

¹⁸F-FDG PET/CT 对不明原因发热(FUO) 疑难病例病因诊断的效果分析

郑有璟, 吕 玮, 潘青青, 任 超, 罗亚平, 李太生, 霍 力, 李 方
(中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院, 北京 100730)

摘 要: [目的] 回顾分析 ¹⁸F-FDG PET/CT (FDG-PET) 对 FUO 疑难病例病因的诊断价值。[方法] 67 例 FUO 患者行 FDG-PET 检查, 病理及随访结果确定病因。[结果] FDG-PET 对 FUO 病因诊断的总有效率为 40.3%, 对肿瘤 (90.0%) 诊断能力最强, 其次为感染 (33.3%) 和免疫疾病 (20.0%)。肿瘤患者脾大发生率明显增高, 淋巴结大和脏器 (淋巴结、脾和骨髓) 代谢增高发生率以及增高程度与感染和免疫疾病组间无差异。FDG-PET 有效组患者淋巴结和脾代谢以及血 ESR 增高程度与无效组有明显差异。[结论] FDG-PET 对 FUO 疑难病例病因诊断有效率低, 肿瘤、感染及免疫系统疾病 FDG-PET 影像表现有重叠; 脾大、淋巴结和脾代谢及血 ESR 增高程度有助于 FUO 病因诊断。

关键词: 发热待查; 正电子发射计算机断层显像; 氟-18 脱氧葡萄糖; 标准摄取值
中图分类号: R441.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)12-0936-04
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2013.12.B006

Effect of ¹⁸F-FDG PET/CT on Etiological Diagnosis for Fever of Unknown Origin (FUO)

ZHENG You-jing, LV Wei, PAN Qing-qing, et al.

(Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the value of ¹⁸F-FDG PET/CT (FDG-PET) on etiological diagnosis of FUO. [Methods] A total of 67 patients underwent routine FDG-PET scan. Etiologies of FUO were determined by either pathological or follow-up results. [Results] The total effective rate of FDG-PET in finding causes of FUO was 40.3%. The diagnostic efficacy rate for malignancies was 90.0%, then the infections (33.3%) and immunological diseases (20.0%). Except enlarged splenomegaly in malignancies, the incidences of enlarged lymph node and the hypermetabolism in lymph node, spleen and bone marrow showed no difference among malignancies, infections and immunological diseases. Twenty seven patients benefiting from FDG-PET exhibited lower elevated level of ESR and higher hypermetabolism in spleen than those achieved nothing from FDG-PET. [Conclusions] FDG-PET shows inferiority in identification of the etiology of FUO. The characteristics of FDG-PET images are overlap among malignant, infections and immunological diseases. The radioactivity of lymph node and spleen as well as the level of ESR are helpful for diagnosis of FUO.

Subject words: fever of unknown origin; PET/CT; ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose; standard uptake value

不明原因发热 (fever of unknown origin, FUO) 概念最早在 1961 年由 Petersdorf 和 Beeson 提出^[1], 定义为: 发热时间超过 3 周, 体温多次超过 38.3℃, 并在入院 1 周完善各项检查后仍不能明确诊断病因。FUO 病因分为感染、肿瘤、免疫系统疾病三大类^[2],

早期及时明确病因关系到 FUO 患者治疗决策的制定及预后。虽然医学发展及诊断技术水平在不断提高, 但 FUO 病因诊断仍是临床工作中的难点^[3]。FDG-PET 对肿瘤的诊断价值已经得到临床的广泛认可, 也可以用于一些感染及免疫系统疾病的诊断^[4], 因此有可能对 FUO 病因诊断有帮助。

北京协和医院感染科收治较多 FUO 患者, 部分疑难病例经常规完整辅助检查仍未能明确病因, 本

基金项目: 国家自然科学基金 (81071188)

通讯作者: 霍 力, 副主任医师, 博士; 北京协和医院核医学科, 北京市东城区帅府园 1 号 (100730); E-mail: holly377@hotmail.com

收稿日期: 2013-11-12

研究拟对这部分 FUO 疑难病例的 FDG-PET 影像特点进行分析,并结合临床实验室检查结果,以期发挥其在 FUO 疑难病例病因诊断的价值。

1 资料与方法

2008 年 7 月至 2013 年 6 月在北京协和医院感染科诊断为 FUO 患者 67 例(男性 33 例,女性 34 例),平均年龄 46.6 岁(14~86 岁),入组条件:①符合 FUO 诊断标准;②排除院内型、免疫缺陷型和 HIV 感染相关型 FUO;③经完整常规辅助检查病因未明。收集患者白细胞(WBC)、血红蛋白(Hb)、血小板(PT)、乳酸脱氢酶(LDH)、纤维蛋白原(Fbg)、血沉(ESR)和超敏 C 反应蛋白(hsCRP)。

患者按常规方法行 FDG-PET 检查,¹⁸F-FDG 为本中心生产,放化纯度>95%。PET 扫描仪器为 Siemens Biography 16 PET/CT,3D 采集,用 CT 数据进行衰减校正,OSEM 方法重建,由软件自动完成图像融合。PET 图像由三位有经验核医学医师独立阅片,包括视觉和半定量分析。视觉分析包括观察扫描野内示踪剂分布情况(PET 图像)及淋巴结和脾体积(CT 图像),均正常者为 FDG-PET (-),余(+)。半定量分析利用感兴趣区(ROI)方法,在 CT 影像上勾画病灶、淋巴结(肿大或代谢增高)及腰 4 椎体轮廓,获得病灶及淋巴结大小,再在肝脾最大横断面勾画 3cm² 区域,分别得到 CT 对应层面 PET 影像中病灶、淋巴结、骨髓、肝脏和脾脏的代谢活性。淋巴结和脾脏肿大的诊断标准分别为淋巴结短径大于 1cm 和脾周肋单元超过 5 个。脾脏及骨髓的 SUV_{max} 高于肝脏,即认为其代谢增高。

FUO 病因诊断分别依靠病理(26 例)和随访结果(41 例,3 个月~2 年)。FDG-PET (+) 且对临床最终明确病因有帮助(结果有明确倾向性且与病因一致;提示明确诊断活检部位导致病因诊断明确),则为有效,反之为无效,FDG-PET (-) 均为无效。数据均采用 SPSS19.0 软件进行统计分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 FUO 患者病因诊断及 FDG-PET 检查结果

67 例 FUO 患者 51 例(76.1%)病因诊断明确,包括肿瘤 20 例(29.9%),感染 21 例(31.3%)和免疫系统疾病 10 例(14.9%),16 例经随访仍未明确病因。病因诊断明确 51 例患者中,FDG-PET(+)47 例,其中肿瘤患者 FDG-PET 均(+)(100.0%),感染患者(+)18 例(85.7%),免疫系统疾病患者(+)9 例(90.0%)。病因诊断未明 16 例,FDG-PET (+)12 例,(-)4 例(Table 1)。

FDG-PET 结果对 FUO 病因诊断有效 27 例,效率为 40.3%。90.0%肿瘤患者、33.3%感染患者及 20.0%免疫疾病的 FUO 患者分别从 FDG-PET 检查结果中获益。

2.2 病因诊断明确 FUO 患者 FDG-PET 影像特点及与病因的关系

51 例病因诊断明确 FUO 患者,FDG-PET (+)47 例。按病因分为肿瘤、感染和免疫疾病三组,除肿瘤组中 2 例仅有局灶性代谢异常增高灶外(病理分别为肌纤维母细胞瘤和结肠低分化腺癌),三组其余患

Table 1 Results of FDG-PET and etiological diagnosis in 67 patients with FUO

Etiology	n	PET/CT		
		FDG-PET(-)	FDG-PET(+)	
			Valid	Invalid
Neoplasms	20	0	18	2
Hematologic tumor	17	0	15	2
Myofibroblastoma	1	0	1	0
Poor differentiated carcinoma	1	0	1	0
PNET	1	0	1	0
Infection	18	3	7	11
Tuberculosis	12	3	3	6
ESBL infection	1	0	1	0
Typhoid	1	0	0	1
EBV infection	1	0	0	1
CMV infection	2	0	0	2
Virus meningitis	1	0	0	1
Mycotic osteomyelitis	1	0	1	0
Postoperation infection	2	0	2	0
Immunological diseases	9	1	2	7
Adult still's disease	7	1	0	6
Vasculitis	1	0	0	1
Necrotizing lymphadenitis	2	0	2	0
Fever of unknown causes	16	4	0	12

Table 2 Features of FDG-PET images in classified FUO patients

	Incidence of Abnormal appearance(%)					Levels of metabolism(SUV _{max})			
	Swelling		Metabolism			Lymph node	Spleen	Marrow	Liver
	Lymph node	Spleen	Lymph node	Spleen	Marrow				
Cancer	50.0	80.0	45.0	80.0	80.0	10.13±7.38	4.14±3.45	3.42±1.07	2.13±0.70
Infection	47.6	38.1	66.7	47.6	52.4	4.69±3.22	3.00±1.24	3.25±1.32	2.51±0.94
Immunological diseases	30.0	70.0	70.0	80.0	90.0	4.62±3.43	3.09±1.08	3.68±0.95	2.10±0.12
P	0.078	0.028	0.864	0.062	0.067	0.118	0.128	0.120	0.431

者 FDG-PET 图像异常表现在以下两个方面:①形态异常,主要为淋巴结和脾脏肿大;②代谢增高,主要累及淋巴结、脾脏和骨髓,肝脏的代谢活性在三组中基本正常。病因不同,上述异常表现的发生率以及代谢增高程度有差异,肿瘤患者脏器肿大发生率最高,淋巴结代谢增高程度明显高于其他组,但仅脾大发生率有统计学差异。免疫疾病代谢增高发生率最高,但三组间差异没有统计学意义。三组间脾脏、骨髓及肝脏的代谢活性增高程度差异也没有统计学差异(Table 2)。3 例感染性疾病(结核)和 1 例免疫疾病(成人 Still 病)FDG-PET 影像无异常表现。

2.3 FDG-PET 对 FUO 疑难病例病因诊断的影响因素分析

FDG-PET 为 27 例 FUO 疑难病例的病因诊断提供了有效信息,分析该组患者临床数据(WBC、Hb、LDH、CRP、Fbg 和 ESR)和 FDG-PET 图像特点(脾脏大小、肝脏、脾脏和中央骨髓 SUV_{max})的关系,并与无效组比较。采用单因素方差分析,结果显示,两组数据中脾脏和淋巴结代谢以及血 ESR 值增高程度存在明显差异(Table 3)。

Table 3 Analysis of influence factors of FDG-PET in finding causes of FUO

Index	Valid group (27 cases)	Invalid group (40 cases)	P
WBC(10 ⁹ /L)	8.57±0.96	10.07±5.63	0.203
Hb(g/L)	102±20	104±19	0.893
LDH(UI/L)	446±301	342±299	0.172
ESR(mm/h)	55±33	77±34	0.010
CRP(mg/L)	78.78±60.40	94.97±75.16	0.381
Fbg(g/L)	4.46±1.79	4.59±1.63	0.207
Splenauxe(n,%)	17(66.7%)	18(45.0%)	0.366
Lymph node SUV _{max}	12.74±6.78	4.56±3.05	0.000
Spleen SUV _{max}	3.65±2.87	2.47±0.78	0.008
Marrow SUV _{max}	3.13±1.26	2.94±0.14	0.538
Liver SUV _{max}	2.59±1.17	2.26±0.52	0.618

3 讨 论

FUO 三大类主要病因:肿瘤、感染及免疫系统疾病,在我国不同时期病因组成比不同,北京协和医院 1985~2010 年研究资料表明^[5],我国 FUO 主要病因仍然是感染,其中结核所占的比例最高,并且呈上升趋势(由 13.8%上升到 21.8%),肿瘤的比例持续下降(由 16.9%下降到 7.9%),免疫系统的比例则在 14.6%~16.9%之间波动,即使医学诊断水平不断提高,但仍有部分患者的诊断不能明确,所占的比例由 10%增加到 20.1%。我们的研究发现,即使在有 FDG-PET 介入情况下,本组数据仍有 16 例最终诊断未明,占 23.9%,接近总体样本结果,表明 FUO 的发病机制多样且复杂,目前医疗诊断手段尚不能完全解决。

FDG-PET 对肿瘤诊断的价值已经得到临床的广泛认可,因其可以反映肿瘤细胞内葡萄糖代谢,本研究中 FDG-PET 检出了 90%的肿瘤患者,说明其对肿瘤所致的 FUO 病因诊断价值最高。除 2 例直接发现淋巴结外异常浓聚灶诊断恶性外,脾大可能可以为肿瘤 FUO 患者的病因诊断提供倾向性信息。本组数据中,肿瘤患者淋巴结代谢增高程度明显高于感染和免疫疾病患者,虽然没有统计学差异,但是否与样本量少及部分患者在 FDG-PET 检查前使用激素有关?需进一步研究。另外 2 例未检出的肿瘤患者均为血液系统疾病,FDG-PET 尽管为(+),但其特征表现并不明显,可能与血液肿瘤细胞数量少、恶性程度低有关。

¹⁸F-FDG 也可被中性粒细胞及巨噬细胞等其他以葡萄糖作为能量来源的炎症细胞摄取^[6],因此也可用于感染及免疫疾病的诊断,但 FDG-PET 对这部分患者病因诊断提供的帮助明显低于肿瘤,本研究中感染和免疫疾病有效率分别为 33.3%和 20.0%,

是因为与肿瘤患者相比,这两组患者影像特征更不明显,部分甚至无影像异常表现。

FDG-PET 对 FUO 疑难病例病因诊断的总有效率较低,与 Balink 等^[7]及 Bleeker-Rovers 等^[8]相同,进一步分析病因明确的三组患者 FDG-PET 图像特点不难发现,除 2 例肿瘤患者出现淋巴结外异常浓聚灶外,其余患者 FDG-PET 的异常表现大致相同,我们的研究表明,淋巴结肿大、脏器(淋巴结、脾和骨髓)代谢增高发生率以及代谢增高程度在 3 组患者中没有明显差异,说明虽然肿瘤、感染和免疫疾病导致血液系统变化的机理不同,程度各异,但其相同的靶器官 FDG-PET 影像表现相近,均表现在血液系统相关脏器(淋巴结、脾脏和骨髓)的肿大和代谢增高,这些可能都与 FUO 患者血液系统对疾病的反应性变化有关。这种影像非特异性导致了病因诊断的困难。

参考临床指标是否会对提高 FDG-PET 有效性有帮助?本研究对 27 例 FDG-PET 有效组的图像特点与临床因素统计分析发现,虽然脾脏和淋巴结代谢增高程度在肿瘤、感染和免疫疾病中的差异没有显著性,但在有效组与无效组的比较中,FDG-PET 影像中脾脏和淋巴结代谢增高及临床指标中的 ESR 增高在两组中存在明显差异,说明当观察到脾脏及淋巴结代谢明显增高时,FDG-PET 更有可能对 ESR 水平无明显增高 FUO 患者的病因诊断提供帮助,例如提示淋巴结活检部位。这个结果与 Crouzet 等^[9]及 Bleeker-Rovers 等^[10]的研究结果不完全一致。可能与 FDG-PET 检查介入时间及实验室指标采集时间不完全一致有关。

本组 FUO 患者病程长,FDG-PET 检查前部分已接受过抗感染及激素治疗等综合治疗,可能低估脏器代谢增高程度,影响 FDG-PET 结果分析。研究样本量较少可能影响一些统计分析结果,因此增大样本量,将患者 FDG-PET 检查前的用药情况进行综合考量,可能更有助于准确分析 FDG-PET 在 FUO 病因诊断中的价值。

综上所述,FDG-PET 在 FUO 疑难病例病因学

诊断有效率低。肿瘤、感染及免疫系统疾病所致 FUO 患者 FDG-PET 影像特征有重叠。参考脾脏增大,脾脏、淋巴结代谢增高程度及血 ESR 水平,可提高 FDG-PET 对 FUO 病因诊断能力。

参考文献:

- [1] Petersdorf RB, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report of 100 cases[J]. *Medicine (Baltimore)*, 1961, 40(2): 1-30.
- [2] Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on[J]. *J Intern Med*, 2003, 253(3): 263-275.
- [3] Gaeta GB, Fusco FM, Nardiello S. Fever of unknown origin: a systematic review of the literature for 1995-2004[J]. *Nucl Med Commun*, 2006, 27(3): 205-211.
- [4] De Winter F, Vogelaers D, Gemmel F, et al. Promising role of ¹⁸F-Fluoro-D-deoxyglucose positron emission tomography in clinical infectious diseases[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2002, 21(4): 247-257.
- [5] Shi Xiao-chun, Liu Xiao-qing, Zhou Bao-tong, et al. Major causes of fever of unknown origin at Peking Union Medical College Hospital in the past 26 years [J]. *Clin Med*, 2013, 126 (5): 808-812.
- [6] Kumar R, Basu S, Torigian D, et al. Role of modern imaging techniques for diagnosis of infection in the era of ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2008, 21(1): 209-224.
- [7] Balink H, Collins J, Bruyn G, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT in the diagnosis of fever of unknown origin[J]. *Clin Nucl Med*, 2009, 34(12): 862-868.
- [8] Bleeker-Rovers CP, Vander Meer JW, Oyen WJ. Fever of unknown origin[J]. *Semin Nucl Med*, 2009, 39(2): 81-87.
- [9] Crouzet J, Boudousq V, Lechiche C, et al. Place of ¹⁸F-FDG-PET with computed tomography in the diagnostic algorithm of patients with fever of unknown origin [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect*, 2012, 31(10): 1727-1733.
- [10] Bleeker-Rovers CP, De Kleijn EM, Corstens FH, et al. Clinical value of FDG PET in patients with fever of unknown origin and patients suspected of focal infection or inflammation[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31 (1): 29-37.