g/l, a CRP 192 mg/l volt. A szerológiai tesztek és a tenyésztési eredmények negatívak voltak. A hasi CT-n hepatomegalia, az abdominális aorta falának 3–4 mm-es megvastagodása, valamint bilateralis arteria (a.) mesenterica superior és a. renalis érintettség volt látható. Mivel a két hónapig tartó kiterjedt vizsgálat sem vezetett pontos diagnózis felállításához, autoimmun betegség gyanúja miatt ¹⁸FDG-PET/

CT-vizsgálatot kértünk. A vizsgálat kiterjedt vasculitist mutatott, a mellkasi és hasi aorta (nyíllal jelölt), kétoldali a. subclavia, a. axillaris, a. carotis communis, a. iliaca communis, a. femoralis érintettségével, aminek háttérben autoimmun eredetű gyulladás volt feltételezhető. Szisztémás glükokortikoidterápia adását követően, majd később metotrexáttal kombinált kezeléssel a beteg tünetmentessé vált (2. ábra).



3. ábra | 61 éves, polymyalgia rheumatica betegségben szenvedő férfi betegünk esete. Fokozott ¹⁸FDG-felvétel a sternoclavicularis ízületek (a) és a jobb váll (b) lágy részeiben (nyíllal jelölt)

Második esetünk (3. ábra) egy 61 éves férfi beteg volt, akinél nyaki fájdalom jelentkezett egyéb panaszok nélkül (például vállövi vagy medenceövi fájdalom). Fizikális vizsgálattal a nyak mozgásainak beszűkülésén kívül más eltérést nem mutatott. Laboratóriumi vizsgálatokkal a We 60 mm/h, a CRP 102,4 mg/l, a Hgb 114 g/l volt, ezek az értékek gyulladásra utaltak. További kiterjesztett, 3 hétig tartó vizsgálatokkal sem sikerült a gyulladás okát feltárni. Szisztémás autoimmun-reumatológiai betegség klinikai és laboratóriumi vizsgálatokkal nem igazolódott. Végül a ¹⁸FDG-PET/CT rámutatott, hogy a tünetek háttérében atípusos (jelentős vállövi és medenceövi panaszok nélküli) polymyalgia rheumatica áll, mely fokozott ¹⁸FDG-felvételt idézett elő a két vállban, a csípőízületekben, a sternoclavicularis ízületekben (jelölt), a tuber ischiadicum és trochanter major enthesisekben, valamint a C4–Th1, Th12–L5 interspinalis térben (3. ábra).

Megbeszélés

Az egészségügy vívmányai ellenére az ismeretlen eredetű lázas betegek diagnosztizálása még ma is sok kihívást tartogat a kezelőorvos számára. A legtöbb esetben kellemtelen, invazív kivizsgálások tucatját kell eltérnie a páciensnek, nem beszélve a polypragmasia veszélyét rejtő empirikus kezelésekről (főleg antibiotikumok, glükokortikoid). Az elhúzódó, gyakran kockázatos diagnosztikai eljárások rizikóját csökkentheti a ¹⁸FDG-PET/CT alkalmazása, mely a vizsgálati folyamat korai szakaszában lehetővé teszi a korai diagnózis felállítását. Ezt követően az azonnal megkezdett kezelés megakadályozza a szövődmények és a további szervi érintettség kialakulását. A jövőben standardizált kritériumokra épülő prospektív tanulmányokra van szükség, melyek pontosabban meghatározzák a ¹⁸FDG-PET/CT helyzetét az ismeretlen eredetű láz diagnosztikájában.

Anyagi támogatás: A cikk megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: E. S.: A koncepció kidolgozása, a kéziratvázlat megírása, a kézirat véglegesítése. P. P., L. T.: Képpalkotók és az ábrák készítése. Sz. Z., Sz. Sz.: A koncepció kidolgozása, a kézirat véglegesítése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. *Arch Intern Med.* 2003;163: 1033–1041.
- [2] Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 545–551.
- [3] Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961; 40: 1–30.
- [4] Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin – reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis.* 1991; 11: 35–51.
- [5] Wright WF, Mulders-Manders CM, Auwaerter PG, et al. Fever of unknown origin (FUO) – a call for new research standards and updated clinical management. *Am J Med.* 2022; 135: 173–178.
- [6] Vanderschueren S, Del Biondo E, Ruttens D, et al. Inflammation of unknown origin *versus* fever of unknown origin: two of a kind. *Eur J Intern Med.* 2009; 20: 415–418.
- [7] de Kleijn EM, van Lier HJ, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). II. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76: 401–414.
- [8] Mulders-Manders C, Simon A, Bleeker-Rovers C. Fever of unknown origin. *Clin Med (Lond).* 2015; 15: 280–284.
- [9] Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1993; 41: 1187–1192.
- [10] Popovska-Jovčić B, Canović P, Gajović O, et al. Fever of unknown origin: most frequent causes in adults patients. *Vojnosanit Pregl.* 2016; 73: 21–25.
- [11] Mulders-Manders CM, Engwerda C, Simon A, et al. Long-term prognosis, treatment, and outcome of patients with fever of unknown origin in whom no diagnosis was made despite extensive investigation: a questionnaire based study. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e11241.
- [12] Cunha BA, Lortholary O, Cunha CB. Fever of unknown origin: a clinical approach. *Am J Med.* 2015; 128: 1138-e1–1138.e15.
- [13] Szekanez Z, Gomez I, Soós B, et al. Onco-rheumatology: relationship between malignancies and musculoskeletal diseases. [Onkoreumatológia: a daganatos és mozgásszervi kórképek összefüggései.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 1151–1165. [Hungarian]
- [14] Szekanez Z, Bogos K, Constantin T, et al. Antiviral and anti-inflammatory therapies in COVID-19. [Antivirális és gyulladáscsökkentő kezelési lehetőségek COVID-19-ben.] *Orv Hetil.* 2021; 162: 643–651. [Hungarian]
- [15] Szekanez Z, Vályi-Nagy I. Post-acute COVID-19 syndrome. [Posztakut COVID-19 szindróma.] *Orv Hetil.* 2021; 162: 1067–1078. [Hungarian]
- [16] Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH, et al. A prospective multicentre study of the value of FDG-PET as part of a structured diagnostic protocol in patients with fever of unknown origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 694–703.
- [17] Mackowiak PA. Drug fever: mechanisms, maxims and misconceptions. *Am J Med Sci.* 1987; 294: 275–286.
- [18] Rigante D, Esposito S. A roadmap for fever of unknown origin in children. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2013; 26: 315–326.
- [19] Bryan CS, Ahuja D. Fever of unknown origin: is there a role for empiric therapy? *Infect Dis Clin North Am.* 2007; 21: 1213–1220.
- [20] Balink H, Verberne HJ, Bennink RJ, et al. A rationale for the use of F18-FDG PET/CT in fever and inflammation of unknown origin. *Int J Mol Imaging* 2012; 2012: 165080.

- [21] Glaudemans AW, de Vries EF, Galli F, et al. The use of (18)F-FDG-PET/CT for diagnosis and treatment monitoring of inflammatory and infectious diseases. *Clin Dev Immunol.* 2013; 2013: 623036.
- [22] Szűcs B, Nagy E, Talev S, et al. The role of FDG PET/CT for detecting the cause of fever of unknown origin in a clinical case. [Az FDG PET/CT szerepe az ismeretlen eredetű láz okának kimutatásában.] *Orv Hetil.* 2012; 153: 227–231. [Hungarian]
- [23] Keidar Z, Gurman-Balbir A, Gaitini D, et al. Fever of unknown origin: the role of 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2008; 49: 1980–1985.
- [24] Ferda J, Ferdova E, Záhrlava J, et al. Fever of unknown origin: a value of (18)F-FDG-PET/CT with integrated full diagnostic isotropic CT imaging. *Eur J Radiol.* 2010; 73: 518–525.
- [25] Schönau V, Vogel K, Englbrecht M, et al. The value of (18)F-FDG-PET/CT in identifying the cause of fever of unknown origin (FUO) and inflammation of unknown origin (IUO): data from a prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77: 70–77.
- [26] Ögüt TS, Erbasan F, Terzioğlu ME, et al. The diagnostic value of fluoro-18 fluorodeoxyglucose (F-18 FDG) PET/CT in fever or inflammation of unknown origin: a retrospective study at a rheumatology clinic. *Cureus* 2022; 14: e24192.
- [27] Lensen KD, Voskuyl AE, Comans EF, et al. Extracranial giant cell arteritis: a narrative review. *Neth J Med.* 2016; 74: 182–192.
- [28] Nielsen BD, Gormsen LC, Hansen IT, et al. Three days of high-dose glucocorticoid treatment attenuates large-vessel 18F-FDG uptake in large-vessel giant cell arteritis but with a limited impact on diagnostic accuracy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45: 1119–1128.
- [29] Slart RH, writing group, reviewer group, et al. FDG-PET/CT(A) imaging in large vessel vasculitis and polymyalgia rheumatica: joint procedural recommendation of the EANM, SNMMI, and the PET Interest Group (PIG), and endorsed by the ASNC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45: 1250–1269.
- [30] Chen JC, Wang Q, Li Y, et al. Current situation and cost-effectiveness of (18)F-FDG PET/CT for the diagnosis of fever of unknown origin and inflammation of unknown origin: a single-center, large-sample study from China. *Eur J Radiol.* 2022; 148: 110184.
- [31] Becerra Nakayo EM, García Vicente AM, Soriano Castrejón AM, et al. Analysis of cost-effectiveness in the diagnosis of fever of unknown origin and the role of (18)F-FDG PET-CT: a proposal of diagnostic algorithm. [Análisis de costo-efectividad en el diagnóstico de fiebre de origen desconocido y el papel de la (18)F-FDG PET-TC: propuesta de algoritmo diagnóstico.] *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2012; 31: 178–186. [Spanish]
- [32] Kouijzer IJ, Mulders-Manders CM, Bleeker-Rovers CP, et al. Fever of unknown origin: the value of FDG-PET/CT. *Semin Nucl Med.* 2018; 48: 100–107.

(Szekanecz Zoltán dr.,
 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22., 4032
 e-mail: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu)