

PET-CT FDG en el diagnóstico y seguimiento de vasculitis de grandes vasos

ANDRÉS VICENTELA I.¹, CAMILA CIFUENTES J.¹,
DANIELA BARAHONA Z.², GUILLERMO CHONG M.²,
GIANCARLO SCHIAPPACASSE F.²

Positron emission tomography-CT scan (PET-CT) in the diagnosis of large vessel vasculitis

Vasculitides are a broad group of diseases that can involve any kind of vessel in any organ. These can be classified according to the size of the affected vessels. The most used classification categorizes them in small, medium, and large vessel vasculitis. Large vessel vasculitis can be further divided in Takayasu arteritis and giant cell arteritis which can sometimes be indistinguishable, even with biopsy. Radiology plays an important role identifying distribution patterns and disease extension¹⁸. Fluorine-Fluorodeoxyglucose (FDG) PET-CT shows increased vessel wall FDG uptake in patients with active large vessel vasculitis. Multiple studies show that FDG PET-CT helps to identify the anatomic structures with the disease, as well as evaluate its progression with a high sensibility and specificity in non-treated patients with large vessel vasculitis.

(Rev Med Chile 2021; 149: 773-778)

Key words: Giant Cell Arteritis; Computed Tomography; Positron Emission Tomography; Takayasu Arteritis; Vasculitis.

Las vasculitis son un grupo complejo y heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por la inflamación y necrosis parietal vascular¹. La clínica depende del sitio, tipo y tamaño de los vasos sanguíneos afectados. Puede comprometer cualquier tipo de vaso en cualquier órgano, lo que se ve reflejado en la gran variedad de signos y síntomas con que se pueden presentar, dificultando así su diagnóstico y, por lo tanto, su tratamiento adecuado². Una forma de clasificarlas es en base al tamaño de los vasos comprometidos, clasificándose en vasculitis de pequeño, mediano y grandes vasos. Las imágenes radiológicas juegan un rol importante en identificar los patrones de distribución y extensión de la enfermedad, especialmente el PET-CT FDG por su capacidad de identificar estructuras anatómicas comprometidas con una alta sensibilidad y especificidad, además

de monitorear actividad metabólica y evaluar progresión de la enfermedad.

Vasculitis de grandes vasos

La vasculitis de grandes vasos (VGV) se define como una enfermedad que compromete principalmente arterias de gran calibre (aorta, carótidas y sus ramas principales), existiendo dos grandes variantes, arteritis de Takayasu (AT) y de células gigantes (ACG)³, entidades que son clínica y anatómicamente distintas, aunque pueden presentar superposición de lesiones en la histopatología debido a que comparten vías de inflamación tisular⁴. Por un lado, la AT tiene una prevalencia estimada de 13-40 por millón de habitantes⁵, siendo más frecuente en mujeres

¹Residente de Radiología, Departamento de Imágenes, Facultad de Medicina Clínica Alemana de Santiago-Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

²Departamento de Imágenes, Facultad de Medicina Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 8 de enero de 2021, aceptado el 3 de junio de 2021.

Correspondencia a:
Dr. Giancarlo Schiappacasse
gschiappacasse@alemana.cl

asiáticas menores de 50 años⁶. En cambio, la ACG es la vasculitis más común en la adultez con una incidencia anual de 1 en 5.000-17.000 en adultos mayores de 50 años⁷, siendo además más frecuente en mujeres de países del norte de Europa⁸. La ACG afecta predominantemente ramas craneales del arco aórtico y la AT compromete sus ramas sistémicas. Clínicamente, la ACG suele coexistir con polimialgia reumática (PMR)⁹ en 50% de los casos al momento o después del diagnóstico¹⁰. En muchos casos las manifestaciones clínicas se deben a estenosis vascular, oclusión y dilatación, como también a complicaciones más severas como rotura aneurismática o disección. Ocasionalmente la VGV se descubre incidentalmente en el estudio histológico de un aneurisma resecado¹¹.

En la actualidad, no hay criterios diagnósticos universalmente aceptados para las vasculitis de vaso grande¹². En el caso de la ACG, la American College of Rheumatology (ACR) utiliza una combinación de criterios clínicos, serológicos e histopatológicos que incluye cefalea de inicio reciente en paciente mayor a 50 años, sensibilidad de la arteria temporal a la palpación o disminución del pulso no relacionado con arterioesclerosis de las arterias cervicales, aumento de la tasa de velocidad de sedimentación eritrocítica (VHS) y de la proteína C-reactiva (PCR) asociado a biopsia positiva de la arteria temporal superficial (ATS) (Debe cumplir 3 de los 5 criterios). Por otro lado, la ACR considera criterios para el diagnóstico de la AT una edad de inicio de síntomas menor a 40 años, claudicación de las extremidades, disminución del pulso de la arteria braquial, diferencia de más de 10 mmHg en la presión sistólica entre ambos brazos, soplo audible a la auscultación en 1 o ambas arterias subclavias o aorta abdominal, estenosis u oclusión arteriográfica de toda la aorta, sus ramas principales o arterias grandes en las extremidades superiores o inferiores proximales, no debidas a arteriosclerosis, displasia fibromuscular o causas similares¹³. De todas maneras, la AT puede ser clínicamente indistinguible de la ACG, por lo que en general se utiliza la edad del paciente para diferenciarlas¹⁴.

En cuanto al uso de imágenes en estas patologías, la angiografía con contraste se ha descrito tradicionalmente como un criterio esencial en la AT. Sin embargo, desde el año 2018, la Liga Europea en contra del Reumatismo (EULAR) no la recomienda para el diagnóstico de AT y ACG de-

bido a que tiene sensibilidad y especificidad similar a otros estudios de imágenes menos invasivos como la tomografía computada (TC) o resonancia magnética (RM)^{15,16}. Por otro lado, en esta misma actualización se menciona al PET-CT FDG como una importante herramienta diagnóstica¹⁶.

Bases y hallazgos en PET-CT FDG

El PET-CT FDG es una modalidad de imagen funcional ampliamente utilizada en oncología y que también ha demostrado un rol en la evaluación de las enfermedades inflamatorias. La utilidad de esta técnica en este último grupo se basa en la capacidad de detectar el aumento de la captación de la glucosa en células inflamatorias en paredes arteriales, sinoviales y bursas¹⁷. Esto debido a que, al igual que en patologías neoplásicas, las células inflamatorias y/o tejido granuloso suelen presentar aumento del metabolismo, potenciado por el aumento en los niveles de citoquinas y factores de crecimiento que resultan en una sobre-expresión de transportadores de glucosa (principalmente GLUT-1 y GLUT-3) y de enzimas glicolíticas, captando el FDG con mayor avidez que otros tejidos¹⁸. Por tanto, permite diagnosticar VGV en pacientes con AT y ACG activa, como también demostrar la extensión de la inflamación peri-articular y extra-articular de estructuras sinoviales en el caso de PMR especialmente debido a que evalúa el cuerpo completo del paciente, a diferencia de otras técnicas de imagen más localizadas como Ultrasonido (US) y RM.

En VGV el PET-CT muestra aumento de captación circunferencial de la pared en enfermedad activa, con una sensibilidad de 80 a 92% y una especificidad de 89% a 100%, con mayor precisión en aquellos pacientes que no han iniciado tratamiento inmunosupresor⁶. Esto permite identificar las áreas de mayor captación a fin de planificar biopsias y evaluar la extensión de la enfermedad (Figuras 1 y 2). Otra aplicación es controlar la actividad de la enfermedad, observando cambios en el metabolismo previo a los cambios anatómicos¹¹.

Rol en el diagnóstico

Como se mencionó previamente, el estándar de referencia del diagnóstico de la ACG es la biopsia de la arteria temporal; el hallazgo pato-

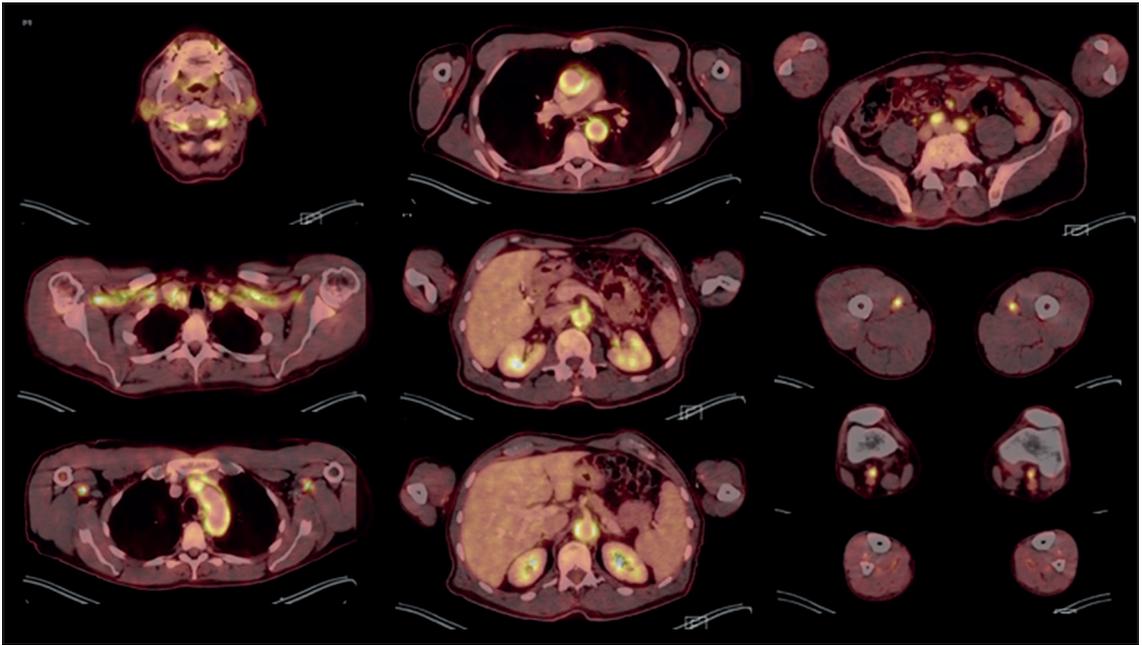


Figura 1. PET CT FDG en paciente con vasculitis de grandes vasos. Cortes axiales. Se demuestra hipermetabolismo difuso en paredes de la aorta y grandes vasos, comprometiendo la aorta torácica y abdominal, arterias subclavias, tronco celíaco, arteria mesentérica superior, arterias ilíacas comunes y arterias de ambas extremidades inferiores; se reconoce además compromiso de la arteria vertebral en su segmento V3.

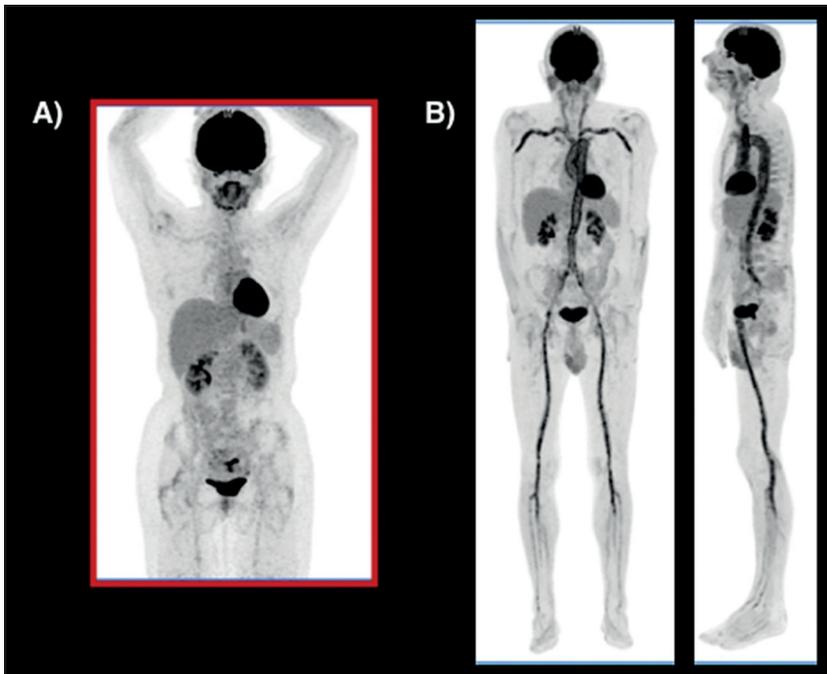


Figura 2. MIP de PET CT FDG A) Normal; B) Intensa captación de la aorta y sus ramas principales en paciente con vasculitis de grandes vasos.

lógico clásico es la formación de granulomas de células gigantes en relación a una disrupción de la lámina elástica interna. Sin embargo, la biopsia puede presentar falsos negativos en alrededor de 30% de los casos⁶. Esto se puede deber a que la ACG no siempre compromete la arteria temporal. Estudios recientes han demostrado la presencia de una variante “extra-craneal” que compromete exclusivamente grandes vasos: aorta, subclavia, arteria vertebral¹⁹. Los estudios de imagen también se utilizan para establecer el diagnóstico, entre ellos la angiografía por RM, la angiografía por TC y el US⁶.

El diagnóstico de la AT idealmente debiese realizarse en una etapa temprana (pre-estenótica), sin embargo, lo más frecuente es que el diagnóstico se realice de forma tardía, incluso en pacientes con pulsos disminuidos o ausentes. El desarrollo de las imágenes ha permitido un avance importante en la comprensión de esta patología y en su diagnóstico precoz. El US, RM, angiografía y TC se utilizan como parte del diagnóstico de la AT²⁰ y en los últimos años se ha estudiado el rol del PET-CT FDG en esta patología.

Entre los años 2011 y 2015 se realizaron diversos meta-análisis que evaluaron el uso del PET-CT FDG en el diagnóstico de las vasculitis de vaso grande. El año 2011, Florent L. Besson et al²¹ realizaron uno que incluyó 6 estudios primarios, con un total de 81 casos de ACG con o sin PMR, resultando una sensibilidad entre 57% y 96%, donde solo dos estudios mostraron una sensibilidad bajo 85%. Cuatro de los seis estudios mostraron una especificidad mayor a 94%. El rendimiento del PET-CT FDG se comparó con los criterios clínicos de referencia, con los siguientes resultados: Sensibilidad 0,80 (IC 95% 0,63-0,91), Especificidad 0,89 (IC 95% 0,78-0,94), VPP 0,85 (IC 95% 0,62-0,95), VPN 0,88 (IC 95% 0,72-0,95), LR positivo 6,73 (IC 95% 3,55-12,77), LR negativo 0,25 (IC 95% 0,13-0,46) y una exactitud de 0,84 (IC 95% 0,76-0,90). Una de las limitantes de este meta-análisis fue la heterogeneidad de la metodología para evaluar la captación de FDG entre los distintos estudios. Algunos ocuparon la graduación visual de la captación de la pared del vaso en comparación al hígado (0 sin captación, 1 captación menor al hígado, 2 captación igual al hígado y 3 captación mayor al hígado), lo cual demostró una alta sensibilidad, pero baja especificidad²². Otro método utilizado fue estableciendo

un punto de corte de SUV_{máx} de 1,78²³. Por último, el método que demostró mejores resultados correspondió a uno semicuantitativo propuesto por Hautzel et al. el cual compara la captación del vaso con el metabolismo hepático y determina un valor mayor a 1,0 como criterio positivo para vasculitis²⁴. Sin embargo, un patrón de captación lineal y continuo de un segmento vascular largo es un hallazgo típico y debería considerarse como criterio para el diagnóstico de vasculitis por PET FDG²⁰.

Los autores sugieren en este análisis el uso de PET-CT FDG para detectar ACG extracraneal en caso de pacientes con biopsia de arteria temporal negativa, síntomas de PMR aislados o casos atípicos que no cumplen los criterios de referencia.

En el año 2012, Y. Cheng et al²⁵ realizaron un meta-análisis incluyendo 6 estudios que evaluaron la actividad de AT mediante PET-CT FDG, con un total de 132 pacientes. Se comparó en relación a los criterios NIH, obteniéndose los siguientes resultados: Sensibilidad 0,70 (IC 95% 0,59-0,80), Especificidad 0,77 (IC 95% 0,64-0,87), LR positivo 2,313 (IC 95% 1,108-4,829) y un LR negativo 0,341 (IC 95% 0,142-0,824). Los autores concluyeron que el PET-CT FDG es más sensible que otras modalidades de imagen en la evaluación de la arteritis de Takayasu.

Tres años después, Michael Soussan et al²⁶, elaboraron dos meta-análisis, el primero para determinar el valor del PET-CT FDG en el diagnóstico de ACG que incluyó 4 estudios, con un total de 57 pacientes. En ambos meta-análisis los criterios ocupados fueron visual, siendo positivo si la captación era moderada o intensa, y semicuantitativo, determinando la relación SUV_{máx} de la pared del vaso y SUV_{máx} del hígado mayor a 1 como positivo. Se obtuvieron los siguientes resultados: Sensibilidad 0,895 (IC 95% 0,785-0,96), Especificidad 0,977 (IC 95% 0,94-0,99) y LR positivo 28,7 (IC 95% 3,55-12,77). El segundo incluyó siete estudios primarios y analizó el valor del PET-CT FDG en la evaluación de la actividad de la AT, con un total de 191 pacientes, utilizándose la escala NIH como comparación; los resultados mostraron sensibilidad 0,87 (IC 95% 0,78-0,926), especificidad 0,73 (IC 95% 0,625-0,813) y LR positivo 4,2. Este estudio concluyó que el PET-CT FDG tiene una buena sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de inflamación de vasos grandes en pacientes con ACG y AT, sin embargo, el ren-

dimiento fue mejor en ACG, lo que podría estar explicado por la inclusión de pacientes positivos para ACG por criterios ACR y la mayor precisión en la definición de positividad en el PET-CT FDG. También es importante tener en cuenta que la presencia de arterioesclerosis aumenta la captación de FDG en las paredes vasculares, pudiendo sobreestimar el grado de inflamación en pacientes mayores con ACG.

El mismo año, Lee et al²⁷ realizaron un meta-análisis que incluía 8 estudios, con 400 pacientes (170 con vasculitis y 230 controles), algunos sometidos a PET-CT FDG y otros a PET FDG, obteniendo los siguientes resultados: Sensibilidad 0,76 (IC 95% 0,69-0,82), Especificidad 0,93 (IC 95% 0,89-0,96), LR positivo 7,267 (IC 95% 3,707-14,24) y LR negativo 0,303 (IC 95% 0,229-0,400). En este contexto, concluyen que es un examen moderadamente útil para el diagnóstico de vasculitis de vaso grande, pero que no debe ser utilizado de regla y que no es útil para excluir la enfermedad. Una de las limitantes en este meta-análisis fue la heterogeneidad entre los estudios incluidos. Por otro lado, los criterios ACR, utilizados frecuentemente para el diagnóstico de ACG, no tienen buena sensibilidad en los casos en que no hay arteritis de la temporal activa; si incluyéramos este grupo, lo más probable es que aumentaría la sensibilidad del PET-CT y es en este grupo de pacientes en que podría tener un rol.

Rol en el seguimiento

El seguimiento de la AT suele presentarse como una dificultad para el clínico. La clínica y los niveles de PCR y VHS son de gran ayuda para esta labor, sin embargo, no existe serología específica para esta patología^{20,28}.

Se ha estudiado la utilidad del PET-CT FDG en el seguimiento y evaluación de respuesta a tratamiento en las vasculitis de vaso grande. En el 2018, Barra et al.²⁹ realizaron un metaanálisis en que se evaluó la efectividad de distintos métodos de imagen en la AT. En cuanto al PET-CT FDG y/o PET FDG, se obtuvieron 10 estudios con 301 pacientes que utilizaron tanto métodos visuales como semicuantitativos de evaluación. Uno de los estudios de este meta-análisis por Ihata et al. comparó la captación de la pared vascular con las del hígado, pulmón y pool vascular y encontró

los mejores resultados al compararlo con el pool vascular, con un valor de corte mayor a 1,7 para determinar actividad de la enfermedad³⁰. La sensibilidad en la detección de actividad de la AT fue 0,81 (IC 95% 0,69-0,89) y la especificidad fue 0,74 (IC 95% 0,55-0,86). En este estudio se comparó con los criterios NIH, sin embargo, la AT no tiene un estándar de referencia para la evaluación de su actividad, lo que hace más complejo el seguimiento y el estudio de métodos alternativos.

Conclusiones

Las aplicaciones clínicas del PET-CT FDG se han extendido a las enfermedades inflamatorias, convirtiéndose en una valiosa herramienta para el diagnóstico, evaluación de tratamiento y seguimiento de pacientes con patologías de difícil diagnóstico y seguimiento como las vasculitis de grandes vasos. Permite evaluar la actividad metabólica de todo el territorio vascular en un solo estudio, detectando alteraciones previas a los cambios morfológicos o a las complicaciones de la enfermedad, favoreciendo un diagnóstico y tratamiento precoz.

Referencias

- Weinrich JM, Lenz A, Adam G, François CJ, Bannas P. Radiologic Imaging in Large and Medium Vessel Vasculitis. *Radiol Clin North Am.* 2020; 58 (4): 765-79.
- Gross WL, Trabandt A, Reinhold-Keller E. Diagnosis and evaluation of vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39 (3): 245-52.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 1-11.
- Gravanis MB. Giant cell arteritis and Takayasu aortitis: morphologic, pathogenetic and etiologic factors. *Int J Cardiol.* 2000; 75 (Suppl 1): S21-33.
- https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lang=GB&Expert=397.
- Vaidyanathan S, Patel CN, Scarsbrook AF, Chowdhury FU. FDG PET/CT in infection and inflammation--current and emerging clinical applications. *Clin Radiol.* 2015; 70 (7): 787-800.
- Winkler A, True D. Giant Cell Arteritis: 2018 Review. *Mo Med.* 2018; 115 (5): 468-70.

8. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lang=GB&Expert=3287.
9. 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.
10. Weyand CM, Goronzy JJ. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Intern Med*. 2003; 139 (6): 505-15.
11. Chatterjee S, Flamm SD, Tan CD, Rodríguez ER. Clinical diagnosis and management of large vessel vasculitis: Takayasu arteritis. *Curr Cardiol Rep*. 2014; 16 (7): 499.
12. Keser G, Aksu K. Diagnosis and differential diagnosis of large-vessel vasculitides. *Rheumatol Int*. 2019; 39 (2): 169-85.
13. <https://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-Support/Criteria>
14. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013; 65 (1): 1-11.
15. Basu N, Watts R, Bajema I, Baslund B, Bley T, Boers M, et al. EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (10): 1744-50.
16. Bardi M, Diamantopoulos AP. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice summary. *Radiol Med*. 2019; 124 (10): 965-72.
17. Slart RHJA; Writing group; Reviewer group; Members of EANM Cardiovascular; Members of EANM Infection & Inflammation; Members of Committees, SNMMI Cardiovascular; Members of Council, PET Interest Group; Members of ASNC; EANM Committee Coordinator. 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 (7): 1250-69.
18. Franz G, Schiappacasse G, Balcells A, Guiloff S. Rol del PET/CT con 18FDG en patología no neoplásica. *Rev chil. radiol*. 2017; 23 (3): 116-29.
19. Lensen KD, Voskuyl AE, Comans EF, van der Laken CJ, Smulders YM. Extracranial giant cell arteritis: A narrative review. *Neth J Med*. 2016; 74 (5): 182-92.
20. Mason JC. Takayasu arteritis-advances in diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol*. 2010; 6 (7): 406-15.
21. Besson FL, Parienti JJ, Bienvenu B, Prior JO, Costo S, Bouvard G, et al. Diagnostic performance of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011; 38 (9): 1764-72.
22. Meller J, Strutz F, Siefker U, Scheel A, Sahlmann CO, Lehmann K, et al. Early diagnosis and follow-up of aortitis with [(18)F] FDG PET and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003; 30 (5): 730-6.
23. Lehmann P, Buchtala S, Achajew N, Haerle P, Ehrenstein B, Lighvani H, et al. 18F-FDG PET as a diagnostic procedure in large vessel vasculitis-a controlled, blinded re-examination of routine PET scans. *Clin Rheumatol*. 2011; 30 (1): 37-42.
24. Hautzel H, Sander O, Heinzel A, Schneider M, Müller HW. Assessment of large-vessel involvement in giant cell arteritis with 18F-FDG PET: introducing an ROC-analysis-based cutoff ratio. *J Nucl Med*. 2008; 49 (7): 1107-13.
25. Cheng Y, Lv N, Wang Z, Chen B, Dang A. 18-FDG-PET in assessing disease activity in Takayasu arteritis: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013; 31 (1 Suppl 75): S22-7. Epub 2013 Feb 25.
26. Soussan M, Nicolas P, Schramm C, Katsahian S, Pop G, Fain O, et al. Management of large-vessel vasculitis with FDG-PET: a systematic literature review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94 (14): e622.
27. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET or PET/CT for large vessel vasculitis: A meta-analysis. *Z Rheumatol*. 2016 Nov; 75 (9): 924-31.
28. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, de Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79 (1): 19-30.
29. Barra L, Kanji T, Malette J, Pagnoux C, CanVasc. Imaging modalities for the diagnosis and disease activity assessment of Takayasu's arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2018; 17 (2): 175-87.
30. Ihata A, Shizukuishi K, Kishimoto D, Watanabe T, Watanabe R, Hama M, et al. Relative FDG accumulation of the aortic wall lesions to aortic blood pool in 18F-FDG-PET and PET/CT is a useful parameter for assessing the disease activity of Takayasu arteritis. *Annals of the Rheumatic Diseases Conference: Annual European Congress of Rheumatology of the European League Against Rheumatism, EULAR; 2013.*