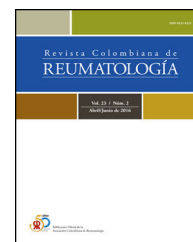




Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Artículo de revisión

Uso del PET/TC como herramienta diagnóstica en diversos escenarios clínicos relacionados con el lupus eritematoso sistémico

Marylin Acuña Hernández^{a,*}, Quetzali Pitalua Cortés^b y Liset Sánchez Orduz^c

^a Especialización en Medicina Nuclear, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga (UNAB), Bucaramanga, Colombia

^b Instituto Nacional de Cancerología (INCan), Ciudad de México, México

^c SPECT Medicina Nuclear S.A.S., Bucaramanga, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de octubre de 2020

Aceptado el 3 de marzo de 2021

On-line el 19 de junio de 2021

Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico
Tomografía computarizada por
emisión de positrones
Diagnóstico por imagen

Keywords:

Lupus Erythematosus Systemic
Positron Emission Tomography
Computed Tomography
Diagnostic Imaging

R E S U M E N

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad sistémica mediada por inmunocomplejos de etiología desconocida, la cual genera una producción excesiva de autoanticuerpos contra componentes del núcleo celular. Esto último conlleva un compromiso multisistémico que afecta a órganos o sistemas como el nervioso central, el cardiovascular, el hematolinfático, el musculoesquelético, el riñón, las serosas, la piel y el tejido celular subcutáneo, entre otros. La 2-fluoro-2-desoxiglucosa (FDG) es un análogo de la glucosa que ha mostrado ser una herramienta diagnóstica útil para establecer el compromiso sistémico inicial de esta enfermedad y la respuesta a los diversos tratamientos.

© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Use of PET/CT as a diagnostic tool in various clinical scenarios related to systemic lupus erythematosus

A B S T R A C T

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic disease mediated by immune complexes of unknown aetiology that generates excessive production of autoantibodies against components of the cell nucleus, generating multisystemic involvement affecting organs or systems such as the central nervous, cardiovascular, haematolymphoid, musculoskeletal, kidney, serous, skin and subcutaneous tissue cells, among others. 2-Fluoro-2-deoxyglucose (FDG) is a glucose analogue that has been shown to be a useful diagnostic tool to establish the initial systemic involvement of this disease and response to the various treatments used.

© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: macuna766@unab.edu.co (M. Acuña Hernández).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2021.03.011>

0121-8123/© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad sistémica mediada por inmunocomplejos de etiología desconocida, la cual genera una producción excesiva de autoanticuerpos contra componentes del núcleo celular¹ que afecta órganos o sistemas como el nervioso central, el cardiovascular, el hematolinfoide, el musculoesquelético, el genitourinario, las serosas, la piel y tejido celular subcutáneo, entre otros².

La tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC) es un estudio de imagen no invasivo que se emplea como método diagnóstico en diferentes escenarios clínicos: detección, clasificación, estadificación, pronóstico, planificación de tratamiento, evaluación de la respuesta a la terapia y vigilancia en patologías oncológicas, cardiovasculares, neurológicas, inflamatorias e infecciosas, entre otras³.

Para la obtención de las imágenes se inyecta al paciente un compuesto asociado con un emisor de positrones que permite la visualización de estructuras normales dentro de la biodistribución de dicho radiofármaco, además de aquellas otras que se consideran patológicas de acuerdo con su ubicación y nivel de captación³.

La 2-fluoro-2-desoxiglucosa (FDG), unida al emisor de positrones 18-Fluor (¹⁸F), es el radiofármaco más comúnmente empleado en los estudios PET/TC a escala mundial. Se trata de un análogo de la glucosa que es captado por las células a través de transportadores de glucosa de la membrana celular (GLUT). Posteriormente es metabolizado por la hexoquinasa, lo que le permite quedar atrapado en el interior celular⁴.

Metodología

Se realizó una búsqueda no sistemática de la literatura en diferentes bases de datos médicas como PubMed, Ovid, BMJ, Clinical Key y Scielo, en las cuales se ingresaron palabras clave como: «Systemic Lupus Erythematosus (SLE)», «Myocarditis», «Neuropsychiatric», «Pulmonary», «Nephritis», «Panniculitis», «Lymphadenopathy», «¹⁸F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography», «FDG PET»,

«Other Tracers», acompañadas de operadores booleanos como AND, OR y NOT.

Para la elección de los artículos se tuvo en cuenta que contaran con introducción, metodología, resultados y discusión, además de las referencias bibliográficas. En la [figura 1](#) se ilustra la elección de artículos para esta revisión.

Fisiopatología del uso de 2-(¹⁸F)FDG PET/TC en patología inflamatoria de origen autoinmune

La inflamación es un proceso tisular constituido por una serie de fenómenos que se generan frente a un agente que provoca daño tisular⁵.

Dentro de la cascada inflamatoria, inicialmente el tejido agredido genera hiperemia tisular con posterior incremento en la permeabilidad vascular y liberación de mediadores inflamatorios, lo que lleva a un aumento en la perfusión sanguínea. Es en este punto que el 2-(¹⁸F)FDG PET/TC resulta útil, ya que se observa mayor liberación de FDG al lugar de la lesión, pues a medida que las células inflamatorias son reclutadas, migran y proliferan en el lugar que presenta cambios inflamatorios, y liberan grandes cantidades de citocinas, con una regulación positiva de los GLUT1 y GLUT3. Además, se incrementa la actividad de la hexoquinasa (subtipo A), lo que conlleva aumento en el consumo de glucosa y un consecuente incremento en la captación de FDG en células inflamatorias^{1,6}.

Uso clínico de la 2-(¹⁸F)FDG PET/TC en lupus eritematoso sistémico

En el 2019, la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) y el Colegio Americano de Reumatología (ACR) modificaron los criterios de clasificación de LES, dentro de los cuales no quedó incluido el 2-(¹⁸F)FDG PET/TC como herramienta diagnóstica⁷.

Pese a lo anterior, en el 2020 la Sociedad Japonesa de Medicina Nuclear publicó un consenso de expertos basados en la pautas indicadas en el 2013 por la Sociedad de Medicina Nuclear e Imágenes Moleculares (SNMMI) y la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM)^{4,8,9}, así como en estudios publicados posteriormente para la realización de estudios 2-(¹⁸F)FDG PET/TC en inflamación e infección, y empleando

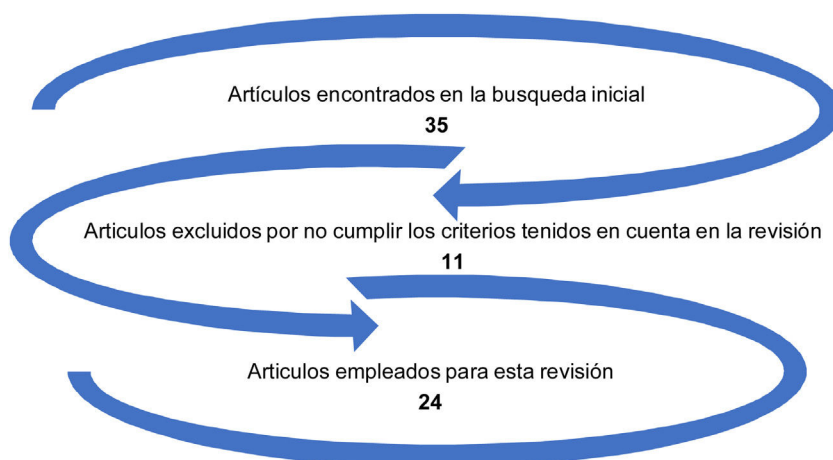


Figura 1 – Proceso de elección de los artículos para esta revisión.

las escalas de medicina basada en la evidencia. Dicho consenso consideró que el papel de esta herramienta diagnóstica en el LES sería nivel IA cuando el diagnóstico etiológico fuera fiebre de origen desconocido (FUO) o inflamación de origen desconocido (IUO), y nivel IIIC para establecer un diagnóstico diferencial del LES que permita guiar un manejo médico¹.

En las siguientes secciones se abordan los hallazgos de 2-^(18F)FDG PET/TC en las diversas afectaciones por órganos de LES.

Hallazgos 2-^(18F)FDG PET/TC en lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico

Las manifestaciones psiquiátricas y neurológicas en el LES se presentan en el 15 a 75% de los pacientes afectados por esta enfermedad¹⁰ y afectan múltiples dominios cognitivos, lo que genera en el paciente una gran morbilidad y disminución de la calidad de vida¹¹.

Dentro de la fisiopatología, se considera que el daño a nivel neuronal se debe a los efectos neurotóxicos crónicos de los autoanticuerpos contra los receptores de N-metil-D - aspartato, el antígeno P ribosómico y de la superficie neuronal, además de los efectos directos de las citocinas^{11,12}.

El 2-^(18F)FDG PET/TC permite evaluar el metabolismo cerebral. De acuerdo con lo descrito en la fisiopatología, los diferentes estudios realizados en estos pacientes concuerdan en la documentación de hipometabolismo en lóbulos frontal, temporal, parietal y occipital¹⁰, además de hipermetabolismo en el lóbulo temporal hacia la región de los hipocampos, la corteza orbitofrontal y los ganglios basales. En pacientes sintomáticos, se observa hipometabolismo en al menos dos regiones del cerebro y el cerebelo^{8,10-12}.

Hallazgos 2-^(18F)FDG PET/TC en afectación miocárdica por lupus eritematoso sistémico

La afectación miocárdica por LES, también llamada miocarditis lúpica, se presenta en hasta el 57% de los pacientes afectados por esta enfermedad¹³.

La fisiopatología para este tipo de manifestación describe la presencia de anticuerpos contra el miocardio, lo cual desencadena una reacción inflamatoria que en etapas tardías puede ocasionar fibrosis¹⁴. De igual forma, en la literatura se ha reportado que los signos y los síntomas cardiovasculares son clínicamente evidentes en etapas tardías y es por ello que se requieren imágenes diagnósticas que permitan evaluar esta complicación antes de que se presenten complicaciones.

En los estudios realizados con 2-^(18F)FDG PET/TC en pacientes con miocarditis lúpica se ha reportado que las zonas afectadas presentan hipermetabolismo cuando el proceso inflamatorio se encuentra activo, adicionalmente, es posible hacer evaluaciones objetivas de los cambios dado que se cuenta con medidas cuantitativas de inflamación en forma de *standardized uptake value* (SUV)^{13,14}.

Hallazgos 2-^(18F)FDG PET/CT en afectación pulmonar inducida por LES

La afectación pulmonar se presenta en hasta el 80% de los pacientes afectados por

LES¹⁵.

La fisiopatología describe que los anticuerpos generados en el LES afectan la vasculatura pulmonar generando vasculitis, trombosis y fibrosis pulmonar intersticial que pueden llevar a hipertensión pulmonar^{15,16}.

En los estudios realizados con 2-^(18F)FDG PET/CT se ha descrito hipermetabolismo en el parénquima pulmonar afectado cuando la enfermedad se encuentra activa en puntajes SLEDAI altos¹⁶.

Hallazgos 2-^(18F)FDG PET/TC en otro tipo de afectación por lupus eritematoso sistémico

La pancreatitis mesentérica es una patología inflamatoria infrecuente del tejido adiposo del mesenterio que se presenta en diversas etiologías, entre las cuales se encuentra el LES. Puede corresponder a un hallazgo incidental en el 2-^(18F)FDG PET/TC, luego de encontrarse múltiples focos de hipermetabólicos en la grasa mesentérica¹⁷.

Otro hallazgo infrecuente en el LES es la presencia de adenopatías, que pueden identificarse en hasta el 5% de los afectados, visualizándose un aumento generalizado en la captación del 2-^(18F)FDG en diferentes cadenas ganglionares de los pacientes con LES activo, así como captación timpica^{8,18}.

De igual forma, se ha descrito que pacientes con LES a los que se les ha practicado 2-^(18F)FDG PET/TC pueden presentar un incremento difuso en la captación de la médula ósea en contexto o no de alteraciones hematológicas¹⁹.

Para el tejido celular subcutáneo, la presencia de pancreatitis en contexto de LES puede ser un hallazgo frecuente en la 2-^(18F)FDG PET/TC, que a este nivel se manifiesta como hipermetabolismo²⁰.

Potenciales falsos positivos del 2-^(18F)FDG PET/TC en contexto de lupus eritematoso sistémico

Existen múltiples patologías de origen inflamatorio que pueden dejar entrever hallazgos similares a los descritos en el LES cuando se emplea el 2-^(18F)FDG PET/TC, entre las cuales se encuentran la hiperplasia folicular reactiva, la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto y la inflamación e hiperplasia linfóide del bazo²¹.

Otro tipo de trazadores PET/TC en lupus eritematoso sistémico

En el 2010 Alexánderson et al. realizaron un estudio de casos y controles en el que emplearon ^(13N) amonio en 32 paciente femeninas con diagnóstico de LES, a efectos de determinar la

presencia de disfunción endotelial, y encontraron que aquellas que se encontraban asintomáticas cardiovasculares en ausencia de enfermedad activa presentaron alteración en el flujo coronario anormal²².

Por otra parte, se ha empleado el (⁶⁸Ga) Ga-deferoxamine-folato y (¹⁸F)1,4,7-triazacyclononane -N, N', N''- folato, conjugado con ácido triacético (¹⁸F-FOL) PET/TC, de forma experimental, para evaluar estados activos de enfermedades autoinmunes como el LES, con base en el principio de que los macrófagos activos sobreexpresan receptores de folato^{23,24}.

Conclusión

El LES es una enfermedad inflamatoria de origen autoinmune en la cual el 2-(¹⁸F)FDG PET/TC presenta utilidad clínica para determinar la extensión de la enfermedad a los diversos órganos afectados y, potencialmente, como evaluador en la respuesta al tratamiento.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Li Y, Wang Q, Wang X, Li X, Wu H, Wang Q, et al. Expert consensus on clinical application of FDG PET/CT in infection and inflammation. *Ann Nucl Med*. 2020;34:369-76, <http://dx.doi.org/10.1007/s12149-020-01449-8>.
- Tanaka Y. State-of-the-art treatment of systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*. 2020;3:465-71, <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.13817>.
- Vaquero JJ, Kinahan P. Positron emission tomography: current challenges and opportunities for technological advances in clinical and preclinical imaging systems. *Annu Rev Biomed Eng*. 2015;17:385-414, <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071114-040723>.
- Jamar F, Buscombe J, Chiti A, Christian PE, Delbeke D, Donohoe KJ, et al. EANM/SNMMI guideline for 18F-FDG use in inflammation and infection. *J Nucl Med*. 2013;54:647-58, <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.112.112524>.
- Vega GB. Inflamación. *Rev Fac Med UNAM*. 2008;51:220-2.
- 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;33:1972-80.
- Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:1400-12, <http://dx.doi.org/10.1002/art.40930>.
- Curiel R, Akin EA, Beaulieu G, DePalma L, Hashafi M. PET/CT imaging in systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1228:71-80, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06076.x>.
- Chen ZW, Wang Q. Analysis of FDG PET/CT imaging features of systemic lupus erythematosus. *J Nucl Med*. 2019;60 Suppl 1:1070.
- Mackaya M, Tangb CC, Vob A. Advanced neuroimaging in neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. *J Curr Opin Neurol*. 2020;33:353-61, <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0000000000000822>.
- Mackay M, Vo A, Tang CC, Small M, Anderson EW, Ploran EJ, et al. Metabolic and microstructural alterations in the SLE brain correlate with cognitive impairment. *JCI Insight*. 2019;4, <http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.124002>.
- DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, Hardin JA, Volpe BT, Diamond B. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med*. 2001;7:1189-93.
- Mavrogeni SI, Sfrikakis PP, Koutsogeorgopoulou L, Markousis-Mavrogenis G, Dimitroulas T, Kolovou G, et al. Cardiac tissue characterization and imaging in autoimmune rheumatic diseases. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:1387-96, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.08.017>.
- Perel-Winkler A, Bokhari S, Perez-Recio T, Zartoshti A, Askanase A, Geraldino-Pardilla L. Myocarditis in systemic lupus erythematosus diagnosed by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Lupus Sci Med*. 2018;5, <http://dx.doi.org/10.1136/lupus-2018-000265>.
- Wang L, Xiong C, Li M, Zeng X, Wang Q, Fang W, et al. Assessment of lung glucose uptake in patients with systemic lupus erythematosus pulmonary arterial hypertension: a quantitative FDG-PET imaging study. *Ann Nucl Med*. 2020;34:407-14, <http://dx.doi.org/10.1007/s12149-020-01461-y>.
- Kamen DL, Strange C. Pulmonary manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Chest Med*. 2010;31:479-88, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2010.05.001>.
- Bourgeois S, Van den Eeckhaut A, De Geeter F. Mesenteric panniculitis with lupus demonstrated on 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2018;43, <http://dx.doi.org/10.1097/RLU.0000000000002306>.
- Girard A, Ohnana J, Bernaudin JF, Montravers F, Bachmeyer C. Generalized lymph node FDG uptake as the first manifestation of Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Nucl Med*. 2017;42:787-9, <http://dx.doi.org/10.1097/RLU.0000000000001802>.
- van der Bruggen W, Glaudemans AWJM, Vellenga E, Slart RHJA. PET in benign bone marrow disorders. *Semin Nucl Med*. 2017;47:397-407, <http://dx.doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2017.02.006>.
- Metser U, Tau N. Benign cutaneous and subcutaneous lesions on FDG-PET/CT. *Semin Nucl Med*. 2017;47:352-61, <http://dx.doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2017.02.007>.
- Makis W, Ciarallo A, Gonzalez-Verdecia M, Probst S. Systemic Lupus Erythematosus associated pitfalls on 18F-FDG PET/CT: reactive follicular hyperplasia. Kikuchi-Fujimoto disease, inflammation and lymphoid hyperplasia of the spleen mimicking lymphoma. *Nucl Med Mol Imaging*. 2018;52:74-9, <http://dx.doi.org/10.1007/s13139-017-0471-z>.
- Alexánderson E, Ochoa JM, Calleja R, Juárez-Rojas JG, Prior JO, Jácome R, et al. Endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus: evaluation with 13N-ammonia PET. *J Nucl Med*. 2010;51:1927-31, <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.110.078212>.
- Vorster M, Maes A, Wiele CV, Satheke M. Gallium-68 PET: a powerful generator-based alternative to infection and inflammation imaging. *Semin Nucl Med*. 2016;46:436-47, <http://dx.doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2016.04.005>.
- Jahandideh A, Uotila S, Ståhle M, Virta J, Li XG, Kytö V, et al. Folate receptor β targeted PET imaging of macrophages in autoimmune myocarditis. *J Nucl Med*. 2020;61:1643-9, <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.119.241356>.