



Nedeni Bilinmeyen Ateşte F-18 Florodeoksiglukoz-Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografinin Rolü

The Role of F-18 Fludeoxyglucose Positron Emission Tomograph/ Computed Tomography in the Fever of Unknown Origin

Evrım Sürer Budak¹, Funda Aydın²

¹Antalya Kamu Hastaneleri Birliđi Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eđitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniđi, Antalya, Türkiye

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Öz

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA), kendiliğinden geçmeyen ve ilk tanısıl çalışmalar sonucu etiyojisi aydınlatılmayan ateş durumunu tanımlar. İlk kez 1961 yılında Petersdorf ve Beeson tarafından; tekrarlayan ölçümlerde 38,3 °C'in (101 °F) üzerinde, bilinen bir nedeni olmaksızın üç haftadan fazla devam eden ve hastanede bir hafta süresince detaylı araştırıldıktan sonra halen etiyojisi aydınlatılmamış ateş olarak tanımlanmıştır. Sonrasında 1992 yılında Durak ve Street tarafından bu tanımlamada nazokomiyal enfeksiyonlar ve immünsüpresyona bağlı durumlar ayrılıp tanıya ayaktan vizit kriteri eklenerek değişikliğe gidilmiştir. NBA'ya yol açan çok çeşitli nedenler olmakla birlikte 200'den fazla hastalığın NBA etiyojisinde rol oynayabileceği bildirilmiştir. Enfeksiyonlardan otoimmün hastalıklara ve malignitelere kadar pek çok klinik durum NBA'ya yol açabileceğinden ayırıcı tanı geniş bir spektrum içermektedir. Tanıda; detaylı klinik bilgi, laboratuvar ve radyolojik değerlendirme gerekmektedir. NBA'da en yeni ve güncel görüntüleme yöntemi olan F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) özellikle onkoloji alanında üstünlüğü kanıtlanmış hibrid bir görüntüleme yöntemi olmakla birlikte son dönemde enfeksiyon/enflamasyon görüntülemesinde kullanımı yaygınlaşmıştır. Morfolojik görüntülemeye ilave olarak anatomik değerlendirmeye de olanak sağlaması önemli bir avantajdır. Her ne kadar F-18 FDG PET/BT ile malignite/enfeksiyon-enflamasyon ayrımı yapılamasa da PET/BT'de izlenen tutulumlar son tanıya ulaşmada uygulanacak ilave tanısıl testlere kılavuzluk etmektedir. Malignite, enfeksiyon

Abstract

Fever of unknown origin (FUO) is defined as a pattern of fever that does not resolve spontaneously and in which etiology remains unknown after initial diagnostic evaluation. FUO was originally defined in 1961 by Petersdorf and Beeson as an illness with recurrent fever of more than 38.3 °C (101 °F), lasting 3 weeks or more without a reason and remaining undiagnosed after 1 week of detailed clinical investigation in hospital. In 1992, Durak and Street have modified this definition by excluding nosocomial infections and immunocompromised patients and adding the criteria of outpatient visits. It was reported that the spectrum of FUO etiology may include more than 200 diseases. Differential diagnosis of FUO includes a wide spectrum of diseases as infections, autoimmune conditions and malignancies. The diagnostic workup of FUO needs a detailed clinical, laboratory and radiological investigations. F-18 fluoro-D-glucose (FDG) positron emission tomography/computed tomography (F-18 FDG PET/CT) is an established hybrid imaging technique especially in the field of oncology but recently it has been shown to be a useful modality in the evaluation of infectious and inflammatory conditions. It is an important advantage of F-18 FDG PET/CT to provide morphological information in addition to anatomical information. Although F-18 FDG PET/CT has limited value in differentiation of malignancy/infection-inflammation; positive findings detected in F-18 FDG PET/CT can be used to guide additional diagnostic tests that lead to the final diagnosis. F-18 FDG PET/CT has a great advantage in malignant pathologies, infectious and inflamed diseases

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Funda Aydın, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Tel.: +90 242 249 64 90 E-posta: afunda@akdeniz.edu.tr

©Telif Hakkı 2016 Türkiye Nükleer Tıp Derneđi / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

ve enflamasyon alanlarında Ga-67 sitrat sintigrafisi ve işaretli lökosit sintigrafisine oranla daha geniş bir hastalık grubunu daha erken saptayabilmesi açısından F-18 FDG PET/BT'nin çok büyük avantajı bulunmaktadır. Çok önemli bir diğer avantajı da bu modalitenin negatif öngörü değerinin oldukça yüksek olmasıdır. Negatif F-18 FDG PET/BT bulguları; morfolojik olarak saptanabilecek bir ateş odağının, dolayısıyla lenfoma ya da vaskülit gibi potansiyel ciddi ve tehlikeli patolojilerin dışlanmasına olanak sağlamaktadır. Literatürde NBA'da F-18 FDG PET/BT'nin tanısıl etkinliğini ve diğer radyolojik/radyonüklid yöntemlere üstünlüğünü gösterir pek çok çalışma bulunmaktadır. F-18 FDG PET/BT halen diğer konvansiyonel sintigrafik yöntemlere ve BT'ye oranla pahalı ve pek çok ülkede ulaşılması güç bir tetkik olsa da; erken dönemde uygulanması, dolayısıyla erken dönemde tanıya varılması halinde hastanede kalış süresini ve rutin tanısıl tetkiklerin yapılması/tekrarlanmasını azaltacağından aslında oldukça uygun maliyetli bir yöntemdir. NBA'da yapılandırılmış bir protokol kullanılarak prospektif olarak planlanmış ve F-18 FDG PET/BT'nin rolünü değerlendirmek için; erken dönemde tanısıl yöntem olarak kullanıldığı daha geniş hasta serileri ile yapılan çok merkezli çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Nedeni bilinmeyen ateş, F-18 florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi

as it can detect a wider spectrum of diseases much earlier compared with Ga-67 citrate scintigraphy and labeled leukocyte scintigraphy. Another advantage of this technique is its high negative predictive value. Negative F-18 FDG PET/CT findings help to rule out morphologically detectable focus of fever and potentially serious and dangerous pathologies such as lymphoma or vasculitis. In the literature there are many publications indicating the diagnostic performance and also superiority to other radiological/radionuclide imaging techniques of F-18 FDG PET/CT in the management of FUO. Although F-18 FDG-PET/CT is an expensive technique and its availability is still limited in some countries as compared with CT and scintigraphy techniques, F-18 FDG-PET/CT can be cost effective in the FUO diagnostic workup if it is used at an early stage, leading to an early diagnosis. By this way hospitalization period as well as number of routine diagnostic procedures and repetition of unnecessary and unhelpful tests are reduced. As a result, prospective, structured multicentered studies involving F-18 FDG-PET/CT as first line tool in diagnosis in early stages of disease are required to investigate and improve the diagnostic performance of F-18 FDG-PET/CT in FUO management.

Keywords: Fever of unknown origin, F-18 fludeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography

Giriş

Tanım ve Tarihçe

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA), kendiliğinden geçmeyen ve ilk tanısıl çalışmalar sonucu etiyolojisi aydınlatılamayan ateş durumunu tanımlar. NBA ilk kez 1961 yılında Petersdorf ve Beeson tarafından; tekrarlayan ölçümlerde 38,3 °C'ın (101 °F) üzerinde, bilinen bir nedeni olmaksızın üç haftadan fazla devam eden ve hastanede bir hafta süresince detaylı araştırıldıktan sonra halen etiyolojisi aydınlatılamamış ateş olarak tanımlanmıştır (1). İlk iki kriter ile viral enfeksiyonlar gibi çoğu akut ve kendi kendini sınırlayan hastalıkların dışlanması amaçlanmıştır. Sonrasında bu tanımlamada 1992 yılında Durak ve Street tarafından iki büyük değişikliğe gidilmiştir. Bunlardan ilkinde NBA; tanı ve tedavi yaklaşımları birbirinden oldukça farklı olan klasik ve diğer (bu da kendi içinde üç alt grupta incelenmiştir) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Ayrıca bir haftalık hastanede yatış kriteri; üç günlük hastanede yatış veya klinikte ayaktan üç kez kontrol olarak güncellenmiştir (2).

Sınıflama

1991 Durak ve Street tarafından yapılan NBA sınıflamasına göre;

Klasik NBA: İmmün yetmezliği olmayan hastalarda üç haftadan uzun süre ile, tekrarlayan ölçümlerde 38,3 °C'ın üzerinde olan ve hastane dışında ayaktan üç ziyaret veya hastanede üç gün boyunca yatış sonrasında veya detaylı ve invaziv ayaktan araştırma sonucu tanı konamayan ateş olarak tanımlanmıştır (2,3).

Diğer NBA: Kendi arasında üç alt grupta incelenir;

Nazokomiyal NBA: Hastanede en az bir gündür yatmakta olan ve yatış esnasında herhangi bir enfeksiyonu olmayan veya enfeksiyonun kuluçka döneminde olmayan hastada birkaç ölçümden ateşin 38,3 °C'ın üzerinde olması ve üç günlük araştırma sonucu tanı alamaması durumudur. Septik ve non-septik tromboflebitler, pulmoner emboli, ilaç ilişkili ateş, pnömoni gibi durumlara sekonder olabilmektedir.

Nötropenik NBA: Nötrofil sayısının <500/µL olması, ateşin 38,3 °C'ın üzerinde olması ve üç günlük araştırma sonucu tanı alamaması durumudur. Çoğu olguda

etiolojide bakteriyel enfeksiyonlar ilk sırada yer alırken mantar enfeksiyonlarına (kandida, aspergillozis gibi) bağlı da gelişebilmektedir.

HIV ile ilişkili NBA: Hastane dışında dört haftadan uzun süredir veya hastanede yatan HIV enfeksiyonlu hastada üç günden fazla devam eden, 38,3 °C'ın üzerinde ateş ve üç günlük araştırma sonucu tanı alamaması durumudur. Akut HIV enfeksiyonu, fırsatçı enfeksiyonlar [sitomegalovirüs (CMV), pnömosistis karini gibi] veya maligniteye (Kaposi sarkomu, lenfoma gibi) bağlı gelişebilmektedir.

Etiyoloji

NBA'ya yol açan çok çeşitli nedenler olmakla birlikte 200'den fazla hastalığın NBA etiyojisinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (4).

NBA nedenleri 4 ana kategoride değerlendirilmektedir.

- Enfeksiyonlar (%30-40),
- Maligniteler (%20-30): Lenfoma, lösemi, renal hücreli karsinom, metastazlar,
- Non-enfeksiyöz enflamatuvar hastalıklar (%20-30): Kollajen doku, vasküler, granülamatöz hastalıklar, ilaç ilişkili ateş, serebrovasküler/tromboembolitik olaylar,
- Diğer durumlar (%5).

NBA'da sık görülen etiyojik nedenler;

Enfeksiyonlar: Tüberküloz (özellikle ekstrapulmoner), abdominal/pelvik/dental abseler, endokardit, osteomyelit, sinüzit, CMV/EBV/HIV enfeksiyonları, Lyme hastalığı, prostatit.

Maligniteler: Kronik lösemi, lenfoma, metastatik kanserler, renal hücreli karsinom, kolon karsinomu, hepatoma, miyelodisplastik sendrom, pankreatik karsinom, sarkomlar.

Otoimmün nedenler: Yetişkin başlangıçlı Still hastalığı, polimyaljia romatika, temporal arterit, romatoid artrit, romatizmal ateş, enflamatuvar barsak hastalığı, Reiter sendromu, sistemik lupus eritematozis, vaskülitler.

Diğer (miscellaneous): İlaç ilişkili ateş, tiroit komplikasyonlar, hileli ateş, hepatit (alkolik, granülamatöz veya lupoid), derin ven trombozu, sarkoidoz.

Ayrırcı tanıda hasta yaşı önemli bir belirteçtir. Geriatrik hasta grubunda temporal arterit ve derin ven trombozu daha sık görülmektedir (5). Pediatrik hasta grubunda ise ilk sırada enfeksiyonlar, ikinci sırada enflamatuvar nedenler ve daha az sıklıkta ise neoplaziler yer almaktadır.

Tanısız radyolojik yöntemlerin hızla gelişmesine rağmen NBA halen çözümü zor klinik bir problem olup modern tanısal yöntemlere ve takibe rağmen halen %10-60 oranında hastaya tanı konulamamaktadır (5,6,7,8).

Nedeni Bilinmeyen Ateşte Tanısal Yaklaşım

Enfeksiyonlardan otoimmün hastalıklara ve malignitelere kadar pek çok klinik durum NBA'ya yol açabileceğinden ayrırcı tanı geniş bir spektrum içermektedir. Tanıda; detaylı klinik bilgi, laboratuvar ve radyolojik değerlendirme gerekmektedir.

Tanısal yöntemlerdeki gelişmelere rağmen NBA'da mortalite yaklaşık %12-35 oranındadır (5). Ateş odağının hızlı ve doğru bir şekilde saptanması, uygun tedavinin başlanması ve sağkalım açısından çok önemlidir.

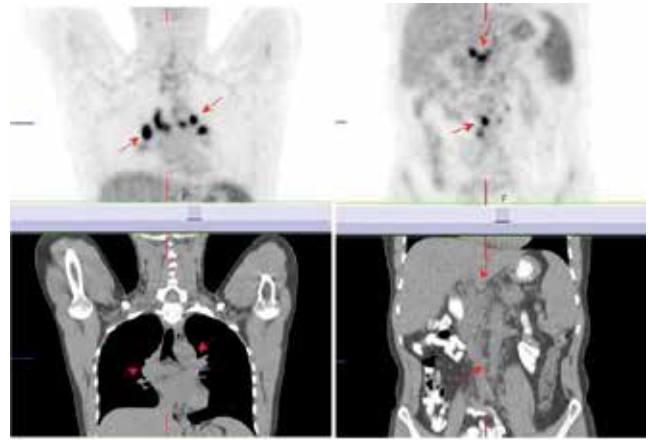
NBA ile Kendini Gösteren Hastada;

Detaylı anamnez: Meslek, yaşadığı çevre, yolculuk, kronik hastalık/ilaç kullanım öyküsü, hayvanlarla temas, benzer semptomları olan hastalarla temas öyküsü gibi.

Fizik muayene: Tek başına tanısal olmamakla birlikte detaylı bir şekilde yapılması ve gereklilik halinde tekrarlanması önerilmektedir. Ateş değişikliklerinin takibi ve paterninin belirlenmesi de tanıya yardımcı olacaktır.

Klinik, laboratuvar ve serolojik değerlendirme: PPD reaksiyonu, endoskopik prosedürler, karaciğer-böbrek fonksiyon testleri, romatoid faktör, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein vs.

Görüntüleme yöntemleri ile değerlendirme: Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), nükleer tıp yöntemleri [Ga-67, In-111 işaretli lökosit sintigrafisi, F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) vs.].



Şekil 1. Ateş ve kilo kaybı ile hastaneye başvuran, 45 yaşında erkek hasta. Pozitron emisyon tomografisi ve bilgisayarlı tomografi görüntüleri. Mediastinal, intraabdominal multiple patolojik boyutlara ulaşmayan (büyüğü 1 cm) hipermetabolik lenf nodları (ok)
Tanı: Still hastalığı

Odak saptanması halinde doku örnekleme önerilmektedir.

Nedeni Bilinmeyen Ateş Tanısında Nükleer Tıp Yöntemleri

Akciğer grafisi ve batin USG gibi anatomik görüntüleme yöntemleri NBA'da klinik ve laboratuvar inceleme ile birlikte ilk basamak değerlendirme yöntemleri arasındadır. Ancak bu yöntemler sınırlı bir alanı değerlendirmeye olanak sağlarlar ve kesitsel görüntüleme ile kıyaslandığında duyarlılıkları oldukça düşüktür. BT ve MRG ilk basamak yöntemlerle sonuç alınamayan durumlarda başvuru ikinci basamak kesitsel görüntüleme modalitelerindedir. Ancak NBA ile ortaya çıkan hastalıkların büyük kısmında erken dönemde henüz anatomik değişiklikler yerleşmediğinden, fonksiyonel görüntülemeye olanak sağlayan radyonüklid görüntüleme yöntemleri tanıya yönlendirici olmaktadır.

Radyonüklid görüntülemenin morfolojik görüntülemeye avantajları; hastalığın erken döneminde henüz morfolojik değişiklikler ortaya çıkmadan oluşan erken fokal patolojik değişikliklerin saptanmasına olanak sağlayabilmesidir.

Pek çok otoimmün hastalıkta sintigrafik görüntüleme, konvansiyonel yöntemlerle saptanamayan pozitif bulguları saptayabilir.

Diğer yöntemlerle biyolojik olarak inaktif olduğu düşünülen lezyonlardan, enflamatuvar/tümöre özgü "uptake" gösteren radyoaktif maddeler ile pozitif tutulum saptanarak aktivite değerlendirmesi yapılabilir.

Radyonüklid görüntüleme ile tüm vücut değerlendirilebildiğinden lezyon lokalizasyonunu, sayısını

ve hatta klinik olarak şüphelenilmeyen lezyonların bile saptanmasına olanak sağlayabilir.

F-18 FDG PET/BT özellikle onkoloji alanında üstünlüğü kanıtlanmış hibrid bir görüntüleme yöntemidir. Ancak onkolojik kullanımının yanı sıra son dönemde enfeksiyon/enflamasyon görüntülemeye de kullanımı yaygınlaşmıştır. Morfolojik görüntülemeye ilave olarak anatomik değerlendirmeye de olanak sağlaması önemli bir avantajdır.

F-18 Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografinin Nedeni Bilinmeyen Ateş Değerlendirmesindeki Yeri

F-18 FDG PET/BT, NBA değerlendirmesinde kullanılan en yeni tanısal tetkiktir. Aerobik glikoliz üzerinden yüksek glukoz tüketimi (Warburg etkisi) tümör hücrelerinin karakteristik özelliğidir (9,10). Ancak nötrofil ve monosit gibi enflamatuvar hücrelerin de yüksek oranda glukoz tükettiği bilinmektedir (11,12,13,14). Nonspesifik bir glukoz analogu olan FDG bu mekanizma üzerinden malign ve enflamatuvar hücreler tarafından tutulum gösterir. Enflamatuvar hücreler ve tümör hücreleri glukoz transporter (GLUT-1, GLUT-3 ve/veya GLUT-5) overekspresyonu ve glikolitik enzimlerin (heksokinaz) up-regulasyonu gibi ortak bir yolak üzerinden FDG "uptake" gösterirler. Bu da FDG'yi; en sık nedenleri enfeksiyon/enflamasyon ve maligniteler olan NBA'da avantajlı bir görüntüleme ajanı haline getirmektedir (Şekil 1). Ayrıca SPECT/BT de dahil konvansiyel görüntüleme yöntemlerine oranla PET sistemlerinin uzaysal rezolüsyonu çok daha yüksektir. Radyofarmasötik enjeksiyonu ile görüntüleme prosedürü arasında geçen sürenin kısalığı, vasküler FDG tutulumunun klinik tanısı

Tablo 1. Qiu ve ark.'nın derleme sonuçları (18)

Yazar/yıl	Hasta sayısı	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PÖD (%)	NÖD (%)
Bleeker-Rovers ve ark. (15)	35	93	90	87	95
Bleeker-Rovers ve ark. (6)	70	88	77	70	92
Sheng ve ark. (39)	48	89	33	80	50
Buyschaert ve ark. (40)	74	-	-	-	-
Balink ve ark. (41)	68	-	-	-	-
Keidar ve ark. (42)	48	100	81	81	100
Federici ve ark. (29)	14	-	-	-	-
Lorenzen ve ark. (43)	16	-	-	-	-
Ferda ve ark. (44)	48	97	75	-	-
Meller ve ark. (24)	18	81	86	92	75
Kjaer ve ark. (27)	19	50	46	30	67

PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri

güç olan vaskülit tanısında yönlendirici olması, kronik düşük düzeyli enfeksiyonlarda duyarlılığının yüksek olması ve santral iskelet sistemini değerlendirmede doğruluğunun yüksek olması gibi avantajları olmakla birlikte en büyük dezavantajı malignite/enfeksiyon-enflamasyon ayırımının yapılamamasıdır (15,16). Bazı organlarda da normal fizyolojik tutulum patolojik odakları maskeleyebilmektedir. Menenjit gibi serebral hastalıklarda serebral kortekste izlenen fizyolojik uptake, ayrıca miyokard dokusunda izlenen yoğun fizyolojik tutulum nedeni ile bu alanlardaki patolojik odaklar F-18 FDG ile dışlanamamaktadır. Benzer durum atılım yolu üriner sistem olduğundan böbrekler, toplayıcı sistem ve mesane için de geçerlidir (17).

Her ne kadar F-18 FDG PET/BT ile malignite/enfeksiyon-enflamasyon ayırımı yapılamasa da PET/BT'de izlenen tutulumlar son taniya ulaşmada uygulanacak ilave tanısal testlere kılavuzluk etmektedir. Ayrıca

sistemin BT ile entegre olması da anatomik rezolüsyonu artırarak tetkikin tanısal etkinliğini arttırmıştır. F-18 FDG PET/BT halen diğer konvansiyonel sintigrafik yöntemlere ve BT'ye oranla pahalı ve pek çok ülkede ulaşılması güç bir tetkik olsa da; hastalığın başlangıcında uygulanması durumunda tanıya erken varılması halinde hastanede kalış süresini ve rutin tanısal tetkiklerin yapılması/tekrarlanmasını azaltacağından aslında oldukça uygun maliyetli bir yöntemdir.

Bir tetkikin NBA'yı değerlendirmedeki etkinliği en iyi şekilde "Bu tetkik kullanılarak hangi oranlarda, hangi klinik tanıya ulaşılmış?" sorusunu sormaktan ve tetkikin duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri (PÖD), negatif öngörü değeri (NÖD) ve doğruluk değerlerini bilmekten geçmektedir (18).

Literatürdeki NBA ile ilgili derleme veya meta-analiz sonuçlarına bakacak olursak;

Tablo 2. Kouijzer ve ark.'nın F-18 florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi için derleme sonuçları (17)

Yazar/yıl	Çalışma tasarımı	Sonuç
Seshadri ve ark. (45)	Prospektif (n=23) / In-111 granülosit sintigrafisi ile karşılaştırmalı	FDG PET %52 oranında tanıya yardımcı; PÖD: %86 NÖD: %78 Duyarlılık: %86 Özgüllük: %78
Kubota ve ark. (46)	Retrospektif (n=81)	FDG PET %51 oranında tanıya yardımcı; duyarlılık: %81 Özgüllük: %75
Bleeker-Rovers ve ark. (6)	Prospektif, çok merkezli (n=70)	FDG PET %33 oranında tanıya yardımcı; PÖD: %70 NÖD: %92
Buysschaert ve ark. (40)	Prospektif, (n=74)	FDG PET %26 oranında tanıya yardımcı
Kjaer ve ark. (27)	Prospektif (n=19) / In-111 granülosit sintigrafisi ile karşılaştırmalı	FDG PET %16 oranında tanıya yardımcı; PÖD: %30 NÖD: %67 In-111 granülosit sintigrafisi tanıya %26 oranında yardımcı
Bleeker-Rovers ve ark. (15)	Retrospektif (n=35)	FDG PET %37 oranında tanıya yardımcı; PÖD: %87 NÖD: %95
Lorenzen ve ark. (43)	Retrospektif (n=16)	FDG PET %69 oranında tanıya yardımcı; PÖD: %92 NÖD: %100
Blockmans ve ark. (26)	Prospektif (n=58) / Ga-67 sintigrafisi ile karşılaştırmalı	FDG PET %41 oranında tanıya yardımcı ve Ga-67 sintigrafisine üstün
Meller ve ark. (28)	Prospektif (n=20) / Ga-67 sintigrafisi ile karşılaştırmalı	FDG PET %55 oranında tanıya yardımcı, PÖD: %92 NÖD: %75 ve Ga-67 sintigrafisine üstün

FDG PET: Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi, PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri

Besson ve ark.'nın 2000-Eylül 2015 tarihleri arasında 14 çalışmaya ve toplamda 712 hastaya ait verileri içeren meta-analizinde; NBA tanısıyla, immünsüprese/nazokomiyal durumların dışlandığı, son tanısı FDG PET-BT'ye dayandırılmayan, bir sürelik takip periyodu içeren, yetişkin popülasyonda yapılmış, istatistiksel değerlendirme için uygun ve yeterli veri bulunan 14 çalışma analiz edilmiştir (19). Yedi yüz on iki hastanın 446'sında FDG PET/BT'de anormal bulgular saptanmış (%43-84, ortalama %63,5) ve bu bulgulardan ortalama %48'i (%11-69) son tanıya yönlendiren sonuçlar vermiştir. Üç ile 29 aylık takip süresinin sonunda 446 hastanın 198'inde (%42) enfeksiyon, 153 hastada (%33) non-enfeksiyöz enflamatuvar hastalık, 80 hastada (%17) malignite ve 35 hastada (%8) diğer (miscellaneous) nedenler saptanmıştır. On dört çalışmadan 9'u retrospektif olarak planlanmıştır ve 7 tanesinde PET/BT kullanılmıştır (toplamda PET ve PET/BT miks grup). İstatistiksel analizler sonucunda PET bulguları normal ise son tanıya varma oranı %36; anormal ise %83 olarak bulunmuştur.

Dong ve ark.'nın meta-analizinde; 214 hastayı içeren FDG PET ile yapılan 5 çalışmadan elde edilen verilerde NBA'da FDG PET'in tanısız performansına ait toplam duyarlılık %83 [%95 güven aralığı (GA) 0,73-0,90], toplam özgüllük %58 (%95 GA 0,49-0,67) olarak bulunmuştur. Yine aynı meta-analizde 174 hastadan oluşan FDG PET/BT ile yapılmış 4 çalışmanın analizinde FDG PET'in tanısız performansına ait toplam duyarlılık %98 (%95 GA 0,936-0,998), toplam özgüllük %86 (%95 GA 0,750-0,934) ve eğri altında kalan (AUC): 0,947 olarak bulunmuştur (20).

Hao ve ark. yetişkin ve çocuklardan oluşan 595 hastalık seride NBA'da FDG-PET/BT'nin duyarlılığını araştırmışlar ve toplam duyarlılığını %85 (%95 GA %81-8, AUC: 0,88) olarak bulmuşlardır (21).

Pereira ve ark. NBA'da F-18 FDG PET/BT'nin tanısız performansını değerlendirmek amacıyla 2006-2012 yıllarında Zürih Üniversitesi Hastanesi'nde NBA tanısıyla PET/BT çekilen 76 yetişkin hastayı retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Bunlardan 56 hastada (%73,7) F-18 FDG PET/BT'de artmış tutulum saptanmıştır. F-18 FDG PET/BT ile 43 hastada şüphelenilen odak doğrulanmış (%56,6), 13 hastada ise (%17,1) şüphelenilen odak değişmiş ve alternatif bir tanıya yöneltmiştir (22). Yetmiş altı hastanın 20'sinde ise F-18 FDG PET/BT'de patolojik tutulum saptanmamıştır. Negatif sonuçlar PET/BT tetkiki öncesinde şüphelenilen bir odak saptanamayan hasta grubunda daha yüksek olarak bulunmuştur. F-18 FDG PET/BT sonrasında

hastaların %21'i enfeksiyon, %22'si malignite, %12'si non-enfeksiyöz enflamatuvar hastalık ve %5 oranında diğer nedenler şeklinde tanı alırken %39 hastada etioloji aydınlatılamamıştır. Bu sonuçlarla F-18 FDG PET/BT'nin tanısız başarısı %61, duyarlılığı %77 ve özgüllüğü %31 olarak bulunmuştur. Duyarlılık en yüksek olarak maligniteden şüphelenilen hasta grubunda (%100, %95 GA %79-100) ve enfeksiyon/non-enfeksiyöz enflamatuvar hastalık şüphesi olan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek olarak bulunmuştur. Ayrıca FDG PET/BT'nin tanısız performansı, temel karakteristiklerden ve ateş süresinden de bağımsız olarak saptanmıştır. Bu bulgular ışığında F-18 FDG PET/BT'nin NBA'nın tanı prosedüründe erken evrede kullanılması; böylece de özellikle malignite ve enfeksiyon şüphesi olan durumlarda hastalık süresinin ve sağlık giderlerinin azaltılabileceği yorumuna varılmıştır.

Manohar ve ark. da NBA'da F-18 FDG PET/BT'nin tanısız değerini araştırmışlardır (23). Bu amaçla NBA etiyojisi araştırılan 103 hastaya ait F-18 FDG PET/BT ve anatomik görüntüleme yöntemleri analiz edilmiş ve bu hastalarda serolojik yöntemler, kültür, biyopsi, cerrahi veya 6 aylık klinik takipler sonrası son tanıya ulaşılmıştır. Altmış üç hastada anormal FDG tutulumu saptanırken bunlardan 62'sinde son tanıya varılmıştır (%98,48).

NBA tanısında F-18 FDG PET/BT'nin tanısız işleme katkısı Meller ve ark.'nın derleme çalışmasında %25-69 oranında bulunmuştur (24). Literatüre bakıldığında bu oran %16-89 aralığında değişmektedir (25). Ancak bu çalışmaları karşılaştırmanın, hasta popülasyonlarının heterojenitesi, olası etkenlerin çokluğu, PET tekniklerindeki farklılıklar ve tanı alamamış hasta sayılarının farklı olması gibi çeşitli zorlukları olmakla birlikte yine de F-18 FDG PET/BT'nin konvansiyonel görüntüleme teknikleri ile karşılaştırıldığında duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu rölatif olarak daha yüksek bulunmaktadır (18). Qiu ve ark.'nın derleme değerlendirmesinde bulunan sonuçlar tablo halinde özetlenmiştir (Tablo 1) (18).

Kouijzer ve ark. da NBA'da F-18 FDG PET ve F-18 FDG PET/BT'nin etkinliğini değerlendiren derleme çalışmalarında şu verilere ulaşılmışlardır (Tablo 2, Tablo 3) (17).

Nedeni Bilinmeyen Ateş Tanısında Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi ile Diğer Radyonüklid Görüntüleme Tekniklerinin Karşılaştırılması

Literatürde F-18 FDG PET/BT ile diğer nükleer tıp yöntemlerini karşılaştıran çalışmalar da bulunmaktadır.

Meller ve ark.'nın NBA'lı 18 hastayı içeren prospektif çalışmasında; F-18 FDG PET/BT ile Ga-67 sitrat sintigrafisinin etkinliği karşılaştırılmış ve F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılığı %81, özgüllüğü %86, PÖD %92 ve NÖD %75; Ga-67 sitrat sintigrafisinin ise duyarlılığı %67, özgüllüğü %78, PÖD %75, NÖD %70 olarak bulunmuştur. Sonuçlara göre F-18 FDG PET/BT belirgin şekilde Ga-67 sitrat sintigrafisine üstünlük göstermektedir (24).

Benzer şekilde Blockmans ve ark.'nın 40 NBA hastasını içeren çalışmasında F-18 FDG PET/BT ile %23; Ga-67 sitrat sintigrafisi ile %33 oranında hastada normal bulgular raporlanmıştır (26). Buna göre F-18 FDG PET/BT'nin tanıya katkısı %35, Ga-67 sitrat sintigrafisinin %25 olarak bulunmuş olup ilaveten Ga-67 sitrat sintigrafisi ile saptanan tüm patolojik odaklar F-18 FDG PET/BT ile de saptanmıştır.

Ayrıca her iki görüntüleme ajanı kıyaslandığında Ga-67 sitrat sintigrafisinin uzun fiziksel yarı ömrü, yüksek gama radyasyonu yayması, hastaya yüksek oranda radyasyon dozu verilmesi ve enjeksiyondan sonra optimal görüntü alınabilmesi için 72 saat kadar uzun süre beklenmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır. F-18 FDG molekülü küçük yapısı ile rölatif olarak daha büyük Ga-67 transferrin kompleksine oranla daha tercih edilebilir kinetik özelliklere sahiptir. PET kamera sistemlerinin uzaysal rezolüsyonu da konvansiyonel gama kameralara oranla çok daha yüksektir. Bu da kronik düşük düzeyli enfeksiyonlarda daha yüksek duyarlılık ve özellikle aksiyel iskelette daha yüksek doğruluk oranları ile ilişkilidir.

Literatürde NBA tanısı için F-18 FDG PET/BT ile işaretli lökosit sintigrafisini karşılaştıran çalışmalar da bulunmaktadır.

Tablo 3. Kouijzer ve ark.'nın F-18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi için derleme sonuçları (17)

Yazar/yıl	Çalışma tasarımı	Sonuç
Kim ve ark. (47)	Retrospektif (n=48)	FDG PET %52 oranında tanıya yardımcı; Duyarlılık: %92 Özgüllük: %23
Crouzet ve ark. (48)	Retrospektif (n=79)	FDG PET %57 oranında tanıya yardımcı; Duyarlılık: %98 Özgüllük: %87
Pedersen ve ark. (49)	Retrospektif (n=22)	FDG PET %45 oranında tanıya yardımcı; PÖD: %83 NÖD: %50
Pelosi ve ark. (50)	Retrospektif (n=24)	FDG PET %46 oranında tanıya yardımcı
Sheng ve ark. (39)	Retrospektif (n=48)	FDG PET %67 oranında tanıya yardımcı; PÖD: %80 NÖD: %50 Duyarlılık: %89 Özgüllük: %33
Kei ve ark. (51)	Retrospektif (n=12)	FDG PET %42 oranında tanıya yardımcı
Ferda ve ark. (44)	Retrospektif (n=48)	FDG PET %54 oranında tanıya yardımcı; Duyarlılık: %97 Özgüllük: %75
Federici ve ark. (29)	Retrospektif (n=10)	FDG PET %50 oranında tanıya yardımcı
Balink ve ark. (41)	Retrospektif (n=68)	FDG PET %56 oranında tanıya yardımcı
Keidar ve ark. (42)	Retrospektif (n=48)	FDG PET %46 oranında tanıya yardımcı; PÖD: %81 NÖD: %100 Duyarlılık: %100 Özgüllük: %81

FDG PET: Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi, PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri

Kjaer ve ark. tamamı enfeksiyöz ve enflamatuvar olaylarla ilişkili 19 NBA hastasında F-18 FDG PET/BT ile In-111 işaretli lökosit sintigrafisinin etkinliğini karşılaştırmışlardır (27). F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılığı %50, özgüllüğü %46, PÖD %30 ve NÖD %67; In-111 işaretli lökosit sintigrafisinin ise duyarlılığı %71, doğruluğu %92, PÖD %85, NÖD %85 olarak bulunmuştur. Kjaer ve ark. sonuç olarak In-111 işaretli lökosit sintigrafisinin F-18 FDG PET/BT ile karşılaştırıldığında enfeksiyonları saptamada daha üstün bir modalite olduğunu belirtmiştir (27). Ancak çoğunluğu enfeksiyon ve enflamatuvar nedenlerden oluşan spesifik bir hasta grubunda yapılmış bu çalışmanın hasta grubu, NBA ile kendini gösteren normal popülasyonu yansıtmadığından sonuçlar yanıltıcı olabilmektedir.

İşaretli lökosit sintigrafisinin, potansiyel olarak enfekte olmuş kan ürünleri ile çalışılması, işaretleme özellikle In-111 ile yapıldığında radyasyon maruziyetinin yüksek olması, işaretlemenin instabil olması (Tc-99m) ve enjeksiyon ile tanı arasında geçen sürenin uzun olması gibi dezavantajları ve sınırlamaları bulunmaktadır (17).

Sonuç olarak ne Ga-67 sitrat sintigrafisi ne de işaretli lökosit sintigrafisi enfeksiyonu steril enflamasyondan ayırt edememektedir.

Nedeni Bilinmeyen Ateş ile Ortaya Çıkan Malign Hastalıklarda F-18 Florodeoksiglukoz-Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

Kronik lösemi, lenfoma, metastatik kanserler, renal hücreli karsinom, kolon karsinomu, hepatoma, miyelodisplastik sendrom, pankreatik karsinom, sarkomlar NBA tablosu ile ortaya çıkabilmektedirler.

Non-Hodgkin lenfoma NBA'nın en sık görülen malign nedenlerinden biridir ve kolaylıkla tanı konulabilir. Ancak tek bir organın intravasküler büyük B hücreli lenfoması veya multiple organ tutulumu ile karakterize intravasküler lenfomatozise bağlı NBA ile gözlenen durumlar son derece nadir olup tanı koymak oldukça zorlaşabilir. Literatürde NBA ile birlikte görülen malign durumlara ait çalışmalar bulunmaktadır (Tablo 4) (18).

Nedeni Bilinmeyen Ateş ile Ortaya Çıkan Benign Hastalıklarda F-18 Florodeoksiglukoz-Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

NBA tanısında özellikle de vaskülitleri saptamada F-18 FDG PET/BT'nin diğer görüntüleme yöntemlerine üstünlüğünü gösteren çalışmalar bulunmaktadır (28,29). Vaskülitlerin çoğunluğunu dev hücreli arterit ve Takayasu arteriti gibi büyük damar vaskülitleri oluşturmaktadır. Özellikle dev hücreli vaskülit (polimyaljia romatika eşlik eden/etmeyen) olmak üzere büyük damar vaskülitleri, geriatrik hastalarda %17 lere varan oranlarda NBA ile ortaya çıkabilmektedir (30,31). Dev hücreli arteritlerde, Takayasu arteritinde, Wegener granülamatozuna bağlı vaskülitlerde, polimyaljia romatikada ve enfeksiyöz vaskülitlerde FDG tutulumu raporlanmıştır (32). F-18 FDG PET/BT'nin vaskülitleri saptamadaki duyarlılığı %77-100, özgüllüğü %89-100 oranında değişmektedir (33). Ayrıca pek çok çalışmada F-18 FDG PET/BT'nin vaskülit tanısında BT ve MRG gibi konvansiyonel yöntemlere üstünlüğü gösterilmiştir. Sadece temporal arterit gibi durumlarda arka plan yoğun serebral aktivite nedeniyle

Tablo 4. Nedeni bilinmeyen ateş ile görülen malign durumlara ait pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi çalışmaları

Yazar (yıl)	Hasta sayısı	Cinsiyet	Yaş	PET veya PET/BT bulguları	Tanı
Yago ve ark. (52)	1	E	76	Renal korteks ve dalakta artmış F-18 FDG tutulumu	Böbreğin intravasküler büyük B hücreli lenfoması
Lannoo ve ark. (53)	1	K	-	Pelvik alanda anormal artmış F-18 FDG tutulumu	Uterin intravasküler büyük B hücreli lenfoması
Hoshino ve ark. (54)	1	-	-	Sternum, sağ/sol vertebra, humerus, femur ve özellikle iliumda artmış F-18 FDG tutulumu	Multiple organın intravasküler lenfomatozisi
Quarles van Ufford ve ark. (55)	1	K	71	Dalakta boyut artışına yol açan artmış F-18 FDG tutulumu	Splenik melanom metastazı
Castaigne ve ark. (56)	10	6 E, 4 K	24-28	9 hastada anormal artmış F-18 FDG tutulumu	HIV ilişkili NBA

PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi, FDG: Florodeoksiglukoz, NBA: Nedeni bilinmeyen ateş

duyarlılığı düşük olabilmektedir. Ayrıca semikantitatif olarak skorlanan FDG tutulumunun özellikle dev hücreli vaskülit olmak üzere vaskülitlerde hastalık aktivitesini gösterir belirteçler ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (34,35,36,37). F-18 FDG PET/BT hastalık yayılımını, tedavi yanıtını ve prognozu değerlendirmede de oldukça etkili bir yöntemdir (38).

Literatürde NBA ile ortaya çıkan durumlara ait birkaç örnek Tablo 5'te belirtilmiştir (18).

Sonuç

- F-18 FDG PET/BT'nin malignite dışı alanlarda kullanımı yaygınlaşmaktadır.
- NBA'lı hastalarda F-18 FDG PET/BT muhtemel enfeksiyon odağını saptayarak ileri tanısal yöntemlere kılavuzluk etmektedir.
- Malignite, enfeksiyon ve enflamasyon alanlarında Ga-67 sitrat sintigrafisi ve işaretli lökosit sintigrafisine oranla daha geniş bir hastalık grubunu hedeflemesi ve hastalığı daha erken saptayabilmesi nedeniyle F-18 FDG PET/BT görüntüleme daha avantajlıdır (18).
- Çok önemli bir diğer avantajı da bu modalitenin NÖD'ün oldukça yüksek olmasıdır. Negatif F-18 FDG PET/BT bulguları; morfolojik olarak saptanabilecek bir ateş odağının dolayısıyla lenfoma ya da vaskülit gibi

potansiyel ciddi ve tehlikeli patolojilerin dışlanmasına olanak sağlamaktadır.

- Metabolik ve morfolojik görüntüleme modaliteleri (PET/BT veya SPECT/BT) ile özgüllük arttırılabilmektedir.

Gelecek Beklentiler

F-18 FDG PET/BT, NBA değerlendirmesinde duyarlı bir tekniktir. Ancak yüksek maliyeti ve ulaşılabilirliğinin sınırlı olması nedeniyle NBA tanısında rutin olarak kullanılmamaktadır.

- NBA'da; yapılandırılmış bir protokol kullanılarak prospektif olarak planlanmış ve F-18 FDG PET/BT'nin erken dönemde tanısal yöntem olarak kullanıldığı daha geniş hasta serileri ile yapılan çok merkezli çalışmalar gerekmektedir.

- F-18 FDG PET/BT'nin etkinliğinin; enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz daha geniş hasta grubunu içeren serilerle retrospektif olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

- F-18 FDG ile işaretli lökosit ve F-18 FDG PET/BT ile yapılmış sınırlı çalışmaların sonuçları umut verici olup küçük hasta serilerinde özellikle yumuşak doku, kas/iskelet sistemi ve abdominal enfeksiyonlarda başarılı tanısal sonuçlar elde edilmiştir. F-18 FDG ile işaretli lökosit görüntülemenin; tanısı halen belirsiz olan NBA'lı hasta grubunda F-18 FDG PET/BT'ye avantajları olabilir, bu konuda ileri araştırmalar gerekmektedir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Tablo 5. Nedeni bilinmeyen ateş ile görülen benign durumlara ait pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi çalışmaları

Yazar (yıl)	Hasta sayısı	Cinsiyet	Yaş	PET veya PET/BT bulguları	Tanı
Belloli ve ark. (57), Turlakow ve ark. (58)	2	-	-	Çok sayıda büyük arter duvarında artmış F-18 FDG tutulumu	Dev hücreli arterit
Umekita ve ark. (59), Iwabu ve ark. (60) ve Skoura ve ark. (61)	3	3 K	-	Çok sayıda büyük arter duvarında artmış F-18 FDG tutulumu	Takayasu arteriti
Bleeker-Rovers ve ark. (15)	1	E	73	Pilefilebit tanısını destekler F-18 FDG PET bulguları	Portal venin septik tromboflebiti
Ruf ve ark. (62)	1	E	18 ay	İntestinal alanda artmış F-18 FDG tutulumu	Kardiyak cerrahi sonrası enfeksiyöz kolit
Nihashi ve ark. (63)	1	K	63	Dilate kolon segmentinde artmış F-18 FDG tutulumu	CMV enteriti
Choe ve ark. (64)	2	-	-	Multiple lenf nodu, dalak ve kemik iliğinde artmış F-18 FDG tutulumu	Yetişkin başlangıçlı Still hastalığı
Codreanu ve Zhuang (65)	1	K	20	Karaciğer sol lob lateral segmentte fokal artmış F-18 FDG tutulumu	İzole kolanjiolit
Hong (66)	3	-	-	Multiple lokalizasyonlarda ama özellikle femur ve tibia epifizinde simetrik artmış F-18 FDG tutulumu	Akut multifokal non-bakteriyel osteitis

FDG: Florodeoksiglukoz, PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi, CMV: Sitomegalovirüs

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Petersdorf RG, Beesson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961;40:1-30.
- Durak DT, Street AC. Fever of unknown origin--reexamined and refined. *Curr Clin Top Inf Dis* 1991;11:35-51.
- Petersdorf RG. Fever of unknown origin. An old friend revisited. *Arch Intern Med* 1992;152:21-22.
- Gaeta GB, Fusco FM, Nardiello S. Fever of unknown origin: a systematic review of the literature for 1995-2004. *Nucl Med Commun* 2006;27:205-211.
- Mourad o, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arnc Intern Med* 2003;163:545-551.
- Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH, Dofferhoff AS, et al. A prospective multi-centre study of the value of FDG-PET as part of structured diagnostic protocol in patients with fever of unknown origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:694-703.
- de Kleijn EM, Vandenbroucke JP, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). I A. Prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:392-400.
- de Kleijn EM, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO): report on 53 patients in a Dutch university hospital. *Neth J Med* 1995;47:54-60.
- Gillies RJ, Robey I, Gatenby RA. Causes and consequences of increased glucose metabolism of cancers. *J Nucl Med* 2008;49(Suppl 2):24-42.
- Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009;324:1029-1033.
- Mochizuki T, Tsukamoto E, Kuge Y, et al. FDG uptake and glucose transporter subtype expressions in experimental tumor and inflammation models. *J Nucl Med* 2001;42:1551-1555.
- Yamada S, Kubota K, Kubota R, Ido T, Tamahashi N. High accumulation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in turpentine-induced inflammatory tissue. *J Nucl Med* 1995;6:1301-1306.
- Gamelli RL, Liu H, He LK, Hofmann CA. Augmentations of glucose uptake and glucose transporter-1 in macrophages following thermal injury and sepsis in mice. *J Leukoc Biol* 1996;59:639-647.
- Fukuzumi M, Shinomiya H, Shimizu Y, Ohishi K, Utsumi S. Endotoxin-induced enhancement of glucose influx into murine peritoneal macrophages via GLUT1. *Infect Immun* 1996;64:108-112.
- Bleeker-Rovers CP, Boerman OC, Rennen HJ, Cosrtens FH, Oyen WJ. Radiolabeled compounds in diagnosis of infectious and inflammatory disease. *Curr Pharm Des* 2004;10:2935-2950.
- Blockmans D, Stroobants S, Maes A, Mortelmans L. Positron emission tomography in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatic: evidence for inflammation of the aortic arch. *Am J Med* 2000;108:246-249.
- Kouijzer IJ, Bleeker-Rovers CP, Oyen WJ. FDG-PET in fever of unknown origin. *Semin Nucl Med* 2013;43:333-339.
- Qiu L, Chen Y. The role of 18F-FDG PET or PET/CT in the detection of fever of unknown origin. *Eur J Radiol* 2012;81:3524-3529.
- Besson FL, Chaumet-Riffaud P, Playe M, et al. Contribution of (18)F-FDG PET in the diagnostic assessment of fever of unknown origin (FUO): a stratification-based meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1887-1895.
- Dong MJ, Zhao K, Liu ZF, et al. A meta-analysis of the value of fluorodeoxyglucose-PET/PET-CT in the evaluation of fever of unknown origin. *Eur J Radiol* 2011;80:834-844.
- Hao R, Yuan L, Kan Y, Li C, Yang J. Diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin: a meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2013;34:682-688.
- Pereira AM, Husmann L, Sah BR, Battegay E, Franzen D. Determinants of diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin. *Nucl Med Commun* 2016;37:57-65.
- Manohar K, Mittal BR, Jain S, et al. F-18 FDG-PET/CT in evaluation of patients with fever of unknown origin. *Jpn J Radiol* 2013;31:320-327.
- Meller J, Sahlmann CO, Scheel AK. 18F-FDG PET and PET/CT in fever of unknown origin. *J Nucl Med* 2007;48:35-45.
- Ergül N, Cermik TF. FDG-PET or PET/CT in Fever of Unknown Origin: The Diagnostic Role of Underlying Primary Disease. *Int J Mol Imaging* 2011;318051.
- Blockmans D, Knockaert D, Maes A, et al. Clinical value of [(18)F]fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for patients with fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 2001;32:191-196.
- Kjaer A, Lebech AM, Eigtved A, Højgaard L. Fever of unknown origin: prospective comparison of diagnostic value of 18F-FDG PET and 111In-granulocyte scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31:622-626.
- Meller J, Altenvoerde G, Munzel U, et al. Fever of unknown origin: prospective comparison of [18F]FDG imaging with a double-head coincidence camera and gallium-67 citrate SPET. *Eur J Nucl Med* 2000;27:1617-1625.
- Federici L, Blondet C, Imperiale A, et al. Value of (18) F-FDG-PET/CT in patients with fever of unknown origin and unexplained prolonged inflammatory syndrome: a single centre analysis experience. *Int J Clin Pract* 2010;64:55-60.
- Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Recurrent or episodic fever of unknown origin. Review of 45 cases and

- survey of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1993;72:184-196.
31. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J Intern Med* 2003;253:263-275.
 32. Bleeker-Rovers CP, Bredie SJ, van der Meer JW, Corstens FH, Oyen WJ. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in diagnosis and follow-up of patients with different types of vasculitis. *Neth J Med* 2003;61:323-329.
 33. Otsuka H, Morita N, Yamashita K, Nishitani H. FDG-PET/CT for diagnosis and follow-up of vasculitis. *J Med Invest* 2007;54:345-349.
 34. Meller J, Strutz F, Siefker U, et al. Early diagnosis and follow-up of aortitis with [(18)F]FDG PET and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:730-736.
 35. Scheel AK, Meller J, Vosshenrich R, et al. Diagnosis and follow up of aortitis in the elderly. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1507-1510.
 36. Walter MA, Melzer RA, Schindler C, et al. 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;32:674-681.
 37. Blockmans D, Coudyzer W, Vanderschueren S, et al. Relationship between fluorodeoxyglucose uptake in the large vessels and late aortic diameter in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1179-1184.
 38. Meller J, Sahlmann CO, Gürocak O, Liersch T, Meller B. FDG-PET in patients with fever of unknown origin: the importance of diagnosing large vessel vasculitis. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009;53:51-63.
 39. Sheng JF, Sheng ZK, Shen XM, et al. Diagnostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with fever of unknown origin. *Eur J Intern Med* 2011;22:112-116.
 40. Buyschaert I, Vanderschueren S, Blockmans D, Mortelmans L, Knockaert D. Contribution of (18)fluoro-deoxyglucose positron emission tomography to the work-up of patients with fever of unknown origin. *Eur J Intern Med* 2004;15:151-156.
 41. Balink H, Collins J, Bruyn GA, Gemmel F. F-18 FDG PET/CT in the diagnosis of fever of unknown origin. *Clin Nucl Med* 2009;34:862-868.
 42. Keidar Z, Gurman-Balbir A, Gaitini D, Israel O. Fever of unknown origin: the role of 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2008;49:1980-1985.
 43. Lorenzen J, Buchert R, Bohuslavizki KH. Value of FDG PET in patients with fever of unknown origin. *Nucl Med Commun* 2001;22:779-783.
 44. Ferda J, Ferdová E, Záhava J, Matejovic M, Kreuzberg B. 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.
 45. Seshadri N, Sonoda LI, Lever AM, Balan K. Superiority of 18F-FDG PET compared to 111In-labelled leucocyte scintigraphy in the evaluation of fever of unknown origin. *J Infect* 2012;65:71-79.
 46. Kubota K, Nakamoto Y, Tamaki N, et al. FDG-PET for the diagnosis of fever of unknown origin: a Japanese multi-center study. *Ann Nucl Med* 2011;25:355-364.
 47. Kim YJ, Kim SI, Hong KW, Kang MW. Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin. *Intern Med J* 2012;42:834-837.
 48. Crouzet J, Boudousq V, Lechiche C, et al. Place of (18)F-FDG-PET with computed tomography in the diagnostic algorithm of patients with fever of unknown origin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:1727-1733.
 49. Pedersen TI, Roed C, Knudsen LS, Loft A, Skinhoj P, Nielsen SD. Fever of unknown origin: a retrospective study of 52 cases with evaluation of the diagnostic utility of FDG-PET/CT. *Scand J Infect Dis* 2012;44:18-23.
 50. Pelosi E, Skanjeti A, Penna D, Arena V. Role of integrated PET/CT with [18F]-FDG in the management of patients with fever of unknown origin: a single-centre experience. *Radiol Med* 2011;116:809-820.
 51. Kei PL, Kok TY, Padhy AK, Ng DC, Goh AS. [18F] FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin: a local experience. *Nucl Med Commun* 2010;31:788-792.
 52. Yago K, Yanagita S, Aono M, Matsuo K, Shimada H. Usefulness of FDG-PET/CT for the diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma presenting with fever of unknown origin and renal dysfunction. *Rinsho Ketsueki* 2009;50:499-502.
 53. Lannoo L, Smets S, Steenkiste E, et al. Intravascular large B-cell lymphoma of the uterus presenting as fever of unknown origin (FUO) and revealed by FDG-PET. *Acta Clin Belg* 2007;62:187-190.
 54. Hoshino A, Kawada E, Ukita T, et al. Usefulness of FDG-PET to diagnose intravascular lymphomatosis presenting as fever of unknown origin. *Am J Hematol* 2004;76:236-239.
 55. Quarles van Ufford HM, Zoon PJ, van Waes PF, van Herk G, de Klerk JM. Solitary splenic metastasis in a patient with a malignant melanoma diagnosed with F-18-FDG PET scanning. *Clin Nucl Med* 2005;30:582-583.
 56. Castaigne C, Tondeur M, de Wit S, Hildebrand M, Clumeck N, Dusart M. Clinical value of FDG-PET/CT for the diagnosis of human immunodeficiency virus-associated fever of unknown origin: a retrospective study. *Nucl Med Commun* 2009;30:41-47.
 57. Belloli L, Rodari M, Massarotti M, Conciato L, Chiti A, Marasini B. A case of atypical giant cell arteritis diagnosed by positron emission tomography (PET). *Clin Rheumatol* 2008;27:799-801.
 58. Turlakow A, Yeung HW, Pui J, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of giant cell arteritis. *Arch Intern Med* 2001;161:1003-1007.

59. Umekita K, Takajo I, Miyauchi S, et al. [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography is a useful tool to diagnose the early stage of Takayasu's arteritis and to evaluate the activity of the disease. *Mod Rheumatol* 2006;16:243-247.
60. Iwabu M, Yamamoto Y, Dobashi H, Kameda T, Kittaka K, Nishiyama Y. F-18 FDG PET findings of Takayasu arteritis before and after immunosuppressive therapy. *Clin Nucl Med* 2008;33:872-873.
61. Skoura E, Giannopoulou C, Keramida G, Skilakaki M, Datsaris I. A case of fever of unknown origin: (18)F-FDG-PET/CT findings in Takayasu's arteritis. *Hell J Nucl Med* 2008;11:172-174.
62. Ruf J, Griebenow B, Stiller B, Sarioglu N, Lange PE, Amthauer H. Detection of infectious colitis by 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in a child receiving intensive care after cardiac surgery. *Pediatr Radiol* 2005;35:702-705.
63. Nihashi T, Ito K, Kato T, et al. An abnormal accumulation of fluorine-18-FDG PET in cytomegalovirus enteritis-a case report. *Ann Nucl Med* 2006;20:75-78.
64. Choe JY, Chung DS, Park SH, Kwon HH, Kim SK. Clinical significance of 18F-fluoro-dexoxyglucose positron emission tomography in patients with adult-onset Still's disease: report of two cases and review of literatures. *Rheumatol Int* 2010;30:1673-1676.
65. Codreanu I, Zhuang H. Isolated cholangiolitis revealed by 18F-FDG-PET/CT in a patient with fever of unknown origin. *Hell J Nucl Med* 2011;14:60-61.
66. Hong YH. Three cases of fever of unknown origin (FUO) with acute multifocal non-bacterial osteitis (NBO) as reactive osteomyelitis. *Rheumatol Int* 2013;33:253-257.