



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo original

Tomografia por emissão de pósitrons com 18F-fluordesoxiglicose e citocinas séricas e metaloproteinases da matriz na avaliação da atividade da doença na arterite de Takayasu



Anne E. D. Arraes^a, Alexandre W. S. de Souza^a, Henrique A. Mariz^a, Neusa P. Silva^a, Ivone C. G. Torres^b, Paula N. V. Pinto^b, Eduardo N. P. Lima^b e Emilia I. Sato^{a,*}

^a Disciplina de Reumatologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

^b Divisão de Radiologia, Hospital A.C. Camargo, São Paulo, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 7 de agosto de 2014

Aceito em 1 de março de 2015

On-line em 30 de julho de 2015

Palavras-chave:

Citocinas

Metaloproteinases da matriz

Tomografia computadorizada

Arterite de Takayasu

R E S U M O

Objetivo: Avaliar a captação de 18F-fluordesoxiglicose (FDG) na tomografia por emissão de pósitrons – tomografia computadorizada (PET-CT) – e os níveis séricos de diferentes citocinas e da metaloproteinases da matriz (MMP) em pacientes com arterite de Takayasu (AT) e associações com a atividade da doença.

Métodos: Foram mensurados os níveis séricos do fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina (IL)-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, MMP-3 e MMP-9 em 36 pacientes com AT e 36 controles. O valor padronizado de captação máximo (SUV_{max}) de 18F-FDG nas paredes arteriais foi determinado por exames de PET-CT. Os pacientes com AT foram classificados como doença ativa, doença inativa e possível doença ativa.

Resultados: Os níveis séricos de IL-6 e MMP-3 foram mais altos em pacientes com AT do que nos controles ($p < 0,001$). Os níveis séricos de IL-6 foram mais elevados em pacientes com doença ativa e em pacientes com possível doença ativa do que naqueles com doença inativa ($p < 0,0001$). Os pacientes com doença ativa apresentaram níveis séricos mais elevados de TNF- α do que os pacientes com doença inativa ($p = 0,049$), enquanto os indivíduos com possível doença ativa apresentaram maiores níveis séricos de IL-18 do que os pacientes com doença inativa ($p = 0,046$). Aqueles com doença ativa apresentaram maiores valores de SUV_{max} do que aqueles com doença inativa ($p = 0,042$). De acordo com a curva ROC, o SUV_{max} foi capaz de prever a doença ativa na AT e valores $\geq 1,3$ estavam associados à atividade da doença ($p = 0,039$). Os níveis séricos de TNF- α foram maiores em pacientes com SUV_{max} $\geq 1,3$ do que naqueles com valor $< 1,3$ ($p = 0,045$) e controles ($p = 0,012$). Os níveis séricos de IL-6 foram mais elevados em pacientes com SUV_{max} $\geq 1,3$ do que nos controles ($p < 0,001$). Não foram encontradas diferenças em relação a outros biomarcadores entre pacientes com AT e controles.

* Autor para correspondência.

E-mail: eisato@unifesp.br (E.I. Sato).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2015.03.009>

0482-5004/© 2015 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Conclusões: Níveis séricos elevados de IL-6 e TNF- α , bem como uma maior captação arterial de 18F-FDG, estão associados à AT ativa.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

¹⁸F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and serum cytokines and matrix metalloproteinases in the assessment of disease activity in Takayasu's arteritis

A B S T R A C T

Keywords:

Cytokines

Matrix metalloproteinases

Positron emission tomography

scan

Takayasu's arteritis

Objective: To evaluate ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) uptake on positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) and serum levels of different cytokines and matrix metalloproteinases (MMPs) in patients with Takayasu's arteritis (TA) and associations with disease activity.

Methods: Serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, MMP-3 and MMP-9 were measured in 36 TA patients and 36 controls. Maximum standard uptake value (SUV_{max}) of 18F-FDG in arterial walls was determined by PET-CT scans. TA patients were classified as active disease, inactive disease and possible active disease.

Results: Serum IL-6 and MMP-3 levels were higher in TA patients than in controls ($p < 0.001$). Serum IL-6 was higher in patients with active disease and in patients with possible active disease than in inactive disease ($p < 0.0001$). Patients with active disease had higher serum TNF α levels than patients with inactive disease ($p = 0.049$) while patients with possible active disease presented higher IL-18 levels than patients with inactive disease ($p = 0.046$). Patients with active disease had higher SUV_{max} values than those with inactive disease ($p = 0.042$). By ROC curve SUV_{max} was predictive of active disease in TA and values ≥ 1.3 were associated with disease activity ($p = 0.039$). Serum TNF- α levels were higher in patients with SUV_{max} ≥ 1.3 than < 1.3 ($p = 0.045$) and controls ($p = 0.012$). Serum IL-6 levels were higher in patients with SUV_{max} ≥ 1.3 than in controls ($p < 0.001$). No differences regarding other biomarkers were found between TA patients and controls.

Conclusions: Higher serum IL-6 and TNF α levels as well as higher arterial 18F-FDG uptake are associated with active TA.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A arterite de Takayasu (AT) é uma vasculite sistêmica primária de etiologia desconhecida que afeta grandes artérias, principalmente a aorta e seus principais ramos, e menos frequentemente artérias pulmonares e coronárias. A inflamação granulomatosa crônica ocorre em todas as camadas da parede do vaso e pode levar à estenose, oclusão, dilatação ou formação de aneurisma.^{1,2}

A imunidade celular desempenha um papel chave na patogênese da AT. Estudos imuno-histoquímicos das células que se infiltram a parede da aorta mostraram principalmente linfócitos T gama-delta, linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺, células natural killer e macrófagos.³ A presença de inflamação granulomatosa na camada elástica interna é o achado patológico mais característico da AT. O processo inflamatório começa nos vasa vasorum e acredita-se que seja provocado pela ativação das células dendríticas e interação com os linfócitos T e as células dendríticas no microambiente vascular da túnica adventícia das grandes artérias, o que leva à indução de uma resposta Th1.⁴

A detecção de inflamação vascular em pacientes com AT é um grande desafio na prática clínica, uma vez que até 60% dos pacientes assintomáticos desenvolveram novas lesões arteriais na avaliação arteriográfica sequencial e 44% dos pacientes considerados em remissão pela avaliação clínica mostraram evidências histopatológicas de inflamação ativa em amostras cirúrgicas.¹ Em decorrência da evidência de progressão da lesão vascular em pacientes com AT assintomáticos, é necessária avaliação adicional para guiar as decisões terapêuticas. No entanto, até o momento, não há parâmetro confiável para detectar a atividade subclínica da doença em pacientes com AT. Diferentes estudos avaliaram separadamente potenciais marcadores biológicos de inflamação e degradação tecidual, como as citocinas e as metaloproteinases (MMP), mas alguns resultados não foram reproduzidos.⁵⁻⁷ Diferentes técnicas de imagem têm sido usadas para avaliar a extensão do envolvimento arterial na AT. Entre elas, a tomografia por emissão de pósitrons com tomografia computadorizada (PET-CT) com 18F fluorodesoxiglicose (18F-FDG) pode detectar a presença de inflamação ativa da parede arterial. Alguns estudos com o uso de exames de PET-CT para avaliar a atividade da doença na AT têm

mostrado resultados promissores,⁸⁻¹⁰ enquanto outros encontraram resultados conflitantes.^{11,12}

Os objetivos do presente estudo foram avaliar a intensidade da captação de 18F-FDG na PET-CT em paredes arteriais e quantificar os níveis séricos de interleucina-2 (IL-2), IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, fator de necrose tumoral α (TNF- α), MMP-3 e MMP-9 em pacientes com AT e controles, bem como avaliar possíveis associações com a atividade da doença na AT.

Materiais e métodos

Pacientes e controles

Pacientes regularmente acompanhados no Ambulatório de Vasculite do Hospital Universitário da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) ou nos consultórios particulares de reumatologistas que trabalham na Unifesp foram consecutivamente convidados a participar deste estudo transversal. Eles foram submetidos a uma avaliação clínica, laboratorial e de imagem com intervalo inferior a 20 dias. Os critérios de inclusão foram cumprir aos critérios de classificação do American College of Rheumatology (ACR) para AT,¹³ ter acima de 18 anos e ausência de malignidade, infecção ativa e gravidez. Os grupos controles incluíram controles de laboratório (labcontroles) e controles de PET-CT (PET-controles). O primeiro grupo incluiu indivíduos de 36 ± 5 anos pareados por gênero, sem doença inflamatória ou infecciosa crônica; o último grupo era composto por seis indivíduos saudáveis submetidos a um exame de PET-CT, com o mesmo protocolo usado por pacientes com AT. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento informado aprovado pelos Comitês de Ética Institucionais da Unifesp e do Hospital AC Camargo.

Avaliação clínica e laboratorial

A avaliação clínica dos pacientes com AT foi feita por dois médicos com experiência no manejo da AT (AWSS e HAM), em consultas médicas de rotina. A atividade da doença foi definida se houvesse surgimento ou agravamento de pelo menos duas das seguintes características: (a) manifestações sistêmicas sem outra causa identificada; (b) surgimento de características de isquemia ou inflamação vascular, como claudicação de membros, pulsos arteriais assimétricos ou ausentes, sopro, dor vascular (carotidínia) ou pressão arterial assimétrica; (c) elevação nos reagentes de fase aguda, incluindo a velocidade de hemossedimentação (VHS) ou a proteína C-reativa (PCR); (d) desenvolvimento de novas lesões em territórios vasculares anteriormente não afetados na avaliação vascular por imagem sequencial.¹ Os pacientes com AT que apresentassem níveis anormais de reagentes de fase aguda (ou seja, VHS ≥ 40 mm/hora e/ou níveis séricos de PCR ≥ 10 mg/dL), sem sinais e sintomas de AT ativa ou novas lesões angiográficas, foram considerados um subgrupo distinto, denominado possível doença ativa.

Foram coletadas amostras de sangue de pacientes e labcontroles para mensuração de citocinas, MMP, VHS (Westergren) e PCR. As amostras séricas foram separadas e armazenadas a -70°C até a feitura dos testes. Foi usada a técnica de ensaio de imunoadsorção enzimática (Elisa) para quantificar a PCR

(Diagnostics Systems Laboratories, EUA), IL-18 (Kit Med & Biologic Lab CO, Japan), MMP-3 e MMP-9 (R&D Systems, EUA). Todos os testes foram feitos em duplicata. A medição da IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 e TNF- α foi feita com kits Luminex Millipex.

Avaliação por imagem

Foram feitos exames de PET-CT com um scanner Gemini PET-CT (Philips), depois de um jejum de pelo menos seis horas. A glicemia capilar foi verificada antes do exame e nenhum dos pacientes apresentou níveis acima de 200 mg/dL antes da administração do 18F-FDG. A aquisição das imagens foi feita 60 minutos após a infusão de 0,154 milicurie (mCi)/kg de 18F-FDG; os participantes foram examinados do crânio até a região proximal das coxas. Inicialmente foram obtidas imagens de tomografia computadorizada sem a infusão de contraste intravenoso, com os seguintes parâmetros: 120 kV, 120 mAs, 0,75 segundo por rotação, passo (pitch) de 1,5, espessura de corte de 5 mm e intervalo de reconstrução de 3 mm. Em seguida, foi feita PET durante dois minutos e 15 segundos a cada posição da mesa, em um total de 11 posições. Os indivíduos PET-controle tinham passado pelo mesmo protocolo e seus exames foram recuperados do arquivo. Todos os exames de PET-CT foram feitos no Hospital AC Camargo e as imagens foram avaliadas por um radiologista (PNVP) e por um especialista em medicina nuclear (ICGT) que não estavam cientes das avaliações clínicas e laboratoriais dos pacientes com AT.

Foi feita uma avaliação semiquantitativa da captação de 18F-FDG com o valor padronizado de captação (SUV, *standard uptake value*). O SUV foi calculado com a divisão da concentração tecidual máxima pela dose total injetada de 18F-FDG por peso corporal. A região de interesse (ROI) foi colocada manualmente sobre as paredes arteriais dos seguintes locais: artérias vertebrais, carótidas internas, subclávias e carótidas comuns, artéria pulmonar, tronco braquiocéfálico, arco da aorta, partes ascendente, descendente e abdominal da aorta, tronco celíaco, artérias mesentéricas superior e inferior e artérias renais e ilíacas. O maior valor de SUV encontrado em cada artéria foi registrado e somente o valor mais alto de toda a PET-CT (SUV_{max}) foi usado para análise estatística.

Análise estatística

Foi feita com o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 17.0 (Chicago, IL). Os dados categóricos foram apresentados como número total e percentual e os dados numéricos como mediana (intervalo) ou média (desvio padrão), conforme apropriado. O teste de Shapiro-Wilk foi usado para testar a normalidade das variáveis contínuas. As comparações das variáveis numéricas foram feitas com o teste U de Mann-Whitney ou com o teste t de Student para dois grupos e com o teste de Kruskal Wallis ou análise de variância para três ou mais grupos. O teste U de Mann-Whitney com correção de Bonferroni foi usado como um teste *post hoc*. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos, embora valores de p entre 0,10 e 0,05 tenham sido considerados uma tendência estatística.

Os valores de SUV_{max} para o diagnóstico de atividade da doença foram avaliados pela curva ROC (Receiver Operating Characteristic). O Índice de Youden foi usado para avaliar os

Tabela 1 – Dados demográficos e características da doença dos pacientes com AT avaliados neste estudo

Variáveis	Doença ativa (n = 14)	Doença inativa (n = 11)	Possível doença ativa (n = 11)	p
Idade, anos	35,0 (22,0-54,0)	32,0 (24,0-68,0)	32,0 (21,0-56,0)	0,818
Sexo feminino, n (%)	14 (100,0)	9 (81,8)	10 (90,9)	0,262
Tempo desde os primeiros sintomas de AT, meses	72,0 (24,0-216,0)	85,0 (23,0-372,0)	118,0 (9,0-207,0)	0,800
Tempo de diagnóstico, meses	45,5 (2,0-216,0)	66,0 (17,0-292,0)	58,0 (1,0-240,0)	0,628
VHS, mm/hora	20,00 (5,00-115,00)	11,00 (1,00-26,00)	26,00 (7,00-70,00)	0,059
PCR, mg/dL	18,17 (0,10-99,05)	1,53 (0,17-7,77)	78,13 (8,16-91,89)	< 0,0001

PCR, proteína C-reativa; VHS, velocidade de hemossedimentação.

Os dados são apresentados como a média e desvio padrão ou como a mediana e intervalo.

melhores valores de corte. Os resultados da curva ROC foram expressos em área sob a curva, intervalo de confiança de 95% (IC 95%), valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, precisão, sensibilidade e especificidade para os pontos de corte de SUV_{max}. As correlações entre variáveis numéricas foram feitas pelo teste de correlação de Spearman. A presença de doença ativa na AT determinada pelo ponto de corte do SUV_{max} foi comparada com a atividade da doença determinada pela avaliação clínica por meio do teste exato de Fisher. Foi considerada significância estatística em caso de $p < 0,05$.

Resultados

Pacientes e controles

Foram avaliados 36 pacientes com AT; 14 (38,9%) tinham doença ativa, enquanto 11 (30,6%) foram considerados como doença inativa e 11 (30,6%) tinham possível doença ativa. A [tabela 1](#) apresenta as características demográficas, tempo desde o início dos sintomas atribuíveis à AT, tempo de diagnóstico e reagentes de fase aguda nos subgrupos de pacientes com AT. Os pacientes com doença ativa apresentaram níveis de VHS e PCR mais elevados do que os pacientes com doença inativa. Os pacientes com AT com possível doença ativa apresentaram níveis séricos de PCR significativamente mais elevados do que os pacientes em remissão e uma tendência a ter maior VHS do que os pacientes em remissão ([tabela 1](#)). No momento da avaliação, 21 pacientes estavam em uso de agentes esteroides e imunossuppressores, três em uso de apenas esteroides, seis eram tratados apenas com um agente imunossupressor e seis não recebiam qualquer tratamento para a AT. A mediana da dose diária de prednisona era de 12,5 mg (5,62-27,50). Os seguintes agentes imunossuppressores foram usados pelos pacientes: metotrexato (50%), micofenolato de sódio (11,1%), azatioprina (8,3%) e ciclofosfamida (5,6%). Apenas um paciente usava etanercept.

O grupo labcontrole era composto por 29 mulheres e três homens, com mediana de idade de 31 (20-56) anos. Os indivíduos do grupo labcontrole não apresentavam qualquer condição médica nem estavam sob qualquer tratamento médico. O grupo PET-controle consistiu de seis indivíduos saudáveis (quatro mulheres, dois homens), com mediana de idade de 32,5 (28-45) anos.

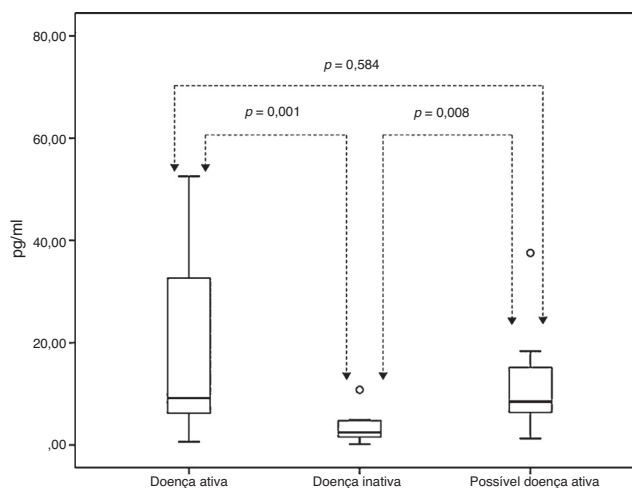


Figura 1 – Níveis séricos de IL-6 em pacientes com doença ativa, doença inativa e possível doença ativa. Os níveis séricos de IL-6 foram significativamente maiores em pacientes com doença ativa e em pacientes com possível doença ativa do que em pacientes com doença inativa. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes com AT com doença ativa e pacientes com possível doença ativa.

Citocinas e metaloproteínas

A [tabela 2](#) mostra os níveis séricos de citocinas e MMP em pacientes com AT e labcontroles. Os pacientes com AT apresentaram níveis séricos mais elevados de IL-6 e MMP-3 ($p < 0,001$ e $p < 0,001$) e uma tendência de maiores níveis de TNF- α ($p = 0,069$) do que os labcontroles. Não foram encontradas diferenças significativas em relação aos níveis séricos de IL-2, IL-8, IL-12, IL-18 e MMP-9 ao comparar os pacientes com AT e os labcontroles ([tabela 2](#)).

Os níveis séricos de citocinas e MMP em pacientes com AT com doença ativa, doença inativa e possível doença ativa são apresentados na [tabela 3](#). Os níveis séricos de IL-6 foram maiores em pacientes com doença ativa e em pacientes com possível doença ativa em comparação com aqueles com doença inativa ($p < 0,001$) ([fig. 1](#)). Apesar de ter sido encontrada apenas uma tendência de diferença nos níveis séricos de TNF- α e IL-18 entre os subgrupos de AT, quando esses

Tabela 2 – Níveis séricos de citocinas e metaloproteínas em pacientes com AT e controles

Marcadores	Pacientes com AT (n=36)	Labcontroles (n=36)	p
IL-2, pg/mL	0,36 (0,00-23,38)	0,25 (0,00-21,87)	0,710
IL-6, pg/mL	7,55 (0,17-76,22)	1,74 (0,17-16,21)	< 0,0001 ^a
IL-8, pg/mL	4,83 (1,88-17,92)	4,49 (2,02-22,02)	0,327
IL-12, pg/mL	0,00 (0,00-46,39)	0,00 (0,00-11,97)	0,908
IL-18, pg/mL	151,71 (0,00-463,26)	121,63 (0,00-745,22)	0,130
TNF- α , pg/mL	5,64 (1,91-15,28)	4,26 (1,41-12,89)	0,056
MMP-3, ng/mL	27,00 (6,00-102,70)	12,05 (4,30-75,50)	< 0,0001 ^a
MMP-9, ng/mL	495,55 (183,70-2.338,80)	452,15 (221,20-2.044,00)	0,457

IL, interleucina; MMP, metaloproteínase de matriz; TNF, fator de necrose tumoral.

Os dados contínuos são apresentados como a mediana e intervalo ou como a média e desvio padrão.

^a Valores estatisticamente significativos.

Tabela 3 – Níveis séricos de citocinas e metaloproteínas em pacientes com AT com doença ativa, doença inativa e possível doença ativa

Variáveis	Doença ativa (n=14)	Doença inativa (n=11)	Possível doença ativa (n=11)	p
TNF- α , pg/mL	5,93 (3,84-10,71)	4,16 (1,91-15,28)	6,76 (3,69-9,23)	0,079
IL-2, pg/mL	0,19 (0,00-1,57)	1,12 (0,00-12,04)	0,44 (0,00-23,38)	0,354
IL-6, pg/mL	9,15 (0,65-76,22)	2,48 (0,17-10,80)	8,48 (1,25-37,56)	0,003 ^a
IL-8, pg/mL	5,47 (2,83-17,92)	4,53 (1,88-10,56)	4,61 (2,74-8,82)	0,368
IL-12, pg/mL	0,00 (0,00-2,22)	0,00 (0,00-12,56)	0,00 (0,00-46,39)	0,587
IL-18, pg/mL	183,58 \pm 129,05	119,96 \pm 57,98	246,20 \pm 147,29	0,059
MMP-3, ng/mL	22,40 (6,00-94,90)	26,30 (9,30-102,70)	31,10 (7,10-84,90)	0,682
MMP-9, ng/mL	515,10 (208,40-2.338,80)	424,20 (183,70-1.422,50)	491,30 (274,40-1.160,40)	0,547

IL, interleucina; MMP, metaloproteínase de matriz; TNF, fator de necrose tumoral.

Os dados contínuos são apresentados como a mediana e intervalo ou como a média e desvio padrão.

^a Valores estatisticamente significativos.

subgrupos foram analisados separadamente os pacientes com AT com doença ativa tinham níveis séricos de TNF- α significativamente mais elevados do que os pacientes com doença inativa ($p = 0,049$), enquanto os pacientes com possível doença ativa apresentavam níveis séricos de IL-18 mais elevados do que os pacientes com doença inativa ($p = 0,046$).

Correlações entre os marcadores inflamatórios em pacientes com arterite de Takayasu

Os níveis de IL-6 se correlacionaram com a VHS ($\rho = 0,475$; $p = 0,005$) e com os níveis de PCR ($\rho = 0,673$; $p < 0,001$). Os níveis de PCR e os valores de VHS ($\rho = 0,585$; $p < 0,001$) também estão significativamente correlacionados. Os níveis de TNF- α se correlacionaram com os de IL-6 ($\rho = 0,365$; $p = 0,029$) e IL-8 ($\rho = 0,346$; $p = 0,039$), bem como com os níveis de PCR ($\rho = 0,370$; $p = 0,026$). Além disso, os níveis séricos de IL-2 e IL-12 estavam correlacionados ($\rho = 0,529$, $p = 0,001$). Não foram observadas correlações entre outras citocinas e MMP.

Tratamento clínico, citocinas, metaloproteínas e reagentes de fase aguda

Os níveis de MMP-3 estavam mais elevados em pacientes com AT que usavam corticosteróides do que naqueles que não usavam ($455 \pm 26,96$ ng/mL vs. $13,11 \pm 6,36$ ng/mL; $p < 0,001$). Foi observada uma correlação positiva entre os níveis de MMP-3 e

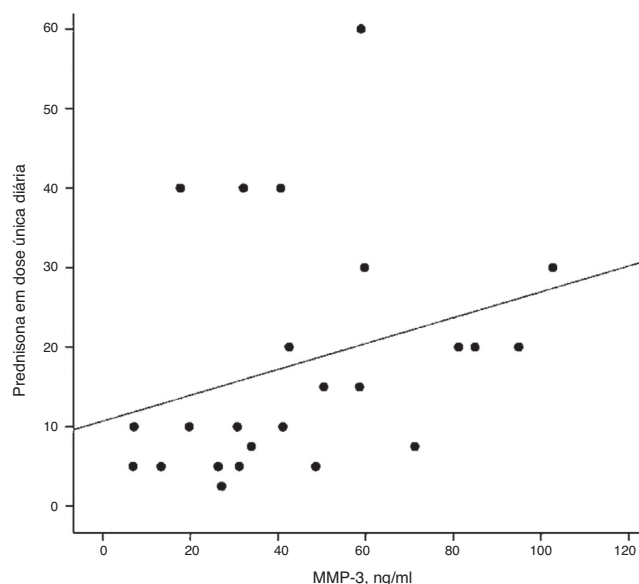


Figura 2 – Correlação entre os níveis séricos de MMP-3 e dose diária de prednisona. Foi encontrada uma correlação significativa entre os níveis séricos de MMP-3 e a prednisona em dose única diária ($\rho = 0,463$; $p = 0,023$).

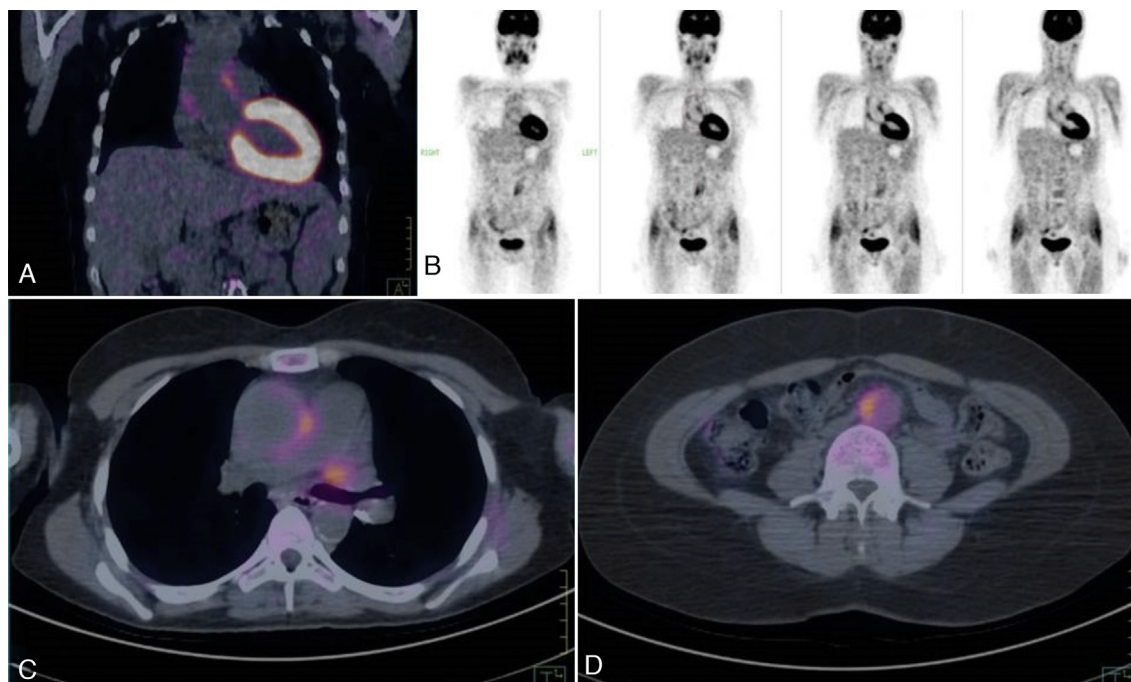


Figura 3 – Imagens representativas de PET-CT de um paciente com arterite de Takayasu e doença ativa. Imagens do exame de PET-CT de uma paciente do sexo feminino de 32 anos com doença clinicamente ativa: (A) Imagem de fusão na reconstrução coronal com captação de 18F-FDG na parte ascendente da aorta, (B) Imagens de PET scan no plano coronal com captação de 18F-FDG nas porções abdominal e ascendente da aorta; (C) Imagem de fusão em corte axial mostrando a captação de 18F-FDG na porção ascendente da aorta e artéria pulmonar direita, (D) Imagem de fusão em corte axial com a captação de 18F-FDG na porção abdominal da aorta.

a dose diária de prednisona ($p=0,463$; $p=0,023$) (fig. 2). Não foi encontrada associação entre o uso de corticosteróides, a dose diária de prednisona, o tratamento com imunossupressores e os níveis de MMP-9, citocinas ou reagentes de fase aguda (dados não mostrados).

Tomografia computadorizada e biomarcadores

A mediana dos valores de SUV_{max} foi maior nos pacientes com AT do que nos PET-controles [1,57 (0,87-34) vs. 0,99 (0,67-1,23); $p=0,001$] e em pacientes com doença ativa em comparação

Tabela 4 – Comparação de parâmetros de atividade da doença, citocinas e metaloproteinases da matriz em pacientes com AT de acordo com o valor de corte do SUV_{max} de 1,3

Variáveis	$SUV_{max} \geq 1,3$ (n = 23)	$SUV_{max} < 1,3$ (n = 13)	p
Doença ativa, n (%)	12 (52,2)	2 (15,4)	0,039 ^a
VHS, mm/h	19,00 (5,00-115,00)	14,00 (1,00-70,00)	0,139
PCR, mg/dL	24,56 (0,10-99,05)	5,23 (0,17-82,34)	0,096
TNF- α , pg/mL	6,76 (3,56-15,28)	4,37 (1,91-9,23)	0,015 ^a
IL-2, pg/mL	0,44 (0,00-23,38)	0,05 (0,00-8,50)	0,484
IL-6, pg/mL	8,48 (0,43-76,22)	4,46 (0,17-37,56)	0,036 ^a
IL-8, pg/mL	5,15 (1,88-17,92)	4,53 (2,16-10,56)	0,553
IL-12, pg/mL	0,00 (0,00-46,39)	0,00 (0,00-5,06)	0,130
IL-18, pg/mL	164,60 (0,00-424,01)	132,05 (60,95-463,26)	0,987
MMP-3, ng/mL	26,90 (6,00-94,90)	27,10 (7,10-102-70)	0,542
MMP-9, ng/mL	499,80 (183,70-2.338,80)	461,60 (283,20-1.442,40)	0,564

PCR, proteína C-reativa; VHS, velocidade de hemossedimentação; IL, interleucina; MMP, metaloproteinase de matriz; SUV, valor padronizado de captação; TNF, fator de necrose tumoral.

^a Valores estatisticamente significativos. Os dados contínuos são apresentados como a mediana e intervalo.

com aqueles em remissão [1,97 (1,19-34) vs. 1,19 (0,87-2,59); $p=0,015$]. No entanto, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em relação ao SUV_{max} entre pacientes com AT com doença ativa e aqueles com possível doença ativa [1,97 (1,19-34) vs. 1,58 (1-2,72); $p=0,324$] ou entre pacientes com possível doença ativa e aqueles com doença inativa [1,58 (1-2,72) vs. 1,19 (0,87-2,59); $p=0,212$]. Além disso, os pacientes com doença inativa apresentaram valores mais elevados de SUV_{max} do que os PET-controles [1,19 (0,87-2,59) vs. 0,99 (0,67-1,23); $p=0,49$]. A **figura 3** ilustra a PET-CT em um paciente com AT com doença ativa.

Os pacientes com AT sob terapia imunossupressora apresentaram menores valores medianos de SUV_{max} do que os pacientes sem esses agentes [1,41 (0,87-34) vs. 2,57 (0,96-3); $p=0,044$]. No entanto, não foram encontradas diferenças nos valores medianos de SUV_{max} em pacientes com e sem corticosteróides [1,48 (0,87-34) vs. 2,14 (0,96-3); $p=0,127$]. Também não foi encontrada correlação entre o SUV_{max} e a dose diária de prednisona ($\rho=0,233$; $p=0,274$). Além disso, não foram encontradas correlações entre os valores de SUV_{max} e níveis de VHS ($\rho=0,081$; $p=0,647$) ou PCR ($\rho=0,139$; $p=0,419$) e entre os valores de SUV_{max} e níveis de citocina ou qualquer MMP avaliada neste estudo (dados não mostrados).

A análise da curva ROC mostrou o valor de SUV_{max} como sendo um preditor de doença ativa na AT (área sob a curva [AUC]=0,703; IC 95%=0,534-0,832; $p=0,043$). Os melhores pontos de corte obtidos para os valores de SUV_{max} (com a respectiva sensibilidade e especificidade) foram de 1,23 (93% e 45%), 1,29 (86% e 50%) e 1,83 (57% e 73%). Mais pacientes com AT com doença ativa de acordo com os critérios do NIH tinham $SUV_{max} \geq 1,3$ nas paredes arteriais, quando comparados com aqueles com $SUV_{max} < 1,3$ ($p=0,039$) (**tabela 4**). Esse valor de corte proporcionou um valor preditivo positivo de 52%, um valor preditivo negativo de 78% e uma precisão de 63,8% para doença ativa na AT. Os pacientes com valores de $SUV_{max} \geq 1,3$ apresentaram maiores níveis de TNF- α ($p=0,015$) e IL-6 ($p=0,036$) em comparação com aqueles com valor de $SUV_{max} < 1,3$ e labcontroles (**figs. 4A e B**). Não foram encontradas diferenças significativas entre os níveis de IL-2, IL-8, IL-12, IL-18, MMP-3, MMP-9, VHS e PCR em relação ao valor de corte de SUV_{max} de 1,3 (**tabela 4**).

Discussão

Este é o primeiro estudo que avalia a maior parte dos biomarcadores de atividade inflamatória já descritos na literatura, incluindo e MMP, bem como a captação de 18F-FDG pelas grandes artérias na PET-CT em pacientes com AT. Os pacientes com AT apresentaram maiores valores de SUV_{max} para a captação de 18F-FDG nas grandes artérias nos exames de PET-CT e maiores níveis séricos de IL-6 e MMP-3 do que os controles. Além disso, o SUV_{max} de captação de 18F-FDG nas grandes artérias e os níveis séricos de IL-6 e TNF- α foram maiores nos pacientes com AT que apresentavam doença ativa quando comparados com aqueles considerados com doença inativa. Os pacientes com possível doença ativa (ou seja, apenas reagentes de fase aguda elevados, sem sinais nem sintomas de AT ativa) apresentaram maiores níveis séricos de IL-6 e IL-18 do que os pacientes com doença inativa. No entanto,

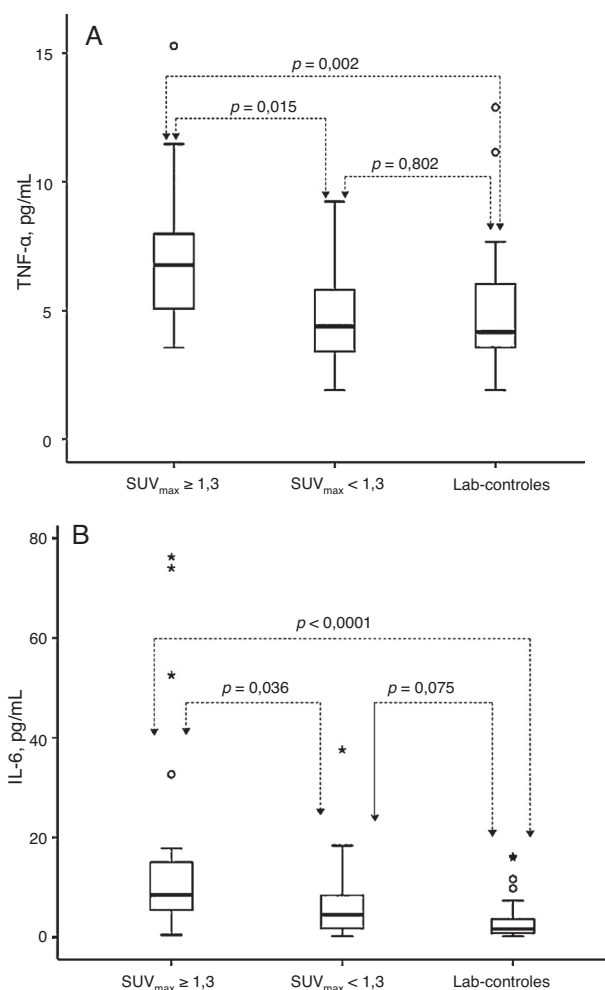


Figura 4 – Níveis séricos de TNF- α e IL-6 em pacientes com $SUV_{max} \geq 1,3$, pacientes com $SUV_{max} < 1,3$ e controles. Os níveis séricos de TNF- α (4A) e IL-6 (4B) foram significativamente maiores em pacientes com AT, que apresentavam $SUV_{max} \geq 1,3$ em comparação aos pacientes com $SUV_{max} < 1,3$ e labcontroles. Não foi encontrada diferença em relação aos níveis séricos de TNF- α e IL-6 entre pacientes com $SUV_{max} < 1,3$ e labcontroles.

não foram observadas diferenças significativas entre os valores de SUV_{max} em pacientes com possível doença ativa em comparação àqueles com doença ativa e àqueles com doença inativa.

Embora se tratando de uma doença rara, a AT muitas vezes causa morbidade elevada em decorrência da progressão das lesões vasculares e pela falta de parâmetros confiáveis para detectar a atividade da doença que possibilitem uma intervenção eficaz. Estudos que avaliaram marcadores substitutos e métodos de imagem para avaliar a atividade da doença em pacientes com AT têm fornecido resultados inconsistentes. As razões para isso incluem a falta de um padrão ouro para detectar a atividade da doença e a inclusão de um pequeno número de pacientes com AT nos diversos estudos.

Corroborando estudos anteriores,^{5,6} foi encontrada associação entre os níveis séricos de IL-6 com o status e a

atividade da doença na AT. Diferentemente dos resultados de Park et al., 2006,⁶ os níveis séricos de TNF- α foram maiores nos pacientes com doença ativa do que naqueles com doença em remissão, mas a diferença apresentou apenas uma tendência estatística ($p=0,056$). Os níveis séricos de outras citocinas não foram diferentes entre os pacientes com AT e controles e não foram úteis para diferenciar os pacientes com AT ativa e doença inativa. Embora um estudo prévio tenha encontrado uma associação entre a atividade da doença e os níveis séricos de IL-18 em pacientes com AT,⁶ não foi possível encontrar diferenças significativas nos níveis de IL-18 entre pacientes e controles ou entre pacientes com AT ativa e doença inativa. Na verdade, foram encontrados níveis séricos de IL-18 mais elevados em pacientes com AT com possível doença ativa em comparação com os controles. Isso pode indicar que esses pacientes apresentam uma inflamação subclínica. Semelhantemente ao estudo de Trypathy et al., não foram encontradas diferenças nos níveis séricos de IL-2 entre pacientes com AT e controles. No entanto, Trypathy et al. observaram uma menor porcentagem de linfócitos T CD3⁺ produtores de IL-2 em pacientes com doença ativa em comparação com aqueles com doença inativa e controles.¹⁴ O papel da IL-12 como um biomarcador da atividade da doença na AT ainda é controverso. Em um estudo, foram encontrados níveis séricos semelhantes de IL-12 entre pacientes e controles, enquanto em outro estudo os níveis plasmáticos de IL-12 foram mais altos em pacientes com doença ativa em comparação com aqueles com doença inativa e aos controles.^{6,15} No presente estudo, os níveis de IL-12 foram similares em pacientes e controles e não foi encontrada associação com a atividade da doença. Embora os níveis de IL-8 tenham sido maiores nos pacientes com AT do que nos controles e tenham sido associados com a atividade da doença em uma pesquisa,¹⁶ o presente estudo não encontrou diferenças em relação aos níveis de IL-8 entre pacientes e controles.

Em somente um estudo níveis mais elevados de MMP-3 e MMP-9 estiveram associados com a doença ativa em pacientes com AT, com uma subsequente diminuição após o controle da doença.⁷ No presente estudo, apenas os níveis de MMP-3 estavam mais elevados nos pacientes do que nos controles, mas não foi encontrada diferença em relação à atividade da doença. Os níveis de MMP-3 foram mais elevados entre os pacientes em uso de corticosteróides, com uma correlação positiva entre os níveis de MMP-3 e a dose diária de prednisona. A associação entre a dose diária de corticosteróides e os níveis de MMP-3 também foi relatada em pacientes com doenças reumáticas,¹⁷ incluindo um recente estudo feito com pacientes com AT.¹⁸ Sharif et al. encontraram um aumento de 53% nos níveis de pró-MMP-3 em pacientes com artrite reumatoide em uso de prednisona, mesmo entre aqueles que apresentavam uma redução em outros parâmetros de inflamação.¹⁹ No entanto, o mecanismo envolvido na elevação da MMP-3 associada ao uso de esteróides ainda é incerto.

Estudos iniciais com a PET-CT para avaliar a atividade da doença na AT mostraram resultados promissores.^{10,20} Mais recentemente, Karapolat et al. avaliaram a utilidade de exames de PET-CT na detecção da atividade da doença na AT com os critérios do NIH, o índice de extensão da doença na AT (DEI.TAK) e a avaliação global do médico como parâmetros clínicos. Eles observaram que os exames de PET-CT

tiveram sensibilidade de 100% e especificidade de 88,9%, com um valor preditivo positivo de 66% e valor preditivo negativo de 100% para detectar a doença ativa na AT.²¹ No entanto, outro estudo questionou a utilidade desse método, uma vez que não há valor de SUV definido como sendo normal para a parede do vaso.¹¹ Uma metanálise que incluiu seis estudos encontrou que a PET-CT tinha um valor moderado para determinar a atividade da doença na AT. A sensibilidade e a especificidade acumuladas foram de 70,1% (IC 95%: 58,6-80) e 77,2% (IC 95%: 64,2-87,3), respectivamente. Os autores consideraram que a PET-CT não era adequada para ser usada como um método único para avaliar a atividade da doença na AT, mas que ela pode ser válida quando somada à avaliação clínica. A heterogeneidade entre os estudos é uma limitação dessa metanálise.²²

Vários estudos têm considerado os valores de SUV úteis para o diagnóstico e prognóstico no câncer.²³⁻²⁵ No entanto, essa técnica de imagem ainda é motivo de debate, já que tem sido observada uma grande variabilidade nos valores de SUV entre as diferentes instituições, o que aumenta a necessidade de calibrar os equipamentos e padronizar os parâmetros de aquisição e processamento de dados, a fim de obter resultados comparáveis.²⁶ Os valores de SUV_{max} tornam-se mais confiáveis quando usados como parâmetros dentro de uma mesma instituição, sob as mesmas condições técnicas, especialmente na comparação de estudos de imagem sequenciais.

Neste estudo, foram feitos exames de PET-CT sob condições de jejum e a glicemia capilar foi verificada antes da administração de 18F-FDG, a fim de excluir a possibilidade de resultados falso-negativos decorrentes da hiperglicemia. Embora o 18F-FDG na AT possa ser captado principalmente pelas células inflamatórias das paredes dos vasos, a influência dos níveis séricos de glicose ainda não foi estabelecida nesse contexto.²⁷ Rabkin et al. descreveram resultados falsos negativos em pacientes com diferentes tipos de câncer quando a glicemia excedia 180 mg/dL, mas não em pacientes com doenças infecciosas ou inflamatórias.²⁸

Henes et al. estudaram o uso da PET-CT em pacientes com vasculite em vasos de grande porte, incluindo três pacientes com AT. Os autores encontraram valores de SUV_{max} entre 1,6 e 6,8 no interior das paredes arteriais. Neste estudo, os valores de SUV_{max} variaram de 2,5 a 5,8 em pacientes com AT com doença ativa. Entre os oito pacientes com tumores sólidos tratados cirurgicamente usados como controles, os valores de SUV_{max} variaram de 1,4 a 2,3.⁸

Outro estudo avaliou a PET-CT em 20 pacientes com vasculite de grandes vasos, incluindo três pacientes com AT. O valor de corte de SUV_{max} de 1,78 teve o melhor desempenho para o diagnóstico de uma vasculite de grande vaso, com sensibilidade e especificidade de, respectivamente, 65% e 80% por escala visual e 90% e 45% pela SUV_{max}. O grupo controle foi constituído por pacientes tratados por câncer de tireoide.¹²

Os valores de SUV_{max} dos estudos mencionados anteriormente foram ligeiramente maiores do que os encontrados neste estudo para pacientes com AT. As diferenças técnicas nos protocolos de feitura da PET-CT podem ser um obstáculo para comparar os resultados deste trabalho com os diferentes estudos. Além disso, este estudo incluiu apenas pacientes com AT, com média de 36 anos, enquanto nos estudos

mencionados previamente^{8,12} a maior parte dos pacientes tinha arterite de células gigantes, com média de idade mais elevada (62 anos). O grupo controle deste estudo foi composto por indivíduos saudáveis, em vez de pacientes com câncer. A influência da idade no aumento da captação de 18F-FDG foi demonstrada por um estudo retrospectivo²⁹ e pode ocorrer, em parte, em decorrência da aterosclerose. Na verdade, esse fato pode reduzir a especificidade da PET-CT em pacientes com AT, uma vez que a prevalência de aterosclerose é aumentada nesses pacientes.³⁰

Arnaud et al. encontraram uma baixa sensibilidade e especificidade dos exames de PET-CT em detectar a atividade da doença em pacientes com AT. Eles não encontraram qualquer associação com qualquer marcador inflamatório ou novas lesões nas angiografias por ressonância magnética sequenciais. Os autores usaram a escala visual e a avaliação quantitativa para avaliar a captação de 18F-FDG e encontraram uma forte correlação entre os dois métodos.¹¹ Em contraste, Lee et al. também avaliaram os exames de PET-CT em pacientes com AT com a escala visual e o SUV. Eles encontraram uma associação entre o 18F-FDG na parede do vaso e a atividade da doença em ambas as avaliações.³¹

Com o uso do SUV_{máximo} para medir a captação de 18F-FDG, foram encontrados valores maiores de SUV_{max} nos pacientes com AT com doença ativa em comparação com aqueles com doença inativa. Assim, neste estudo, a SUV_{max} pareceu ser preditiva da atividade da doença na AT. Os pacientes em uso de agentes imunossupressores tiveram menores valores arteriais de SUV_{max} em comparação com aqueles que não usavam esses medicamentos. Esse achado indica um efeito supressor na inflamação vascular provocado pelo uso desses agentes e adiciona mais um argumento a favor da utilidade dos exames de PET-CT na detecção de inflamação vascular na AT. Alinhado com esse achado, Lee et al. descreveram uma diminuição na captação de 18F-FDG durante o seguimento de oito pacientes depois de controlar a atividade da doença com tratamento imunossupressor.³¹

O presente estudo encontrou valores de SUV_{max} semelhantes aos encontrados por Kobayashi et al., apesar das diferenças técnicas dos protocolos de estudo. O valor de corte de 1,3 foi o mesmo em ambos os estudos e foi baseado no valor mais elevado de SUV_{max} encontrado no controles. No entanto, no presente estudo, a sensibilidade e a especificidade para detecção da atividade da doença foram de 86% e 50%, respectivamente, que são menores do que aqueles encontrados por Kobayashi et al. Essa diferença notável pode ser decorrente dos diferentes critérios usados para a avaliação clínica em ambos os estudos. Kobayashi et al. consideraram que havia remissão clínica somente quando os pacientes permaneciam por pelo menos dois anos sem corticosteróides.¹⁰

O presente estudo também analisou a associação entre um valor de corte de SUV_{max} e os níveis séricos de citocinas e MMP. Os pacientes com SUV_{max} \geq 1,3 tinham níveis mais altos de TNF- α e IL-6. Também foi encontrada associação entre um SUV_{max} \geq 1,3 e a atividade da doença. A análise de biomarcadores com o uso desse valor de corte de SUV_{max} destaca os resultados consistentes obtidos a partir da avaliação clínica da atividade da doença na AT. A correlação significativa entre os níveis séricos de IL-6 e outros marcadores inflamatórios indica a consistência desses achados.

As principais limitações deste estudo incluem o tamanho da amostra, o desenho transversal e a falta de um padrão-ouro para avaliar a atividade inflamatória na AT, uma vez que mesmo os amplamente usados critérios do NIH ainda não foram validados. Além disso, a fraqueza dos critérios do NIH é realçada pelo fato de que pacientes com AT com reagentes de fase aguda elevados que não atendem aos critérios do NIH para doença ativa na verdade apresentam níveis séricos de IL-6 e IL-18 mais elevados do que pacientes com AT considerados como tendo doença inativa. Esses pacientes devem ser acompanhados mais cuidadosamente, a fim de detectar precocemente a doença ativa clinicamente significativa. No entanto, a baixa quantidade de indivíduos nos subgrupos de pacientes inativos e pacientes com possível doença ativa pode ter prejudicado as comparações entre os grupos e as suposições, especialmente em relação aos níveis de IL-18, de modo que esses resultados devem ser vistos com cautela.

Os resultados deste estudo sugerem que a intensidade de captação do 18F-FDG pela parede arterial pode refletir a intensidade do processo inflamatório e que a PET-CT parece ser um método útil para detectar a atividade da doença na AT, especialmente para excluir a presença de doença ativa em casos duvidosos. Seria necessário um estudo prospectivo com um seguimento prolongado para observar alterações nos valores de SUV_{max} após o tratamento ou mesmo para detectar o desenvolvimento de novas lesões vasculares (por exemplo, estenose ou aneurisma arterial) em locais que apresentem alta captação de 18F-FDG. A IL-6 também parece ser um parâmetro promissor da atividade da doença na AT, o que também precisa ser avaliado em um estudo longitudinal. A importância da IL-6 reside no fato de que ela também pode ser um potencial alvo terapêutico na AT.³²

Financiamento

A pesquisa teve apoio financeiro da Fapesp (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo), processo número 2008/54787-3 para Sato EI.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Hospital AC Camargo.

REFERÊNCIAS

1. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, et al. Takayasu's arteritis. *Ann Intern Med.* 1994;120:919-29.
2. Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu's arteritis: a review. *J Clin Pathol.* 2002;55:481-6.
3. Seko Y, Minota S, Kawasaki A, Shinkai Y, Maeda K, Yagita H, et al. Perforin-secreting killer cell infiltration and expression of a 65-kD heat-shock protein in aortic tissue of patients with Takayasu's arteritis. *J Clin Invest.* 1994;93:750-8.

4. Arnaud L, Haroche J, Mathian A, Gorochov G, Amoura Z. Pathogenesis of Takayasu's arteritis: a 2011 update. *Autoimmun Rev.* 2011;11:61-7.
5. Noris M, Daina E, Gamba S, Bonazzola S, Remuzzi G. Interleukin-6 and RANTES in Takayasu's arteritis: a guide for therapeutic decisions? *Circulation.* 1999;100:55-60.
6. Park MC, Lee SW, Park YB, Lee SK. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:545-8.
7. Matsuyama A, Sakai N, Ishigami M, Hiraoka H, Kashine S, Hirata A, et al. Matrix metalloproteinases as novel disease markers in Takayasu's arteritis. *Circulation.* 2003;108:1469-73.
8. Henes JC, Müller M, Krieger J, Balletshofer B, Pfannenberger AC, Kanz L, et al. [18F] FDG-PET/CT as a new and sensitive imaging method for the diagnosis of large vessel vasculitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26 3 Suppl 49:S47-52.
9. Meller J, Grabbe E, Becker W, Vosschenrich R. Value of F-18 FDG hybrid camera PET and MRI in early takayasu aortitis. *Eur Radiol.* 2003;13:400-5.
10. Kobayashi Y, Ishii K, Oda K, Nariai T, Tanaka Y, Ishiwata K, et al. Aortic wall inflammation due to Takayasu's arteritis imaged with 18F-FDG PET coregistered with enhanced CT. *J Nucl Med.* 2005;46:917-22.
11. Arnaud L, Haroche J, Malek Z, Archambaud F, Gambotti L, Grimon G, et al. Is (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning a reliable way to assess disease activity in Takayasu's arteritis? *Arthritis Rheum.* 2009;60:1193-200.
12. 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;30:37-42.
13. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu's arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1129-34.
14. Tripathy NK, Gupta PC, Nityanand S. High TNF-alpha and low IL-2 producing T cells characterize active disease in Takayasu's arteritis. *Clin Immunol.* 2006;118:154-8.
15. Verma DK, Tripathy NK, Verma NS, Tiwari S. Interleukin 12 in Takayasu's arteritis: plasma concentrations and relationship with disease activity. *J Rheumatol.* 2005;32:2361-3.
16. Tripathy NK, Sinha N, Nityanand S. Interleukin-8 in Takayasu's arteritis: plasma levels and relationship with disease activity. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22 6 Suppl 36:S27-30.
17. Ribbens C, Martin y Porras M, Franchimont N, Kaiser MJ, Jaspard JM, Damas P, et al. Increased matrix metalloproteinase-3 serum levels in rheumatic diseases: relationship with synovitis and steroid treatment. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:161-6.
18. Ishihara T, Haraguchi G, Tezuka D, Kamiishi T, Inagaki H, Isobe M. Diagnosis and assessment of Takayasu's arteritis by multiple biomarkers. *Circ J.* 2013;77:477-83.
19. Sharif M, Salisbury C, Taylor DJ, Kirwan JR. Changes in biochemical markers of joint tissue metabolism in a randomized controlled trial of glucocorticoid in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1203-9.
20. Webb M, Chambers A, AL-Nahhas A, Mason JC, Maudlin L, Rahman L, et al. The role of 18F-FDG PET in characterising disease activity in Takayasu's arteritis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31:627-34.
21. Karapolat I, Kalfa M, Keser G, Yalçın M, Inal V, Kumanlioğlu K, et al. Comparison of F18-FDG PET/CT findings with current clinical disease status in patients with Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31 1 Suppl 75:S15-21.
22. Cheng Y, Lv N, Wang Z, Chen B, Dang A. 18-FDG-PET in assessing disease activity in Takayasu's arteritis: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31 1 Suppl 75:S22-7.
23. Okada M, Shimono T, Komeya Y, Ando R, Kagawa Y, Katsube T, et al. Adrenal masses: the value of additional fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) in differentiating between benign and malignant lesions. *Ann Nucl Med.* 2009;23:349-54.
24. Berghmans T, Dusart M, Paesmans M, Hossein-Foucher C, Buvat I, Castaigne C, et al., European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project. Primary tumor standardized uptake value (SUVmax) measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis (MA) by the European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol.* 2008;3:6-12.
25. Chun EJ, Lee HJ, Kang WJ, Kim KG, Goo JM, Park CM, et al. Differentiation between malignancy and inflammation in pulmonary ground-glass nodules: the feasibility of integrated (18)F-FDG PET/CT. *Lung Cancer.* 2009;65:180-6.
26. Westerterp M, Pruim J, Oyen W, Hoekstra O, Paans A, Visser E, et al. Quantification of FDG PET studies using standardised uptake values in multi-centre trials: effects of image reconstruction, resolution and ROI definition parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34:392-404.
27. Diederichs CG, Staib L, Glatting G, Beger HG, Reske SN. PET: FDG. elevated plasma glucose reduces both uptake and detection rate of pancreatic malignancies. *J Nucl Med.* 1998;39:1030-3.
28. Rabkin Z, Israel O, Keidar Z. Do hyperglycemia and diabetes affect the incidence of false-negative 18F-FDG PET/CT studies in patients evaluated for infection or inflammation and cancer? A comparative analysis. *J Nucl Med.* 2010;51:1015-20.
29. Yun M, Yeh D, Araujo LI, Jang S, Newberg A, Alavi A. F-18 FDG uptake in the large arteries: a new observation. *Clin Nucl Med.* 2001;26:314-9.
30. Seyahi E, Ugurlu S, Cumali R, Balci H, Seyahi N, Yurdakul S, et al. Atherosclerosis in Takayasu's arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1202-7.
31. Lee KH, Cho A, Choi YJ, Lee SW, Ha YJ, Jung SJ, et al. The role of (18) F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the assessment of disease activity in patients with takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:866-75.
32. Abisror N, Mekinian A, Lavigne C, Vandenhende MA, Soussan M, Fain O. Club Rhumatismes et Inflammation and SNFMI. Tocilizumab in refractory Takayasu's arteritis: a case series and updated literature review. *Autoimmun Rev.* 2013;12:1143-9.